

Kadar Karbon Monoksida Udara Ekspirasi pada Perokok dan Bukan Perokok serta Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

Iin Rahmania Inayatillah, Elisna Syahrudin, Agus Dwi Susanto

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Merokok merupakan sumber utama pajanan terhadap karbon monoksida (CO). Pemeriksaan kadar CO udara ekspirasi dapat digunakan sebagai biomarker status merokok. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui kadar CO udara ekspirasi pada perokok dan bukan perokok sekaligus mengetahui nilai titik potong kadar CO sebagai penentu status merokok.

Metode: Studi potong lintang yang pada Januari 2013 sampai Oktober 2013 dengan umlah sampel sebanyak 125 orang yang terdiri dari 85 orang kelompok perokok dan 40 orang kelompok bukan perokok dipilih secara consecutive sampling melalui wawancara untuk mengisi kuesioner data dasar, kuesioner Fagerstorm untuk ketergantungan nikotin dan skor Horn untuk profil perokok bila responden perokok dilanjutkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pengukuran kadar CO udara ekspirasi menggunakan alat pengukur CO portabel.

Hasil: Didapatkan kadar CO udara ekspirasi pada kelompok perokok lebih tinggi dibandingkan kelompok bukan perokok dengan rerata kadar CO pada kelompok perokok sebesar 22 (4;48) ppm dan kelompok bukan perokok sebesar $5,83 \pm 1,82$ ppm ($p=0,000$). Faktor yang paling berkorelasi terhadap kadar CO udara ekspirasi pada perokok adalah jenis kelamin, laki-laki cenderung memiliki kadar CO yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Nilai titik potong kadar CO untuk menentukan status merokok pada seseorang adalah sebesar 8 ppm dengan sensitivitas 91% dan spesifisitas 90%.

Kesimpulan: Kadar CO udara ekspirasi pada perokok lebih tinggi dibandingkan bukan perokok. Faktor yang berkorelasi terhadap kadar CO udara ekspirasi pada kelompok perokok adalah jenis kelamin. Kadar CO udara ekspirasi ≤ 8 ppm adalah kadar CO untuk kriteria bukan perokok. (*J Respir Indo. 2014; 34: 180-90*)

Kata kunci: Kadar CO udara ekspirasi, perokok, perokok kretek

Exhaled Carbon Monoxide Levels in Smokers and Non Smokers and Related Factors

Abstract

Background: Smoking has been considered as a prime cause of carbon monoxide (CO) exposures. Exhaled air CO measurement is a reliable indicator for smoking status. This study aimed to measure exhaled air CO levels in smokers and non smokers and also to determine cut off point exhaled air carbon monoxide levels for smoking status.

Methods: A cross sectional study conducted from Januari 2013 until October 2013 with total 125 subjects consist of 85 smokers and 40 non smokers selected based on consecutive sampling. Interview was done to fill out question about sociodemographic and smoking habit, Fagerstorm test for nicotine dependence and Horn score for smokers profile were evaluated if the subject is smoker, followed by anamnesis, physical examination and breath CO measurement using portable CO analyzer.

Results: Average exhaled air CO levels were 22 (4;48) ppm in smokers, significantly higher compared to non smokers with the level of exhaled air CO were $5,83 \pm 1,82$ ppm ($p=0,000$). Gender was the most correlated factor to exhaled air CO levels, men tend to have higher exhaled air CO levels compared to women. Cut off point of carbon monoxide level to determine smoking status is 8 ppm with sensitivity 91% and specificity 90%.

Conclusion: Exhaled air CO levels in smokers is higher than non smokers. The most correlated factor that influence CO levels is gender. Exhaled air carbon monoxide level ≤ 8 ppm determine smoking status as non smokers. (*J Respir Indo. 2014; 34: 180-90*)

Keywords : exhaled air CO levels, smokers, clove cigarette smokers

Korespondensi : dr. Iin Rahmania Inayatillah Sp.P

Email : iinrahmania@gmail.com, Hp : 081510665659

PENDAHULUAN

Merokok merupakan kebiasaan yang sering ditemui di seluruh dunia, walaupun sudah diketahui secara umum bahwa rokok dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Menurut laporan *World Health Organization* (WHO) pada saat ini terdapat sekitar 1 milyar perokok di dunia dan perokok aktif tersebut mengkonsumsi sekitar 6 triliun rokok setiap tahunnya. Sekitar 6 juta kematian akibat penggunaan tembakau beserta pajanan asap rokok terjadi setiap tahun yaitu meliputi 6% penyebab kematian pada perempuan dan 12 % penyebab kematian pada laki-laki. Pada tahun 2020 kematian akibat penggunaan tembakau tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 7,5 juta pertahun yaitu mencakup 10% penyebab semua kematian di dunia.¹

Jumlah perokok di Indonesia semakin meningkat dari waktu ke waktu, WHO melaporkan bahwa tahun 2008 jumlah perokok di Indonesia menempati urutan ketiga di dunia setelah Cina dan India,² yaitu lebih dari 60 juta penduduk Indonesia yang merokok disertai dengan konsumsi tembakau 240 miliar batang pertahun atau sekitar 658 juta batang perhari.³ Berdasarkan laporan dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2010 ternyata ditemukan prevalensi penduduk Indonesia berusia >15 tahun yang merokok setiap hari adalah sebesar 28,2 %, sedangkan penduduk yang kadang-kadang merokok sebesar 6,5%. Di Indonesia jenis rokok yang terbanyak dikonsumsi adalah rokok kretek,^{2,4} dengan persentase sebesar 88% perokok yang mengkonsumsi rokok kretek.⁴

Merokok dianggap sebagai sumber utama pajanan terhadap karbonmonoksida (CO), walaupun sejumlah kecil pajanan terhadap CO juga dapat berasal dari asap kendaraan bermotor atau asap di tempat bekerja. Saat asap rokok terinhalasi, karbon monoksida akan diabsorpsi melalui paru, masuk ke dalam aliran darah kemudian akan berikatan dengan hemoglobin untuk membentuk karboksihemoglobin (COHb) yang kadarnya dalam darah dapat diukur sebagai marker absorpsi asap rokok. Karbon monoksida akan berada di dalam darah selama 24 jam setelah inhalasi asap rokok tergantung pada beberapa

faktor seperti jenis kelamin, aktifitas fisik dan laju pernapasan. Selanjutnya CO dalam darah akan masuk kembali ke alveolus karena terdapat gradien konsentrasi di alveolus, sehingga CO yang terdapat dalam udara ekspirasi tersebut dapat diukur kadarnya dengan menggunakan alat pengukur CO portabel.^{5,6}

