

PENGARUH PEROKOK TERHADAP ADANYA C – REAKTIVE PROTEIN (CRP)

¹F. Pramonodjati, ²Anggraeni Sih Prabandari, ³Francisko Angelo Eko Sudjono

¹Program Studi D-IV Teknologi Laboratorium Medis,

²Program Sarjana Terapan Politeknik Santo Paulus Surakarta

pramonopoliteknik@gmail.com, anggraenisihp@gmail.com, angelofrancisko2@gmail.com

ABSTRAK

Rokok adalah hasil olahan tembakau dari tanaman Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica, dan spesies lainnya yang dibungkus termasuk cerutu atau bentuk lainnya. Kandungan racun utama dalam rokok adalah nikotin, tar dan karbon monoksida yang menyebabkan berbagai masalah kesehatan pada manusia, salah satunya Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Setiap kerusakan jaringan atau terjadinya peradangan pada organ tubuh akan direspon tubuh dengan mengeluarkan protein khusus, yaitu C-Reactive Protein (CRP). Kadar normal CRP dalam darah adalah <0,1 mg/dL atau <1 mg/L. Kandungan racun pada rokok dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan tubuh sehingga diasumsikan terjadi peningkatan kadar CRP pada perokok aktif yang telah merokok dalam jangka waktu lama serta jumlah batang rokok yang dihisap setiap hari. Penelitian ini bertujuan untuk melihat peningkatan kadar CRP dalam darah perokok aktif yang dihubungkan dengan lama merokok dan jumlah konsumsi rokok setiap hari. Jenis penelitian bersifat analitik Observational dengan pendekatan studi Cross sectional. Sebanyak 40 perokok aktif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil darahnya, kemudian dilakukan pemeriksaan CRP dengan metode Aglutinasi Latex. Hasil analisis data secara deskriptif jumlah konsumsi rokok per hari diperoleh rata-rata 10,70 batang per hari (minimal 6 batang dan maksimal 16 batang), sedangkan rerata lama merokok 8,67 tahun (minimal 5 tahun dan maksimal 23 tahun). Hasil pengukuran kadar CRP pada darah tidak berhubungan dengan lama merokok ($r = 0,057$) dan jumlah konsumsi rokok ($r = 0,729$).

Kata Kunci : perokok aktif, jumlah batang rokok, lama merokok dan C-reactive protein (CRP).

ABSTRACT

Cigarettes are packaged tobacco products including cigars or other forms of Nicotiana tabacum, Nicotiana rustica or their synthesis. Three main toxic agents in cigarette are Nicotine, Tar and Carbon monoxide. Their toxin activities can damage cell, tissue. Lugs and cardiovascular system are the main organ affected due to inflammatory reaction caused by its toxin. Specific proteins was produced in the liver responded tissue damage and inflammation, one of them is C-Reactive Protein (CRP). We conducted research to measure CRP level in blood serum of active smokers and whether its correlation to long term smoking and number of cigarettes consumed. Fourty (40) men apparently health, have been smoking for more 6 years, have no symptom of cardiovascular disease and other chonic disease was participated in this reseach. CRP was analyzed by Quantitative Latex Agglutination Method.

Descriptive data analysis shows average number of cigarettes consumed every day is 10,70 and duration of smoking is 8,67 years. Statistic analysis obtained no correlation of long term smoking and number of cigarettes consumed to CRP level ($r = 0.057$ and $r = 0.729$ respectively).

Keywords: CRP, smoking, number of cigarettes, duration of smoking.

PENDAHULUAN

Merokok merupakan kegiatan membakar tembakau yang kemudian dihisap isinya, baik menggunakan rokok maupun pipa (Saleh, 2011). Seorang individu dapat dikatakan sebagai perokok aktif jika orang tersebut merokok secara aktif dan perokok pasif jika hanya menghisap asap rokok tanpa melakukan aktivitas merokok.

Data World Health Organization (WHO) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi perokok aktif usia >15 tahun di dunia mencapai 20,2% jiwa (WHO, 2018). Data Riskesdas 2018 menunjukkan jumlah perokok usia > 15 tahun di Indonesia sebanyak 33,8 %. Dari jumlah tersebut

62,9 % merupakan perokok laki-laki dan 4,8% perokok perempuan (DepKes, 2019).

