

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Pustaka

##### 2.1.1 Rokok

Merupakan salah satu zat adiktif yang bila digunakan mengakibatkan bahaya bagi kesehatan individu dan masyarakat.<sup>15</sup>

##### 2.1.1.1 Rokok Konvensional

###### 1. Definisi

Rokok konvensional adalah produk olahan tembakau terbungkus kertas tipis berbentuk silinder dari kertas berukuran panjang antara 70 hingga 120 mm (bervariasi tergantung negara) dengan diameter sekitar 10 mm yang ditambahkan zat-zat kimia, selain tembakau juga terdapat bahan lain yaitu cengkeh sebagai zat penambah aroma.<sup>16</sup>

###### 2. Kandungan Rokok Konvensional

###### Nikotin

Kandungan terbesar pada rokok tembakau yaitu nikotin. Nikotin adalah zat, atau bahan senyawa pirrolidin yang terdapat dalam *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang bersifat adiktif dapat mengakibatkan ketergantungan dan efek kecanduan.<sup>16</sup> Nikotin pada asap rokok yang berasal dari rokok non filter lebih besar daripada rokok yang mempunyai filter.<sup>16-18</sup>

###### Tar

Tar adalah senyawa polinuklir hidrokarbon aromatika yang bersifat karsinogenik. Senyawa hidrokarbon aromatik (benzena) secara kronik dapat menghasilkan pengaruh toksik terhadap sumsum tulang yang menimbulkan anemia aplastik, leukopenia, pansitopenia atau trombositopenia.<sup>18,19</sup>

###### Karbon Monoksida

Karbonmonoksida (CO) merupakan gas beracun yang tidak berwarna dan terdapat pada rokok dengan kandungan 2-6%. CO pada paru-paru mempunyai afinitas dengan hemoglobin sekitar 200 kali lebih kuat dibandingkan dengan afinitas yang terdapat pada HbO<sub>2</sub>, sehingga setiap menghirup asap tembakau sel darah merah akan semakin kekurangan O<sub>2</sub> karena yang diangkut adalah CO dan bukan O<sub>2</sub>. Hal ini disebabkan karena tidak terdapatnya filter yang berfungsi mengurangi asap yang keluar dari rokok.<sup>17</sup>

### **Logam berat**

Di dalam asap tembakau terdeteksi setidaknya terdapat beberapa logam berat diantaranya nikel, arsen, kadmium, kromium, dan timbal. Arsenik sendiri merupakan asam kuat yang dapat menimbulkan kematian. Kini kadar arsen dalam tembakau semakin tinggi akibat penggunaan pestisida berbahan aktif arsen. Kadmium juga terdapat dalam pupuk fosfat yang diaplikasikan pada tembakau.<sup>3,21</sup>

#### **2.1.1.2 Rokok elektrik**

Rokok elektrik merupakan salah satu alat bantu berhenti merokok bagi pengguna rokok konvensional. Penggunaan rokok elektrik sebagai pengganti rokok konvensional, belum bisa dikatakan aman.<sup>8</sup>

#### **2.8.1 Pengertian Rokok elektrik**

*Electric nicotine delivery system* (ENDS) disebut juga e-rokok atau rokok elektronik. Alat ini dioperasikan dengan baterai, yang didalamnya terdapat mekanisme inhalasi dari kandungan cairan rokok elektrik. Alat ini oleh WHO diberi nama *Electric nicotine delivery system* (ENDS). Pada awalnya alat ini diproduksi di China pada tahun 2003 kemudian di edarkan secara global dan tersedia sampai saat ini. Rokok elektrik mengandung zat-zat larutan yang menghasilkan uap dan uap tersebut akan dihirup oleh penggunanya.<sup>9</sup>

