

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kebiasaan merokok adalah faktor risiko kematian yang dapat dicegah. Berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 dilakukan oleh Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menunjukkan bahwa jumlah perokok aktif diperkirakan mencapai 70 juta orang. Berdasarkan data *Global Youth Tobacco Survey* (GYTS) pada 2019, prevalensi perokok pada anak sekolah usia 13-15 tahun naik dari 18,3% (2016) menjadi 19,2% (2019).¹ Data *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) menunjukan bahwa Jumlah perokok dewasa di Indonesia mengalami peningkatan didominasi oleh laki – laki dalam 10 tahun terakhir sebanyak 8,8 juta orang dengan jumlah sebanyak 60,3 juta perokok tahun 2011 menjadi 69,1 juta perokok tahun 2021.²

Spirometri merupakan tes fungsi paru digunakan untuk mengevaluasi keterbatasan aliran udara melalui berbagai parameter penilaian untuk menentukan morbiditas, mortalitas, dan prognosis penyakit paru.³ Komponen dalam spirometri dapat menilai berbagai fungsi faal paru secara khusus seperti mendeteksi kelainan paru dan mendeteksi dini penyakit paru saat tahap awal tanpa gejala klinis jelas.⁴ Parameter spirometri sering digunakan dalam klinis adalah rasio antara *Forced Expiratory Volume* pada detik pertama (FEV1), *Forced Vital Capacity* (FVC), *Vital Capacity* (VC), dan *Forced Expiratory Flow 25-75%* (FEF25-75%). Parameter untuk mendeteksi kelainan paru seperti penyempitan saluran pernapasan perifer tanpa gejala terlihat dan hiperreaktivitas bronkus.⁵

Nilai aliran tengah ekspirasi paksa (FEF 25-75%) merupakan penanda aliran udara perifer obstruktif berpotensi sensitif.⁶ *Forced Expiratory Flow 25-75%* (FEF 25-75%) rendah pada hampir semua orang dengan keterbatasan aliran udara dan sebagian orang tidak memiliki keterbatasan aliran udara berkaitan dengan indeks fungsi paru lebih rendah daripada orang memiliki spirometri normal. Hal ini menyoroti bahwa FEF 25-75% rendah merupakan ciri fisiologis pada pasien dengan keterbatasan aliran udara dan kemungkinan menandakan cedera paru lebih awal pada saluran napas kecil.⁷

Penelitian tentang hubungan kadar FEV1/FVC dan FEF 25-75% masih terbatas. Anand Kumar dkk melakukan studi dengan membandingkan antara perokok dan bukan perokok didapatkan bahwa nilai FVC, FEV1, rasio FEV1 / FVC, FEF25-75% dan PEFR. Hasil ditemukan adalah pada perokok terdapat

penurunan berhubungan dengan jumlah rokok dihisap. Semakin banyak rokok dikonsumsi maka nilai fungsi paru akan semakin rendah. Temuan serupa juga dilaporkan Anita dkk bahwa derajat merokok memiliki hubungan dengan FEF25-75%. Semakin berat derajat merokok maka akan semakin rendah nilai FEF25-75%. Lama merokok memiliki hubungan dengan FEF 25- 75%. Semakin lama merokok maka akan semakin rendah nilai FEF25-75%.

Berdasarkan hasil studi Herath et al. (2025), jumlah rokok per hari tidak berhubungan bermakna dengan FEV1/FVC maupun FEF25–75%, sehingga paparan harian tidak selalu mencerminkan derajat gangguan fungsi paru. Temuan ini sejalan dengan Kim et al. (2021) yang menunjukkan bahwa respons paru terhadap merokok sangat bervariasi antar individu dan dipengaruhi faktor genetik, sehingga sebagian perokok tetap memiliki nilai spirometri normal. Hasil studi Hasan & Sulaiman (2019) juga melaporkan tidak ada perbedaan signifikan pada rasio FEV1/FVC antara perokok dan bukan perokok, sehingga ketidaksignifikanan hubungan antara kadar CO, FEV1/FVC, dan FEF25–75% pada penelitian ini masih konsisten dengan bukti ilmiah tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian ini yaitu bagaimana hubungan rasio FEV1/FVC, FEF 25-75% dan kadar karbon monoksida sebagai parameter penilaian fungsi paru pada perokok

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai hubungan rasio FEV1/FVC, FEF 25-75% dengan kadar karbon monoksida sebagai parameter penilaian fungsi paru pada perokok

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui rasio FEV1/FVC, FEF 25-75%, dan kadar karbon monoksida ekshalasi pada perokok
2. Menilai hubungan antara FEV1/FVC dan FEF 25-75% pada perokok
3. Menilai hubungan antara rasio FEV1/FVC dan karbon monoksida ekshalasi pada perokok
4. Menilai hubungan antara FEF25-75% dan karbon monoksida ekshalasi pada perokok
5. Menilai hubungan lama merokok dan intensitas merokok dengan

- gangguan fungsi paru dan kadar karbon monoksida (CO) ekshalasi
6. Menilai korelasi antara kadar karbon monoksida (CO) ekshalasi dengan derajat penurunan fungsi paru pada perokok yang dinilai berdasarkan parameter $FEF_{25-75}\%$ dan rasio FEV_1/FVC .

1.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis diajukan pada penelitian ini adalah semakin tinggi kadar karbon monoksida maka semakin menurun nilai rasio FEV_1/FVC dan $FEF_{25-75}\%$ pada perokok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.5.1. Peneliti

Peneliti memperoleh pengalaman dalam merancang, melaksanakan, dan menganalisis penelitian observasional analitik terkait fungsi paru, sehingga meningkatkan kemampuan akademik dan klinis dalam bidang pulmonologi

1.5.2. Pendidikan

Hasil penelitian tentang pemeriksaan rasio FEV_1/FVC , $FEF_{25-75}\%$, dan kadar karbon monoksida pada perokok diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah pada dunia pendidikan sebagai indikator gangguan fungsi paru pada perokok.

1.5.3. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan bagi penelitian lebih lanjut dalam bidang kesehatan paru tentang hubungan rasio FEV_1/FVC , $FEF_{25-75}\%$, dan kadar karbon monoksida sebagai indikator gangguan fungsi paru pada perokok.

1.5.4. Pelayanan/Pengabdian Masyarakat

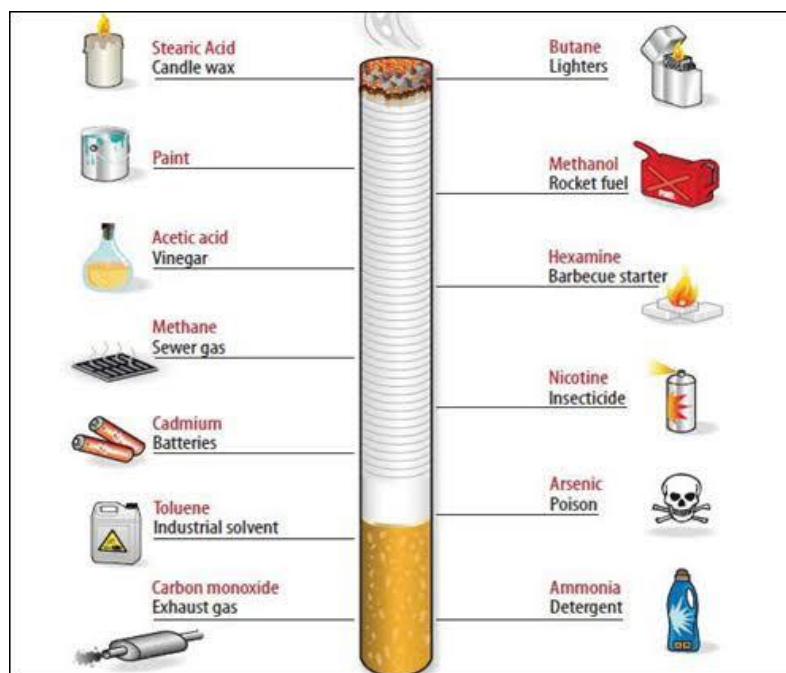
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai dampak merokok terhadap fungsi paru serta mendorong langkah pencegahan dan deteksi dini gangguan paru pada perokok.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Rokok

