

**STUDI KOMPARATIF GENOTOKSIK
MIKRONUKLEUS MUKOSA BUKAL
PADA PEROKOK DAN
NON PEROKOK**



SKRIPSI

**Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

Oleh:

ANITA FEBRIANTI

NIM 702016086

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

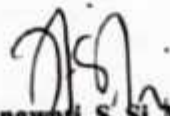
STUDI KOMPARATIF GENOTOKSIK MIKRONUKLEUS MUKOSA BUKAL PADA PEROKOK DAN NON PEROKOK

Dipersiapkan dan disusun oleh
Anita Febrianti
NIM : 702016086

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Pada tanggal 18 Januari 2020

Menyetujui:



Trisnawati, S. Si, M. Kes
Pembimbing Pertama



dr. Rury Tiara Oktariza, M. Si
Pembimbing Kedua

**Dekan
Fakultas Kedokteran**




dr. Yanti Rosita, M. Kes
NBM/NIDN. 1079954/0204076701

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini Saya menerangkan bahwa :

1. Karya Tulis Saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Muhammadiyah Palembang, maupun Perguruan Tinggi Lainnya.
2. Karya Tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam Karya Tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di Perguruan Tinggi ini.

Palembang, 18 Januari 2020

Yang membuat pernyataan



(Anita Febrianti)

NIM: 702016086

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Dengan Penyerahan naskah artikel dan *softcopy* berjudul: Studi Komparatif Genotoksik Mikronukleus Mukosa Bukal pada Perokok dan Non Perokok kepada Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (UP2M) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang (FK-UMP), Saya :

Nama : Anita Febrianti
NIM : 702016086
Program Studi : Pendidikan Kedokteran
Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
Jenis Karya Ilmiah : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, setuju memberikan kepada FK-UMP, Pengalihan Hak Cipta dan Publikasi Bebas Royalti atas Karya Ilmiah, Naskah, dan *softcopy* diatas. Dengan hak tersebut, FK-UMP berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikan, menampilkan, mempublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis, tanpa perlu meminta izin dari Saya, dan Saya memberikan wewenang kepada pihak FK-UMP untuk menentukan salah satu Pembimbing sebagai Penulis Utama dalam Publikasi. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam Karya Ilmiah ini menjadi tanggung jawab Saya pribadi.

Demikian pernyataan ini, Saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Palembang

Pada tanggal : 18 Januari 2020

Yang Menyetujui,

A yellow rectangular stamp with the text "METERAI TEMPEL" at the top, a Garuda emblem on the right, and "3000 RUPIAH" at the bottom. A handwritten signature in black ink is written over the stamp. The serial number "999E7AHF255765757" is visible in the center.

(Anita Febrianti)

NIM: 702016086

ABSTRAK

Nama : Anita Febriaanti
Program Studi : Pendidikan Kedokteran
Judul : Studi Komparatif Genotoksik Mikronukleus Mukosa Bukal pada Perokok dan Non Perokok

Materi genetik sel dapat mengalami kerusakan akibat paparan senyawa genotoksik dalam rokok, yang dapat dideteksi melalui jumlah mikronukleus. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan jumlah mikronukleus sel mukosa bukal pada perokok dan non perokok, serta hubungan antara usia, lama merokok, konsumsi rokok harian dan kandungan nikotin serta tar terhadap jumlah mikronukleus. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional* pada 32 responden laki-laki (16 perokok dan 16 non perokok). Jumlah mikronukleus dihitung per 100 sel menggunakan mikroskop cahaya dari apusan mukosa bukal yang diambil dengan *cattton swab* dan dilakukan pengecatan dengan pewarnaan Giemsa. Kuesioner digunakan untuk mendapatkan data status merokok, usia, lama merokok, konsumsi rokok harian dan kandungan rokok yang dilihat pada kemasan rokok yang dikonsumsi. Data dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney* dan uji korelasi *Spearman*. Rerata jumlah mikronukleus $7,25 \pm 6,34$ pada perokok dan $3,31 \pm 2,02$ pada non perokok. Hasil uji komparasi didapatkan nilai jumlah mikronukleus antara perokok dan non perokok yaitu $p=0,32$. Hasil uji korelasi jumlah mikronukleus dengan usia perokok, lama merokok, konsumsi rokok harian, kandungan nikotin dan tar masing-masing $r=0,15$, $p=0,59$; $r=0,14$, $p=0,6$; $r=0,03$, $p=0,92$; $r=0,22$, $p=0,41$; dan $r=0,31$, $p=0,24$. Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah mikronukleus pada perokok dan non perokok, serta usia, lama merokok, frekuensi merokok dan kandungan rokok tidak berpengaruh terhadap pembentukan mikronukleus pada mukosa bukal perokok.