Terdapat beberapa biomarker yang dapat digunakan untuk menentukan status merokok pada seseorang yaitu diantaranya melalui pemeriksaan kadar nikotin, *cotinine* dan tiosianat dalam plasma, urin dan saliva, kadar COHb darah serta pemeriksaan kadar CO udara ekspirasi.⁷ Konsentrasi CO dalam udara ekspirasi merupakan indikator dari kadar COHb darah yang dapat diandalkan,⁸ oleh karena itu metode pengukuran kadar COHb secara tidak langsung melalui analisis CO udara ekspirasi lebih disukai dibandingkan dengan metode pengukuran COHb darah secara langsung karena sifatnya yang non invasif, prosedurnya mudah, dan menimbulkan kepatuhan yang lebih baik bagi pasien.⁵ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar CO udara ekspirasi pada perokok dan bukan perokok di Indonesia, sekaligus mengetahui kadar CO pada masing-masing jenis perokok terutama perokok kretek sebagai perokok mayoritas yang ada di Indonesia serta mengetahui nilai titik potong kadar CO untuk menentukan status merokok pada seseorang.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang komparatif yang dilakukan di RS Persahabatan/ Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Jakarta yang dimulai bulan Januari 2013 sampai Oktober 2013. Sampel penelitian adalah perokok kretek, perokok putih, perokok campuran dan bukan perokok yang bekerja di RS Persahabatan atau berkunjung ke RS Persahabatan (bukan sebagai pasien yang berobat) dan memenuhi kriteria penerimaan. Kriteria penerimaan adalah perokok yang tidak merubah kebiasaan merokoknya (secara mendadak meningkatkan/menurunkan jumlah rokok yang dihisap/hari) dalam 1 bulan terakhir, perokok (perokok kretek, perokok putih, perokok campuran)

atau bukan perokok, terakhir kali merokok dalam waktu maksimal 6 jam sebelum pemeriksaan CO udara ekspirasi, bersedia menandatangani formulir persetujuan setelah mendapatkan penjelasan prosedur penelitian. Kriteria penolakan adalah terdapat keluhan demam, batuk, pilek, sesak napas, maupun keluhan respirasi lainnya dalam waktu 2 minggu sebelum pemeriksaan CO udara ekspirasi, terdapat riwayat penyakit TB, asma, PPOK dan penyakit paru lainnya.

Sampel diambil secara *consecutive sampling* sampai jumlah sampel penelitian tercapai. Sampel yang memenuhi kriteria penerimaan diberikan penjelasan mengenai penelitian, cara kerja dan diminta menandatangani formulir persetujuan jika bersedia ikut penelitian. Wawancara dilakukan untuk memperoleh data sosiodemografik dan kebiasaan merokok, dilanjutkan dengan kuesioner Fagerstorm untuk mengetahui tingkat ketergantungan nikotin dan kuesioner Horn mengenai profil perokok bila sampel adalah perokok. Langkah selanjutnya adalah anamnesis dan pemeriksaan fisik serta pengukuran kadar CO udara ekspirasi dengan menggunakan alat pengukur CO portabel *piCO⁺ Smokerlyzer[®]* dari Bedfont Scientific Limited.

Analisis data dengan menggunakan program komputer. Analisis deskriptif akan dilakukan berdasarkan jenis data numerik dan kategorikal. Analisis inferens untuk menentukan perbedaan kadar CO antara 2 kelompok tidak berpasangan diuji dengan menggunakan uji t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney bila tidak memenuhi syarat uji parametrik. Perbedaan kadar CO pada > 2 kelompok diuji dengan menggunakan uji one way ANOVA. Uji korelasi Pearson digunakan untuk melihat korelasi antara faktor risiko dengan kadar CO, bila tidak memenuhi syarat uji parametrik maka digunakan uji korelasi Spearman. Analisis multivariat regresi linier dilakukan untuk mengetahui berapa besar pengaruh faktor-faktor yang diteliti terhadap kadar CO pada kelompok perokok.

HASIL

Jumlah responden penelitian adalah sebanyak 125 orang yaitu sebanyak 85 orang perokok dan 40 orang bukan perokok. Kelompok perokok terdiri

dari 40 (47,1%) orang perokok kretek, 17 (20%) orang perokok putih dan 28 (32,9%) orang perokok campuran.

Sebaran perokok berdasarkan usia dan jenis kelamin

Jenis kelamin laki-laki pada kelompok perokok lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 75 (88,2%) orang laki-laki dan 10 (11,7%) perempuan. Lebih banyak didapatkan perokok pada rentang usia 30-39 tahun yaitu sebesar 45,9% diikuti dengan rentang usia 20-29 tahun sebanyak 37,6%.

Kadar CO pada perokok dan bukan perokok

Kadar CO pada kelompok perokok berbeda signifikan dengan kadar bukan perokok yaitu sebesar 22 (4;48) ppm pada perokok lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok sebesar $5,83 \pm 1,82$ ppm. Seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Karakteristik sosiodemografi pada perokok kretek, putih dan campuran

Sebagian besar usia perokok kretek adalah 30-39 tahun yaitu sebanyak 22 (29,5%) orang, perokok putih sebagian besar berusia 20-29 tahun dan 30-39 tahun dengan total 16 (18,8%) orang dan perokok campuran berusia 20-29 tahun sebanyak 12 (14,1%) orang. Jenis kelamin pada kelompok perokok kretek, putih dan campuran sebagian besar adalah laki-laki sebanyak masing-masing 35 (41,2%) orang, 15 (17,6%) orang dan 25 (29,4%) orang.

Jenis pekerjaan pada ketiga kelompok tersebut sebagian besar adalah pekerjaan dengan risiko rendah pajanan terhadap gas CO dengan jumlah masing-masing untuk kelompok perokok kretek sebesar 36 (42,4%) orang, perokok putih 15 (17,6%) orang dan perokok campuran 19 (22,4%) orang. Lingkungan tempat tinggal pada ketiga kelompok sebagian besar bertempat tinggal di lingkungan dengan risiko rendah pajanan CO yaitu masing-masing sebesar 36 (42,4%) responden pada perokok kretek, 11 (12,9%) responden pada perokok putih dan 19 (22,4%) responden pada perokok campuran.