2.1.1. Definisi Rokok

Rokok adalah produk mengandung zat-zat bersifat adiktif (menimbulkan kecanduan) dan jika dikonsumsi dapat mengakibatkan bahaya bagi kesehatan individu dan masyarakat. Rokok berbentuk silinder dari kertas memiliki ukuran dengan panjang antara 70 hingga 120 mm atau bervariasi disesuaikan berdasarkan negara masing-masing dengan diameter sekitar 10 mm berisi daun tembakau kering dan telah dicacah. Rokok juga diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 tahun 2013 adalah salah satu produk tembakau dimaksudkan untuk dibakar, dihisap dan atau dihirup termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu atau bentuk lain dihasilkan dari tanaman *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica*, dan spesies lain atau sintetis pada asap mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan.⁸



Gambar 1. Komposisi Rokok

Dikutip dari ³

2.1.2. Kandungan Rokok dan Asap Rokok

Ketika rokok dinyalakan akan terjadi proses pembakaran tembakau dan produksi asap. Kandungan kimia tembakau telah teridentifikasi mencapai 5000 komponen. Senyawa utama terdapat pada rokok adalah:

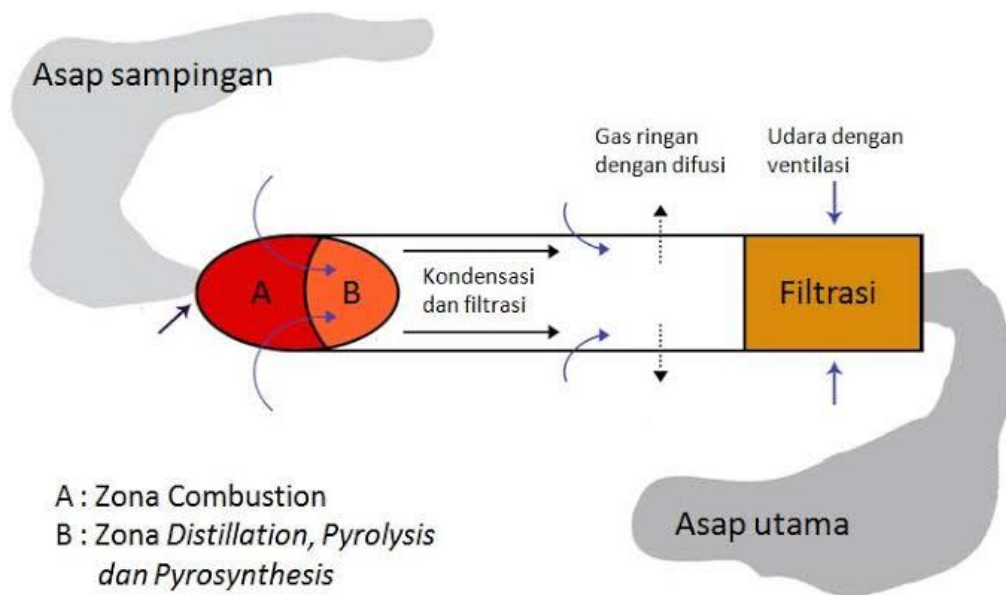
1. Tar berupa residu kecoklatan dari bagian partikel dalam asap rokok setelah kandungan nikotin dan uap air hilang pada proses pembakaran. Tar menjadi bagian dari agen mutagenik dan karsinogenik karena mengandung *benzo(a)pyrene*, *dibenz(ah)anthracene*, *5-methylchrysene* dan menjadi bagian dari poliaromatik *hydrocarbon*.
2. Nikotin adalah zat kimia terkandung secara alami dalam tembakau. Saat tembakau terbakar, nikotin larut dalam asap pembakaran dan setelah terinhalasi kedalam tubuh. Paparan nikotin menjadi penyebab adiksi nikotin. Nikotin menimbulkan efek psikoaktif dan adiktif pada manusia seperti kokain dan morfin. Kadar nikotin pada rokok antara 6-18 mg per gram. Keberadaan nikotin secara *in vivo* menjadi prekursor pembentukan *N-nitrosornicotine (NNN)* dan *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)*. Bentuk senyawa ini disebut *Tobacco-Specific Nitrosamines (TSNAs)* bersifat karsinogenik.
3. *Carbon monoxide (CO)* adalah gas terbentuk dalam proses pembakaran tidak sempurna dari asap rokok. *Carbon monoxide (CO)* memiliki sifat afinitas kuat terhadap *Haemoglobin (Hb)* terhadap sel eritrosit sehingga terjadi inhibisi terhadap difusi oksigen dan menyebabkan hipoksia. Efek hipoksia akibat CO berkaitan dengan proses arteriosklerosis dan kerusakan endotel pembuluh darah.
4. *Volatile organic compound (VOC)* berupa *carbonyl* kompleks berasal dari oksidasi bahan organik terdiri dari *malonaldehyde (MA)*, *acrolein*, *glyoxal*, *diacetyl*, *formaldehyde*, *acetaldehyde* dan *crotonaldehyde*. Senyawa ini bersifat *volatile* (mudah menguap), reaktif, dan larut dalam air. *Formaldehyd* dan *acrolein* berperan serta gangguan pembentukan formasi DNA dan protein, pencetus oksidasi, disfungsi mitokondria, dan proses inflamasi.
5. *Inorganic compound* atau dikenal dengan zat metal secara alamiah terdeposisi dalam daun tembakau berasal dari tanah atau pestisida. Timah, Merkuri, Nikel, Cobalt terbakar pada proses pembakaran rokok menjadi larut dan menguap menjadi *particulate matter (PM)* masuk ke dalam

saluran pernapasan. Paparan rutin kandungan metal ini bersifat toksik inhalasi.

6. *Particulate matter* (PM) adalah zat berupa antara padatan atau tetesan cairan dengan berbagai ukuran. Asap rokok merupakan sumber PM dengan berbagai ukuran partikel mulai $> 10 \mu\text{m}$, $> 2,5 \mu\text{m}$ dan $> 1 \mu\text{m}$. Semakin kecil ukuran partikel maka kemampuan penetrasi ke saluran napas semakin besar. Hal ini menunjukkan bahwa dampak kesehatan rokok terhadap perokok pasif dikenal dengan *Secondhand Smoker* atau *Third Hand Smoker*. Paparan kronik asap rokok sebagai bagian dari polusi dalam ruangan memiliki korelasi terhadap kejadian penyakit paru kronik seperti kanker paru, asma dan PPOK.
7. *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah senyawa kimiawi secara alami terbentuk dari proses metabolisme. Bentuk ROS eksogen berasal dari paparan asap dan nitrit oksida ini akan bereaksi membentuk peroksilnitrit sangat reaktif dan akan berikatan dengan *epithelial lining fluid* (ELF) saluran napas membentuk superoksida. Radikal ini akan memicu sel untuk menghasilkan peroksida secara kronik dan mengakibatkan kerusakan sel sistem pernapasan.²

2.1.3. Bagian – Bagian Rokok

Rokok tersedia di Indonesia terdiri atas tembakau (*Nicotiana tabacum*), kertas, dan disertai dengan filter. Menjaga humiditas dari tembakau agar tetap kering ditambahkan glycerol, sorbitol atau propylene glycol. *Calcium carbonate* diselipkan pada tembakau sebagai modifier proses pembakaran sehingga rokok terbakar merata saat dihisap. Pada ujung rokok terdapat filter berupa spons sebagai penyaring asap hasil pembakaran rokok (Gambar 1).⁸