Kata kunci : Rokok, mikronukleus, mukosa bukal.

ABSTRACT

Name : Anita Febrianti
Study Program: Medical Faculty
Title : Comparative Study of the Genotoxic of Buccal Mucosa
Micronuclei in Smokers and Non Smokers

Cell genetic material could be damaged due to exposure of genotoxic compounds in cigarettes, which could be detected through the number of micronucleus. This study aimed to determine the differences in the number of buccal mucosa micronucleus in smokers and non-smokers, the correlation between age, smoking duration, daily cigarette consumption, nicotine and tar content to the number of micronucleus. This study was an observational analytic with cross sectional method in 32 male respondents (16 smokers and 16 non-smokers). The number of micronucleus was counted per 100 cells using a light microscope from a buccal mucous smear taken with a cotton swab and stained with Giemsa staining. The questionnaire was used to obtain data on smoking status, age, smoking duration, daily cigarette consumption and cigarette content seen on the pack of cigarette consumed. The data were analyzed using the Mann-Whitney test and the Spearman's correlation. The mean of micronucleus were 7.25 ± 6.34 in smokers and 3.31 ± 2.02 in non-smokers. The comparison test results obtained the number of micronucleus values between smokers and non-smokers, namely $p=0.32$. The correlation test results of the number of micronucleus with the age of smokers, smoking duration, daily cigarette consumption, nicotine and tar content respectively were $r=0.15$, $p=0.59$; $r=0.14$, $p=0.6$; $r=0.03$, $p=0.92$; $r=0.22$, $p=0.41$; and $r=0.31$, $p=0.24$. It could be concluded that there was no significant difference between the number of micronuclei in smokers and non-smokers, and age, smoking duration, daily cigarette consumption and cigarette content do not influence the formation of micronuclei in smoker's buccal mucosa.

Keywords: Cigarette, micronucleus, buccal mucosa.

KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi Komparatif Genotoksik Mikronukleus Mukosa Bukal pada Perokok dan Non Perokok”. Shalawat beriring salam selalu tercurah kepada junjungan kita, nabi besar Muhammad SAW beserta para keluarga, sahabat, dan pengikut-pengikutnya sampai akhir zaman.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun guna perbaikan di masa mendatang.

Dalam penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan dan saran. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberi kehidupan dengan sejuknya keimanan
2. Ibu Trisnawati, S. Si, M. Kes dan dr. Rury Tiara Oktariza, M. Si, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini
3. dr. Ziske Maritska, M. Si. Med selaku penguji
4. Orang tua yang selalu memberi dukungan materil maupun spiritual
5. Teman-teman seperjuangan
6. Semua pihak yang membantu penulis.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala atas segala amal yang diberikan kepada semua orang yang telah mendukung penulis dan semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita dan perkembangan ilmu pengetahuan. Semoga kita selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin.

