

PAPARAN ASAP ROKOK LINGKUNGAN RUMAH TANGGA DAN LAMA WAKTU SERANGAN ASMA PADA ANAK

Sutaryono¹⁾, Hartono²⁾, Probandari N.A.³⁾, Setyono P.⁴⁾, Budiastuti S.⁵⁾, Masykuri M.⁶⁾

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Klaten, 57419

²Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, 57126

³Prodi Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Sebelas Maret Surakarta, 57126

⁴Prodi Ilmu Lingkungan Universitas Sebelas Maret Surakarta, 57126

⁵Prodi Ilmu Lingkungan Universitas Sebelas Maret Surakarta, 57126

⁶Prodi Biosain Universitas Sebelas Maret Surakarta, 57126

*) email : sutar.on@gmail.com

Abstrak

Latar belakang : Paparan asap rokok lingkungan atau *Environment Tobacco Smoke* (ETS) berbahaya bagi bayi dan anak. Asap rokok mengandung nikotin yang dapat menimbulkan inflamasi sehingga menyebabkan obstruksi jalan napas yang mengakibatkan adanya serangan asma. Oleh karena itu perlu upaya pengendalian penggunaan tembakau pada masyarakat. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis hubungan paparan asap rokok lingkungan dengan lama waktu serangan asma eksaserbasi pada anak.

Metode : Desain penelitian adalah observasional analitik dengan rancangan *case control* pendekatan *restrospektif* yang dianalisis menggunakan *Chi square*. Sampel sebanyak 114 anak yang menderita asma dengan kriteria umur 12-18 tahun, menderita asma berdasarkan rekam medis periode Januari 2016 – Maret 2017 dari tiga rumah sakit di Surakarta yaitu Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Surakarta, RSUD Moewardi Surakarta dan Balai Kesehatan Paru Klaten. Variabel meliputi usia, jenis kelamin, riwayat paparan rokok, dan lama waktu serangan asma.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden yang mengalami asma 56% perempuan, 65% usia 12-15 tahun, 90% masih duduk sebagai pelajar., Anak yang terpapar asap rokok mengalami serangan asma kurang dari 3 bulan sebanyak 54% dan anak yang tidak terpapar rokok sebagian besar mengalami serangan asma lebih dari 3 bulan yaitu sebesar 73%. Analisis bivariat membuktikan bahwa paparan asap rokok lingkungan mempunyai hubungan $p : 0,002$ ($p < 0,05$) dengan asma dan memiliki risiko 3 kali terjadinya serangan asma eksaserbasi (95%, CI : 1,520-7,333).

Kesimpulan : Kesimpulan dalam penelitian ini adalah anak yang terpapar asap rokok lingkungan dalam rumah tangga akan mempunyai risiko 3 terjadinya serangan asma dalam waktu kurang dari 3 bulan. Oleh karena itu perlunya kawasan tanpa rokok bagi anak-anak yang menderita asma.

Kata Kunci: ETS, asma, waktu serangan, anak

Abstract

Background: Exposure of environmental tobacco smoke (ETS) is harmful to infants and children. Cigarette smoke contains of nicotine that can cause inflammation, causing airway obstruction resulting of an asthma attack. Therefore, there needs an efforts to control tobacco use in society. The purpose of this study is to analyze the relationship of exposure to environmental tobacco smoke with the duration of exacerbation of asthma attacks in children.

Method: The study design was analytic observational with case control of retrospective approach analyzed using Chi square. A sample of 114 children with asthma with age criteria 12-18 years old, suffering from asthma based on medical records from January 2016 to March 2017 from three hospitals in Surakarta, namely Center for Community Lung Health (BBKPM) Surakarta, Moewardi Hospital Surakarta and Lung Health Center Klaten. Variables include age, gender, history of cigarette exposure, and duration of asthma attack.

Result: The result of the study shows that respondents who experienced asthma 56% women, 65% age 12-15 years, 90% students. The children who are exposed the cigarette smoke had asthma attacks less than 3 months as much as 54% and children who are not exposed to cigarette smoke most of them had asthma attacks more than 3 months that is equal to 73%. Bivariate analysis proved that exposure to environmental tobacco smoke had a relationship $p: 0.002$ ($p < 0.05$) association with asthma and had a 3-time risk of an exacerbation asthma attack (95%, CI: 1,520-7,333).