Rokok mengandung racun, zat adiktif dan bahan lain yang berbahaya bagi kesehatan, baik secara langsung maupun tidak langsung. Berbagai penyakit timbul akibat merokok, antara lain bronkitis kronis, emfisema, kanker paru, laring, mulut, faring, esofagus, kandung kemih, dan penyempitan pembuluh darah yang disebabkan oleh kandungan racun dalam rokok (Alit *et al.*, 2009).

Menurut Sitepoe (2000), kandungan utama rokok adalah nikotin, tar dan gas karbonmonoksida. Nikotin dapat meningkatkan

adrenalin, mengakibatkan frekuensi dan kontraksi jantung sehingga meningkatkan tekanan darah. Tar merupakan substansi hidrokarbon yang bersifat lengket, mengandung bahan karsinogen dan menempel pada paru-paru. Gas karbonmonoksida (CO) dapat mengganggu fungsi sel darah merah dalam mengikat oksigen, merusak lapisan dalam pembuluh darah dan meninggikan endapan lemak pada pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan penyumbatan pembuluh darah.

Terdapat hubungan antara Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dan kebiasaan merokok. Saleh (2011) menyatakan bahwa 90% perokok berisiko mengalami PPOK. Paru menjadi organ target pertama yang rusak karena terkena asap rokok sehingga terpapar agen kimia dalam rokok secara langsung. Efek yang menyebabkan penyakit kronik pada sistem organ lain kemungkinan adalah hasil pajanan secara tidak langsung (Yanbaeva *et al.*, 2007).

Faktor utama timbulnya penyakit kardiovaskuler ditengarai juga akibat merokok. Mekanisme potensial yang disebabkan merokok terhadap penyakit kardiovaskuler meliputi gangguan homeostasis, abnormalitas lipid, dan disfungsi endotel (Wannamethee *et al.*, 2005). Mekanisme inflamasi memegang peranan penting pada perkembangan atherosclerosis. Efek lokal maupun sistemik dari paparan asap rokok dapat dijelaskan melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi (Pearson *et al.*, 2003).

Adanya inflamasi atau kerusakan pada jaringan atau organ tubuh akan direspon tubuh dengan cara sekresi protein fase akut penanda inflamasi, salah satunya adalah *C-reactive protein (CRP)* (Pepys and Hirschfield, 2003). CRP disintesis dalam hepar, muncul secara non spesifik sebagai tanda adanya penyakit lokal maupun sistemik. Kadar CRP meningkat setelah adanya trauma, inflamasi dan infeksi bakteri sehingga digunakan sebagai biomarker peradangan fase akut yang mudah dan murah serta penanda prognostik adanya inflamasi (Chung *et al.*, 2014).

Perokok aktif diasumsikan menderita kerusakan jaringan karena terpapar oleh racun yang ada pada rokok. Kerusakan jaringan akan direspon tubuh dengan sekresi CRP. Semakin lama merokok (dihitung dari usia pertama kali merokok) dan jumlah batang rokok yang dihisap setiap hari, maka kadar CRP dalam darah semakin tinggi. Hal ini mendasari perlunya penelitian pengukuran kadar CRP dalam darah perokok aktif dihubungkan dengan lama merokok dan jumlah konsumsi rokok setiap hari.

TINJAUAN PUSTAKA

Merokok merupakan bagian tak terpisahkan dari budaya bangsa Indonesia. Kebiasaan merokok dimulai pada awal abad ke -19 dan meninggalkan warisan budaya berupa rokok

kretek (crofton, 2019). Konsumsi rokok di Indonesia saat ini mencapai 1.675 batang per kapita dalam satu tahun (Anonim, 2018)

Survei pada tahun 2013 mendapatkan hasil sebanyak 33,4 % penduduk di Indonesia merokok. Sebesar 24,3 % merokok setiap hari, 5 % merokok kadang-kadang dan 4 % mantan perokok (Infodatin, 2014). Riskesdas (2018) menyatakan prevalensi merokok pada populasi usia 10-18 tahun sebesar 9,1 %. Jumlah ini meningkat dibandingkan tahun 2013 sebesar 7,2 %. Sementara itu, terjadi penurunan prevalensi konsumsi tembakau (kunyah dan hisap) pada populasi usia > 15 tahun dari 36,3 % pada tahun 2013 menjadi 62,9% pada tahun 2018.

