

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epidemi meningkatnya perokok merupakan salah satu isu kesehatan global.¹ Merokok adalah penyebab kematian pada satu dari sepuluh orang dewasa di seluruh dunia. Angka kematian akibat merokok dilaporkan sebanyak 6.000.000 orang per tahunnya.² Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2015, Indonesia masuk dalam peringkat ketiga jumlah perokok terbanyak, yaitu sebanyak 60.270.600 penduduk.³ Badan Pusat Statistik (BPS) menyebutkan dalam Survei Kesehatan 2015 bahwa 5,24% anak dan remaja usia 10-19 tahun, serta 23,63% remaja usia 20-29 tahun merokok.⁴

Berdasarkan jenis kelamin, terdapat perbedaan yang signifikan penggunaan perokok pada rentang usia dewasa muda. Badan Pusat Statistik melaporkan bahwa tahun 2013 perokok pria jumlahnya jauh lebih banyak dibanding perokok wanita, dengan persentase 97,4%. Epidemio merokok ini masih berlanjut dengan peningkatan jumlah perokok di kalangan remaja rentang usia 15-19 tahun yang mencapai persentase 32,8 %.⁵

Menurut Barrahah, merokok dipengaruhi oleh pergaulan. Onset merokok pada umumnya dimulai pada usia 11-13 tahun yang terjadi karena dipicu oleh rasa ingin tahu, pengaruh teman sebaya, dan pengaruh lingkungan sosial melalui mekanisme *modelling* (meniru perilaku orang lain).^{6,7}

Asap rokok mengandung sedikitnya 3500 bahan kimia yang bersifat karsinogenik, mutagenik, radikal bebas, logam berat, dan bahkan bahan radioaktif.⁸ Molekul aktif seperti aldehid, hidrogen sianida, fenol, nitrosamin, hidrokarbon polisiklik aromatik, dan radikal hidrokuinon banyak terdapat di asap rokok. Kandungan oksidan yang banyak pada asap rokok meningkatkan jumlah stres oksidatif pada perokok.⁹ *Reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) dalam rokok yang bereaksi secara biomolekuler dalam tubuh diketahui juga dapat meningkatkan morbiditas penyakit yang sudah ada.¹⁰

Komponen-komponen rokok masuk ke darah dan mengekspos komponen darah seperti eritrosit, leukosit, trombosit, dan plasma darah.¹¹ Unsur partikel peroksida dan radikal bebas yang memiliki ukuran mikro dan nano dalam asap rokok akan membentur permukaan sel. Target utamanya adalah protein seperti kolagen dan elastin, serta lipid seperti asam lemak tak jenuh jamak yang banyak ditemukan pada permukaan eritrosit.¹²

Radikal bebas tersebut dapat secara langsung merusak membran sel (termasuk eritrosit) dengan terjadinya peroksidasi lipid dari membran asam lemak tak jenuh jamak. Peroksidasi lipid tersebut akan menyebabkan perubahan yang bersifat merusak pada permeabilitas dan fluiditas membran, perubahan sistem transpor ion, peningkatan rigiditas membran, peningkatan fragilitas osmotik, penurunan deformabilitas, dan menghambat beberapa proses metabolisme.¹³ Dengan adanya kerusakan membran eritrosit, toksin-toksin dalam rokok seperti benzena, karbon monoksida (CO), dan hidrogen peroksida dapat masuk ke dalam eritrosit.¹⁴

Radikal bebas yang berlebihan akan meningkatkan aktivitas lipid peroksidase (LPO) dan menurunkan status antioksidan eritrosit yang menyebabkan kerusakan pada membran eritrosit sehingga eritrosit akan lebih mudah lisis dan akibatnya akan terjadi penurunan jumlah eritrosit. Oleh karena itu, peningkatan radikal bebas secara tidak langsung dapat diketahui dari penurunan jumlah eritrosit dengan uji fragilitas osmotik.¹⁵

Ketahanan eritrosit untuk lisis dapat diukur dengan meningkatkan konsentrasi larutan NaCl atau yang dinamakan dengan uji fragilitas.¹⁶ Uji fragilitas osmotik adalah uji yang umum dilakukan untuk pemeriksaan hematologi mengenai penyakit dan kondisi yang berhubungan dengan abnormalitas membran eritrosit. Beberapa penyakit dan kondisi yang berkaitan dengan peningkatan fragilitas eritrosit yaitu sferositosis herediter, stres oksidatif, dan hipernatremia. Sedangkan penurunan fragilitas eritrosit dapat ditemui pada penyakit hepar kronik, anemia defisiensi besi, thalassemia, hiponatremia, dan anemia bulan sabit. Peningkatan ataupun penurunan fragilitas eritrosit yang berlebihan dapat bermanifestasi klinik ke gejala anemia (gejala tidak spesifik) yang dapat dijumpai seperti takikardia, berkurangnya toleransi aktivitas, mudah lelah, serta pucat pada kuku dan konjungtiva.¹⁷