#### **2.8.2 Kandungan Rokok Elektrik**

Terdapat zat kimia berbahaya baik dalam bentuk bukan gas ataupun gas.<sup>8</sup> Nikotin dalam rokok elektrik berbentuk cair. Produk nikotin pada rokok elektrik yaitu uap, produk uap tersebut akan dihirup oleh pengguna, yang nantinya akan masuk kedalam aliran darah. Nikotin berjenis uap ini mempunyai efek terhadap saluran pernapasan. Nikotin mempunyai efek ketergantungan atau kecanduan pada penggunanya. Pada rokok elektrik terdapat beberapa tingkatan kandungan nikotin yaitu 0 mg, 3 mg, 6 mg, 12 mg, dan 24 mg dalam 1 *refill*. Kandungan nikotin berwujud cair pada rokok elektrik dapat di isi ulang. *Refill* tersebut dimasukkan apabila dalam proses pembakaran uap telah habis.<sup>21,22</sup>

Propilen Glikol ada didalam kandungan rokok elektrik dalam bentuk larutan. Zat ini bersifat hambar sehingga tidak mengubah rasa dari larutan rokok elektrik. Propilen ini biasanya berfungsi sebagai pelarut. Larutan ini memiliki efek iritasi pada saluran pernapasan. Propilen glikol apabila kontak langsung dengan mata dan kulit akan mengakibatkan iritasi. Mengonsumsi dalam jangka panjang akan mengalami kering mulut dan tenggorokan, bahkan bisa mempengaruhi sistem syaraf pusat.<sup>22</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Badan pengawas obat dan bahan makanan Amerika (*Food and Drug Administration*) atau FDA mengatakan bahwa rokok elektrik mengandung *Tobacco specific nitrosamine* (TSN) dan *diethylene glikol* terkandung dalam rokok elektrik. Kedua senyawa ini dengan penggunaan jangka panjang akan berpengaruh pada sistem syaraf pusat dan bersifat karsinogenik.<sup>8,22,23</sup>

Gliserin berbentuk kental dan memiliki rasa manis yang ada dalam rokok elektrik. Gliserin digunakan pada kadar yang rendah. Produk Gliserin yang biasa digunakan pada rokok elektrik yaitu gliserin sayur atau gliserol merupakan produk karbohidrat yang berasal dari minyak nabati. Gliserin digunakan untuk campuran pada industri kosmetik dan penambah manis pada makanan.

Gliserin jika dipanaskan dan diinhalasi akan menyebabkan iritasi pernapasan dan secara kronis dapat menyebabkan inflamasi saluran nafas atau obstruksi saluran nafas.<sup>22,23</sup>

*Flavouring* (perisa) ada terdapat pada kandungan larutan rokok elektrik yang fungsinya sebagai perasa bagi pengguna. Zat ini mengeluarkan aroma, bau, dan cita rasa yang dapat menarik penggunaannya. Salah satu bahan kimia yang dipakai sebagai tambahan perisa adalah diasetil. Menghirup diasetil kerap dikaitkan dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).<sup>23</sup>

Rokok elektrik dari hasil pemanasan kandungannya dapat menghasilkan CO yang berbahaya bagi tubuh karena menyebabkan keterbatasan peredaran oksigen ke jaringan seluruh tubuh.<sup>8</sup>

Terdapat senyawa lain pada rokok elektrik yaitu : formaldehid, asetaldehid dan logam terdapat pada kandungan rokok elektrik dalam bentuk aerosol (uap) hasil pemanasan. Senyawa tersebut akan mempunyai pengaruh diantaranya iritasi mukosa, hidung dan tenggorokan serta bersifat karsinogenik.<sup>22,23</sup> Logam berat seperti timbal, kromium, nikel, kadmium, dan tembaga, yang dapat menghasilkan radikal bebas dan apabila terhirup dapat bersifat toksik dan karsinogen.<sup>10,11</sup>

## 2.1.2 Hemoglobin

### 2.1.1.1 Definisi

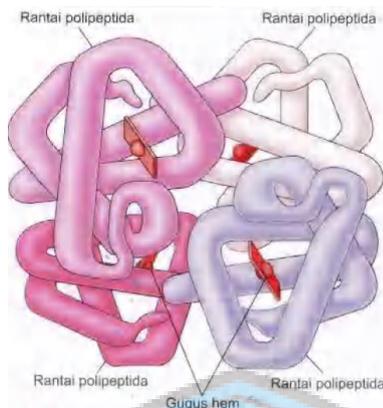
Hemoglobin adalah suatu senyawa protein dengan Fe yang dinamakan *conjugated* protein dengan Fe sebagai intinya, dan dengan rangka *protoporphyrin* dan globin (tetraphirin). Zat besi (Fe) menyebabkan warna darah merah. Hemoglobin berikatan dengan O<sub>2</sub> yang ikatannya dinamakan HbO<sub>2</sub>, melalui fungsi ini maka O<sub>2</sub> dapat ditranspor dari paru-paru ke kapiler dan lalu masuk ke jaringan dimana tekanan dalam kapiler jauh lebih rendah daripada di dalam