Komposisi rokok adalah tembakau, bunga Cengkeh yang belum mekar dan saus rahasia yang terbuat dari rempah dicampur ekstrak buah untuk menimbulkan aroma dan cita rasa tertentu sehingga memberikan ciri khas merek dan varian rokok (Anonim, 2013).

Seorang perokok aktif menghisap asap rokok yang sebagian besar terdiri dari bagian gas (85%) dan 15% berupa partikel. Lebih dari 4.000 jenis bahan kimia terkandung dalam rokok, termasuk bahan kimia yang bersifat karsinogenik. (Crofton, 2002). Kandungan racun utama rokok adalah nikotin, tar dan karbon monoksida (CO) disamping juga bahan kimia lain yang bersifat iritan dan karsinogenik.

a. Nikotin

Nikotin hanya ada dalam tembakau dan merupakan komponen terbanyak dalam tembakau. Zat ini dapat merubah warna menjadi coklat dan berbau seperti tembakau jika bersentuhan dengan udara. Dalam dosis tinggi, zat ini bersifat toksik. Nikotin mampu mempengaruhi otak atau susunan saraf pusat, menyempitkan pembuluh perifer, memiliki karakteristik efek adiktif dan psikoaktif sehingga menimbulkan efek ketagihan dan atau ketergantungan (Sitepoe, 2000).

Ketika seseorang merokok, nikotin dalam rokok akan terakumulasi pada paru, otak, limpa, hepar dan darah. Pada wanita hamil, zat ini dapat terakumulasi di plasenta dan air susu ibu (Hutapea, 2013). Nikotin bersifat toksis terhadap jaringan syaraf, juga menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik. Peningkatan tekanan darah terjadi karena denyut jantung bertambah, kontraksi otot jantung seperti dipaksa, pemakaian oksigen bertambah, aliran darah pada pembuluh darah koroner bertambah dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer (Sitepoe, 2000)

b. Tar

Tar adalah senyawa polinuklin hidrokarbon aromatika yang bersifat karsinogenik. Pada saat rokok dihisap, tar masuk ke dalam rongga mulut sebagai uap padat asap rokok dan setelah dingin akan

menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat. Endapan ini bersifat lengket dan menempel pada permukaan gigi, saluran pernafasan dan paru-paru (Sitepoe, 2000).

Kandungan tar dalam satu batang rokok berkisar 24-45 mg, dan sekirat 3-40 mg nya dapat mengendap pada gigi, saluran nafas dan paru-paru. Untuk mengurangi endapan tar, maka dikembangkan rokok filter yang mampu menurunkan laju pengendapan tar sebesar 5-15 mg per batang rokok. Meskipun demikian, efek karsinogenik tetap ada dihubungkan dengan hirupan yang dalam saat merokok, menghisap berkali-kali dan banyaknya jumlah rokok yang dihisap (Sitepoe, 2000).

c. Karbonmonoksida

Gas karbon monoksida (CO) dihasilkan dari pembakaran rokok. Gas CO menghancurkan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen ke jaringan tubuh (Hutapea, 2013).

d. Zat lain seperti Timbal (Pb), Amoniak, Hidrogen Sianida (HCN), Nitrous Oxide (NO) dan Fenol.

Kandungan bahan kimia dalam rokok mampu mengganggu fungsi fisiologis tubuh manusia, antara lain menyebabkan gangguan paru-paru, menginduksi kanker, mengganggu saluran pencernaan, menurunkan fungsi hati, merusak jaringan saraf, serta menginduksi berbagai pengaruh terhadap kardiovaskular dan sistem hormonal dalam tubuh manusia.

