

HUBUNGAN NITRIT OKSIDA DENGAN RASIO ALBUMIN KREATININ URIN PADA SUBJEK PRIA PEROKOK USIA DEWASA MUDA

¹Risadiani Lagonggan

²Frans Wantania

²Eko Surachmanto

¹Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran
Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas
Kedokteran Universitas Sam Ratulangi
Manado

Email: rlagonggan@rocketmail.com

Abstract: Nitric Oxide (NO) was the main factor of endothelial which involved in anti-atherosclerotic. NO was formed in endothelial cell and used for smooth muscle cell relaxation. Cigar-smoking was one of the causes of endothelial dysfunction, by decreasing NO production causing cardiovascular disorder which could be detected through microalbuminuria marker that was urine albumin creatinine ratio (UACR). The aim of this study is to investigate the correlation between NO and UACR. Method of this study was analytical method with cross-sectional design. Samples were 30 young adult males which divided to two groups, smoker and non-smoker. The data of this study included the NO and UACR levels. Data then was analyzed using IBM SPSS. **Conclusion:** the result of the study showed that there was significant correlation between NO and UACR in young adult male smoker which obtained from bivariate analysis result ($p = 0.034$) with correlation coefficient ($r = -0.3888$) which means there was a negative correlation between dependent variables (UACR) and independent variables (NO) meaning

that the lower the NO levels, the higher the UACR levels.

Keyword: Nitric Oxide, UACR, Endothelial dysfunction, Smoke

Abstrak: Nitrit oksida (NO) merupakan faktor utama dari endotel yang terlibat dalam anti aterosklerotik. NO ini dibentuk di sel endotel dan berguna untuk relaksasi sel otot polos. Sel endotel ini dapat terganggu fungsinya yang salah satu penyebabnya disebabkan oleh rokok, dimana rokok merupakan salah satu faktor risiko mayor dari aterosklerosis. Disfungsi endotel ini dapat menurunkan produksi NO sehingga dapat memicu gangguan kardiovaskular yang dapat terdeteksi melalui petanda mikroalbuminuria yaitu dengan pemeriksaan rasio albumin kreatinin urin (RAKU). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana hubungan NO dengan RAKU. Metode penelitian yang digunakan yaitu metode analitik dengan menggunakan rancangan potong lintang. Sampel berjumlah 30 orang yang terbagi menjadi 15 perokok dan 15 non perokok. Data diperoleh melalui pemeriksaan kadar NO dan kadar RAKU. Data dianalisis dengan menggunakan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). **Simpulan:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara NO dengan RAKU pada subjek pria perokok usia dewasa muda yang diperoleh dari hasil analisis bivariat ($p = 0.034$) dengan koefisien korelasi ($r = -0.3888$) yang artinya adanya korelasi negatif yaitu terjadi hubungan negatif antara variabel terikat (RAKU) dengan variabel bebas (NO) dimana jika variabel terikat meningkat maka variabel bebas menurun.

Kata Kunci: Nitrit Oksida, RAKU, Disfungsi endotel, Rokok.

Perilaku merokok merupakan hal yang biasa bagi kebanyakan masyarakat Indonesia khususnya kaum lelaki dewasa. Dalam sepuluh tahun terakhir, konsumsi

rokok di Indonesia mengalami peningkatan sebesar 44.1% dan jumlah perokok mencapai 70% penduduk Indonesia. Walaupun telah banyak laporan mengenai akibat buruk dari merokok dan kematian yang disebabkan, sampai saat ini prevalensi merokok di Indonesia semakin tinggi, umur mulai merokok semakin muda, dan perokok yang berasal dari ekonomi kurang mampu makin banyak. Hal tersebut disebabkan adanya pengaruh adiksi nikotin, disamping pengetahuan mengenai akibat merokok pada kesehatan masih kurang, serta dampak merokok tidak langsung dirasakan, akan tetapi setelah jangka waktu yang cukup lama.^{1,2}