Penelitian yang telah ada lebih banyak membandingkan efek dari merokok terhadap peroksidasi lipid atau mekanisme proteksi antioksidan pada eritrosit yang diinduksi asap rokok namun belum membandingkan pengaruh perbedaan intensitas merokok dan dampaknya terhadap fragilitas eritrosit sebagai *biomarker* oksidasi yang terjadi pada kegiatan merokok. Hal tersebut di atas menjadi dasar pemikiran

penulis sehingga penulis tertarik untuk meneliti lebih lanjut fragilitas eritrosit pada beberapa tingkat intensitas merokok secara lebih intensif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan fragilitas eritrosit pada sivitas Universitas Diponegoro yang perokok ringan, perokok sedang-berat, dan bukan perokok?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbedaan fragilitas eritrosit pada subjek bukan perokok, perokok ringan, dan perokok sedang-berat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan fragilitas eritrosit pada perokok ringan, perokok sedang-berat, dan bukan perokok.
2. Menganalisis dan membuktikan adanya perbedaan fragilitas eritrosit pada perokok ringan, perokok sedang-berat, dan bukan perokok.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan keilmuan di bidang kedokteran, terutama pada bidang biokimia.

2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang gambaran fragilitas eritrosit pada subjek bukan perokok, perokok ringan, dan perokok sedang-berat.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi analisis perbedaan fragilitas eritrosit pada perokok ringan, perokok sedang-berat, dan bukan perokok.

1.4.2 Manfaat untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran pada masyarakat mengenai salah satu efek bahaya merokok pada tingkat seluler yaitu adanya peningkatan fragilitas eritrosit.

1.4.3 Manfaat untuk Bidang Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan sumber informasi untuk penelitian yang lebih lanjut.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang orisinal. Berikut adalah beberapa penelitian yang pernah dipublikasikan, yang isinya berkaitan dengan penelitian perbedaan fragilitas eritrosit pada subjek bukan perokok, perokok ringan, dan perokok sedang-berat.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No.	Peneliti dan Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Li R, dkk. <i>Erythrocyte osmotic fragility increases with serum advanced glycated end products in cigarette smokers.</i> 2014. <i>Clinical Hemorheology and Microcirculation</i> 57. p85–92 ¹⁸	Penelitian ini merupakan penelitian dengan pendekatan belah lintang yang menguji hubungan antara <i>advanced glycated end products</i> (AGEs) dengan fragilitas eritrosit, malondialdehida (MDA), dan <i>advanced oxidation protein products</i> (AOPP) pada perokok dewasa. Terdapat 2 kelompok subjek yaitu 48 orang perokok dan 50 orang bukan perokok.	<ul style="list-style-type: none"> • Terdapat peningkatan signifikan fragilitas eritrosit (H50, konsentrasi NaCl pada 50% hemolisis) pada subjek perokok dibandingkan dengan subjek bukan perokok. • Tidak ada perbedaan signifikan pada perokok dan bukan perokok dengan jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, dan kadar glukosa yang berbeda ($p > 0,05$) • Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar AGEs serum, AOPP, MDA, dan fragilitas eritrosit.
2.	Asgary S, dkk. 2005. <i>Effect of cigarette smoke, nicotine, and cotinine on red blood cell hemolysis and their -SH capacity.</i> <i>Exp Clin Cardiol</i> ; 10(2):116-119 ⁹	Penelitian ini menguji hemolisis eritrosit dan kapasitas -SH (<i>sulphydryl</i>) terhadap paparan asap rokok, nikotin, dan kotinin dengan pendekatan belah lintang dan sekaligus <i>static group comparison</i> . Sampel darah didapat dari 25 orang perokok (rokok yang dikonsumsi >20 batang/hari, minimal 2 tahun) dan 25 orang bukan perokok. Sampel darah dari bukan perokok kemudian diuji dengan reagen nikotin, kotinin, dan <i>2-2'-azo-bis-(2-amidinopropane) dyhydrochloride</i> (AAPH).	<ul style="list-style-type: none"> • Hemolisis eritrosit pada subjek perokok 21,6% lebih tinggi dibandingkan bukan perokok ($P < 0,05$). • Terdapat peningkatan hemolisis pada efek langsung asap rokok (dengan reagen AAPH). • Nikotin dan kotinin juga meningkatkan hemolisis sel darah merah dan pada konsentrasi yang tinggi menurunkan grup -SH pada eritrosit.