Nikotin menginduksi pembentukan senyawa aktif yang dapat mengganggu aliran darah dengan menginduksi terjadinya peradangan dalam pembuluh darah (Sharon *et al.*, 2001; Jennifer *et al.*, 2001). Peradangan direspon tubuh dengan peningkatan marker inflamasi. Pada keadaan inflamasi akan diproduksi beberapa sitokin yaitu IL-6, IL-1, dan TNF α . Interleukin 6 merupakan stimulator hepatosit yang poten untuk produksi CRP. *C-reactive protein* ini memiliki respon yang baik terhadap beban inflamasi sistemik yang ada dan memiliki waktu paruh yang cukup panjang sehingga tidak mudah untuk berubah (Fattah, 2006).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang terdapat dalam serum normal dalam jumlah yang sangat sedikit (1ng/L). Dalam kondisi tertentu, misalnya reaksi inflamasi kerusakan jaringan akibat penyakit infeksi maupun non infeksi, kadar CRP dapat meningkat sampai 100 kali (Foncesa *et al.*, 2013).

Sintesa CRP di hati berlangsung sangat cepat setelah ada sedikit rangsangan, konsentrasi serum meningkat diatas 5mg/L selama 6-8 jam dan mencapai puncak sekitar 24-48 jam. Kadar CRP akan menurun tajam bila proses peradangan atau kerusakan jaringan mereda dan dalam waktu sekitar 24-48 jam telah mencapai nilai normal kembali. CRP mempunyai sifat stabil dalam jangka lama pada waktu penyimpanan,

mempunyai *half life* yang panjang, tidak dipengaruhi variasi diurnal, tidak dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin (Ansar and Ghosh, 2013).

Untuk penyebab infeksi bakteri/virus, trauma, pembedahan, luka bakar, penyakit keganasan, kerusakan jaringan maupun penyakit autoimun, kadar CRP biasanya mencapai >10 mg/L. Kadar CRP juga meningkat pada penyakit hipertensi, diabetes, dislipidemia, merokok maupun adanya riwayat penyakit jantung. CRP sangat berguna untuk menegakkan diagnostik inflamasi maupun penyakit infeksi (Ansar and Ghosh, 2013).

METODE

Populasi target dalam penelitian ini adalah perokok aktif di lingkungan Politeknik Santo Paulus Surakarta yang memenuhi kriteria yaitu merokok lebih dari 6 batang perhari dengan lama merokok lebih dari 1 tahun, tidak menderita penyakit kronis, tidak memiliki penyakit jantung atau kardiovaskuler dan tidak sedang dalam masa penyembuhan pasca operasi. Sampel diambil secara *probability sampling* dengan pendekatan *cluster sampling* yaitu pria sebanyak 40 orang, yang telah memenuhi syarat dan bersedia menandatangani *informed consent*. Serum darah sampel diambil untuk dilakukan pemeriksaan CRP dengan metode aglutinasi.

Analisis statistik dilakukan terhadap data jumlah batang rokok, lama merokok dan kadar CRP dalam darah. Uji normalitas data menggunakan statistik deskriptif untuk melihat korelasinya (*r*). Pengujian hipotesis menggunakan dua hal yaitu tingkat probabilitas (α) dan tingkat kepercayaan. Tingkat probabilitas penelitian ini adalah 0,05 dan tingkat kepercayaan adalah 95 %. H_0 dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan antara lama merokok dan jumlah konsumsi rokok terhadap kadar CRP dalam darah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Responden dalam penelitian ini berjumlah 40 orang, jenis kelamin pria. Usia responden termuda adalah 18 tahun dan tertua 55 tahun. Jumlah 38 responden memiliki kadar CRP yang normal (negatif) dan 2 responden mengalami kenaikan kadar CRP dalam darahnya. Hasil analisis data untuk melihat rata – rata jumlah batang rokok / hari dan lama merokok disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 1. Lama Merokok dan Jumlah Konsumsi Rokok per Hari

	N	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Lama Merokok (tahun)	40	5	23	8,67	3,339
Jumlah konsumsi rokok (batang/hari)	40	6	16	10,70	3,123

Rata-rata jumlah konsumsi rokok responden 10,70 batang perhari dengan jumlah konsumsi minimal 6 batang dan maksimal 16 batang per hari. Lama waktu merokok minimal 5 tahun dan maksimal 23 tahun, dengan rerata 8,67 tahun.