Gambar 2. Skema rokok dibakar

Dikutip dari ²

Pada saat rokok dibakar terjadi reaksi kimia dan fisika dibagi dalam 2 zona. Zona pertama yaitu *combustion zone* dan zona kedua disebut *pyrolysis/distillation/pyrosynthesis zone* (Gambar 2). Hasil reaksi di zona pertama meliputi karbon dioksida, karbon monoksida, dan hidrogen sedangkan zona kedua menghasilkan sekitar 4700 senyawa kimia diantaranya *polisiklik hidrokarbon aromatik* (PHA), *nitrosamin* (TSNAs), *fitosterol*, *1-,3-butadien*, *formaldehid*, *asetaldehid*, *acrolein*, benzen, hidrogen sianida dan logam. Asap pada batang rokok terbagi atas dua bagian yaitu asap utama (*mainstream smoke*) dihisap langsung oleh perokok dan asap sampingan (*sidestream smoke*) terdapat pada bagian ujung rokok. Sebagian besar komponen dihasilkan oleh proses pembakaran ini telah diidentifikasi oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) sebagai zat telah terbukti karsinogen.²

Rokok putih merupakan rokok yang hanya mengandung tembakau tanpa tambahan cengkeh. Jenis rokok ini umum digunakan di negara-negara Barat. Asap rokok putih mengandung berbagai zat berbahaya seperti nikotin, karbon monoksida, nitrogen oksida, serta radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif pada jaringan paru. Paparan zat-zat tersebut memicu inflamasi kronik pada epitel saluran napas dan aktivasi enzim protease seperti neutrophil elastase, yang menyebabkan kerusakan elastin paru. Ketidakseimbangan antara protease

dan antiprotease menjadi salah satu mekanisme utama dalam patogenesis PPOK pada perokok².

Rokok kretek merupakan jenis rokok yang paling banyak digunakan di Indonesia dan dibuat dari campuran tembakau dan cengkeh. Rokok ini menghasilkan kadar tar dan nikotin yang relatif lebih tinggi dibandingkan rokok putih. Kandungan eugenol dari cengkeh memiliki efek anestetik pada saluran napas sehingga dapat menekan refleks batuk dan memungkinkan partikel asap masuk lebih dalam ke saluran napas distal. Paparan jangka panjang terhadap asap rokok kretek dapat menyebabkan inflamasi kronik bronkus, peningkatan produksi mukus, serta kerusakan alveolus yang pada akhirnya menimbulkan bronkitis kronik dan emfisema, dua komponen utama PPOK².

2.1.3.1 Time dose Rokok

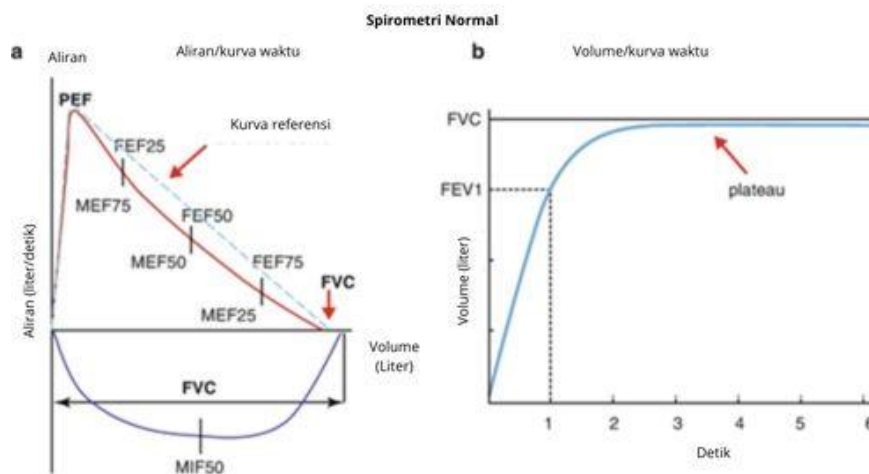
Indeks Brinkman merupakan salah satu metode yang banyak digunakan untuk menilai tingkat paparan kumulatif terhadap asap rokok pada individu. Indeks ini diperkenalkan oleh Brinkman sebagai cara sederhana untuk mengukur intensitas kebiasaan merokok dengan menggabungkan dua komponen utama, yaitu jumlah rokok yang dihisap setiap hari dan lamanya kebiasaan merokok dalam satuan tahun. Perhitungan Indeks Brinkman dilakukan dengan rumus jumlah batang rokok yang dikonsumsi per hari dikalikan dengan lama merokok (dalam tahun). Melalui pendekatan ini, Indeks Brinkman dapat memberikan gambaran mengenai total paparan zat toksik dari rokok yang diterima oleh tubuh selama periode waktu tertentu³.

Nilai Indeks Brinkman mencerminkan besarnya akumulasi paparan terhadap berbagai zat berbahaya yang terdapat dalam asap rokok, seperti nikotin, tar, karbon monoksida, serta berbagai oksidan dan radikal bebas. Paparan zat-zat tersebut dalam jangka panjang dapat menyebabkan inflamasi kronik pada saluran napas, peningkatan stres oksidatif, serta kerusakan struktur jaringan paru terutama pada bronkiolus kecil dan alveolus. Kerusakan tersebut dapat mengakibatkan terjadinya obstruksi aliran udara yang progresif dan tidak sepenuhnya reversibel, yang merupakan karakteristik utama Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Menurut Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, tingkat paparan kumulatif terhadap asap rokok memiliki hubungan yang kuat dengan penurunan fungsi paru, terutama terhadap parameter FEV1 dan rasio FEV1/FVC^{2,3}.

Dalam praktik penelitian dan klinis, nilai Indeks Brinkman umumnya diklasifikasikan menjadi beberapa kategori untuk memudahkan interpretasi tingkat risiko akibat merokok. Individu dengan nilai Indeks Brinkman kurang dari 200 biasanya dikategorikan sebagai perokok ringan, nilai 200–600 dikategorikan sebagai perokok sedang, sedangkan nilai lebih dari 600 dikategorikan sebagai perokok berat. Kategori ini digunakan untuk menggambarkan tingkat paparan kumulatif asap rokok dan sering digunakan dalam penelitian epidemiologi penyakit paru, termasuk PPOK, bronkitis kronik, dan kanker paru. Semakin tinggi nilai Indeks Brinkman, semakin besar pula risiko individu mengalami gangguan fungsi paru, penurunan kapasitas ventilasi, serta peningkatan kejadian penyakit paru kronik. Oleh karena itu, Indeks Brinkman menjadi salah satu indikator penting dalam menilai hubungan antara kebiasaan merokok dengan perubahan fungsi paru dalam berbagai penelitian respirasi³