Nitrit Oksida (NO) diketahui merupakan regulator utama otot polos. NO adalah salah satu faktor relaksasi tergantung endotel yang berperan dalam relaksasi sel otot polos pembuluh darah. Penurunan bioavailabilitas NO diakibatkan oleh disfungsi endotel pada pembuluh darah. NO ternyata memiliki berbagai peran fisiologis yang melibatkan hampir semua jaringan tubuh. Sebagai ringkasan, penelitian pada dekade terakhir telah menunjukkan bahwa NO memiliki peran yang penting dalam proses fisiologis dan patologis.^{3,4}

Usulan paling banyak untuk proses proaterogenik karena rokok adalah gangguan yang berkaitan dengan proses koagulasi darah, disfungsi endotelial, peningkatan lipid peroksidasi, yang akan kembali seperti semula setelah berhenti merokok. Sel endotel yang sehat mensekresi substrat yang bersifat proteksi dan yang terpenting disini adalah NO. Dalam keadaan sakit atau *injury* seperti munculnya faktor risiko kardiovaskular, aktivasi endotel mengarah kepada disekresinya faktor kontraksi yang bekerja justru merugikan dan bahkan mengikis NO. Mikroalbuminuria merupakan pertanda untuk risiko kardiovaskular pada penderita diabetes dan non diabetes dan juga berhubungan dengan risiko kematian pada

infark miokard. Pengukuran mikroalbuminuria direkomendasikan untuk menilai stratifikasi risiko pada penderita hipertensi.^{5,6,7}

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah analitik dengan rancangan potong lintang. Waktu penelitian dilakukan bulan Oktober 2013-Januari 2014. Tempat penelitian dilakukan di RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan Laboratorium Klinik Prodia di Kota Manado. Populasi adalah semua pria perokok dan non perokok yang rawat jalan, bekerja dan mengunjungi BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Besar sampel yang digunakan 15 orang perokok dan 15 orang non perokok yang memenuhi kriteria inklusi diantaranya: pria perokok aktif; pria usia 20-30 tahun; merokok lebih dari 20 batang/hari; bersedia mengikuti penelitian dan menanda-tangani surat persetujuan (*informed consent*) atas dasar sukarela. Variabel penelitian terdiri dari dua variabel diantaranya variabel bebas (independen) yaitu nitrit oksida dan variabel terikat (dependen) yaitu RAKU.

Pengambilan data diperoleh dari kuisioner untuk menyingkirkan kriteria eksklusinya yaitu daftar pertanyaan terstruktur yang langsung dijawab oleh responden. Data juga diperoleh melalui pemeriksaan darah untuk mengetahui kadar nitrit oksida dan pemeriksaan urin untuk mengetahui RAKU. Analisis data dilakukan dengan uji korelasi *spearman* dan menggunakan program SPSS.

HASIL

Subjek penelitian yang diteliti yaitu pria perokok dan non perokok yang rawat jalan, bekerja dan mengunjungi BLU RSUP Prof. dr. R.D Kandou Manado berjumlah 30 orang, yang terdiri dari 15 orang perokok dan 15 orang non perokok. Deskriptif karakteristik subjek penelitian meliputi umur, lingkaran pinggang, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik.

Sedangkan variabel yang di-periksa meliputi NO sebagai variabel bebas dan RAKU sebagai variabel terikat. Distribusi subjek penelitian berdasarkan seluruh variabel diatas dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian.

	Perokok (rerata \pm SB)	Non Perokok (rerata \pm SB)
Umur (tahun)	24.63 \pm 2.527	22.36 \pm 2.735
LP (cm)	81.13 \pm 4.431	81.07 \pm 3.339
TDS (mmHg)	110.00 \pm 9.661	113.57 \pm 9.228
TDD (mmHg)	76.88 \pm 7.042	75.71 \pm 5.136
NO (μ M)	4.875 \pm 2.8716	7.235 \pm 5.350
RAKU (μ g/mg Kreat)	5.19 \pm 6.745	3.71 \pm 4.250