Hasil pengukuran kadar CRP dalam darah responden kemudian dilakukan uji korelasi terhadap lama merokok dan banyaknya rokok yang dihisap setiap hari. Hasil uji korelasi disajikan dalam tabel di bawah ini.

Tabel 2. Hasil Uji Korelasi Jumlah Konsumsi Rokok dengan Kadar CRP dalam Darah

Control Variables		Lama Merokok (Tahun)	Hasil CRP
Jumlah	Lama	Correlation	1.000
Batang	Merokok	Significance	0,057
Rokok	(tahun)	(2-tailed)	.
/ hari		Df	0
	Hasil	Correlation	0,057
	CRP	Significance	1.000
		(2-tailed)	.
		Df	37
			0

Data hasil pemeriksaan CRP dalam darah dianalisa menggunakan korelasi berganda parsial didapatkan r sebesar 0,057. Hal ini menunjukkan adanya korelasi yang lemah hubungan lama merokok (tahun) dan hasil CRP dengan jumlah konsumsi rokok (batang/hari) dibuat tetap positif.

Hasil signifikan (2-tailed) yang diperoleh 0,729 > 0,05 artinya H_0 diterima. Dari data tersebut dapat dikatakan bahwa tidak terdapat hubungan secara signifikan antara lama merokok (tahun) dan hasil CRP protein jika jumlah konsumsi rokok (batang / hari) dianggap tetap.

Pembahasan

Kenaikan kadar CRP dapat digunakan sebagai penanda adanya inflamasi, namun pemeriksaan ini tidak dapat menyimpulkan jaringan /organ yang mengalami inflamasi. Hal ini disebabkan produksi CRP dilakukan oleh hepar, bukan oleh jaringan atau organ yang mengalami kerusakan. Pada perokok aktif, CRP dapat digunakan sebagai alat untuk memantau adanya risiko komplikasi penyakit kardiovaskuler (Tonstad and Cowan, 2009).

Wannamethee *et al.* (2005) menemukan bahwa perokok berisiko menderita penyakit

kardiovaskuler karena adanya reaksi inflamasi dan haemostatis. Adanya reaksi inflamasi meningkatkan kadar CRP, sel darah putih, albumin, interleukin 6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor α (TNF α) dalam darah. Dalam penelitian ini, tidak ditemukan kenaikan kadar CRP dalam darah perokok. Responden dalam penelitian ini adalah orang sehat dan tidak memiliki penyakit kronis yang dapat meningkatkan sekresi CRP dalam darah yang kemudian diperburuk dengan konsumsi rokok sehingga diasumsikan kenaikan kadar CRP dalam darah murni disebabkan oleh reaksi inflamasi oleh racun rokok.

Hasil negatif (tidak ada kenaikan kadar CRP) mungkin disebabkan durasi merokok responden yang kurang lama dan jenis rokok yang dihisap. Berdasarkan hasil pengamatan, hampir semua responden merokok jenis rokok filter sehingga dapat mengurangi paparan racun rokok utamanya nikotin, tar dan gas CO. Kondisi ini menyebabkan responden belum mengalami kerusakan jaringan atau organ yang akan merangsang sekresi biomarker inflamasi, yaitu CRP. Harris (2018) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara jenis rokok dan cara menghisap rokok terhadap masuknya beberapa bahan yang ada dalam rokok ke dalam tubuh. Dalam penelitian ini, tidak diukur parameter cara menghisap rokok responden.

Kemungkinan kedua, berhubungan dengan durasi merokok dan cara menghisap rokok, kerusakan jaringan yang timbulkan masih sedikit sehingga titer CRP dalam darah belum dapat dideteksi karena metode pemeriksaan CRP dalam penelitian ini menggunakan metode aglutinasi yang hanya mampu mendeteksi adanya CRP > 6 mg/dl. Terdapat beberapa metode pengukuran kadar CRP darah, namun yang paling sering digunakan adalah metode Aglutinasi Latex, Immunoassay dengan *Double Antibody Sandwich ELISA* dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP). Metode Aglutinasi Latex kuantitatif dipilih karena mudah dikerjakan, murah dan cepat. Kelemahan metode ini kurang sensitif dan hanya dapat mendeteksi kadar CRP > 6 mg/dL. Jika kadar CRP dalam darah responden kurang dari 6 maka memberikan hasil negatif pada analisa ini.