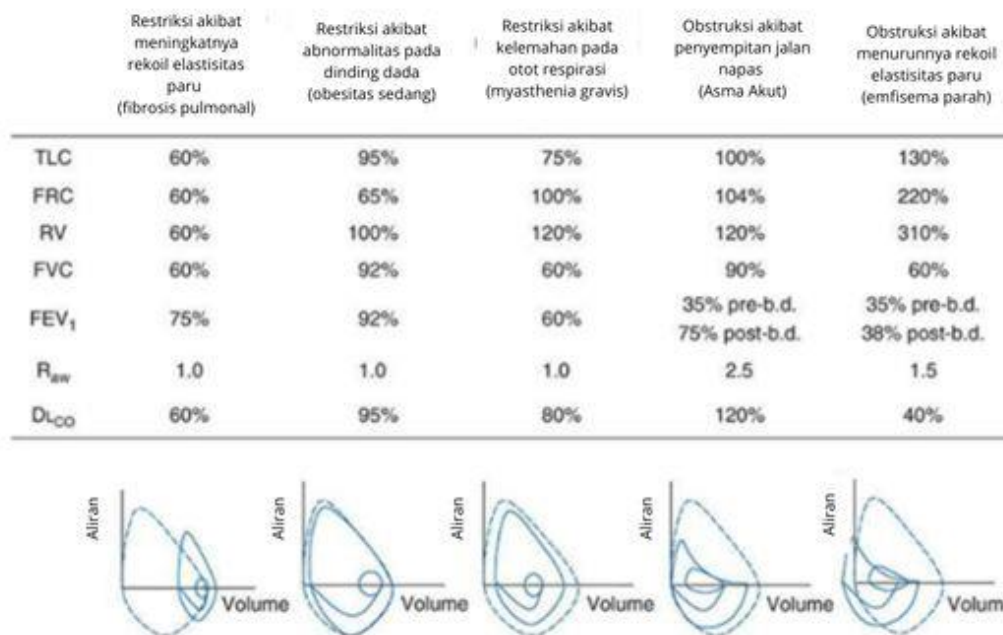
2.2. Pemeriksaan Fungsi Paru

Pemeriksaan fungsi faal paru (*Pulmonary Function Test /PFT*) adalah serangkaian pemeriksaan non-invasif untuk mengukur fungsi paru. Pemeriksaan ini fokus pada pemahaman terhadap *compliance* paru menggunakan spirometri, uji volume, kapasitas difusi, dan pemeriksaan kekuatan otot pernapasan⁸. Spirometri digunakan dalam mengukur aliran udara dan memperkirakan ukuran paru dimana pasien akan diinstruksikan untuk menarik dan membuang napas semaksimal mungkin ke dalam *mouthpiece* tersambung ke spirometer. Hasil dari spirometri dapat diinterpretasikan sebagai FVC dan FEV (Gambar 6).³



Dikutip dari ⁹

Berbagai PFT dikolaborasikan untuk menilai berbagai parameter untuk menilai penurunan fungsi dalam penyakit paru tertentu (Gambar 7).⁹



Gambar 4. Hasil Pemeriksaan Fungsi Paru dalam Berbagai Kelainan

Dikutip dari ¹⁰

2.2.1. Forced Expiratory Flow 25-75% (FEF 25-75%)

Forced expiratory flow 25-75% adalah *flow rate* rata-rata pada saat pertengahan *forced expiratory volume* dan disebut juga sebagai *maximal mid-expiratory flow* / MMEF.¹¹ Aliran tengah ekspirasi maksimal (MMEF) pertama kali diperkenalkan oleh Lueallan dan Fowler pada tahun 1955. *Maximal mid-expiratory flow* (MMEF) juga dikenal sebagai laju aliran ekspirasi paksa antara persentil ke-25 dan ke-75 (FEF25-75) dari FVC.¹² Pemeriksaan ini dimaksudkan untuk merefleksikan bagian kurva paling peka untuk menilai arus udara di saluran napas perifer, merupakan lokasi awal kelainan patologis penyakit obstruksi saluran napas.¹³

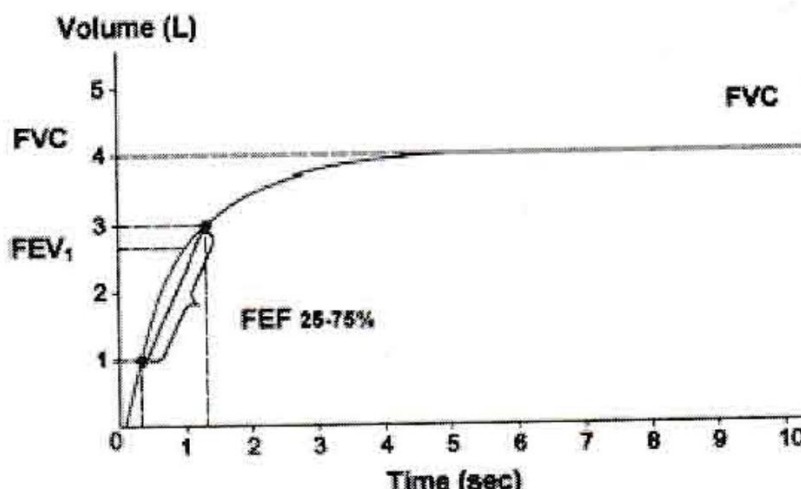
Pemeriksaan FEF 25-75% dapat ditentukan secara manual dengan menghubungkan (menarik garis) antara 2 titik pada kurva volume-waktu yaitu titik 25 dan 75% *Force Vital Capacity* (FVC), kemudian ditentukan garis menunjukkan volume dibagi garis waktu (l/detik). Pengukuran ini menghasilkan variabilitas lebar, batas bawah disepakati adalah 60% nilai prediksi. Hasil FEF, dapat juga diperoleh secara langsung dari auto spirometri. Nilai FEF dipengaruhi oleh FVC karena FEF 25-75% dihitung dari porsi tengah FCV. Perubahan nilai FVC akan

mempengaruhi rentang volume digunakan untuk menghitung FEF sehingga hanya dapat diinterpretasi pada FVC normal (Gambar 8).¹³

Menurut *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS), parameter ini mencerminkan fungsi jalan napas kecil (*small airway*) yang berdiameter kurang dari 2 mm, yaitu area bronkiolus terminal dan respiratorik yang sering kali terlibat pada fase awal penyakit obstruktif (Pellegrino et al., 2005; Graham et al., 2019). Berbeda dengan FEV₁ atau rasio FEV₁/FVC yang lebih mewakili saluran napas besar, FEF_{25–75%} lebih sensitif dalam mendeteksi perubahan subklinis akibat paparan asap rokok, iritan, atau proses inflamasi kronis.

Nilai FEF_{25–75%} <60% dipertimbangkan sebagai indikator terdapat disfungsi jalan napas kecil (McKenzie & Elliott, 2016). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa FEF_{25–75%} dapat menurun meskipun FEV₁ dan rasio FEV₁/FVC masih berada dalam batas normal. Hal ini menjadikan FEF_{25–75%} sebagai penanda dini (*early marker*) obstruksi. Penurunan FEF_{25–75%} sering kali merupakan manifestasi pertama dari *small airway disease* sebelum terjadi perubahan yang lebih nyata pada spirometri konvensional.

Data menunjukkan bahwa didapatkan hubungan yang buruk antara FEF, dan pemeriksaan lain untuk menilai *air trapping*. Nilai FVC dan *Residual Volume/Total Lung Capacity* (RV/TLC) juga masih diragukan apakah FEF mempunyai kemampuan untuk menilai obstruksi saluran napas kecil. *Forced expiratory flow* 25-75% (FEF 25-75%) sudah lama dianggap sebagai pertanda kelainan saluran napas bagian distal dan terdapat pada pasien dengan hiperresponsivitas bronkial pada asma dan PPOK^{6,13}



Gambar 5. Evaluasi FEF 25-75% pada kurva volume-waktu

Makna klinis Penurunan FEF25–75% memiliki nilai klinis penting dalam mengevaluasi risiko gangguan paru pada perokok. *Small airway disease* merupakan tahap paling awal dari perjalanan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pada tahap ini, perubahan patologis seperti inflamasi, pengerasan dinding bronkiolus, penebalan epitel, dan *air trapping* mikro sudah terjadi namun belum cukup untuk menurunkan FEV1 atau rasio FEV1/FVC (Bhatt et al., 2023) sehingga FEF25–75% dapat digunakan untuk mengidentifikasi perokok yang memiliki gangguan awal tetapi belum memenuhi kriteria obstruktif berdasarkan GOLD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2025) menegaskan bahwa kerusakan saluran napas kecil mendahului progresivitas PPOK sehingga identifikasi dini melalui parameter sensitif seperti FEF25–75% sangat penting, terutama dalam populasi berisiko tinggi seperti perokok aktif atau mantan perokok.¹⁸