paru paru hemoglobin berikatan dengan karbonmonoksida menjadi karboksihemoglobin dan warnanya merah tua. Darah arteri mengandung oksigen dan darah vena mengandung karbondioksida.<sup>3</sup> Kadar hemoglobin normal pada laki-laki dewasa yaitu 13-18 gr/dl, sedangkan pada wanita dewasa yaitu 12-16 gr/dl.<sup>24</sup> Menurut Laksminda (2014) Kadar hemoglobin tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang berjenis kelamin jantan berkisar antara 10-10,63 gr/dl, sedangkan berjenis kelamin betina berkisar antara 11,12-13,44 gr/dl. Kadar hemoglobin tikus tersebut merupakan tikus yang berusia 4,6, dan 8 minggu, karena pada usia tersebut sering digunakan dalam penelitian.<sup>25</sup>

#### 2.1.1.2 Struktur Hemoglobin

Hemoglobin merupakan protein yang memiliki berat molekul 64.400 dalton, setiap molekulnya memiliki dua bagian : (1) bagian globin, suatu protein yang tersusun atas empat rantai polipeptida dengan total asam amino sebanyak 574 buah dan bentuknya berlipat lipat, (2) empat gugus nonprotein yang mengandung besi dikenal sebagai gugus heme. Rantai polipeptidanya terdiri atas dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$  dengan masing-masing rantai berikatan dengan satu grup heme. Pada setiap rantai  $\alpha$  terdapat 141 asam amino dan setiap rantai  $\beta$  terdapat 146 asam amino. Gambar 2.1 memperlihatkan bentuk ikatan antara heme dengan polipeptidanya.<sup>3,26</sup>

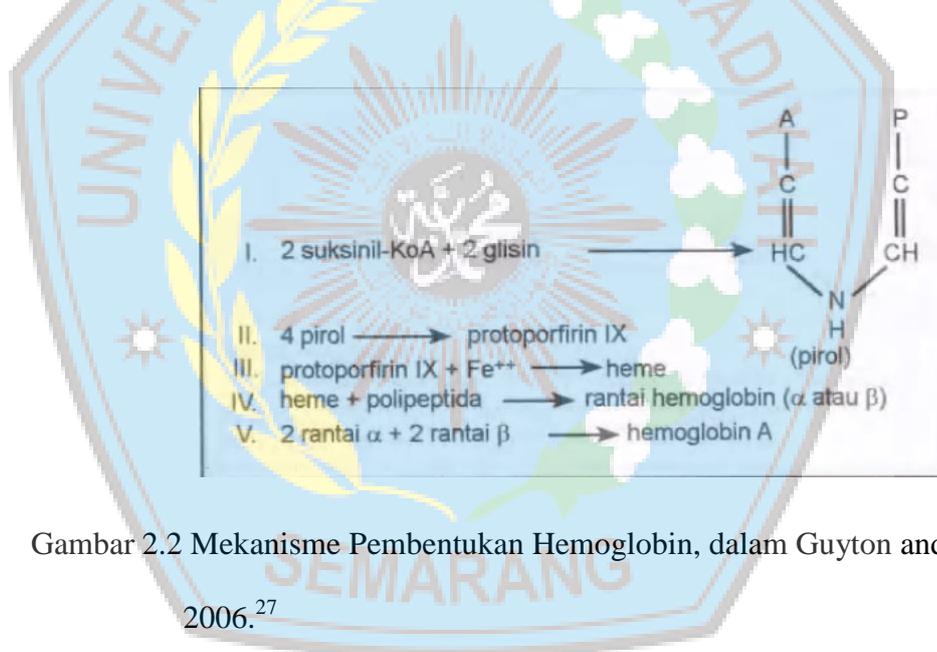
Menurut William, hemoglobin adalah suatu molekul yang berbentuk bulat yang terdiri dari 4 subunit. Setiap subunit mengandung satu bagian heme yang berkonjugasi dengan suatu polipeptida. Heme adalah suatu derivat porfirin yang mengandung besi. Polipeptida itu secara kolektif disebut sebagai bagian globin dari molekul hemoglobin.<sup>8</sup>