Palembang, 18 Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DAFTAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
DAFTAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1. Manfaat Teoritis	3
1.4.2. Manfaat Praktis	4
1.5. Keaslian Penelitian	4

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori	6
2.1.1. Genotoksisitas	6
2.1.1.1. Definisi Genotoksisitas	6
2.1.2. Rokok	6
2.1.2.1. Jenis-Jenis Rokok	6
2.1.2.2. Kandungan Rokok.....	7
2.1.2.3. Genotoksisitas Rokok	7
2.1.2.4. Definisi Perokok	9
2.1.2.5. Klaifikasi Perokok	9
2.1.3. Mikronukleus	9
2.1.3.1. Definisi Mikronukleus	9
2.1.3.2. Abnormalitas Inti Sel Lainnya.....	10
2.1.3.3. Pembentukan Mikronukleus	12
2.1.3.4. Biomonitoring Mikronukleus	13
2.2. Kerangka Teori.....	15
2.3. Hipotesis.....	16

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian	17
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	17
3.2.1. Waktu Penelitian	17
3.2.2. Tempat Penelitian	17
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	17
3.3.1. Populasi	17
3.3.2. Sampel dan Besar Sampel	17
3.3.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	19
3.3.2. Cara Pengambilan Sampel	19
3.4. Variabel Penelitian	20
3.4.1. Variabel Bebas	20
3.4.2. Variabel Terikat	20
3.5. Definisi Operasional	20
3.6. Cara Pengumpulan Data	21
3.6.1. Data Penelitian	21
3.7. Rencana Cara Pengolahan Data dan Analisis Data.....	21
3.7.1. Tahap Pengolahan Data	21
3.7.2. Analisis Data	21
3.7.2.1. Analisis Univariat	21
3.7.2.2. Analisis Bivariat	22
3.8. Cara Kerja Penelitian	22
3.9. Alur Penelitian	26

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil	27
4.1.1. Analisis Univariat	28
4.1.2. Analisis Bivariat	31
4.2. Pembahasan	33
4.3. Keterbatasan Penelitian	37

BAB V. METODE PENELITIAN

5.1. Kesimpulan	39
5.2. Saran	39

DAFTAR PUSTAKA	41
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN	45
-----------------------	-----------

BIODATA RINGKAS ATAU RIWAYAT HIDUP	77
---	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian	4
Tabel 3.1. Definisi Operasional	20
Tabel 4.1. Karakteristik Responden berdasarkan Usia, Lama Merokok, Frekuensi Merokok dan Jumlah Mikronukleus	29
Tabel 4.2. Rerata Jumlah Mikronukleus Perokok berdasarkan Kandungan Nikotin dan Tar pada Rokok	30
Tabel 4.3. Rerata Jumlah Mikronukleus Perokok dan Non Perokok berdasarkan Karakteristik Responden	31
Tabel 4.4. Hasil Analisis Uji <i>Mann-Whitney</i> Jumlah Mikronukleus pada Perokok dan Non Perokok	32
Tabel 4.5. Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i> antara Usia, Lama Merokok, Frekuensi Merokok, Kandungan Nikotin dan Kandungan Tar pada Rokok dengan Jumlah Mikronukleus	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur Nikotin	8
Gambar 2.2. Mikronukleus	10
Gambar 2.3. Jalur Pembentukan Ekstra Artikular DNA	11
Gambar 2.4. Abnormalitas Inti Sel	12
Gambar 2.5. Abnormalitas Inti Sel pada Mukosa Bukal	12
Gambar 2.6. Mikronukleus Lapisan Superfisial	13
Gambar 2.7. Kerangka Teori Penelitian	15
Gambar 3.1. Alur Penelitian	26
Gambar 4.1. Mikronukleus pada Sel Epitel Mukosa Bukal	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan	45
Lampiran 2. Lembar Persetujuan (<i>Informed Consent</i>)	48
Lampiran 3. Lembar Wawancara Penelitian	49
Lampiran 4. Data Responden	51
Lampiran 5. Hasil Data SPSS	53
Lampiran 6. Dokumentasi	61

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam dunia kesehatan, kebiasaan merokok masih menjadi kekhawatiran utama karena dalam kurun waktu satu tahun dapat menyebabkan hampir enam juta orang meninggal. Lebih dari lima juta orang meninggal karena menjadi perokok aktif, sedangkan 600 ribu lebih orang meninggal karena terkena paparan asap rokok. Prevalensi perokok yang berusia 15-24 tahun sebesar 54,6% pada pria dan 11,1% pada wanita pada tahun 2010 dan diperkirakan pada tahun 2025 akan terus bertambah menjadi sebesar 75% perokok pada pria dan 0,7% perokok pada wanita (WHO, 2015).