2.2.2. Ratio FEV1/FVC

Paru terpapar zat berbahaya seperti tembakau akan membentuk respons inflamasi persisten. Bila paparan terjadi secara berulang, paru akan membentuk respons inflamasi kronis menyebabkan kerusakan parenkim paru (perubahan emfisematous) dan fibrosis menyebabkan udara terperangkap dan aliran udara progresif terbatas. Perubahan inflamasi disertai kerusakan jaringan dan fibrosis terlihat pada jalan napas, parenkim paru, pembuluh darah pulmonal. Kondisi ini bertambah parah seiring peningkatan pajanan dari faktor pencetus.¹⁵

Paru memiliki kecenderungan untuk kolaps pada keadaan dimana *compliance* paru dan/atau dinding dada menurun. Restriksi terhadap ekspansi paru akan menyebabkan penurunan volume paru (*Forced Vital Capacity* (FVC) dan *Total Lung Capacity* (TLC) rendah. Kecenderungan kolaps tinggi pada nilai *Functional Residual Capacity* (FRC) normal akan menyebabkan paru dan dinding dada untuk menyeimbangi tekanan dengan menurunkan FRC. Rasio FEV1/FVC akan meningkat pada kondisi ini. *Forced Expiratory Volume* detik pertama (FEV1) adalah volume dimana udara dihembuskan secara maksimal pada detik pertama dengan nilai normal 80%. Panduan *Global Initiative for Obstructive Lung Diseases* (GOLD) menggunakan nilai rasio FEV1/FVC <0,70 untuk menentukan kelainan atau gangguan pada saluran pernapasan kronis (*Chronic Airway Limitation/CAL*),

dengan pertimbangan peningkatan mortalitas dan morbiditas dibawah rentang nilai tersebut.¹⁶

Forced Expiratory Volume detik pertama (FEV1) digunakan untuk membagi derajat keparahan penyakit paru berdasarkan nilai persentase prediktif; FEV1 >70% ringan, FEV1 60-69% sedang, FEV1 50-59% sedang berat, FEV1 35-49% berat, dan FEV <35% sangat berat.³ Pada keadaan aliran udara terhambat dan terhenti lebih awal, volume paru menjadi lebih tinggi menyebabkan *air trapping*, nilai rasio FEV1/FVC rendah karena nilai FEV1 menurun lebih signifikan dibandingkan FVC. Pemeriksaan FEV1 dan FVC masing-masing dapat dilakukan dengan spirometri.³

Penilaian FEV1 harus dipastikan dilakukan saat usaha maksimal bernapas dapat dikonfirmasi dengan parameter BEV (*Back Extrapolated Volume*) <5% dari FVC atau 0,100 Liter. *Hesitation time* adalah waktu dari titik inspirasi maksimal ke waktu 0, dan memiliki nilai ≤ 2 detik.¹² Penurunan FEV1 dan FVC dapat dibandingkan dengan *Lower Limit of Normal* (LLN) atau batas ambang normal terendah untuk mengidentifikasi apakah hasil penilaian dapat diharapkan dari orang sehat dari usia, jenis kelamin, dan tinggi sama.⁹

Rasio FEV1/FVC juga dapat digunakan untuk menilai kelainan ventilasi restriktif. Kelainan ini ditandai dengan rasio normal FEV1/FVC (0,70) dengan penurunan TLC dibawah persentil 50 atau 80% dari nilai prediktif. Kelainan ini dapat dicurigai bila didapatkan peningkatan rasio FEV1/FVC >0,70 dan kurva volume-aliran udara menunjukkan bentuk konveks¹⁷. Kelainan ventilasi campuran antara restriktif dan obstruktif dapat dinilai dengan rasio FEV1/FVC <0,70 dengan nilai TLC <80% nilai prediktif atau berada dibawah persentil 50. Jika nilai rasio FEV1/FVC didapatkan rendah dan nilai FVC <80% dengan TLC normal, maka pasien dikatakan memiliki pola obstruktif dengan FVC rendah akibat hiperinflasi paru. Jika nilai TLC rendah, maka pasien memiliki pola campuran obstruktif dan restriktif.⁹

Pola dianjurkan berdasarkan nilai FEV1 dan FVC

Tabel 1. Nilai FEV1 dan FVC dan Kelainan Paru

Rasio FEV1/FVC	FVC	Pola dianjurkan
Normal	Normal	Normal
Normal	Menurun	Restriktif
Menurun	Normal	Defek obstruktif

Menurun	Menurun	Campuran
---------	---------	----------

FEV₁ = Volume ekspirasi paksa

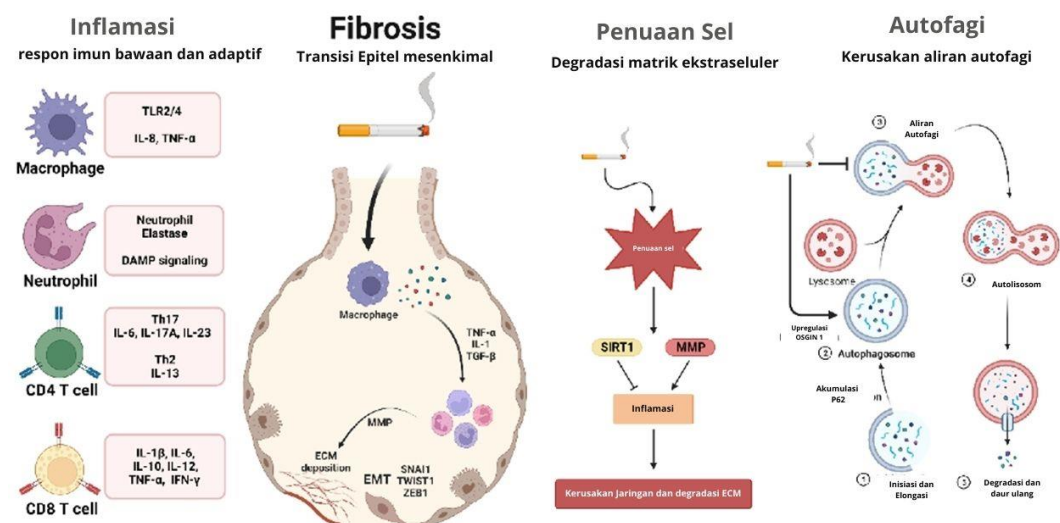
FVC = Kapasitas vital paksa

Dikutip dari ¹⁸

2.3. Perubahan Patofisiologi Perokok

Asap rokok menimbulkan berbagai risiko kesehatan bagi perokok aktif maupun perokok pasif. Paparan terhadap asap rokok pada orang bukan perokok meningkatkan risiko terjadi kanker paru dan menimbulkan kematian untuk lebih dari 1 juta orang setiap tahun.¹⁹ Asap rokok dikaitkan sebagai faktor risiko penting untuk penyakit saluran pernapasan, vaskular, dan berbagai organ karena kandungan kimia dan *Reactive Oxidative Species* (ROS) tinggi. Zat kimia terkandung dalam rokok meliputi nikotin, akrolein, fenol, karbon monoksida, benzene, formaldehid, dan berbagai zat lain. Zat-zat ini menginduksi stres oksidatif, inflamasi, apoptosis, *senescence*, dan autofagi.²⁰