Conclusion: The conclusion of this study is that children who are exposed to environmental tobacco smoke will have a risk of 3 attacks of asthma in less than 3 months. Therefore, a non-smoking area is needed for children with asthma.

Keywords: ETS, asthma, attack time, child

1. PENDAHULUAN

Merokok merupakan masalah kesehatan global yang telah dilaporkan dari beberapa lembaga maupun penelitian sebagai faktor resiko munculnya berbagai gangguan medis terutama pada anak. Indonesia merupakan negara dengan jumlah perokok ketiga terbesar setelah Cina dan India berada di atas Rusia dan AS. Pada tahun 2013 penduduk Indonesia yang merokok 33% dari jumlah penduduk Indonesia secara keseluruhan atau menghabiskan 225 miliar batang rokok per tahun, sementara data *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) perokok aktif di Indonesia laki-laki mencapai 67,4%, perempuan sebesar 4,5% (WHO, 2015).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 diketahui prevalensi perokok di Indonesia cenderung mengalami peningkatan dari 34,2% tahun 2007 menjadi 36,3% tahun 2013. Dari angka tersebut ditemukan 64,9% laki-laki dan 2,1% perempuan, mulai usia perokok 91,5% berumur 10-14 tahun, dan status pekerjaan terdapat 44,5% perokok pada kelompok petani, nelayan atau buruh, sedangkan rerata jumlah batang rokok yang dihisap adalah sekitar 12,3 batang perhari (Litbang Kemenkes, 2013).

Konsumsi rokok diperkirakan dapat menyebabkan sekitar 71% dari kanker paru-paru, 42% penyakit pernafasan kronis dan hampir 10% penyakit kardiovaskular. Hampir 6.000.000 orang meninggal dari penggunaan tembakau setiap tahun, baik sebagai perokok aktif maupun perokok pasif, dan diperkirakan pada tahun 2020 jumlah ini akan meningkat menjadi 7,5 juta. Hal ini menunjukkan bahwa kematian akibat rokok merupakan 10% dari semua kematian di dunia (WHO, 2010). Hasil penelitian dari beberapa negara menunjukkan bahwa perokok pasif telah menyebabkan 379.000 kematian akibat jantung iskemik, 165.000 dari infeksi pernapasan bawah, 36.900 dari asma, dan 21.400 dari kanker paru-paru (Mattias, 2011).

Salah satu dampak dari paparan rokok yang dapat menyebabkan kematian adalah asma, dimana asma merupakan penyakit inflamasi kronik saluran pernapasan yang ditandai adanya mengi, batuk dan rasa sesak di dada yang berulang akibat penyumbatan saluran pernapasan. Penelitian epidemiologi prevalensi asma dari beberapa negara berkisar 1-18% (GINA, 2011), di Amerika kejadian asma pada semua umur 13,0%, prevalensi terbesar pada anak yaitu 14% (CDC, 2009), sedangkan secara nasional menunjukkan 4,5% (Litbang Kemenkes, 2013). Surakarta merupakan daerah dengan prevalensi asma tertinggi di Jawa Tengah yaitu sebesar 2,46%, (Profil Dinkes 2012).

Pada saat sebatang rokok dibakar terbentuklah senyawa kimia sebagai polutan udara dalam ruangan yang sering kita lihat yaitu adanya asap rokok. Asap rokok yang dihisap ke dalam paru oleh perokok disebut sebagai asap rokok utama (*mainstream smoke*) sedangkan asap rokok yang berasal dari ujung rokok yang terbakar disebut asap rokok samping (*sidestream smoke*). Saat ini berkembang kajian perokok tangan

ketiga atau *Third Hand Smoke (THS)*. Perokok tangan ketiga ini adalah seseorang yang masih mendapatkan zat-zat bahaya yang terkandung dalam rokok meskipun tidak melakukan kontak langsung dengan perokok.