Indonesia merupakan negara peringkat pertama dengan prevalensi perokok terbanyak di ASEAN menurut data dari *The ASEAN Tobacco Control Atlas* (SEACTA) tahun 2014. Prevalensi perokok di Indonesia sebesar 50,68% dengan persentase perokok pria sebesar 67,4 persen dan persentase perokok wanita 4,5 persen. Selain itu terdapat lebih dari 30 persen anak di Indonesia memiliki kebiasaan merokok ketika usia belum mencapai 10 tahun (Lian dan Dorotheo, 2014).

Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 dan Survei Indikator Kesehatan Nasional (Sirkesnas) tahun 2016, terjadi peningkatan kebiasaan merokok pada individu berusia lebih dari 15 tahun sebesar 32,8 persen pada tahun 2016 menjadi 33,8 persen pada tahun 2018 dengan prevalensi perokok pria adalah 62,9% dan prevalensi perokok wanita 4,8% (Departemen Kesehatan, 2018).

Terdapat berbagai macam bahan kimia berbahaya dalam satu batang rokok, dimana tembakau pada rokok yang dibakar mengandung 4000 jenis bahan kimia dan 200 jenis diantaranya bersifat toksik (*Canadian Centre for Occupational Health and Safety* [CCOHS], 2011). Salah satu senyawa genotoksik dari asap rokok yaitu *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH) yang berasal dari *Tar*, *Acrolein*, *Nitrosamine*, dan *Benzopyrene*. Ketika asap

rokok terhisap dan masuk ke saluran pernapasan, senyawa genotoksik rokok akan terakumulasi di epitel saluran pernapasan seperti mukosa bukal, hidung, nasofaring, orofaring, faring, trakea, bronkus, hingga paru. Senyawa genotoksik mampu merusak tatanan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang kemudian mengakibatkan terjadinya mutasi. Ketika terdapat bentuk abnormalitas sel contohnya mikronukleus pada mukosa bukal merupakan tanda terjadinya perubahan DNA akibat senyawa genotoksik (Baca dan Yahne, 2009).

Mikronukleus menyerupai nukleus utama yang berukuran lebih kecil dan berada di dalam sitoplasma. Pada saat mitosis sel, fragmen atau keseluruhan kromosom gagal tertarik ke kutub oleh benang spindel dan pada fase telofase, akan terjadi proses pembentukan membran inti, sehingga mikronukleus terlihat terpisah sempurna dari inti sel utama (nukleus) (Kashyap dan Reddy, 2019; Keohavong dan Stephen, 2005).

Pada tahun 1937, Brenneke dan Mather telah melakukan pemeriksaan mikronukleus sebagai indikator akibat paparan genotoksik radiasi. Sehingga pemeriksaan mikronukleus dapat digunakan sebagai penanda adanya mutasi gen pada mukosa bukal yang cukup efektif untuk mengetahui hubungan terbentuknya mikronukleus dengan kerusakan genom (Pawitan dan Suryono, 2006).

Penelitian di Semarang tentang pengaruh rokok dengan pembentukan mikronukleus sudah pernah dilakukan dan menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perokok dan kelompok kontrol, namun penelitian tentang pengaruh rokok dengan pembentukan mikronukleus belum pernah dilakukan di Palembang. Berdasarkan latar belakang tersebut, oleh karena itu penelitian ini perlu dilakukan untuk melihat perbedaan genotoksik mikronukleus mukosa bukal pada perokok dan non perokok.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan genotoksik mikronukleus mukosa bukal pada perokok dan non perokok?