Gambar 2.1 Bentuk Ikatan Hemoglobin, dalam Sherwood L, 2011.<sup>26</sup>

### 2.1.1.3 Regulasi Hemoglobin di Dalam Tubuh

Sintesis hemoglobin dimulai dalam proeritroblas dan berlanjut hingga stadium retikulosit pada pembentukan sel darah merah.



Gambar 2.2 Mekanisme Pembentukan Hemoglobin, dalam Guyton and Hall, 2006.<sup>27</sup>

Pembentukan hemoglobin dimulai dari *suksinil-KoA*, yang dibentuk dalam siklus Krebs berikatan dengan glisin untuk membentuk molekul pirol yang berjumlah empat. Kemudian empat pirol akan bergabung untuk membentuk protoporfirin IX. Protoporfirin IX kemudian bergabung dengan besi membentuk *heme*. Setiap molekul *heme* akan bergabung dengan rantai polipeptida panjang, yaitu globin yang disintesis oleh ribosom, membentuk suatu sub unit yang disebut hemoglobin. Selanjutnya setiap molekul *heme* akan

bergabung dengan rantai polipeptida panjang, yaitu *globin* yang disintesis oleh ribosom, membentuk suatu subunit hemoglobin yang disebut rantai hemoglobin. Terdapat 4 rantai hemoglobin, yaitu dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$ .

Setiap rantainya mempunyai berat molekul kira-kira 16.000 dalton. Empat rantai akan berikatan longgar satu sama lain membentuk molekul hemoglobin yang lengkap.<sup>27</sup> Untuk lebih jelas mekanisme pembentukan hemoglobin dapat dilihat pada gambar 2.2.

#### 2.1.1.4 Faktor-Faktor Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

Beberapa faktor-faktor yang mempengaruhi kadar Hemoglobin adalah

##### 1. Kecukupan dan Metabolisme Besi dalam Tubuh

Menurut Parakkasi (1992), besi dibutuhkan untuk produksi hemoglobin, sehingga tubuh yang kekurangan besi menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang sedikit dan kandungan hemoglobin yang rendah. Sekitar 65% dari 4000 mg besi yang normal terdapat di dalam tubuh (60 mg /kg pada laki-laki dan 50 mg/kg pada perempuan). Menurut Wirakusumah (1999), besi normal didalam tubuh orang dewasa sehat berjumlah 4 gram. Besi juga merupakan mikronutrien essensial dalam memproduksi hemoglobin yang berfungsi mengantar oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh. Besi berperan dalam sintesis hemoglobin dalam sel darah merah dan mioglobin dalam sel otot.<sup>27</sup>

Asupan besi dari makanan adalah 10 sampai 20 mg / hari. Jumlah besi yang diserap bergantung pada faktor seperti jumlah dan jenis besi yang dimakan, keasaman lambung, aktivitas sumsum tulang , dan keberadaan simpanan besi di dalam tubuh.<sup>27,28</sup>

Ada dua bagian besi dalam tubuh, yaitu bagian fungsional yang dipakai untuk keperluan metabolik dan bagian yang merupakan cadangan metabolisme besi dalam tubuh terdiri dari proses absorpsi, pengangkutan, pemanfaatan, penyimpanan dan pengeluaran.<sup>28</sup>