Polusi udara yang ditimbulkannya sebagai asap rokok lingkungan atau *Environment Tobacco Smoke (ETS)*. Mereka yang menghisap ETS sebagai perokok pasif atau *Secondhand Smoke (SHS)*, perokok pasif ini tidak merokok tetapi terpaksa menghisap asap rokok dari lingkungannya. Asap sisa pembakaran rokok tidak begitu saja menguap ke udara, namun, ada residu nikotin yang menempel pada debu atau barang-barang di sekitar kita, misalnya baju, karpet, dinding, meubel atau kursi. Debu nikotin ini tidak akan hilang dalam waktu pendek sehingga akan terhirup oleh orang lain meskipun perokok sudah meninggalkan tempat, (Willer *et al.*, 2005; Hoh *et al.*, 2012).

Berbagai penulis melaporkan bahwa lebih dari 4000 komponen kimia yang berbeda ditemukan dalam asap rokok, namun, dalam update terakhir dilaporkan lebih dari 5200 bahan kimia dalam partikulat dan uap (Perfetti, 2016). Dari bahan kimia tersebut diketahui berbahaya yang dapat meningkatkan alergi pada saluran pernapasan, yang pada akhirnya dapat menghambat kerja napas secara keseluruhan (Montefort *et al.*, 2012).

Paparan asap rokok lingkungan atau *Environment Tobacco Smoke (ETS)* di rumah tangga dapat meningkatkan keparahan asma pada anak karena 70-80% mereka menghabiskan waktu di rumah (Ehrlich *et al.*, 1996). Antara tahun 2005 sampai 2010, 53,2% dari anak-anak AS dan remaja dengan asma terkena ETS. Ibu yang merokok 4 kali lipat peningkatan respon untuk histamin, dan 13% penurunan fungsi paru, efeknya lebih besar lagi anak penderita asma dengan nilai urin cotinine tinggi memiliki peningkatan 1,8 kali lipat risiko eksaserbasi akut asthma (Jingyi Xu, 2015).

Nikotin pada asap rokok dapat memicu inflamasi karena mempunyai efek langsung pada neutrofil dan makrofag dengan mengaktifkan *nicotinic acetylcholine Receptor* (nAChR) yang terdapat pada sel-sel saraf maupun non saraf seperti monosit dan endotel (Mao *et al.*, 2012). Beberapa studi juga menunjukkan peningkatan inflamasi netrofil pada saluran napas, dan jumlah netrofil yang meningkat akan memicu peningkatan eosinofil, yang akan mengeluarkan mediator-mediator inflamasi yang berperan saat serangan asma. Penurunan serum IgE, eosinofil darah dan *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO) dengan bertambahnya usia pada non perokok dan mantan perokok memiliki kadar *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) lebih tinggi dari yang tidak pernah merokok. Disamping itu, jumlah sel goblet akan mengalami peningkatan dan hipersekresi mukus pada saluran napas (Nagasaki *et al.*, 2013).

Sejumlah pendekatan untuk pengendalian paparan asap rokok lingkungan telah dilakukan pemerintah melalui undang-undang, peraturan, kebijakan harga, meningkatkan pajak tembakau, pendidikan, meminimalkan iklan dan sponsorship rokok. Namun demikian jumlah perokok aktif di Indonesia masih meningkat, hal akan berisiko terhadap

kesehatan masyarakat. Kondisi ini memunculkan perlunya pendekatan yang komprehensif untuk melindungi perokok pasif terutama anak dengan asma yang terpapar asap rokok lingkungan secara terus menerus. Salah satu pendekatan untuk meminimalisasi dampak rokok terhadap kesehatan perlu ada kajian untuk mengetahui risiko paparan asap rokok dengan serangan asma.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *case control* pendekatan retrospektif. Penelitian korelasional studi hubungan (*relationship studies correlational research*) antara paparan asap rokok lingkungan rumah tangga dengan lama waktu serangan asma pada anak yang menjelaskan hubungan antara variabel sekaligus memprediksi risiko berdasarkan hubungan yang diperoleh.

Sampel berjumlah 114 anak dengan kriteria umur 12-18 tahun dan menderita asma berdasarkan rekam medis periode Januari 2016 – Maret 2017 di tiga rumah sakit yaitu Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Surakarta, RSUD Moewardi Surakarta dan Balai Kesehatan Paru Klaten. Variabel meliputi usia, jenis kelamin, riwayat perokok pasif, dan lama waktu serangan asma.