Tabel 1. Kadar CO pada perokok dan bukan perokok

Variabel	Perokok (N=85)	Bukan perokok (N=40)	Nilai - p
Kadar CO	22 (4 ; 48) [#]	5,83 ± 1,82 [‡]	0,000

#: median (minimum; maksimum); ‡: rerata ± simpang baku
 Nilai-p dihitung menggunakan uji Mann-Whitney

Tabel 2. Sebaran perokok kretek, putih dan campuran berdasarkan karakteristik kebiasaan merokok

Variabel	Perokok kretek (N=40)	Perokok putih (N=17)	Perokok campuran (N=28)
Jumlah rokok/ hari			
1 – 10	15 (17,6%)	8 (9,4%)	11 (12,9%)
> 10	25 (29,4%)	9 (10,6%)	17 (20%)
Pola hisapan			
Dangkal	24 (28,2%)	10 (11,8%)	16 (18,8%)
Dalam	16 (18,8%)	7 (8,2%)	12 (14,4%)
Indeks Brinkman			
Ringan	20 (23,5%)	11 (12,9%)	15 (17,6%)
Sedang	19 (22,4%)	5 (5,9%)	10 (11,8%)
Berat	1 (1,2%)	1 (1,2%)	3 (3,5%)
Derajat adiksi			
Rendah	30 (35,3%)	12 (14,1%)	21 (24,7%)
Sedang	4 (4,7%)	3 (3,5%)	1 (1,2%)
Tinggi	6 (7,1%)	2 (2,4%)	6 (7,1%)

Karakteristik kebiasaan merokok pada perokok kretek, putih dan campuran

Ketiga kelompok perokok tersebut sebagian besar mengkonsumsi rokok >10 batang/hari dengan jumlah sebanyak 25 (29,4%) orang perokok kretek, diikuti oleh perokok campuran sebanyak 17 (20%) orang dan perokok putih sebanyak 9 (10,6%) orang. Lebih banyak perokok yang menggunakan pola hisapan dangkal dibandingkan dengan pola hisapan dalam yaitu 24 (28,2%) orang perokok kretek, 10 (11,8%) orang perokok putih dan 16 (18,8%) orang perokok campuran. Sebagian besar perokok mempunyai indeks Brinkman ringan dengan jumlah masing-masing pada perokok kretek sebanyak 20 (23,5%) orang, 11 (12,9%) orang perokok putih dan 15 (17,6%) orang perokok campuran. Derajat adiksi yang dinilai berdasarkan skor Fagerstorm mendapatkan sebagian besar perokok mempunyai derajat adiksi atau ketergantungan yang rendah sebanyak masing-masing 30 (35,3%) orang perokok kretek, 12 (14,1%) orang perokok putih dan 21 (24,7%) orang perokok campuran (Tabel 2).

Analisis bivariat umur, jumlah rokok, lama merokok, packyears dan kadar CO pada perokok kretek, putih dan campuran

Tidak didapatkan perbedaan rerata umur pada ketiga kelompok perokok yaitu pada perokok kretek adalah 32,50 (23 ; 58) tahun, perokok putih 29,65 ± 5,36 tahun dan perokok campuran 31 (19;60) tahun (p=0,141). Rerata konsumsi rokok pada perokok putih sebesar 17,76 ± 7,40 batang /hari lebih banyak dibandingkan perokok kretek sebesar 12 (3;32) batang/hari tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara signifikan (p=0,645). Durasi merokok pada ketiga kelompok perokok tidak berbeda bermakna dengan rerata perokok kretek 15 (1 ; 45) tahun, perokok putih 12,06 ± 6,78 tahun dan perokok campuran 10,50 (2;33) tahun (p=0,205). Nilai packyears pada ketiga kelompok perokok tidak berbeda bermakna yaitu sebesar 10 (0,6;32) pada perokok kretek, 7(0,4;30) perokok putih dan 8(0,6;49) perokok campuran (p=0,403). Tidak ditemukan perbedaan rerata kadar CO pada ketiga kelompok perokok yaitu 22 ± 10,96 ppm pada perokok kretek, 22,60 ± 10,44 ppm pada perokok putih dan 21,43 ± 11,72 ppm pada perokok campuran (p=0,943) (Tabel 3).

Korelasi antara faktor sosiodemografi dan kebiasaan merokok dengan kadar CO pada perokok

Hasil uji korelasi faktor-faktor sosiodemografi dan kebiasaan merokok mendapatkan faktor jenis kelamin memiliki korelasi yang bermakna dengan kadar CO (p=0,000) dengan kekuatan korelasi sedang (r=0,414). Faktor-faktor lainnya yang juga memiliki korelasi bermakna dengan kadar CO yaitu jumlah rokok yang dihisap/hari (p= 0,009; r = 0,283) dan packyears (p=0,000 ; r = 0,382).

Analisis multivariat faktor-faktor sosiodemografi dan kebiasaan merokok dengan kadar CO pada perokok

Untuk menentukan faktor mana yang paling berpengaruh terhadap kadar CO pada perokok maka dilakukanlah analisis multivariat terhadap faktor-faktor yang mempunyai nilai p ≤ 0,25 dari Tabel hasil

analisis bivariat. Analisis multivariat tersebut dilakukan terhadap faktor-faktor jenis kelamin, pola hisapan, jumlah rokok/hari, derajat adiksi, dan *packyears*.