Reactive Oxidative Species (ROS) dapat mengganggu sistem pertahanan antioksidan tubuh dan meningkatkan stres oksidatif akan menimbulkan efek langsung dan tidak langsung terhadap kerusakan seluler. Kerusakan langsung meliputi kerusakan pada lemak, protein, dan DNA. Kerusakan tidak langsung meliputi aktivasi sel inflamasi serta pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi, semakin memperberat stres oksidatif dan kerusakan jaringan. Paru merupakan organ paling rentan dengan stres oksidatif. Paparan kronis asap rokok akan menyebabkan penyakit paru seperti PPOK, fibrosis paru, dan kanker paru (Gambar 9).²⁰



Gambar 6. Patomekanisme Rokok Pada Saluran Pernapasan

Epitel bersilia pada saluran pernapasan adalah perlindungan pertama tubuh terhadap zat berbahaya dan patogen. Epitel ini melindungi tubuh dengan beberapa cara, seperti membersihkan saluran pernapasan melalui mekanisme *mucociliary clearance*, menjaga kekuatan penghalang dengan sel-sel saling menempel erat, serta mengaktifkan dan menarik sel-sel imun di lapisan submukosa dengan cara memproduksi sitokin dan kemokin, yaitu molekul membantu melawan infeksi.²¹

Zat kimia dan ROS dalam rokok dapat merusak mekanisme pertahanan ini sehingga terjadi peningkatan permeabilitas sel epitel sistem pernapasan dan mengganggu *clearance* mukosa. Kerusakan langsung oleh asap rokok juga menimbulkan kerusakan DNA (*deoxyribonucleic acid*), peroksidasi lemak, oksidasi asam amino, oksidasi enzim kofaktor inorganik, dan lain-lain.¹⁶ Pada tahap awal merokok, sistem perlindungan paru masih dapat memberikan respons perlindungan sel dan perbaikan DNA untuk memperlambat proses perubahan struktural. Perokok jangka panjang akan menyebabkan gangguan pada mekanisme pertahanan dan melanjutkan perkembangan penyakit.²¹

Inflamasi kronis dan keseimbangan oksidan- antioksidan adalah mekanisme molekuler utama mendorong perkembangan PPOK dan eksaserbasi. Asap rokok akan mengaktivasi *damage-associated molecular patterns* (DAMP) dan *pathogen associated molecular patterns* (PAMP) di sel epitel paru dan makrofag alveolus, kemudian mengaktivasi *toll like receptors* (TLR) dan *NOD-like receptors* (NLR). Proses ini menghasilkan ROS berlebihan dan nitrat oksida reaktif sehingga menyebabkan ketidakseimbangan oksidan/ antioksidan. makrofag, neutrofil, sel dendritik, sel *natural killer*, dan limfosit T bermigrasi ke paru.²²

Selama fase kronis, sel inflamasi terus teraktivasi dan melepaskan mediator inflamasi seperti protease, kemokin, sitokin, dan ROS. Sel epitel dan makrofag juga melepaskan mediator fibroblas mengaktivasi fibroblas dan menyebabkan fibrosis saluran pernapasan perifer kecil. Asap rokok juga mendorong proses *epithelial-mesenchymal transformation* (EMT) dan menyebabkan disfungsi sel endotel, kerusakan dinding epitel, mengganggu perbaikan jaringan, dan fibrosis jaringan. Paparan asap rokok dalam jangka panjang menyebabkan inflamasi dan stres oksidatif berakibat pada *remodelling*

saluran pernapasan, degradasi dinding alveolus, dan menyebabkan emfisema, serta stimulasi hipersekresi mukus menyebabkan bronkitis kronis.²²

Perubahan struktural dan penurunan pada kecepatan aliran udara di saluran napas akan menyebabkan obstruksi saluran pernapasan. Selain itu, keadaan ini juga disertai emfisema, reaksi inflamasi, dan sekresi mukus akan memperberat penyempitan pada saluran pernapasan. Perilaku berhenti merokok tidak dapat memperbaiki keadaan ini menjadi seperti semula (*irreversible*). Hal ini menyebabkan pasien dengan riwayat merokok ringan atau dalam jangka pendek masih memiliki risiko untuk terkena penyakit saluran pernapasan di masa akan datang.²³

2.4. Hubungan Perokok Dengan FEF 25-75%

Peningkatan paparan terhadap asap rokok juga berhubungan dengan penurunan pada kecepatan aliran udara dengan penurunan nilai FEF25-75%. Nilai FEF 25-75% dapat mendeteksi gangguan saluran pernapasan perifer berukuran lebih kecil, terutama pada pasien dengan FEV1 normal. Gradien alveolus-oksigen juga meningkat seiring dengan peningkatan paparan asap rokok bahkan ketika volume alveolus tidak terganggu. Efek toksisitas langsung ke alveolus dan ketidakseimbangan ventilasi perfusi di alveolus lebih lanjut berkontribusi terhadap gangguan ini dan tampak sebagai penurunan signifikan pada *Diffusion Lung Capacity (DLCO)*.²⁴

Peningkatan paparan asap rokok dihubungkan dengan penurunan kecepatan aliran udara dalam saluran pernapasan akan mempengaruhi FEF 25 terlebih dahulu dibandingkan dengan FEV1.²¹ Parameter FEF 25-75% adalah parameter lebih sensitif dibandingkan dengan FEV1 dalam menilai penyakit saluran pernapasan perifer. *Forced Expiratory Flow 25-75%* (FEF25-75%) terganggu seringkali terlihat pada pasien dengan hiperreaktivitas bronkial. Nilai FEF25-75% rendah sangat umum ditemukan pada perokok, bahkan tanpa ada hambatan pada saluran pernapasan disebabkan oleh proses inflamasi kronis, akumulasi lendir, atau remodeling struktural terjadi sebagai respons terhadap paparan zat berbahaya dalam asap rokok, seperti radikal bebas dan partikel mikroskopis. Penelitian oleh Akhter et al menilai FEF 25-75% pada kelompok perokok dan bukan perokok menemukan bahwa nilai FEF25-75% menurun secara signifikan pada kelompok perokok ($5,28 \pm 1,85$ L/detik vs $6,74 \pm 1,76$ L/detik).

Mereka juga melaporkan bahwa FEF 25 lebih sensitif dibandingkan dengan FEV1 maupun rasio FEV1/FVC.⁶

2.5. Hubungan FEV1/FVC dan FEF 25-75% Pada Perokok

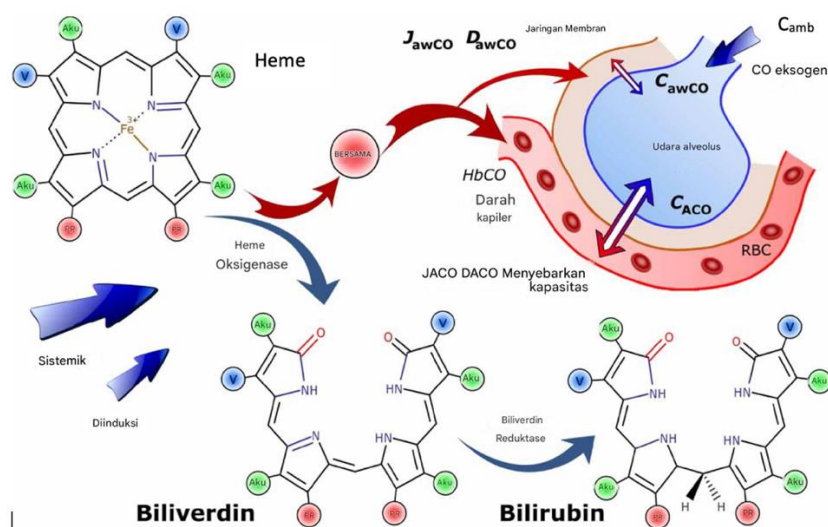
Evaluasi derajat merokok dan lama merokok dihitung dengan indeks Brikman. Dikelompokkan menjadi perokok ringan, sedang, dan berat. Berdasarkan penelitian Anita dkk bahwa derajat merokok memiliki hubungan dengan FEF25-75%. Semakin berat derajat merokok maka akan semakin rendah nilai FEF25-75%. Lama merokok memiliki hubungan dengan FEF 25- 75%. Semakin lama merokok maka akan semakin rendah nilai FEF25-75%.²² jumlah rokok dan lama merokok berhubungan secara berlawanan yaitu semakin besar paparan asap rokok, maka semakin rendah nilai fungsi paru.¹⁰