Sekitar 1 mg besi akan diserap di duodenum dan jejunum besi di dalam makanan berbentuk  $\text{Fe}^{3+}$  sebagai kompleks yang tidak larut bersama fosfat dan fitat. Komplek akan larut dalam pH rendah di lambung. Pada sel-sel epitel usus terdapat control penyerapan besi, yang nantinya akan diserap tubuh sesuai kebutuhannya ke dalam darah, sementara lainnya akan tetap berada dalam sel-sel epitel usus untuk kemudian hilang dalam feses. Besi diangkut dalam bentuk kombinasi dengan protein pembawa yaitu *transferrin*, besi yang didalam jaringan akan bergabung dengan protein penyimpanan yaitu *apoferritin* untuk membentuk *ferritin*.<sup>27,28,29</sup>

## 2. Umur

Semakin tua umur seseorang, maka semakin berkurang kadar hemoglobinnya. Kemampuan produksi sel darah merah mulai menurun, sehingga hemoglobin akan mengalami penurunan jumlahnya.<sup>28,29</sup>

## 3. Jenis kelamin

Pada umumnya, pria memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi dibandingkan kadar hemoglobin pada wanita. Hal ini disebabkan pengaruh kandungan hormon pada pria maupun wanita. Kadar hemoglobin wanita lebih rendah karena faktor aktivitasnya yang lebih sedikit dibanding aktivitas pada pria, selain wanita mengalami menstruasi.<sup>28,29</sup>

## 4. Geografi (tinggi rendahnya daerah)

Tempat tinggal di dataran tinggi, makhluk hidup disana tubuhnya cenderung lebih aktif dalam memproduksi sel darah merah untuk meningkatkan suhu tubuh dan lebih aktif mengikat kadar  $\text{O}_2$  yang lebih rendah dari pada di dataran rendah. Hemoglobin makhluk hidup yang tinggal dipesisiran cenderung mempunyai hemoglobin yang lebih rendah, sebab tubuh memproduksi sel darah merah dalam keadaan normal.<sup>29</sup>

## 5. Nutrisi

Makanan yang dikonsumsi banyak mengandung Fe atau besi, maka sel darah yang diproduksi akan meningkat sehingga hemoglobin

yang terdapat dalam darah meningkat. Vitamin dan mineral diperlukan untuk membuat sel-sel darah merah. Selain zat besi, vitamin B12 dan folat diperlukan untuk produksi hemoglobin yang tepat. Kekurangan dalam salah satu dapat menyebabkan anemia karena kurangnya produksi sel darah merah.<sup>28,29,30</sup>

#### 6. Penyakit Kronis

Infeksi dapat menyebabkan anemia. Penyakit infeksi antara lain kecacingan dapat mengakibatkan gangguan gizi sehingga tubuh kekurangan zat besi yang akan berdampak terhadap hemoglobin. Penyakit kronis tuberculosis dan keganasan juga dapat berpengaruh terhadap penurunan zat besi, yang bisa menyebabkan anemia. Penyakit kronis lain seperti kanker dan penyakit ginjal dapat menyebabkan tubuh tidak mampu memproduksi sel darah merah yang cukup.<sup>28,30</sup>

#### 7. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik dapat berpengaruh terhadap penurunan konsentrasi hemoglobin dan jaringan yang mengandung zat besi. Semakin banyak aktivitas fisik yang dilakukan maka semakin banyak energi yang diperlukan. Sehingga diperlukan sel darah merah yang cukup.<sup>28,30</sup>

#### 2.1.1.5 Metode Pemeriksaan Kadar Hemoglobin

Metode modern pada pemeriksaan hemoglobin adalah metode cyanmethemoglobin. Metode cyanmethemoglobin merupakan metode yang paling luas digunakan karena reagen dan instrumen dapat dengan mudah dikontrol terhadap standar yang stabil dan handal. Pada metode ini hemoglobin dioksidasi oleh kalium ferrosianida menjadi cyanmethemoglobin yang kemudian bereaksi dengan ion sianida membentuk cyanmethemoglobin yang berwarna merah. Intensitas warna dibaca dengan fotometer dan dibandingkan dengan standar, sehingga hasilnya lebih objektif.<sup>31</sup>