2. Apakah terdapat hubungan usia dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal?
3. Apakah terdapat hubungan lama merokok dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal?
4. Apakah terdapat hubungan frekuensi merokok per hari dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal?
5. Apakah terdapat hubungan kandungan nikotin dan tar dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan genotoksik mikronukleus mukosa bukal pada perokok dan non perokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan jumlah mikronukleus mukosa bukal pada perokok dan non perokok.
2. Menganalisis hubungan usia dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal.
3. Menganalisis hubungan lama merokok dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal.
4. Menganalisis hubungan frekuensi merokok per hari dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal.
5. Menganalisis hubungan kandungan nikotin dan tar dengan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat menambah informasi mengenai perbedaan genotoksik mikronukleus mukosa bukal pada perokok dan non perokok.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh rokok terhadap peningkatan jumlah mikronukleus pada mukosa bukal.
2. Sebagai tambahan informasi untuk deteksi dini penyakit dengan pemeriksaan mikronukleus mukosa bukal.
3. Sebagai referensi tambahan penelitian lanjutan untuk melihat perbedaan genotoksik mikronukleus mukosa bukal pada perokok dan non perokok.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian

Judul Penelitian dan Nama Peneliti	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
<i>Micronuclei in exfoliated cells: biomarker of genotoxicity in tobacco users</i> (Upadhyay et al 2019).	Desain: <i>cross sectional</i> Sampel: 30 <i>smoking tobacco</i> , 30 <i>chewing tobacco</i> , 30 <i>smoking and chewing tobacco</i> , and 30 <i>nontobacco-exposed</i> Instrumen: observasi Analisis: <i>unpaired t-test</i>	Terdapat peningkatan frekuensi yang signifikan jumlah sel mikronukleus pada individu dengan kebiasaan merokok, <i>chewing and both smoking</i> maupun <i>chewing tobacco</i> bila dibandingkan dengan pasien <i>nontobacco exposed</i> yang normal.
<i>Evaluation of micronuclei in tobacco users: A study in Punjabi population</i> (Bansal et al 2012).	Desain: <i>case control</i> Sampel: 25 <i>smokeless tobacco users</i> , 25 <i>smokers</i> , 25 <i>non-tobacco users</i> Instrumen: observasi Analisis: <i>chi square</i>	Pemeriksaan mikronukleus dapat digunakan sebagai biomarker genotoksitas karena ditemukan korelasi positif antara frekuensi pembentukan mikronukleus dengan kebiasaan merokok.
<i>Impact of smoking on the frequencies of micronuclei and other nuclear abnormalities in exfoliated oral cells: a comparative study with different cigarette types</i> (Nersesyan et al 2011).	Desain: <i>case control</i> Sampel: 20 <i>never smokers</i> , 83 <i>heavy smokers</i> Instrumen: observasi Analisis: <i>spearman's rank</i>	Nikotin yang terkandung dalam tembakau rokok melindungi sel dari senyawa karsinogen rektif DNA meskipun penelitian <i>in vitro</i> dan penelitian pada hewan sebelumnya menunjukkan bahwa alkaloid menginduksi kerusakan DNA.