Untuk menganalisis hubungan antara kelompok terpapar dan tidak terpapar asap rokok lingkungan rumah tangga dengan lama waktu serangan asma dengan melihat rekam medik sejak awal diagnosa di rumah sakit sampai terjadinya serangan asma (*event*) kembali menggunakan *Chi square* sekaligus dapat mengestimasi *odd ratio* (OR), dan *confidence intervals* (CI) dengan bantuan software SPSS.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan catatan rekam medis dari tiga rumah sakit yaitu Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Surakarta, RSUD Moewardi Surakarta dan Balai Kesehatan Paru Klaten didapatkan sampel sebanyak 114 anak yang menderita asma dengan kriteria umur 12-18 tahun, menderita asma berdasarkan rekam medis periode Januari 2016 sampai dengan Maret 2017.

Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar responden yang mengalami asma adalah perempuan yaitu sebesar 56%, dan rata-rata usia umur 14 tahun dan yang paling banyak usia 12-15 tahun sebesar 65%, sedangkan berdasarkan pekerjaan sebagian besar masih duduk sebagai pelajar yaitu 90%. Anak yang terpapar asap rokok mengalami serangan asma kurang dari 3 bulan sebanyak 54% dan anak tidak terpapar rokok sebagian besar mengalami serangan asma lebih dari 3 bulan yaitu sebesar 73%.

Analisis bivariat membuktikan bahwa paparan asap rokok lingkungan mempunyai hubungan dengan lama waktu asma $p : 0,002$ ($p < 0,05$) dan memiliki risiko 3 kali terjadinya serangan asma eksaserbasi (OR : 3,338, 95%, CI : 1,520-7,333).

Hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa anak yang menderita asma didalam keluarga yang terpapar asap rokok potensi terjadi serangan asma eksaserbasi yang lebih cepat dibandingkan dengan anak asma yang tidak terpapar oleh asap rokok. Hal ini sesuai studi di Amerika Serikat (AS) bahwa paparan asap rokok lingkungan dapat meningkatkan keparahan asma pada anak-anak dan orang dewasa, antara tahun 2005 dan 2010, 53,2% dari anak-anak AS dan remaja dengan asma terkena ETS. Ibu yang merokok 4 kali lipat peningkatan respon untuk histamin, dan 13% penurunan fungsi paru, efeknya lebih besar lagi anak penderita asma dengan nilai urin cotinine tinggi memiliki peningkatan 1,8 kali lipat risiko eksaserbasi akut asthma (Jingyi Xu, 2015).

Serangkaian survei epidemiologi memberikan bukti kuat dari hubungan antara orang tua merokok dan perkembangan asma pada anak-anak (Gilliland, *et al.*, 2008 ; Yang *et al.*, 2005). Sebuah penelitian terbaru dan meta-analisis dari 76 Studi efek dari paparan pra atau post natal perokok pasif melaporkan peningkatan risiko 21-85% dari insiden asma, (Hayatbakhsh, *et al.*, 2009). Efek terkuat dari merokok ibu prenatal pada asma pada anak usia, 2 tahun memiliki CI 95% OR=1,85 (1.3-2,5). Pada remaja dan orang dewasa, paparan asap pasif juga terkait dengan perkembangan asma (Mao J , *et al.*, 2012).

Asma merupakan gangguan inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemennya. Inflamasi kronik menyebabkan peningkatan hiperresponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk-batuk terutama malam dan atau dini hari. (GINA, 2006). Sifat asap rokok sebagai inhalan, yang terhirup dan terpajan langsung terhadap jalan napas, menjadikan asap rokok sebagai salah satu faktor risiko yang berkaitan erat dengan kejadian asma pada anak. Berbagai polutan yang terdapat dalam asap rokok seperti amonia, arsenik, benzena, butane, cadmium, hidrogen sianida, karbon monoksida (yang juga merupakan zat keluaran kendaraan bermotor), nikotin, dan tar memiliki peran terhadap terangsangnya berbagai mediator pada penderita asma. Dan asap rokok juga berperan terhadap eksaserbasi asma pada anak (Gupta *et al.*, 2004, Montefort, *et al.*, 2012).