Berdasarkan penelitian Anand Kumar dkk membandingkan antara perokok dan bukan perokok didapatkan bahwa nilai FVC, FEV1, rasio FEV1 / FVC, FEF25-75% dan PEFR. Hasil ditemukan adalah pada perokok terdapat penurunan berhubungan dengan jumlah rokok dihisap. Semakin banyak rokok dikonsumsi maka nilai fungsi paru akan semakin rendah.¹⁸ Menurut Aditama, besar pajanan asap rokok bersifat kompleks dipengaruhi oleh kuantitas rokok dihisap dan pola penghisapan rokok an usia mulai merokok, lama merokok, dan dalam hisapan dan lain-lain. Pajanan asap rokok menyebabkan kelainan pada mukosa saluran napas, kapasitas ventilasi maupun fungsi sawar alveolar/ kapiler. Semakin besar intensitas, dosis, dan waktu pajanan, akan mempercepat terjadi kerusakan pada saluran pernapasan.²⁶

2.6. Kadar Karbonmonoksida (CO)

Karbon monoksida (CO) adalah gas tak berwarna dan tak berbau dihasilkan dari pembakaran bahan organik tidak sempurna dan cepat diserap ke dalam aliran darah saat terhirup. Karbon monoksida (CO) merupakan racun terkenal, dan paparan gas ini telah dikaitkan dengan berbagai dampak kesehatan negatif, termasuk sakit kepala, pusing, mual, dan bahkan kematian. Ketika CO terhirup, ia mengikat hemoglobin dalam darah, membentuk karboksihemoglobin (COHb) dengan afinitas kira-kira 200 kali lebih besar daripada oksigen. Hal ini mengurangi jumlah oksigen dapat diangkut oleh hemoglobin dalam darah dan menyebabkan hipoksia, atau kekurangan oksigen, pada organ vital seperti otak dan jantung, dapat mengakibatkan kerusakan jaringan atau kematian.²⁷

Deteksi karbon monoksida (CO) dalam napas dihembuskan merupakan metode mapan untuk menilai penyerapan CO eksogen seperti dari merokok. Pengukuran produksi CO endogen melalui napas tidak umum dilakukan, tetapi dapat memiliki nilai diagnostik dan klinis yang tinggi dalam hal penilaian penyakit pernapasan non-invasif. Karbon monoksida (CO) endogen muncul terutama dari heme oksigenase sistemik (HO-1) dan mencakup 1–3 ppm dari non-perokok sehat. Sebagai neurotransmitter, gas tersebut terlibat dalam pensinyalan sel dan beberapa mekanisme fisiologis terhubung dengan stres oksidatif dan peradangan. Mekanisme ini juga dapat menginduksi aktivitas HO-1 secara lokal di saluran pernapasan, misal di makrofag alveolar, daerah trakeobronkial, atau saluran napas atas. Jalur katabolisme heme dan berbagai faktor memengaruhi CO dihembuskan secara skematis diilustrasikan dalam (Gambar 8)²⁹



Gambar 7. Gambar skema mengilustrasikan jalur katabolisme heme dan faktor-faktor menentukan konsentrasi CO dihirup

Dikutip dari ²⁹

Pengukuran kadar karbonmonoksida dapat mendeteksi kadar CO dalam waktu 24 jam setelah pajanan rokok terakhir. Kadar normal CO udara ekspirasi pada bukan perokok adalah <6ppm (part permillion) atau disesuaikan merk alat tersedia.²

Tabel 2. Interpretasi hasil pengukuran CO ekshalasi

Kadar CO	CO-Hb	Interpretasi
0-6ppm	0,7-1,5 %	Bukan perokok
7-10 ppm	1,6-2,2 %	Perokok
11-19 ppm	2,3-2,6 %	Perokok ringan < 20 batang/hari
20-35 ppm	3,8-6,2 %	Perokok sedang > 20 batang/hari
36 -49 ppm	6,3-8,4 %	Perokok berat < 35 batang/hari

2.7. Hubungan Kadar Karbonmonoksida, FEV₁/FVC, dan FEF 25-75%

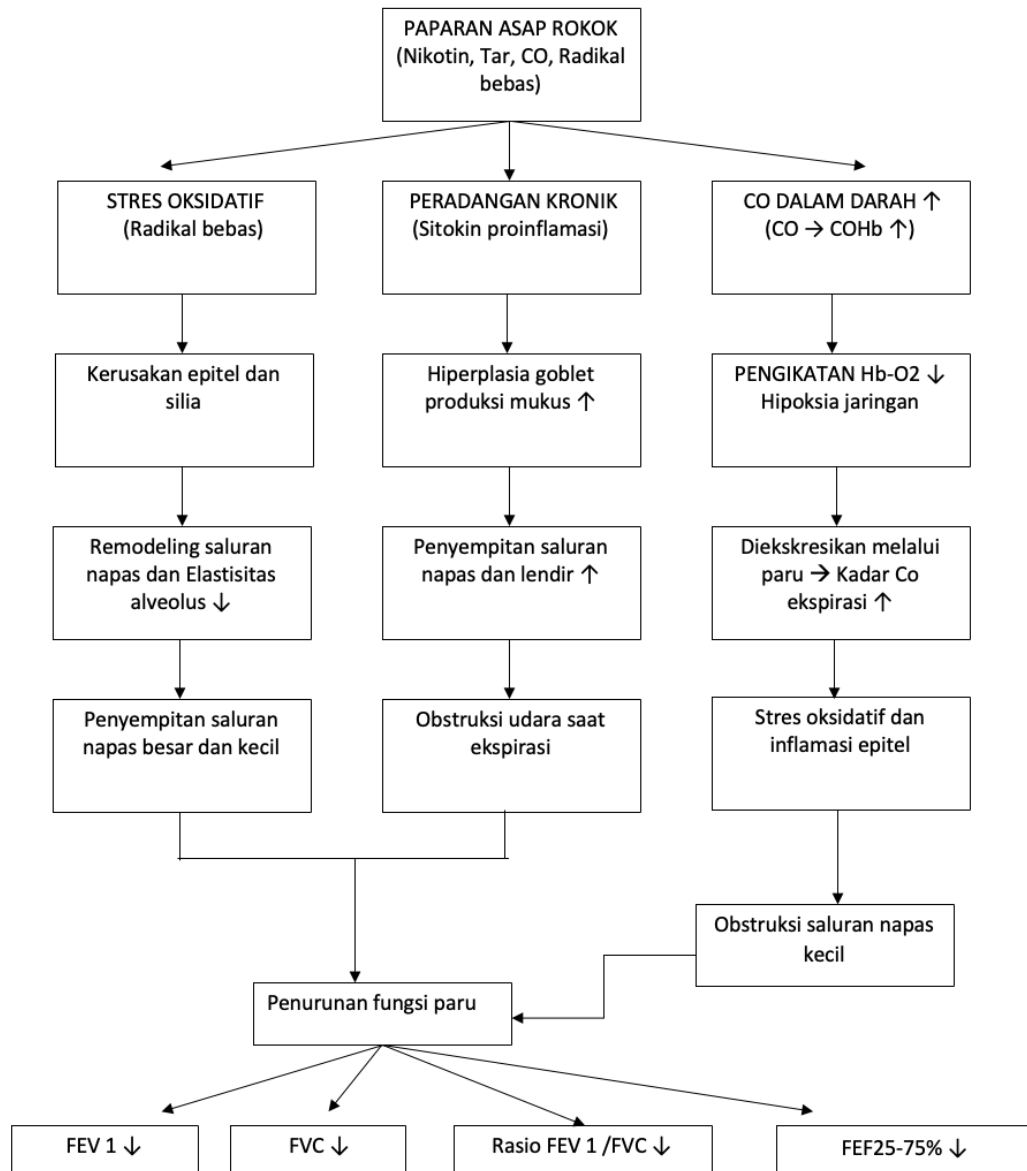
Paparan rokok lama menimbulkan perubahan struktural dan fungsional paru. Zat toksik dalam asap rokok memicu inflamasi kronis pada bronkiolus kecil, kerusakan epitel, stres oksidatif, serta deposisi kolagen yang menyebabkan penebalan dinding saluran napas. Perubahan ini meningkatkan resistensi jalan napas kecil dan menurunkan elastisitas paru. Pada spirometri, efek ini tampak sebagai penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV₁) dan rasio FEV₁/FVC mencerminkan obstruksi jalan napas dini. Parameter FEF_{25-75%} (forced expiratory flow at 25–75% of FVC) mewakili aliran udara pada bagian pertengahan ekspirasi, sangat sensitif terhadap perubahan saluran napas kecil, dan dapat menunjukkan gangguan lebih awal dibanding FEV₁ atau rasio FEV₁/FVC.³⁰