Judul Penelitian dan Nama Peneliti	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
<i>Genotoxic effects of tobacco on buccal epithelium: cell nuclear anomalies as biomarker</i> (Biswas et al 2014).	Desain: <i>case control</i> Sampel: 50 <i>smokers</i> , 50 <i>smokeless tobacco consumers (chewers)</i> and 50 <i>non-tobacco consumers</i> Instrumen: observasi Analisis: one way ANOVA	Karyolisis (KL) secara signifikan lebih sering terjadi pada konsumen tembakau tanpa asap dibandingkan dengan perokok (59,8 6,4 vs 24,2 12,4%, $P < 0,001$), namun, frekuensi anomali nukleus lainnya tidak berbeda secara signifikan pada kedua kelompok studi ini. Adanya anomali nukleus secara signifikan lebih besar pada usia yang lebih tua di semua kelompok studi.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu pada judul, tempat, waktu, populasi, dan sampel.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Shafy, H. I. dan Mansour M. S. M. 2015. *A Review on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Source, Environmental Impact, Effect on Human Health and Remediation*. Egyptian Journal of Petroleum.
- Alamsyah, R. 2009. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kebiasaan Merokok dan Hubungannya dengan Status Penyakit Periodontal Remaja di Kota Medan Tahun 2007. (Tesis). Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Ayyad, S. B. A. et al. 2006. *Evaluation of Papanicolaou Stain for Studying Micronuclei in Buccal Cells Under Field Conditions*. Acta Cytologica; 50: 398-402.
- Baca C. T. dan Yahne C. E. 2009. *Smoking Cessation during Substance Abuse Treatment: What You Need to Know*. Journal of Substance Abuse Treatment. 2009;36(2):205-219.
- Bansal, H. et al. 2012. *Evaluation of Micronuclei in Tobacco Users: A Study in Punjabi Population*. Contemp Clin Dent. 2012 Apr-Jun; 3(2): 184–187. DOI: 10.4103/0976-237X.96825
- Biswas S. D., Garai B. dan Banerjee M. 2014. *Genotoxic Effect of Tobacco on Buccal Epithelium: Cell Nuclear Anomalies as Biomarker*. Asia Pacific of Medical Toxicology. <http://apjmt.mums.ac.ir>.
- Bustan, M. N. 2007. Epidemiologi Penyakit Tidak Menular (edisi kedua). Jakarta: Rineka Cipta.
- Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOH). 2011. *Environmental Tobacco Smoke (ETS): General Information and Health Effect*. May 21, 2016. https://www.ccohs.ca/oshanswers/psychosocial/ets_health.html.
- de Geus, J. L. et al. 2018. *Does Smoking Habit Increase the Micronuclei Frequency in the Oral Mucosa of Adults Compared to Non-Smokers? A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clinical Oral Investigations, Volume 22, Issue 1, pp 81-91.
- Departemen Kesehatan. 2018. Laporan Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018 (Riskesdas). www.kesmas.kemkes.go.id.
- Halliwell, B. dan Gutteridge J. M. C. 2015. *Free Radicals, Other Reactive Species and Disease. In Free Radicals in Biology Medicine (5th Edition)*. New York: Oxford University.

- Heryani, R. 2014. Kumpulan Undang-Undang dan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Khusus Kesehatan. Jakarta: CV. Trans Info Medika.
- Hikmah, N. 2016. Hubungan Lama Merokok dengan Derajat Hipertensi di Desa Rannaloe Kecamatan Bungaya Kabupaten Gowa. (Skripsi). Makassar: UIN Alauddin.
- Holland, N. et al. 2008. *The Micronucleus Assay in Human Buccal Cell as a Tool for Biomonitoring DNA Damage: The Human Project Perspective on Current Status and Knowledge Gaps*. Elsevier, 2008:16-30.
- Huda, A. K. 2018. Gambaran Penyebab Prilaku Merokok pada Anak Usia Sekolah. (Skripsi). Jawa Tengah: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Jois H. S., Kale A. D. dan Kumar M. 2010. *Micronucleus as Potential Biomarker of Oral Carcinogenesis*. Indian Journal of Dental Advancement. 2010;02(02):197-202.
- Kamath, V. V., Anigol P. dan Setlur K. 2014. *Micronuclei as Prognostic Indicator in Oral Cytological Smears: A Comparison between Smokers and Non-Smokers*. Clinical Cancer Investigation Journal. DOI: 10.4103/2278-0513.125794.
- Kashyap, B. dan Reddy P. S. 2019. *Micronuclei Assay of Exfoliated Oral Buccal Cells: Means to Assess the Nuclear Abnormalities in Different Diseases*. J Cancer Res Ther. 2012;8(2):184-191.
- Keohavong, P. dan Stephen G. G. 2005. *Molecular Toxicology Protocols*. New Jersey: Humana Press Inc., 2005, p.69.
- Khoirudin. 2006. Perbedaan Kapasitas Vital Paru dan Tekanan Darah antara Perokok Aktif dengan Perokok Pasif pada Siswa Madrasah Hidayatul Muftadi'in Semarang Tahun Ajaran 2005/2006. (Skripsi). Semarang: Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Semarang.
- Komasari, D. dan Avin F. H. 2000. Faktor-Faktor Penyebab Prilaku Merokok pada Remaja. Jurnal Psikologi No.1, 37-47.
- Le Houezec, J. 2003. *Role of Nicotine Pharmacokinetics in Nicotine Addiction and Nicotine Replacement Therapy: A Review*. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2003;7(9):811-819.
- Lian, T. Y. dan Dorotheo, U. 2014. *The ASEAN Tobacco Control Atlas (2nd ed)*. Bangkok, Thailand: Southeast Asia Tobacco Control Alliance (SEACTA).
- Mardjun, Y. 2012. Perbandingan Keadaan Tulang Alveolar Antara Perokok dan Bukan Perokok. (Skripsi). Makassar: Universitas Hasannudin.