Pada anak-anak sering dijumpai keadaan terpapar asap rokok dari orang tua, saudara, orang yang tinggal serumah, maupun didapat dari lingkungan. Beberapa penelitian yang dilakukan di beberapa kota di Amerika Serikat menunjukkan gejala wheezing, batuk, dan nyeri dada pada anak-anak yang terpapar asap rokok atau bertindak sebagai perokok pasif. Pada anak dengan ibu yang merokok secara aktif sebesar 20-35 persen mengalami kejadian infeksi saluran napas, dan berbagai gejala gangguan saluran pernapasan. Pada anak yang terpajan asap rokok, kejadian eksaserbasi asma lebih tinggi sehingga lebih sering tidak masuk sekolah, dan umumnya memiliki fungsi paru yang lebih buruk jika dibandingkan dengan anak yang tidak terpajan (Thompson, *et al.*, 2004).

Asap rokok dapat memicu inflamasi pada saluran,

pada perokok akan dijumpai peningkatan limfosit T, terutama CD8+ dan makrofag sepanjang dinding saluran napas, neutrofil yang meningkat pada sekresi saluran napas, dan infiltrasi saluran napas perifer dengan sel mononuklear dan makrofag (Stefano *et al.*, 2001) Proses inflamasi yang terjadi pada saluran napas, Nitrit Oksida pada kandungan asap rokok diduga akan meningkatkan aktivasi dari eosinofil, yang akan berpengaruh dengan kejadian asma, karena eosinofil berperan dalam pelepasan protein toksik, mediator lipid dan berbagai sel inflamasi lainnya (Zhang *et al.*, 2003). Nikotin dalam tembakau berkaitan dengan efek imunomodulator sekunder dari fungsi eosinofil, dengan menghambat pelepasan proinflamasi sitokin dari makrofag (Holt, 1987 ; Sopori dan Kozak, 1998). Asap rokok juga menunjukkan kesamaan IgE antibodi spesifik dengan tungau debu rumah. Jadi, terdapat kemungkinan bahwa paparan asap rokok dapat memicu respon imunologis terhadap alergen pada penyakit asma. Gangguan pada respon imun ditunjukkan dengan gangguan mukosilier dan epithelial junction. Beberapa studi menunjukkan peningkatan inflamasi netrofil pada saluran napas, dan jumlah netrofil yang meningkat akan memicu peningkatan eosinofil, yang akan mengeluarkan mediator-mediator inflamasi yang berperan saat serangan asma. Disamping itu, jumlah sel goblet akan mengalami peningkatan dan hipersekresi mukus pada saluran napas (Nagasaki, *et al.*, 2013 ;Nelson, *et al.*,2012).