Tabel 3. Analisis bivariat umur, jumlah rokok/hari, lama merokok, *packyears* dan kadar CO

Variabel	Perokok kretek (N=40)	Perokok putih (N=17)	Perokok campuran (N=28)	Nilai - p
Umur (th)	32,50 (23 ; 58) [#]	29,65 ± 5,36 [‡]	31 (19 ; 60) [#]	0,141**
Jumlah rokok/ hari	12 (3 ; 32) [#]	17,76 ± 7,40 [‡]	15 (3 ; 48) [#]	0,645**
Lama merokok (th)	15 (1; 45) [#]	12,06 ± 6,78 [‡]	10,50 (2 ; 33) [#]	0,205**
<i>Packyears</i>	10 (0,6 ; 32) [#]	7 (0,4 ; 30) [#]	8 (0,6 ; 49) [#]	0,403**
Kadar CO (ppm)	22 ± 10,96 [‡]	22,60 ± 10,44 [‡]	21,43 ± 11,72 [‡]	0,943*

#: median (minimum; maksimum); ‡: rerata ± simpang baku; *: Uji one way ANOVA; **: Uji Kruskal Wallis

Tabel 4. Hasil uji korelasi faktor-faktor sosiodemografi dan kebiasaan merokok dengan kadar CO pada perokok (N = 85)

Variabel	Kadar CO	
	Nilai - p	Nilai korelasi
Jenis rokok	0,889	0,015
Umur	0,401	0,092
Jenis kelamin	0,000	0,414
Pekerjaan	0,393	0,094
Lingkungan tempat tinggal	0,691	0,044
Pola hisapan	0,067	0,199
Jumlah rokok/hari	0,009	0,283
Derajat adiksi	0,245	0,127
<i>Packyears</i>	0,000	0,382

Nilai-p dihitung menggunakan uji korelasi Spearman

Pada Tabel 4 dengan menggunakan metode *backward* didapatkan faktor yang paling berpengaruh terhadap kadar CO pada perokok adalah jenis kelamin (0,000) dengan nilai korelasi 0,392.

Analisis nilai titik potong (*cut off point*) kadar CO

Menggunakan analisis kurva ROC (*Receiver Operating Curve*) didapatkan nilai titik potong kadar CO sebesar 8 ppm sebagai titik potong yang paling baik untuk membedakan status merokok pada seseorang sebagai perokok atau bukan perokok dengan sensitivitas sebesar 91% dan spesifisitas 90% dan area dibawah kurva ROC sebesar 0,954. Kadar CO ≤ 8 ppm digunakan sebagai kriteria bukan perokok sedangkan kadar CO > 8 ppm untuk kriteria perokok, (Tabel 6).

PEMBAHASAN

Pengukuran kadar CO merupakan salah satu pemeriksaan penting yang dilakukan pada program

berhenti merokok dan dapat meningkatkan efektivitas saran yang diberikan dokter kepada pasien untuk berhenti merokok. Saat ini di Indonesia belum ada penelitian yang membandingkan kadar CO udara ekspirasi pada perokok dan bukan perokok. Total jumlah perokok pada penelitian ini adalah 85 orang yang terdiri dari perokok kretek sebanyak 40 (47,1%) orang, perokok putih 17 (20%) orang dan perokok campuran 28 (32,9%) orang. Hal ini sesuai dengan data yang dilaporkan oleh Barber dkk⁴ yang menyatakan bahwa jumlah perokok kretek di Indonesia mencapai 88,1%, lebih banyak dibandingkan dengan perokok putih sebanyak 11,9%, penelitian Natamiharja dkk⁹ juga mendapatkan jumlah perokok kretek sebanyak 72% diikuti oleh perokok campuran 20% dan perokok putih 6%.

Sedangkan penelitian Sitepu dkk¹⁰ mendapatkan hasil yang berbeda yaitu perokok putih sebanyak 45,10% lebih besar dibandingkan perokok kretek dan campuran yaitu masing-masing sebanyak 26,8% dan 28,10%. Penelitian Pulungan dkk¹¹ mendapatkan lebih banyak perokok putih dibandingkan dengan perokok kretek dengan jumlah perokok putih sebanyak 52,1% dan perokok kretek sebanyak 47,9%. Perbedaan ini mungkin disebabkan karena pada kedua penelitian tersebut respondenya terbatas pada kalangan tertentu saja yaitu mahasiswa dan pelajar SMU yang selama ini sering menganggap bahwa rokok putih lebih 'ringan' atau lebih aman dibandingkan dengan rokok kretek. Pulungan dkk¹¹ juga tidak memasukkan klasifikasi perokok campuran pada penelitiannya.

Didapatkan lebih banyak jenis kelamin laki-laki pada responden perokok yaitu sebesar 75 (88,2%) orang dibandingkan dengan perempuan yang hanya sebesar 10 (11,7%) orang dengan usia lebih banyak didapatkan pada rentang 30-39 tahun yaitu sebanyak 36 (45,9%) orang diikuti dengan usia 20-29 tahun yaitu sebesar 26 (37,6%) orang. Sesuai dengan data yang dilaporkan dalam Riskesdas tahun 2010 yang mendapatkan jumlah perokok laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebesar 65,9% walaupun pada Riskesdas 2010 rentang usia perokok didapatkan lebih banyak pada usia 45-54 tahun yaitu

sebanyak 38,2% yang diikuti dengan usia 25-34 tahun sebesar 37,2%.¹² Penelitian Kumar dkk⁵ juga mendapatkan lebih banyak jenis kelamin laki-laki (61,4%) dibandingkan perempuan (38,6%) pada perokok sigaret.

Kadar CO pada perokok dan bukan perokok

Terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar CO udara ekspirasi kelompok perokok dibandingkan dengan kelompok bukan perokok. Kadar CO pada kelompok perokok (kretek, putih dan campuran) dengan median 22 (4;48) ppm ternyata lebih besar dibandingkan dengan kadar CO pada kelompok bukan perokok yaitu dengan rerata sebesar $5,83 \pm 1,82$ ($p=0,000$).

Rekomendasi dari konsensus *European Respiratory Society* (ERS) menyatakan bahwa kadar CO ekspirasi pada bukan perokok adalah < 4 ppm.¹³ Kadar CO udara ekspirasi pada perokok dan bukan perokok pada berbagai penelitian hasilnya bervariasi tetapi hasil pada penelitian ini tidak berbeda jauh dengan penelitian Kumar dkk⁵ yang mendapatkan kadar CO pada bukan perokok sebesar $4,1 \pm 1$ ppm lebih kecil bila dibandingkan dengan kadar perokok (*cigarette* dan *bidi*) sebesar $15,6 \pm 7,1$ ppm. Hasil pada penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Middleton dkk¹⁴ yang menggunakan kadar CO ≤ 6 ppm sebagai batasan untuk bukan perokok.