Kemungkinan lain, inflamasi yang terjadi pada responden sudah mereda pada saat pengambilan darah dilakukan karena konsumsi obat atau mekanisme imun tubuh sendiri sehingga CRP dalam darah responden kembali normal. CRP disintesis hati dalam waktu 6-8 jam setelah adanya reaksi inflamasi. Kadar dalam darah meningkat dan mencapai puncak dalam waktu 24-48 jam, setelah itu akan kembali normal seiring dengan membaiknya inflamasi, biasanya 24-48 jam setelah kadarnya mencapai puncak (Handojo, 2004).

Pada penelitian ini tidak dilakukan analisa usia responden terhadap kadar CRP karena usia bukan merupakan faktor utama yang mempengaruhi kadar CRP, melainkan aspek lain dari kebiasaan merokok. Pernyataan ini sesuai dengan penelitian

Dewi *et al.* (2016) terhadap perokok berusia lebih dari 40 tahun mendapatkan hasil sebagian besar perokok aktif tidak mengalami kenaikan kadar CRP dalam darah dan tidak ada korelasi antara usia perokok terhadap kenaikan kadar CRP.

Lama merokok dan jumlah rokok yang dikonsumsi responden dalam penelitian ini tidak berhubungan dengan kenaikan kadar CRP dalam darah sejalan dengan penelitian Oshawa *et al.* (2005) dan Aldaham *et al.* (2015). Penelitian Oshawa *et al.* (2005) mendapatkan adanya kenaikan kadar CRP darah pada perokok aktif dibandingkan dengan non perokok dan individu yang telah berhenti merokok. Tidak terdapat korelasi antara jumlah konsumsi rokok per hari dengan peningkatan kadar CRP dalam darah.

Aldaham *et al* (2015) menyatakan kadar CRP tidak berhubungan dengan banyaknya konsumsi rokok pada perokok aktif. CRP lebih tepat dijadikan biomarker bagi penyakit sindrom metabolik. Sedangkan kadar IL-6 selain dipengaruhi oleh adanya penyakit sindrom metabolik juga dipengaruhi oleh umur dan konsumsi rokok. Sehingga biomarker untuk mengukur tingkat inflamasi bagi perokok yang lebih tepat adalah IL -6.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar CRP dalam darah perokok aktif terhadap lama merokok dan jumlah konsumsi rokok per hari. Perlu penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan parameter lain, misalnya jenis rokok, cara menghisap rokok dan konsumsi rokok disertai dengan alkohol atau penelitian dengan penanda inflamasi lain misalnya IL-6.