4. PENUTUP

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dampak paparan asap rokok lingkungan yang berasal dari rumah tangga meningkatkan serangan asma pada anak. Asap rokok yang menempel di debu rumah maupun terhirup langsung melalui pernapasan dapat masuk ke alveoli kemudian masuk ke peredaran darah. Di dalam metabolisme nikotin dirubah menjadi cotinine yang mempunyai efek langsung pada neutrofil dan makrofag dengan mengeluarkan mediator pro inflamasi memproduksi histamin dan cytokin sehingga mengalami peningkatan dan hipersekresi mukus pada saluran napas. Oleh karena itu untuk agar asma anak terkontrol perlu upaya pengendalian terhadap penggunaan rokok pada keluarga dan masyarakat serta penerapan peraturan kawasan tanpa rokok.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Dikti Kemenristek RI yang telah membantu biaya penelitian, promotor yang telah bersedia menjadi pembimbing, Direktur rumah sakit yang telah memberikan ijin serta mahasiswa Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Klaten yang telah bersedia menjadi enumerator pada penelitian ini. Semoga kebaikan Bapak Ibu dan Saudara akan menjadi amal pahala dan mendapatkan balasan dari Tuhan Yang Maha Esa.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Center for Deases Control an Prevention-National Center for Health Statistics National Health, 2009, *Interview Survey Rawa Data*.
- Dinkes Jawa Tengah, 2013, *Buku Profil Kesehatan Propinsi Jawa Tengah Tahun 2012*, Dinas Kesehatan Jawa Tengah
- Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):681-8)
- Hoh E., Richard N., Hunt, Penelope J.E., Joy M., Zakarian, Dale A., Chatfield, Beth C., Wittry, Rodriguez E., and Matt GE., 2012, Environmental Tobacco Smoke as a Source of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Settled Household Dust, *American Chemical Society*, dx.doi.org/10.1021/ es 300267g Environ. Sci. Technol. 2012, 46, 4174–4183
- Gupta D., Jindal SK.,2004, The Relationship Between Tobacco Smoke and Bronchial Asthma, *Indian Journal of Medical*; 120 :443-453.
- Gilliland FD., Islam T., Berhane K., Gauderman WJ., McConnell R., Avol E., 2006, Regular Smoking and Asthma Incidence in Adolescents, *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1094–100
- GINA (Global Initiative for Asthma), 2006, *Definition and overview*, National Institute of Health, National, p.2-8.
- GINA (Global Initiative for Asthma), 2011, *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention In Children*. www. Ginaasthma.org.
- Holt P., 1987, Immune and inflammatory function in cigarette smokers, *Thorax* 1987; 42: 241-249.
- Hayatbakhsh M., Sadasivam S., Mamun A., Najman J., Williams G., Callaghan M., 2009, Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study, *Thorax* 2009;64:810–4.
- Jingyi Xu, Jewell S, Claude J, and Pinkerton K, 2015, Effects of Environmental Tobacco Smoke during Early Life Stages, *The Lung*, http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-799941-8.00021-3, Copyright © 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved
- Litbang Kemenkes RI, 2013, *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI, Jakarta
- Mattias O., Jaakkola MS., Woodward A., Peruga A., Ustin. AP., 2011, Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries, www.thelancet.com Vol 377 January 8, 2011, *Lancet* 2011; 377: 139–46, DOI:10.1016/

- S01406736 (10)61388-8
- Mao J., Liu J., Pang X., Li M., Song J., Han C., Wu D., Wang S., 2012, Nicotine Induces the Expression of C-Reactive Protein Via MAPK-dependent signal pathway in U937 Macrophages, *Mol Cell*, 34;457-61
- Montefort S., Ellui P., Montefort M., Caruana S., Grech V., Muscat AH., 2012, The effect of cigarette smoking on allergic conditions in Maltese Children (ISAAC), *Pediatric Allergy Immunology* 2012 ; 23 :472-478.
- Nagasaki T., Matsumoto, Nakaji A. Niimi, I. Ito , T. Oguma , S. Muro , H. Inoue , T. Iwata, T. Tajiri, Y. Kanemitsu and M. Mishima., 2012, Smoking attenuates the age-related decrease in Ig E levels and maintains eosinophilic inflammation, *Clinical & Experimental Allergy*, 43, 608–615
- Nelson, Waldo E. Nelson, 2012, *Textbook of Pediatrics*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Perfetti T, 2013, *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*, Second Edition, www.researchgate.net/publication/294261056, Retrieved on: 21 August 2016
- Stefano A., Capelli A., Lasuardi M., 2001, Decreased T lymphocytes infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 893-902.
- Sopori M., Kozak W., 1998, Immunomodulatory effects of cigarette smoke, *J Neuroimmunol* 1998; 83: 148-156.
- Thompson, Chaudhuri, Livingston, 2004, Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*. 2004; 24 : 822-833.
- WHO, 2010, *Global status report on noncommunicable diseases*
- WHO, 2015, *WHO Report On the Global Tobacco Epidemic, Raising taxes on tobacco*, mpower.
- Willer S., Gerhardsson L., Lundh T., 2005, Environmental tobacco smoke (ETS) exposure in children with asthma; relation between lead and cadmium, and cotinine concentrations in urine, *Respiratory Medicine* (2005) 99, 1521–1527
- Yang GH., Ma JM., Liu N., Zhou LN., 2005, Smoking and passive smoking in Chinese, *Chin J Epidemiol* 26:77–80.
- Zhang X., Moilanen E., Lahti A., 2003, Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription, *Journal Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 93- 101.