Tabel 5. Faktor – faktor yang berpengaruh terhadap kadar CO

Variabel	Nilai p	Nilai korelasi
Jenis kelamin	0,000	0,392
Pola hisapan	0,386	0,091
Jumlah rokok/ hari	0,639	0,067
Derajat adiksi	0,591	0,072
Pack years	0,124	0,159

Tabel 6. Nilai titik potong kada CO berdasarkan angka sensitivitas dan spesifisitas

Nilai Cut off (PPM)	Sensitivitas (%)	95% CI	Spesifisitas (%)	95% CI
≥ 2	100,00	95,8 - 100,0	0,00	0,0 - 8,8
>3	100,00	95,8 - 100,0	10,00	2,8 - 23,7
>4	97,65	91,8 - 99,7	20,00	9,1 - 35,6
>5	96,47	90,0 - 99,3	42,50	27,0 - 59,1
>6	95,29	88,4 - 98,7	72,50	56,1 - 85,4
>7	94,12	86,8 - 98,1	85,00	70,2 - 94,3
>8	90,59	82,3 - 95,8	90,00	76,3 - 97,2
>9	84,71	75,3 - 91,6	95,00	83,1 - 99,4
>10	77,65	67,3 - 86,0	100,00	91,2 - 100,0
>48	0,00	0,0 - 4,2	100,00	91,2 - 100,0

Kadar CO udara ekspirasi pada perokok kretek, perokok putih dan perokok campuran

Penelitian ini mendapatkan rerata pengukuran kadar CO udara ekspirasi pada perokok kretek sebesar $22 \pm 10,96$ ppm, perokok putih $22,60 \pm 10,44$ ppm dan perokok campuran $21,43 \pm 11,72$ ppm. Kadar CO pada perokok putih sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan perokok kretek dan perokok campuran walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,943$). Literatur menyatakan bahwa rokok kretek lebih berbahaya dibandingkan dengan rokok putih karena mengandung nikotin dan tar 2-3 kali lebih besar dan dikatakan juga pada setiap batang rokok kretek mengandung tar 34-65 mg, nikotin 1,9-2,6 mg dan CO 18-28 mg.¹⁵ Sedangkan berdasarkan analisis yang dilakukan di laboratorium Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia tahun 2002 didapatkan kadar rata-rata bahan kimia dalam rokok kretek untuk nikotin 3,52 mg, tar 65,61 mg, CO 24,36 mg dan cengkeh 12,92 mg serta kadar rata-rata dalam rokok putih untuk nikotin adalah 0,72 mg, tar 7,93 mg dan CO 6,56 mg.¹⁶

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa kadar CO udara ekspirasi pada perokok kretek ternyata tidak berbeda bermakna dengan rokok putih maupun campuran. Seperti diketahui bahwa proses metabolisme CO dalam tubuh dapat terjadi melalui ekspirasi, *scavenging* (redistribusi) dan oksidasi.¹⁷ Kemungkinan yang dapat menjelaskan mengapa kadar CO udara ekspirasi pada perokok kretek tidak berbeda bermakna dibandingkan perokok putih adalah terdapatnya proses-proses yang mempengaruhi metabolisme CO dalam hal *scavenging* dan oksidasi CO yang lebih besar pada perokok kretek dibandingkan dengan perokok putih, tetapi hal ini masih perlu penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya.

Saat ini belum ada data dari penelitian sebelumnya mengenai perbedaan kadar CO udara ekspirasi pada perokok kretek dan perokok putih namun terdapat penelitian lain yang dilakukan oleh Groman dkk¹⁸ yang meneliti perbedaan kadar CO udara ekspirasi antara perokok yang mengkonsumsi merk rokok biasa dengan perokok yang mengkonsumsi merk

rokok yang dikatakan sebagai rokok 'light', dari hasil penelitian tersebut ternyata tidak didapatkan perbedaan kadar CO diantara keduanya dengan rerata kadar CO pada perokok merk biasa sebesar $27,85 \pm 12,34$ ppm dan rerata kadar CO pada perokok dengan merk 'light' sebesar $29,63 \pm 10,90$ ppm. Penelitian lainnya yang mengukur kadar nikotin dalam asap rokok kretek dan rokok putih yang dilakukan oleh Fidrianny dkk¹⁹ juga mendapatkan hasil bahwa kadar nikotin dalam asap rokok putih lebih tinggi dibandingkan dengan kadar nikotin dalam asap rokok kretek yang berfilter maupun tanpa filter. Hasil dari penelitian ini dan penelitian-penelitian sebelumnya sekaligus dapat menepis anggapan di masyarakat yang menyebutkan bahwa rokok putih adalah rokok 'light' atau lebih 'aman' dibandingkan dengan rokok kretek karena ternyata kadar CO udara ekspirasi pada rokok putih tidak lebih rendah dibandingkan dengan rokok kretek. Apapun jenis rokok yang dihisap tetap memberikan risiko buruk bagi kesehatan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar CO

Umur

Penelitian ini mendapatkan kelompok umur terbanyak pada perokok kretek adalah 30-39 tahun yaitu sebesar 22 (25,9%) orang dengan median umur 32,50 (23;58) tahun, sedangkan pada perokok putih kelompok umur 20-29 tahun dan 30-39 tahun mempunyai jumlah yang sama yaitu 8 (9,4%) orang dengan rerata umur yang sedikit lebih muda dibandingkan dengan perokok kretek yaitu $29,65 \pm 5,36$ tahun. Perokok campuran memperlihatkan karakteristik umur yang berbeda dibandingkan dengan perokok kretek yaitu lebih banyak didapatkan pada umur 20-29 tahun sebesar 12 (14,1%) orang dengan median umur 31 (19;60) tahun. Penelitian ini mendapatkan hasil yang sesuai dengan penelitian Barber dkk⁴ yang mendapatkan lebih banyak usia muda pada perokok putih dibandingkan dengan perokok kretek. Perokok putih didapatkan lebih banyak pada rentang umur 15-19 tahun yaitu sebesar 20,5%, sedangkan perokok

kretek lebih banyak terdapat pada rentang umur 40-49 tahun sebesar 93,3%. Sedangkan menurut data Riskesdas tahun 2010 didapatkan perokok terbanyak terdapat pada kelompok usia 45-54 tahun yaitu sebesar 38,2% diikuti dengan kelompok umur 25-34 tahun sebesar 37,2%.¹³

Analisis bivariat pada penelitian ini tidak mendapatkan perbedaan umur yang bermakna di antara perokok kretek, perokok putih maupun perokok campuran ($p=0,141$). Dari literatur dikatakan bahwa usia dapat mempengaruhi proses absorpsi maupun eliminasi CO melalui sawar jalur difusi dalam paru, dengan penambahan usia akan membuat sawar udara di paru menjadi menebal sehingga akan mengurangi proses pertukaran gas di paru. Hasil uji korelasi pada penelitian ini ternyata tidak menemukan korelasi yang bermakna antara umur dengan kadar CO udara ekspirasi pada perokok ($p=0,401$; $r = 0,092$).