SB: Simpang Baku; LP: Lingkar Pinggang; TDS: Tekanan Darah Sistolik; TDD: Tekanan Darah Diastolik; NO: Nitrit Oksida; RAKU: Rasio Albumin Kreatinin Urin

Tabel 1 menunjukkan bahwa pria perokok berumur antara 21-29 tahun dan rata-rata 24.63 tahun \pm 2.527. Hasil nilai maksimum 29 tahun sedangkan nilai minimum 21 tahun. Pada non perokok berumur antara 20-28 tahun dengan rata-rata 22.36 \pm 2.735. Hasil nilai maksimum 28 tahun sedangkan nilai minimum 20 tahun.

Subjek penelitian pria perokok memiliki lingkaran pinggang antara 70-89 cm dengan rata-rata 81.13 cm \pm 4.431 cm. Hasil nilai maksimum 89 cm sedangkan nilai minimum 70 cm. Pada non perokok memiliki lingkaran pinggang 74-89 cm dengan rata-rata 81.07 cm \pm 3.339 cm. Hasil nilai maksimum 89 cm sedangkan nilai minimum 74 cm.

Tekanan darah sistolik pada perokok berkisar antara 90-130 mmHg

dengan rata-rata 110.00 \pm 9.661 mmHg. Hasil nilai maksimum 130 mmHg sedangkan nilai minimum 90 mmHg. Pada non perokok berkisar antara 90-120 mmHg, nilai rata-rata 113.57 mmHg dengan standar deviasi 9.288 mmHg. Hasil nilai maksimum 120 mmHg sedangkan nilai minimum 70 mmHg.

Tekanan darah diastolik pada perokok berkisar antara 60-90 mmHg dengan rata-rata 76.88 \pm 7.042 mmHg. Hasil nilai maksimum 90 mmHg sedangkan nilai minimum 60 mmHg. Pada non perokok berkisar antara 70-80 mmHg dengan rata-rata 75.71 mmHg \pm 5.136 mmHg. Hasil nilai maksimum 80 mmHg sedangkan nilai minimum 70 mmHg.

Pada 15 subjek penelitian pada perokok mempunyai rerata kadar NO yaitu 4.875 μ M \pm 2.8716 μ M. Hasil nilai maksimum 12.3 μ M sedangkan nilai minimum 2.4 μ M. Pada 15 pada non perokok mempunyai rerata NO yaitu 7.235 μ M \pm 5.350 μ M. Hasil nilai maksimum 20.5 μ M sedangkan nilai minimum 2.4 μ M.

Pada perokok, RAKU mempunyai nilai rata-rata RAKU 5.19 μ g/mg Kreat \pm 6.745 μ g/mg Kreat. Hasil nilai maksimum 29 μ g/mg Kreat sedangkan nilai minimum 2 μ g/mg Kreat. Pada non perokok nilai rata-rata RAKU yaitu 3.71 μ g/mg Kreat \pm 4.250 μ g/mg Kreat. Hasil nilai maksimum 18 μ g/mg Kreat sedangkan nilai minimum 2 μ g/mg Kreat.

Uji persyaratan analisis yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *Shapiro-Wilk*. Pengujian ini dilakukan karena jumlah sampel yang ada sebanyak 30 responden. Selanjutnya dari hasil yang didapatkan menunjukkan data berasal dari populasi yang tidak berdistribusi normal (NO = 0.000 dan RAKU = 0.000). Suatu data dinyatakan berdistribusi normal apabila nilai probabilitasnya lebih besar dari 0.05, sehingga uji alternatif yang digunakan untuk menguji hipotesis yang ada yaitu menggunakan uji korelasi *Spearman*. Nilai uji

korelasi *spearman* didapatkan $p = 0.034$ ($p < 0.05$).