- Mohamed, S. A. K. S et al. 2017. *Genotoxicity: Mechanism, Testing Guidelines and Mathods*. Volume 1 Issue 5-April 2017. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.02.555575.
- Naderi, N. J., Sareh F. dan Samaneh S. 2012. *Micronucleus Assay of Buccal Mucosa Cells in Smokers with History of Smoking Less and More than 10 Years*. Indian J Pathol Microbiol 2012;55:433-438.
- Nersesyan, A. et al. 2011. *Impact of Smoking on the Frequencies of Micronuclei and Other Nuclear Abnormalities in Exfoliated Oral Cells: A Comparative Study with Different Cigarette Types*. *Mutagenesis*, Volume 26, Issue 2, March 2011. Pages 295–301. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq092>.
- Ng, M. et al. 2014. *Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012*. Journal of the American Medical Association. 2014 Jan 8; 311 (2): 183-92.
- Octafrida, M. D. 2011. Hubungan Merokok dengan Katarak di Poliklinik Mata Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. (KTI). Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Pawitan, J. A. dan Suryono, I. A. 2006. *Sensitivity and Specificity of the Micronucleus Test in Hypotonic-Swollen Mononuclear Leukocytes Compared to the Micronucleus Test in Binucleated Lymphocytes to Assess Chromosomal Breaks*. Anal Quant Cytol Histol. 2006;28(3):175-180.
- Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 81 Tahun 1999. Pengamanan Rokok bagi Kesehatan Pasal 4 (1). www.sipuu.setkab.go.id.
- Prihatiningsih, T., Haniastuti T. dan Agustina D. 2017. Efek Antigenotoksik Ekstrak Etanolik Daun Sirsak (*annona muricata linn*) terhadap Frekuensi Mikronukleus Mukosa Bukal Tikus *sprague dawley*. Vol 3, No 1 (2017): April. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.11794>.
- Rahmah, N., Dewi N. dan Rahardja S. D. 2016. Analisis Sitogenik Mikronukleus Mukosa Bukal pada Perokok Aktif dan Pasif. Dentino Jurnal Kedokteran Gigi. Vol I. No 1. Maret 2016.
- Rajkokila, S., Shajithanoop dan Usharani. 2010. *Nuclear Anomalies in Exfoliated Buccal Epithelial Cell of Petrol Station Attendants in Tarnilnadu*. South India: Journal Medicine Genetics and Genomenics. 2010:18-22.
- Sastroasmoro, P. 2014. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi 5. Jakarta: Sagung Seto.
- Sitepoe, M. 2000a. Kekhususan Rokok Indonesia. Jakarta: PT Gramedia Widiasarana Indonesia.

- Sitepoe, M. 2000b. Usaha Mencegah Bahaya Merokok. Jakarta: Gramedia.
- Susanna, D., Hartono B. dan Fauzan H. 2003. Penentuan Kadar Nikotin dalam Asap Rokok. Jurnal Universitas Indonesia. Jakarta: Makara Kesehatan.
- Upadhyay, M. et al. 2019. *Micronuclei in Exfoliated Cells: A Biomarker of Genotoxicity in Tobacco Users*. Nigerian Journal of Surgery. <http://www.nigerianjsurg.com> on Wednesday, March 13, 2019, IP: 158.46.213.227.
- World Health organization, 2015. *WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2015*. Geneva: WHO Library Catalogue.