Jenis kelamin

Lebih banyak didapatkan jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan pada perokok kretek, perokok putih dan perokok campuran sebanyak masing-masing 35 (41,2%) orang, 15 (17,6%) orang dan 25 (29,4%) orang. Hal ini sesuai dengan data yang terdapat dari berbagai survei di Indonesia yang menyatakan lebih banyak jenis kelamin laki-laki yang merokok dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan. Susenas tahun 2004 mendapatkan prevalensi perokok laki-laki sebesar 63,1% dan perokok perempuan sebesar 4,5% serta data Riskesdas tahun 2010 yang mendapatkan prevalensi perokok laki-laki sebesar 65,9% lebih banyak dibandingkan dengan perokok perempuan sebesar 4,2%,^{4,12} selain itu mungkin karena nilai kultur di Indonesia yang menganggap bahwa merokok pada perempuan merupakan hal yang sangat tidak pantas untuk dilakukan sehingga membuat perempuan lebih mampu untuk menahan godaan atau keinginan merokok.²⁰

Jenis kelamin dapat mempengaruhi proses eliminasi CO dari paru dan dikatakan bahwa waktu paruh CO pada perempuan lebih cepat dibandingkan laki-laki karena terdapat perbedaan kadar hemoglobin

dan perbedaan ventilasi alveolar antara laki-laki dan perempuan.²¹ Hasil penelitian ini mendapatkan kadar CO udara ekspirasi pada perokok laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perokok perempuan yaitu dengan rerata 23,5 (10,5) ppm untuk laki-laki dan 10,2 (6,6) ppm untuk perempuan, perbedaan kadar CO tersebut secara statistik bermakna ($p=0,000$, Tabel tidak diperlihatkan). Penelitian ini juga menemukan korelasi yang bermakna antara jenis kelamin dengan kadar CO udara ekspirasi pada perokok ($p=0,000$; $r = 0,414$).

Pekerjaan

Pekerjaan yang memiliki risiko rendah terhadap pajanan gas karbonmonoksida (CO) pada responden penelitian ini yaitu seperti ibu rumah tangga, pegawai tata usaha, pekaya, *programmer* komputer, guru dan wiraswasta di bidang jasa, sedangkan pekerjaan dengan risiko tinggi terjadinya pajanan terhadap gas CO yaitu supir, tukang parkir dan pekerja di bengkel kendaraan bermotor. Jenis pekerjaan pada perokok kretek, perokok putih dan perokok campuran sebagian besar adalah pekerjaan dengan risiko rendah pajanan terhadap CO yaitu masing-masing sebesar 36 (42,4%) orang pada perokok kretek, 15 (17,6 %) orang perokok putih dan 19 (22,4%) orang perokok campuran.

Jenis pekerjaan dapat mempengaruhi kadar CO yang masuk ke dalam paru dan dinyatakan bahwa pekerja yang sering terpapar dengan emisi gas buang kendaraan atau asap dari proses pembakaran yang tidak sempurna sebagai sumber CO eksogen, maka berisiko memiliki kadar CO udara ekspirasi yang lebih tinggi.⁶ Hasil uji korelasi pada penelitian ini tidak mendapatkan korelasi yang bermakna antara pekerjaan dengan kadar CO udara ekspirasi pada perokok ($p=0,393$; $r = 0,094$). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian Castleden dkk²² serta Gothe dkk²³ yang mendapatkan kadar COHb pada perokok jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kadar COHb pada bukan perokok yang bekerja di tempat dengan risiko tinggi pajanan CO, sehingga dapat dikatakan bahwa pekerjaan dengan risiko tinggi pajanan terhadap CO tidak mempengaruhi kadar CO udara ekspirasi secara bermakna.

Lingkungan tempat tinggal

Responden pada penelitian ini sebagian besar tinggal di lingkungan rumah dengan risiko rendah terjadinya pajanan terhadap CO yaitu masing-masing sebanyak 36 (42,2%) orang pada perokok kretek, 11 (12,9%) orang perokok putih dan 19 (22,4%) orang perokok campuran. Hasil uji korelasi tidak menemukan korelasi yang bermakna antara lingkungan tempat tinggal dengan kadar CO udara ekspirasi perokok ($p=0,691$; $r = 0,044$). Pengukuran variabel ini ditambahkan ke dalam penelitian, karena seperti halnya pekerjaan yang dimiliki oleh responden, maka diasumsikan bahwa lingkungan tempat tinggal dengan risiko tinggi pajanan CO dapat ikut serta mempengaruhi kadar CO udara ekspirasi, tetapi dari hasil penelitian ternyata tidak ditemukan korelasi yang bermakna.

Pola hisapan

Penelitian ini mendapatkan sebagian besar responden mempunyai pola hisapan dangkal saat merokok dengan jumlah masing-masing 24 (28,2%) orang perokok kretek, 10 (11,8%) orang perokok putih dan 16 (18,8%) orang perokok campuran. Penelitian Pulungan dkk¹¹ juga mendapatkan hasil perokok yang memiliki pola hisapan dangkal sebanyak 51,5%, lebih banyak dibandingkan dengan perokok yang merokok dengan cara hisapan dalam sebesar 48,5%. Kadar CO yang diabsorpsi di mulut dan laring jumlahnya sangat kecil, peningkatan COHb terjadi bila gas CO dapat mencapai alveolus sehingga dikatakan bahwa pola hisapan seseorang saat merokok akan mempengaruhi jumlah CO yang masuk ke dalam alveolus yang akhirnya akan mempengaruhi kadar CO udara ekspirasi.⁶

Sebagian besar perokok mempunyai pola hisapan dangkal tetapi ternyata kadar CO pada perokok tersebut tetap saja tinggi, hal ini menunjukkan bahwa asap rokok dapat mencapai paru walaupun perokok berusaha untuk menahan asap rokok di mulut dan tidak menghisapnya secara dalam.