BAHASAN

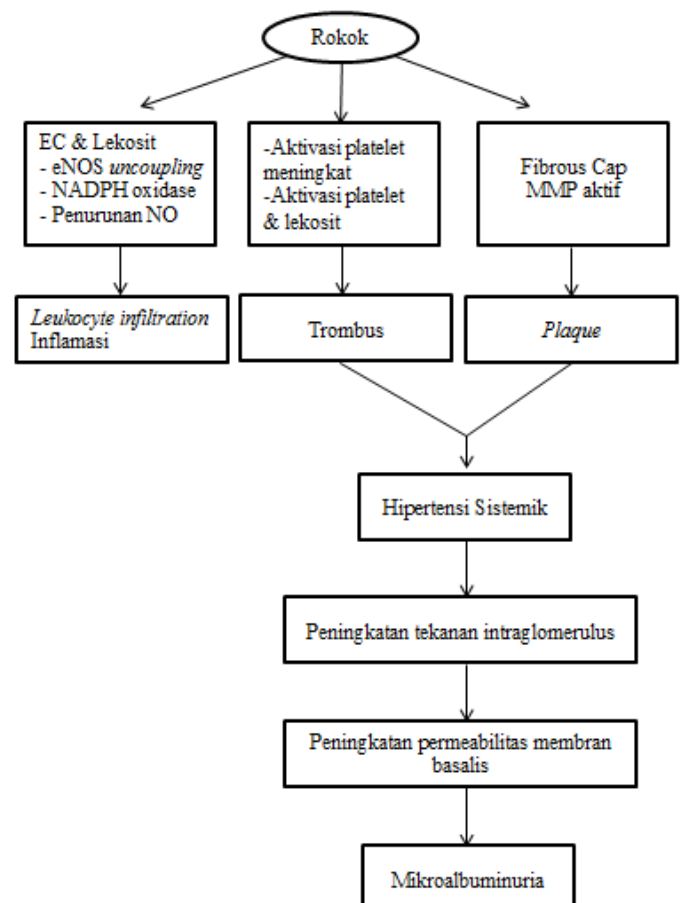
Hasil pemeriksaan kadar NO pada pria yang rawat jalan, bekerja dan berkunjung di BLU RSUP Prof. Dr R D Kandou menunjukkan adanya perbedaan kadar NO pada perokok dan bukan perokok. Perokok memiliki nilai rata-rata $4.875 \mu\text{M}$, sedangkan yang bukan perokok memiliki nilai rata-rata $7.236 \mu\text{M}$. Pada hasil pemeriksaan kadar RAKU menunjukkan hasil yang sama. Perokok memiliki nilai rata-rata $5.19 \mu\text{g/mg}$ Kreat sedangkan pria bukan perokok memiliki nilai rata-rata $3.71 \mu\text{g/mg}$ Kreat. Secara statistik terdapat hubungan antara NO dengan RAKU pada subjek pria perokok usia dewasa muda.

Hipotesis mengapa mikroalbuminuria dihubungkan dengan risiko penyakit kardiovaskular adalah karena disfungsi endotel yang luas. Belum jelas apakah mikroalbuminuria secara spesifik berhubungan dengan kegagalan sintesis NO pada individu dengan atau tanpa diabetes melitus tipe-2. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan antara peranan kegagalan sintesis NO pada sel endotel dengan mikroalbuminuria dengan risiko penyakit kardiovaskular.⁸

Merokok menurunkan aktivitas NO secara langsung dan tak langsung. Merokok menurunkan produksi NO dengan menurunkan kadar BH4 (tetrahidrobioprotein). Penurunan bioavailabilitas BH4 mengakibatkan *uncoupling* pada eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) Di lain pihak, merokok merupakan salah satu faktor resiko mayor untuk aterosklerosis. Mikroalbuminuria berhubungan dengan kerusakan vaskular di sistem glomerular ginjal yang disebabkan oleh faktor-faktor risiko vaskular antara lain: tekanan darah tinggi, diabetes melitus, profil lipid, merokok, usia lanjut, faktor

genetika, dan proses aterosklerosis. Albuminuria dianggap sebagai hasil dari malfungsi pertahanan filtrasi glomerulus. Meskipun gagal diserap kembali oleh tubular, albumin juga disebut-sebut sebagai kontributor. Pertahanan filtrasi glomerulus terdiri dari tiga lapisan yang memisahkan intravaskular dengan vesika urinaria. Lapisan tersebut yaitu endotelium glomerulus yang menekan membran basal glomerulus dan podosit dengan sisa prosesnya, bagaimanapun saat ini ada bukti bahwa endotelium glomerular juga mungkin memainkan peran penting dalam rejeksi glomerulus dan genesis albuminuria.^{9,10,11}