-
- | | | |
|---|--|--|
| <p>3. Padmavathi P, dkk. 2010. <i>Chronic cigarette smoking alters erythrocyte membrane lipid composition and properties in male human volunteers</i>. Nitric Oxide 23 : p181-186 ¹²</p> | <p>Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang yang menguji perubahan komposisi membran lipida, fluiditas, dan nitrogen monoksida (NO) terhadap eritrosit pada perokok. Variabel terikatnya yaitu kadar nitrit/nitrat, fragilitas osmotik eritrosit, protein membran eritrosit karbonil, grup <i>sulphydryl</i> (-SH), aktivitas Na^+/K^+-ATPase, <i>anisotropic</i> (γ) <i>value</i>, kolestrol, fosfolipid, dan nilai rasio C/P (<i>carbon phosphorus ratio</i>). Subjek penelitiannya yaitu 30 orang laki-laki perokok dengan kriteria merokok lebih dari 7 tahun dan 12 ± 2 batang per hari, serta 30 orang bukan perokok.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pada perokok didapatkan peningkatan fragilitas eritrosit, peroksidasi membran lipida, protein karbonil, nilai rasio C/P, dan <i>anisotropic</i> (γ) <i>value</i>, serta didapatkan penurunan aktivitas Na^+/K^+-ATPase dan grup <i>sulphydryl</i> dibandingkan dengan subjek bukan perokok. • Kadar nitrit/nitrat pada eritrosit yang lisis lebih tinggi dibandingkan dengan plasma darah baik pada subjek perokok maupun bukan perokok. |
| <p>4. Wulandari W, dkk. 2013. <i>Pengaruh dosis paparan asap rokok terhadap jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin</i> [Tesis] FKM Universitas Muhammadiyah Semarang. p26-37. ¹⁹</p> | <p>Penelitian ini menguji pengaruh berbagai dosis paparan asap rokok terhadap jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin dengan pendekatan <i>after only with control design</i>. Sampel darah didapat dari tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi satu kelompok tanpa perlakuan dan tiga kelompok diberi paparan asap rokok dengan dosis bertingkat masing-masing 1 batang/hari, 2 batang/hari, dan 4 batang/hari. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel, dianalisis dengan Anova One Way dan Post hoc dengan <i>least significant difference</i> (LSD).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Terdapat penurunan jumlah eritrosit karena hemolisis dan kadar hemoglobin pada kelompok yang diberi perlakuan paparan asap rokok secara signifikan. |
| <p>5. Yuvraj V, dkk. 2012. <i>Effects of cigarette smoking on morphology and aggregation of erythrocytes</i>. Clinical Hemorheology and Microcirculation 51: p169-175 ²⁰</p> | <p>Penelitian ini merupakan penelitian yang menguji deformabilitas dan agregasi eritrosit terhadap asap rokok dengan pendekatan <i>case control</i>. Subjek penelitiannya yaitu 25 orang bukan perokok dan 25 perokok yang sudah merokok lebih dari 10 tahun dan merokok lebih dari 10 batang per hari.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Didapatkan perubahan bentuk morfologi eritrosit yang lebih banyak pada perokok secara signifikan dibanding subjek bukan perokok. • Rasio bentuk eritrosit yang mengalami krenasi terhadap bentuk normal bertambah segera setelah subjek merokok dan kembali mendekati rasio awal |
-

(sebelum merokok) setelah 90 menit dari paparan merokok karena adanya aktivitas metabolik dari eritrosit.

- Area agregasi eritrosit menurun pada subjek perokok dibandingkan dengan yang bukan perokok.
-

Persamaan penelitian ini dengan penelitian Li, Asgary, dan Padmavathi terletak pada salah satu pengujiannya yaitu fragilitas eritrosit sebagai *biomarker* kerusakan oksidatif akibat merokok. Perbedaannya yaitu penelitian Li adalah subjek perokok 20 batang per hari pada usia dewasa tua (45 ± 5 tahun) dan bukan perokok (42 ± 6 tahun).

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Asgary adalah usia subjek, lokasi, variabel bebas, variabel terikat, klasifikasi subjek, dan spesimen yang digunakan. Penelitian Asgary membedakan subjek menjadi 2 kelompok yaitu bukan perokok dan perokok. Selain itu spesimen yang digunakan adalah suspensi globuler dari darah yang ditambah *phosphate buffered saline* dan AAPH. Variabel bebas yang berbeda pada penelitian Asgary yaitu spesimen darah yang mengandung zat nikotin dan kotinin. Sedangkan variabel terikatnya hemolisis eritrosit dan kapasitas grup -SH.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Padmavathi terletak pada usia subjek dan klasifikasi subjek yang dibahas. Subjek yang digunakan pada penelitian Padmavathi adalah subjek perokok kronik pada usia dewasa (35 ± 8 tahun) yang mengonsumsi 12 ± 2 batang per hari selama 7 – 10 tahun dan bukan perokok.

Penelitian yang dilakukan oleh Wulandari berbeda dengan penelitian ini karena subjek penelitian dan klasifikasi yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi satu kelompok tanpa perlakuan dan tiga kelompok diberi paparan asap rokok dengan dosis bertingkat masing-masing 1 batang/hari, 2 batang/hari, dan 4 batang/hari. Metode yang digunakan pada penelitian Wulandari yaitu *after only with control design*.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Yuvraj terletak pada usia subjek, klasifikasi subjek, dan variabel terikat yang dibahas. Subjek yang digunakan pada penelitian Yuvraj adalah 25 subjek perokok kronik yang merokok lebih dari 10 batang per hari selama lebih dari 10 tahun pada usia antara 30 – 45 tahun dan 25 subjek bukan perokok. Adapun variabel terikat yang diteliti yaitu perubahan morfologi eritrosit setelah dipapar dengan merokok dan beberapa jam setelahnya.