Hasil analisis bivariat pada penelitian ini mendapatkan korelasi positif yang bermakna antara pola hisapan dengan kadar CO udara ekspirasi

pada perokok putih dengan kekuatan korelasi sedang ($p=0,030$; $r = 0,526$), sedangkan pada perokok kretek dan perokok campuran keduanya tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara pola hisapan dengan kadar CO udara ekspirasi dengan masing-masing nilai $p=0,072$ dan $p=0,602$. Penelitian Zacny dkk²⁴ meneliti parameter efek hisapan dan inhalasi terhadap pajanan asap rokok dan menemukan bahwa volume hisapan berpengaruh terhadap kadar CO udara ekspirasi dan nikotin pada perokok dengan didapatkannya peningkatan kadar CO udara ekspirasi dan nikotin seiring dengan peningkatan volume hisapan.

Tidak ditemukannya korelasi yang bermakna antara pola hisapan dengan kadar CO pada perokok kretek mungkin disebabkan karena perbedaan perilaku merokok pada perokok kretek dan perokok putih. Selama ini kebiasaan yang terjadi di masyarakat bahwa pada perokok kretek cenderung menghisap rokok lebih sering dibanding dengan rokok putih karena untuk menjaga agar rokok kretek tetap menyala dengan sempurna, sehingga kemungkinan yang mempengaruhi kadar CO bukan dalam hisapan tetapi frekuensi hisapan. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh perilaku merokok ini untuk membuktikan perbedaan antara dalam hisapan dan frekuensi hisapan terhadap kadar CO pada perokok kretek dan perokok putih.

Jumlah rokok/hari

Penelitian ini menemukan lebih banyak perokok yang mengkonsumsi rokok >10 batang/hari yaitu sebanyak 25 (29,4%) orang perokok kretek, 9 (10,6%) orang perokok putih dan 17 (20%) orang perokok campuran dengan rerata/median jumlah rokok sebanyak 12 (3;32) batang/hari pada perokok kretek, $17,76 \pm 7,40$ batang/hari perokok putih dan 15 (3;48) batang/hari perokok campuran. Perokok putih mengkonsumsi rokok lebih banyak dibandingkan perokok kretek dan campuran walaupun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,645$). Berdasarkan literatur dikatakan bahwa jumlah harian rokok yang dikonsumsi dapat mempengaruhi kadar CO ekspirasi pada perokok dengan perkiraan kadar CO

15-34 ppm bila merokok 20 batang rokok/hari yang akan meningkat menjadi 25-60 ppm bila merokok 40 batang/hari.⁶

Penelitian ini menemukan korelasi yang bermakna antara konsumsi jumlah rokok harian dengan kadar CO udara ekspirasi pada perokok ($p = 0,009$; $r = 0,283$). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Sonberg dkk⁵³ yang menemukan korelasi yang bermakna antara jumlah rokok yang dihisap perhari dalam waktu 6 bulan terakhir dengan kadar CO udara ekspirasi ($p < 0,001$; $r = 0,03$).

Derajat adiksi

Derajat adiksi atau tingkat ketergantungan nikotin dapat ditentukan dengan menggunakan kuesioner Fagerstrom. Terdapat bukti bahwa ada korelasi antara pengukuran kadar CO udara ekspirasi dengan kadar nikotin plasma dan tingkat ketergantungan nikotin.²⁵ Penelitian ini mendapatkan derajat adiksi pada semua kelompok perokok adalah rendah dengan jumlah masing-masing sebanyak 30 (35,3%) orang pada perokok kretek, 12 (14,1%) orang pada perokok putih dan 21 (24,7%) orang perokok campuran. Hasil uji korelasi tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara derajat adiksi dengan kadar CO udara ekspirasi ($p=0,245$; $r = 0,127$). Hasil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Pulungan dkk¹¹ terhadap 167 perokok siswa/i SMA yang mendapatkan hubungan bermakna antara kadar CO udara ekspirasi dengan tingkat ketergantungan nikotin.

Packyears

Packyears adalah skala pengelompokan jumlah rokok yang dikonsumsi oleh seseorang berdasarkan standar internasional yang berlaku. Setiap satu pak mengandung 20 batang rokok yang dikonsumsi per hari untuk satu tahun disebut sebagai satu *packyear*. Hasil penelitian mendapatkan tidak ada perbedaan nilai *packyears* pada ketiga kelompok perokok dengan median *packyears* pada perokok kretek sebesar 10 (0,6;32), perokok putih 7 (0,4;30) dan perokok campuran 8 (0,6;49).

Hasil uji korelasi menemukan korelasi positif yang bermakna antara *packyears* dengan kadar CO udara ekspirasi pada perokok ($p=0,000$; $r = 0,382$). Penelitian Fabricius dkk²⁶ juga menemukan hasil bahwa *packyears* pada kelompok perokok yang kadar CO udara ekspirasinya terletak pada *tertile* ke-3 ternyata lebih besar nilainya dibandingkan dengan *packyears* pada kelompok perokok yang kadar CO udara ekspirasinya terletak pada *tertile* ke-2, serta ditemukan penurunan kadar VEP₁ yang bermakna seiring dengan peningkatan *packyears*.

Analisis Multivariat

Hasil analisis multivariat didapatkan bahwa faktor jenis kelamin merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap kadar CO udara ekspirasi pada perokok ($p= 0,000$; $r = 0,392$) dengan kadar CO yang lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki.