Hubungan antara *exhaled carbon monoxide* (eCO) dan fungsi paru telah diamati pada banyak studi perokok tanpa gejala klinis. Penelitian Li et al. terhadap >5.000 subjek di China menemukan bahwa kelompok dengan eCO tinggi (≥10 ppm) memiliki rasio FEV₁/FVC lebih rendah dibanding kelompok eCO rendah, bahkan setelah penyesuaian usia dan jenis kelamin. Jayasuriya et al melaporkan

bahwa eCO dan COHb meningkat sejalan dengan jumlah rokok per hari dan *pack-years*, sementara nilai FEV₁/FVC menurun sesuai tingkat paparan. Studi oleh Rahman et al. dan Saha et al. menunjukkan bahwa perokok ringan maupun berat memiliki penurunan signifikan pada FEV₁/FVC dan FEF25–75% dibanding bukan perokok.^{30,31}

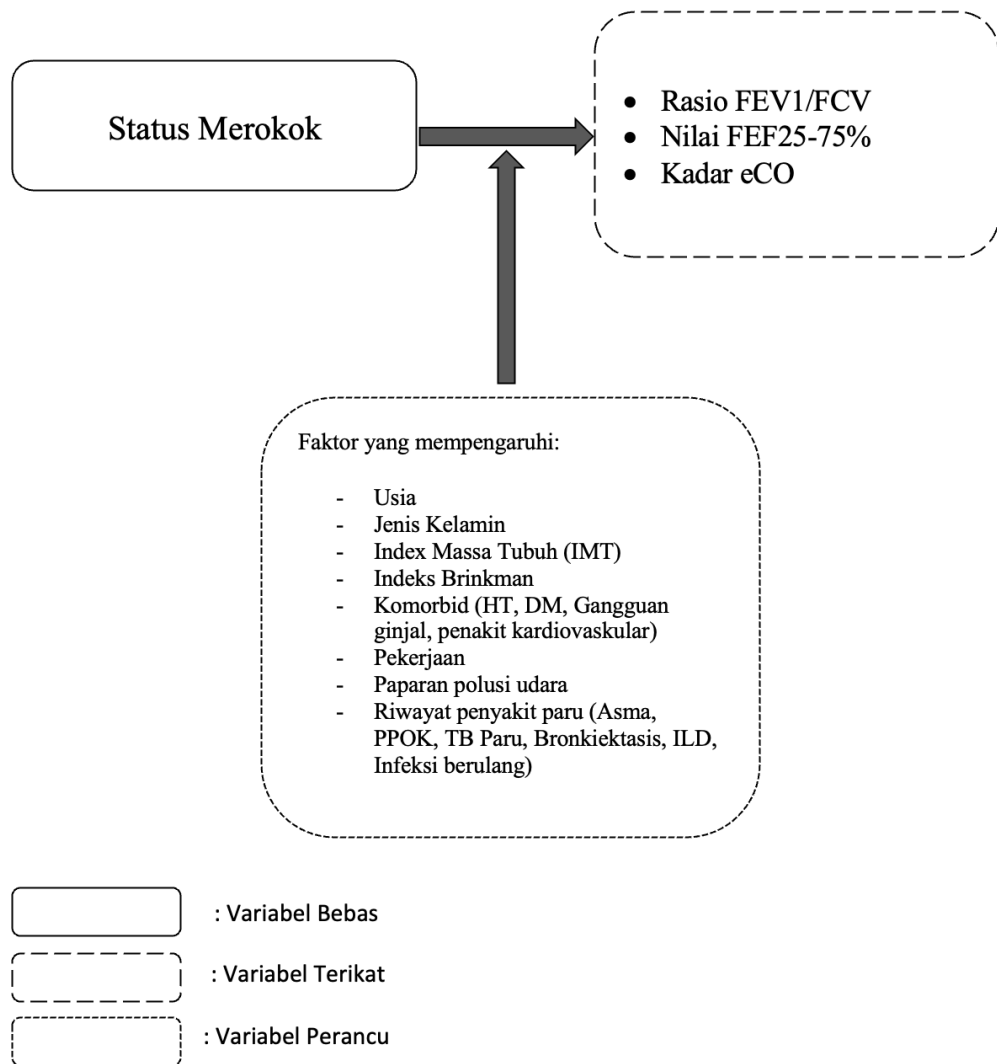
Kenaikan eCO pada perokok menandakan paparan simultan ke berbagai zat merusak epitel dan memicu respon inflamasi lokal (neutrofil, makrofag) serta pelepasan mediator pro-inflamasi (IL-8, TNF- α) menyebabkan edema mukosa, hipersekresi mucus, dan penebalan dinding bronkiolus. Proses remodeling ini jika kumulatif akan menyempitkan lumen saluran napas kecil sehingga mengurangi aliran ekspirasi pada bagian akhir dapat dilihat pada FEF 25–75%. Stres oksidatif dan kerusakan matriks ekstraseluler mengurangi elastisitas paru mempengaruhi FEV₁ dan rasio FEV₁/FVC. Kadar eCO lebih tinggi berhubungan dengan nilai FEF25–75% dan FEV₁/FVC lebih rendah pada tingkat populasi perokok.³²

2.8. KERANGKA TEORI



Gambar 8. Kerangka Teori

2.9. KERANGKA KONSEP



Gambar 9. Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *comparative analytical cross-sectional study* dimana pengukuran hanya dilakukan satu kali pada suatu populasi dengan mengukur rasio FEV1/FVC, FEF 25-75%, dan kadar Karbonmonoksida.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Studi ini diselenggarakan di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring lainnya berlokasi di Makassar. Proses akusisi data dan pengambilan sampel akan berfokus pada kelompok security rumah sakit menggunakan rokok konvensional. Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Oktober 2025.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi pada penelitian ini adalah semua Security Rumah Sakit pada bulan Oktober 2025

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi pada penelitian ini adalah semua Security Rumah Sakit pada bulan Oktober 2025

3.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel untuk analisis dilakukan dengan metode *purposive sampling*, dimana semua Security Rumah Sakit melakukan pengukuran rasio FEV1/FCV, FEF 25-75%, dan kadar karbonmonoksida dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam periode studi diikutsertakan sebagai sampel penelitian.