Salah satu mediator paling penting yang di produksi oleh endotelium adalah NO yang dihasilkan oleh berbagai NO sintase (NOSs) termasuk *endothelial NOS* (eNOS). Endotelium yang diturunkan NO telah banyak digunakan sebagai penanda umum fungsi endotel. Perubahan produksi dan pelepasan NO dapat langsung dinilai oleh induksi sistemik dari *N^G-monomethyl-L-arginin* (L-NMMA) pada manusia dan telah ditemukan menurun pada penyakit ginjal.¹¹



Gambar 1. Patomekanisme Mikroalbuminuria

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil pemeriksaan NO pada pria perokok lebih rendah daripada kadar NO pada pria bukan perokok, dan hasil pemeriksaan RAKU pada pria perokok lebih tinggi daripada kadar RAKU pada pria bukan perokok. Secara statistik terdapat hubungan bermakna antara NO dengan RAKU pada perokok usia dewasa muda.

Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan pada populasi, umur atau kriteria-kriteria yang lain untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Selain itu, bagi para perokok disarankan untuk mengurangi jumlah konsumsi rokok atau bahkan berhenti merokok untuk menghindari berbagai macam bahaya penyakit yang dapat disebabkan oleh rokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Salawati T, Amalia R.** Perilaku Merokok di Kalangan mahasiswa Universitas Muhammadiyah Semarang. FKM: UNISMUS; 2010
2. **Sirait AM, Pradono Y, Toruan I L.** Perilaku Merokok di Indonesia
3. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Biokimia Harper. Editor: Wulandari N, dkk. Edisi ke-27. Jakarta: ECG;2009. Hal: 582
4. **Suhatri, Arifin H, Irma HFL.** Efek Proteksi Ekstrak Daun Surian (Toona sureni (Blume) Merr.) Terhadap Gangguan Fungsi Endotel Pembuluh Darah Tikus.Padang: Universitas Andalas;2009
5. **Pradipta T.** Hubungan antara Kebiasaan Merokok dengan Stroke Hemoragik Berdasarkan Pemeriksaan CT-Scan Kepala. Surakarta: Universitas Sebelas Maret;2010
6. Tinjauan Pustaka, mengenai Kerusakan Endotel. H: 34. Available from URL: http://www.pps.unud.ac.id/disertasi/pdf-thesis/unud-29-2075511676-bab_ii_penuaan_pembuluh_darah_laporan_disertasi_terbuka.pdf.
7. **Wagesetiawan C.** Hubungan Tingkat Hipertensi Dengan Kejadian Mikroalbuminuria Pada Anak Obesitas Usia 12-14 Tahun. Semarang: Universitas Diponegoro; 2007. Hal: 25
8. **Bawazier L A.** Proteinuria. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Editor: Sudoyo A W, dkk. Edisi ke-5. Jilid II. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009
9. **Widiastuti.** Perbedaan Kadar Nitrit Oxide dan Derajat Stenosis Pada Penderita Penyakit Jantung Koroner Dengan Dan Tanpa Diabetes Melitus. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010
10. **Putri SH, Nurimaba N, Sadili H A, Syamsudin T.** Perbandingan Kadar Mikroalbuminuria Pada Stroke Infark Aterotrombotik Dengan Faktor Risiko Hipertensi dan Pasien Hipertensi. Vol 41. Bandung: Majalah Kedokteran Bandung; 2009
11. **Ott C, Schneider M P, Delles C, Schlaich M P, Schmieder R E.** Reduction in Basal Nitrit Oxide Activity Causes Albuminuria. Diabetes: 2011. H. 572