Nilai titik potong (*cut off point*) kadar CO

Hasil analisis menggunakan kurva ROC mendapatkan kadar CO sebesar 8 ppm sebagai nilai titik potong untuk mengetahui status merokok pada seseorang dengan sensitivitas sebesar 91% dan spesifisitas sebesar 90%. Kadar CO ≤ 8 ppm adalah kadar CO untuk kriteria bukan perokok sedangkan kadar CO > 8 ppm adalah kadar CO untuk kriteria perokok. Nilai titik potong kadar CO yang didapatkan pada berbagai penelitian hasilnya bervariasi. Penelitian ini mendapatkan nilai titik potong yang sama dengan penelitian oleh Jarvis dkk²⁷ yaitu sebesar 8 ppm sebagai kadar CO yang digunakan untuk membedakan antara perokok dan bukan perokok, sedangkan penelitian Low dkk²⁸ menggunakan nilai 5 ppm sebagai titik potong pada subjek dengan latar belakang militer. Penelitian Devenci dkk²⁹ mendapatkan kadar CO sebesar 6,5 ppm sebagai nilai titik potong untuk membedakan kriteria perokok dan bukan perokok. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia dalam buku pedoman berhenti merokok menetapkan batasan ≤ 4 ppm untuk kriteria bukan perokok dan batasan ≥ 10 ppm untuk kriteria perokok.³⁰

KESIMPULAN

Kadar CO udara ekspirasi pada perokok lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok. Faktor yang paling berkorelasi dengan kadar CO udara ekspirasi pada perokok dibandingkan dengan faktor-faktor lainnya adalah faktor jenis kelamin. Kadar CO udara ekspirasi <8 ppm adalah kadar CO untuk kriteria bukan perokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [Online]. 2010. [cited 2010 April 11]; Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en. WHO. 2011.
2. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic. The MPOWER package. [Online]. 2008 [cited 2010 April 11]; Available from: <http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/index.html>.
3. Tobacco Control Support Centre-Ikatan Ahli Kesehatan Masyarakat Indonesia. Fakta Tembakau di Indonesia. Fact Sheet. 2010.
4. Barber SL, Ahsan A, Adioetomo SM, Setyonaluri D. Ekonomi Tembakau di Indonesia. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008. p. 5-9.
5. Kumar R, Prakash S, Kushwah AS, Vijayan VK. Breath Carbon Monoxide Concentration in Cigarette and Bidi Smokers in India. The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences 2010;52:19-24.
6. Kendrick AH. Exhaled Carbon Monoxide Devices in Smoking Cessation : Physiology, Controversies and Equipment. The Buyers Guide to Respiratory Care Product. [Online]. 2010 [cited 2010 April 11]; Available from: URL:http://www.dev.ersnet.org/uploads/Document/e1/WEB_CHEMIN_2567_1194523664.pdf.
7. Benowitz NL. The Use of Biologic Fluid Samples In Assessing Tobacco Smoke Consumption. In: Grabowski J, Bell CS. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 48. Maryland: National Institute on Drug Abuse; 1983.p 6-26.

8. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DCS. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax*. 1986;41:886-7.
9. Natamiharja L, Butar-butur L. Kebiasaan merokok dan karies gigi spesifik pada supir-supir di medan. *Dentika J Dent*. 2001;6(2):284-9.
10. Sitepu LS. Hubungan Kebiasaan Merokok terhadap Terjadinya Smoker's Melanosis di Kalangan Mahasiswa Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara. Skripsi. Medan. Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara. 2010.p1-43.
11. Pulungan AT. Proporsi ketergantungan nikotin pada siswa/i SMA menggunakan *fagerstorm test for nicotine dependence* dan faktor-faktor yang mempengaruhi. Tesis. Jakarta. Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. 2013.p1-57.
12. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar : RISKESDAS 2010. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2010.
13. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, Gralziou C, Ruiz CJ, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority integral component of therapy. *Eur Respir J*. 2007;29:390-417.
14. Middleton ET, Sci BM, Morice AH. Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit. *Chest*. 2000;117:758-63.
15. Widodo E, Priosoeryanto BP, Estuningsih S, Agungpriyono DR, Utji R. Effect of clove cigarette exposure on white rat : special emphasis on the histopathology of respiratory tract. *Med J Indones*. 2007;16(4):212-18.
16. Tobacco Control Support Center-IAKMI. Bunga Rampai Fakta Tembakau Permasalahannya di Indonesia tahun 2012. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;2012.p.24.
17. Wu L, Wang R. Carbon monoxide : endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev* 2005;57:585-630.
18. Groman E, Blauensteiner D, Kunze U, Schoberberger R. Carbon monoxide in the expired air of smokers who smoke so-called "light" brands of cigarettes. *Tob Control*. 2009;9:352.
19. Fidrianny I, Supradja IGNA, Soemardji AA. Analisis Nikotin dalam Asap dan Filter Rokok. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. 2004;29(3):100-4.
20. Barraclough S. Women and tobacco in Indonesia. *Tobacco Control*. 1999;8:327-32.
21. Tesler J. Rates of elimination of carbon monoxide in males and females. Thesis. Department of the Institute of Medical Sciences. Canada. University of Toronto. 2000.p1-52.
22. Castleden CM, Cole PV. Carboxyhaemoglobin levels of smokers and non-smokers working in the city of London. *Br J Ind Med*. 1975;32:115-8.
23. Gothe CJ, Fristedt B, Sundell L, Kolmodin B, Samuel HE, Gothe K. Carbon monoxide hazard in the city traffic policemen in three Swedish towns. *Arch Environ Health*. 1969;19:310-14.
24. Zacny JP, Stitzer ML, Brown FJ, Yingling JE, Griffiths R. Human cigarette smoking: effects of puff and inhalation parameters on smoke exposure. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;240:554-64.
25. Bittoun R. Carbon monoxide meter : The essential clinical tool – the "Stethoscope" – of smoking cessation. *Journal of Smoking Cessation*. 2008;3(2):69-70.
26. Fabricius P, Scharling H, Lokke A, Vetsbo J, Lange P. Exhaled CO, a predictor of lung function?. *Respir Med*. 2007;101:581-6.
27. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vessey C, Saloojee Y. Comparisons of tests used to distinguish smokers from non smokers. *Am J Public Health*. 1987;77:1435-8.
28. Low ECT, Ong MCC, Tan M. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit in the military setting. *Singapore Med J*. 2004;45(12):578-81.
29. Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan T. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non smokers. *Respir Med*. 2004;98:551-6.
30. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Berhenti Merokok. Pedoman Penatalaksanaan untuk Dokter di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.p. 28-81.