#### 2.1.3 Hubungan Rokok Konvensional dan Rokok Elektrik dengan Kadar Hemoglobin

Hemoglobin memiliki kemampuan untuk mengikat CO, sama halnya dengan O<sub>2</sub>, namun dengan afinitas yang berbeda. Ikatan hemoglobin dan CO menjadi HbCO diketahui 210 kali lebih kuat dibandingkan dengan ikatan yang terdapat pada HbO<sub>2</sub>. HbCO tidak mampu membawa O<sub>2</sub>, sehingga peningkatannya yang drastis dapat menimbulkan keadaan hipoksia.<sup>11,32</sup>

Penelitian Nodenberg (1990) menyatakan kadar hemoglobin darah rata-rata pada perokok adalah 156±0.4 g/L dan pada bukan perokok adalah 153±0.5 g/L. Merokok menyebabkan terjadinya peningkatan kadar hemoglobin darah. Hasil penelitian lain oleh Adamson (2005) yang juga menyatakan terjadinya peningkatan kadar hemoglobin darah pada perokok berat.<sup>17,35</sup>

Sel darah merah yang adekuat tersedia untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan. Eriropoetin adalah suatu hormon yang ada dalam sirkulasi oleh sel-sel interstisium peritubulus ginjal. Hormon ini merangsang sel-sel progenitor CFU-E untuk mempercepat pertumbuhan dan meningkatkan pematangan, sehingga dapat meningkatkan produksi sel darah merah. Fungsi ginjal dan kadar oksigenasi merupakan faktor utama yang mengontrol pengeluaran eritropoetin . Mekanisme peran eritropoetin dalam pengaturan sel darah merah terdapat dalam gambar 2.6.



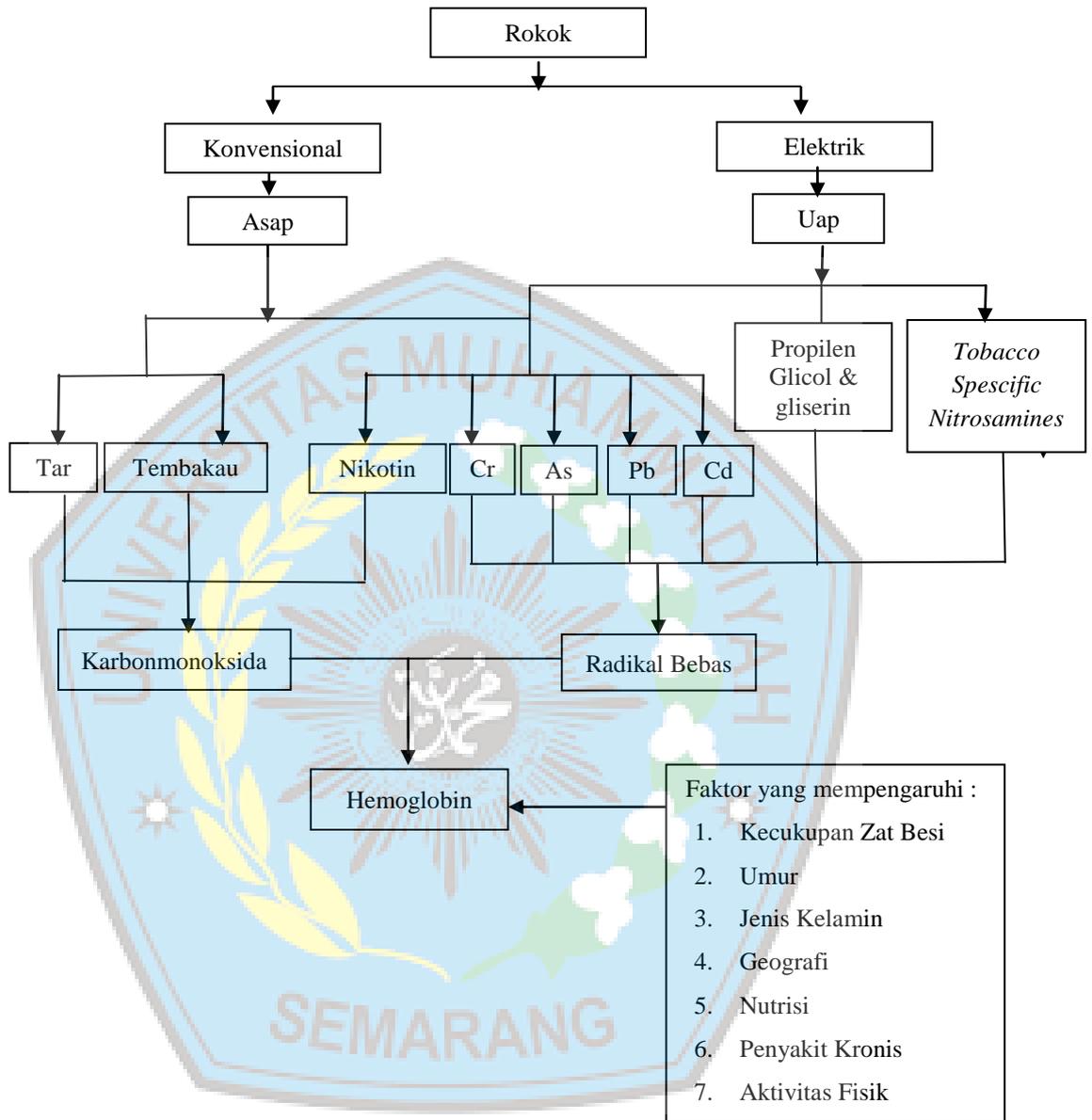
Gambar 2.3 Regulasi pada keadaan hipoksia, dalam Guyton and Hall, 2006.<sup>27</sup>