DAFTAR PUSTAKA

- Alit, D; Ekawati. KM; Yulianti. D; Nopiyani. S; Purnama; S. G; Subarata. M. 2009. *Peningkatan Pengetahuan, Sikap Dan Perilaku Terhadap Rokok Pada Siswa Smu Di Kelurahan Penatih*. Unud. Diunduh dari: <http://ejournal.unud.ac.id/abstrak/ekawati080102009.pdf> diakses 29 Mei 2012.
- Aldaham, S., Foote, J.A., Chow, S. H.H., Hakim, I.A., 2015. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int. J. Of Inflammation*. Available from <https://www.hindawi.com/journals/iji/2015/439396/> diakses 10 Agustus 2019.
- Anonim, 2013. Tentang Tembakau dan Cengkeh. Gudang Garam. Available from <https://www.gudanggaramtbk.com/kretek/#tembakaucengkeh>. Diakses 18 Agustus 2019
- Anonim, 2018. *Sejarah Rokok Hingga jadi Candu Dunia*. Available from <https://internasional.kompas.com/read/2018/05/31/13362751/sejarah-rokok-dari-fungsi-medis-hingga-jadi-candu-dunia?page=all>, diakses 11 Oktober 2019.
- Ansar W, Ghosh, S. 2013. C Reactive-Protein and the Biology of Disease. 2013. *J.Immunol Res*; 56(1) : 131-42.
- Black S, Kushner I, Samols D. 2004. C-reactive protein. *J Biol Chem*; 279(47):48487-90 .
- Chung SH, Makambi KH, Soldin OP. 2014. Tobacco smoke exposure, C-reactive protein and steroid hormones measured by Tandem Mass Spectrometry in healthy women. *J Steroid Hormon Sci*;15.(4):1-6.
- DepKes, 2019. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. Available from http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf – Diakses Agustus 2018
- Dewi, H.N.C., Parutu, M.E., Tiho. M., 2016. Gambaran kadar C-reactive protein (CRP) serum pada perokok aktif usia >40 tahun. *Jurnal e-Biomedik* (eBm); 4 (2) :
- Fattah, M. 2006. Sindroma metabolik dan penanda baru disfungsi endotel; Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) dan High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP). *Forum Diagnosticum*; 1: 1-6.
- Fonseca LAM, Sumita NM, Duarte NJC, Lichtenstein A, Duarte AJS. 2013. *C-reactive protein : clinical applications and proposals for a rational use*. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2255-4823\(13\)70434-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2255-4823(13)70434-X) diakses 10 Oktober 2019.
- Jennifer, M.K., McIntosh, J.M., Doju, Y., & Baldomero, M.O. (2001). Nicotine-evoked transmitter release from synaptosomes: functional association of specific presynaptic acetylcholine receptors and voltage-gated calcium channels. *J of Neurochemistry*; 77: 1581-1589.
- Kurniantoro, Andika. *Sejarah Rokok*. Available from <https://sains.me/sejarah-rokok/> diakses tanggal 10 Oktober 2019.
- Handojo I, 2004. *Imunoasai Terapan pada Beberapa Penyakit Infeksi*. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP).
- Harris, J.E., 2018. Cigarette Smoke Components and Disease: Cigarette Smoke Is More Than a Triad of Tar, Nicotine, and Carbon

- Monoxide. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 7. National Cancer Institute, available from https://cancercontrol.cancer.gov/brp/TCRB/monographs/7/m7_5.pdf, diakses 10 Oktober 2019.
- Hutapea, Ronald. 2013. *Why Rokok? Tembakau dan Peradapan Manusia*. Jakarta : Bee Media.
- Oshawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K,. 2005. CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15917065. Diakses 10 Oktober 2019
- Pepys MB, Hirschfield GM. 2003. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*;111:1805-12.
- Riskesdas, 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018. Available. From: <https://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-riskesdas-2018.pdf>, diakses tanggal 10 Oktober 2019.
- Saleh, K.N.B. 2011. *Prevalensi Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) dengan Riwayat Merokok di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik (RSUP HAM) Medan Periode Januari 2009-Desember 2009* (KTI). Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Sharon, R.G., Natalie, M.M., Jian, C., Andrew, M.R., Marina, R.P., Jean-Pierre, C., McIntosh, J.M., Michael, J.M., & Allan, C.C. (2001). Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus: a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. *J of Neurochemistry*; 77: 258-268
- Sitepoe, 2000. *Kekhususan Rokok Indonesia*. Jakarta : PT. Gramedia Widiasarana Indonesia.
- Tonstad, S., Cowan, J.L. 2009. C-reactive Protein as a Predictor of Disease in Smokers and Former Smokers: a Review. *Int. J. Clin Pract*; 63(11) : 1634-41
- Wannamethee, S.G., Shaper, A.G., Lennon, L., Papacosta, O., dan Whincup, P., 2015. Mild Hyponatremia, Hypernatremia and Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Older Men : A Population-Based Cohort Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(1), pp.12-19. Available from : <http://www.nmcd-journal.com/article/S09394753%2815%2900181-7/abstract> diakses 10 Oktober 2019.
- WHO, 2018. *Prevalence of Tobacco Smoking*. Available from <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/> diakses 18 Agustus 2019.
- Yanbaeva, DG., Dentener, MA., Creutzberg, C., Wesseling, G., Wouters, EFM. *ystemic Effect of Smoking*. Chest. 2002: 131(5).