Setiap keadaan yang menyebabkan penurunan transportasi sejumlah oksigen ke jaringan akan meningkatkan kadar eritropoetin, asalkan ginjal berfungsi normal. Seseorang yang anemia akibat adanya perdarahan atau kondisi lainnya, maka sumsum tulang segera memulai produksi sejumlah besar sel darah merah. Oksigenasi jaringan yang menurun akan memberikan pengaruh pada kadar eritropoetin, kemudian eritropoetin memberikan rangsangan untuk meningkatkan produksi sel darah merah agar oksigenasi ke jaringan tercukupi. Peningkatan terjadi karena reflek dari mekanisme kompensasi tubuh terhadap rendahnya kadar oksigen yang berkaitan dengan hemoglobin akibat digeser oleh karbonmonoksida yang mempunyai afinitas terhadap hemoglobin yang lebih kuat. Maka, tubuh akan meningkatkan proses hematopoiesis lalu meningkatkan produksi hemoglobin.<sup>26,27</sup>

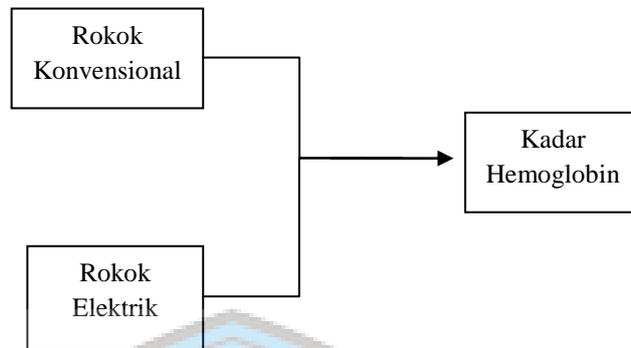
Penelitian Asgary (2005) paparan rokok konvensional menunjukkan adanya hemolisis pada sel darah merah pada konsentrasi nikotin 1-1,5 mg.<sup>33</sup> Kandungan logam rokok konvensional yang berpengaruh dalam darah, yaitu timbal. Timbal yang dihasilkan pada asap dan uap rokok akan mengganggu sintesis heme, salah satunya melalui gangguan pada aktivasi enzim *δ-aminolevulinic acid dehidratase* ( $\delta$ -ALAD) dan *ferrochelatase*. Masuknya timbal dalam darah juga mengganggu eritropoiesis dengan menghambat sintesis protoporfirin sehingga eritrosit akan mudah mengalami lisis.<sup>34</sup> Kandungan logam lain yaitu arsen, dimana arsen dapat mempengaruhi komposisi sumsum tulang dan akan mempengaruhi jumlah eritrosit.<sup>36</sup>



## 2.2 Kerangka Teori



### 2.3 Kerangka Konsep



### 2.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar rokok konvensional dan rokok elektrik.

