

**SKRIPSI**  
**HUBUNGAN PERILAKU MEROKOK DENGAN**  
**RESPON IMUN PASCA VAKSINASI KEDUA COVID-19**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar**  
**Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**MUHAMMAD ICHLASUL AMAL**

**04011181823045**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan Perilaku Merokok dengan Respon Imun Pasca Vaksinasi Kedua  
COVID-19

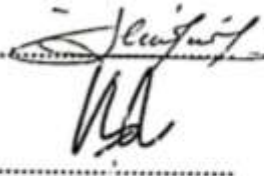
Oleh:  
**Muhammad Ichlasul Amal**  
04011181823045

### SKRIPSI

Ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Palembang, 30 Desember 2021  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

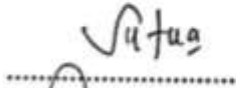
Pembimbing I  
Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed.  
NIP. 197212291998031002



Pembimbing II  
dr. Veny Larasaty, M.Biomed.  
NIP. 198510272009122006



Penguji I  
dr. Soilia Fertilita, M.Imun.  
NIP. 198310082015042002



Penguji II  
dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed.  
NIP. 19850917201932013



Mengetahui,

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter



Dr. Susilawati, M.Kes.  
NIP. 197802272010122001



Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.Pd. Kcd.  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir sidang skripsi dengan judul "Hubungan Perilaku Merokok dengan Respon Imun Pasca Vaksinasi Kedua COVID-19" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 Desember 2021.

Palembang, 30 Desember 2021

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed.  
NIP. 197212291998031002




Pembimbing II

dr. Venv Larasaty, M.Biomed.  
NIP. 198510272009122006




Penguji I

dr. Soilia Fertilita, M.Imun.  
NIP. 198310082015042002



Penguji II

dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M. Biomed.  
NIP. 19850917201932013



Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter



Dr. Susilawati, M.Kes.  
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,  
Wakil Dekan I




Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd., Kcd.  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Muhammad Ichlasul Amal

NIM : 04011181823045

Judul : Hubungan Perilaku Merokok dengan Respon Imun Pasca Vaksinasi Kedua  
COVID-19

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 27 Desember 2021



Muhammad Ichlasul Amal

NIM. 04011181823045

## ABSTRAK

### **Hubungan Perilaku Merokok dengan Respon Imun Pasca Vaksinasi Kedua COVID-19**

(Muhammad Ichlasul Amal, 20 Desember 2021, 112 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Perilaku merokok merupakan suatu kebiasaan yang sering dilakukan oleh masyarakat di negara berkembang seperti Indonesia. Vaksinasi dilakukan dengan tujuan agar dapat memberikan perlindungan terhadap virus guna meningkatkan kadar antibodi netralisasi (IgG). Rokok mempengaruhi efektivitas vaksin karena dapat menyebabkan gangguan respon kekebalan imun adaptif sehingga berdampak pada respon imun tubuh yang menjadi rendah setelah vaksinasi. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi Kedua COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang pada individu yang melakukan vaksinasi kedua COVID-19 yang berasal dari Institusi Pendidikan dan Instansi Pemerintah di Kota Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik *Consecutive Sampling*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret hingga Juli tahun 2021. Data pada penelitian ini diperoleh dengan menggunakan kuesioner dan dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk mengetahui kadar antibodi IgG SARS CoV-2. Data kemudian dianalisis secara univariat dan bivariat (untuk mengetahui hubungan antar variabel) dengan menggunakan aplikasi SPSS.

**Hasil:** Dari 71 subjek penelitian, didapatkan 11 sampel yang merokok dan seluruhnya berjenis kelamin laki-laki (15,5%). Usia terbanyak pada kelompok usia 18-25 tahun orang (38,0%). Subjek perokok dengan respon imun rendah lebih banyak dari respon imun tinggi (9,9%). Lama merokok >10 tahun lebih banyak dari <10 tahun (9,9%). Lama merokok <10 tahun seluruhnya memiliki respon imun rendah (100%), sedangkan >10 tahun memiliki respon imun tinggi sebanyak (42,9%). Terdapat hubungan antara lama merokok dengan respon imun pada kelompok penelitian pasca vaksinasi kedua COVID-19 ( $p < 0,05$ ), sedangkan berdasarkan klasifikasi merokok tidak terdapat hubungan ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara perilaku merokok dengan respon imun pada kelompok penelitian pasca vaksinasi kedua COVID-19 berdasarkan lama merokok.

**Kata Kunci:** Perilaku Merokok, Respon Imun, Pasca Vaksinasi.

## **ABSTRACT**

### ***The Relationship of Smoking Behavior with Immune Response After the Second COVID-19 Vaccination***

(Muhammad Ichlasul Amal, 20 December 2021, 112 pages)

Sriwijaya University School of Medicine

**Background:** Smoking behavior is a habit that is often carried out by people in developing countries such as Indonesia. Vaccination is carried out with the aim of providing protection against viruses in order to increase levels of neutralizing antibody (IgG). Smoking affects the effectiveness of vaccines because it can cause impaired adaptive immune response so that the impact on the body's immune response to be low after vaccination. Therefore, this research was conducted to find out the relationship between smoking behavior and the immune response after the second COVID-19 vaccination.

**Method:** This study is an analytic observational study using a *cross-sectional* or *potong lintang* study design individuals who carry out the second COVID-19 vaccination from Educational Institutions and Government Agencies in Palembang City who meet the inclusion and exclusion criteria with the *Consecutive Sampling* technique. This research was conducted from March to July 2021. The data in this study were obtained using a questionnaire and venous blood samples were taken to determine the levels of IgG SARS CoV-2 antibodies. The data were then analyzed univariately and bivariately (to determine the relationship between variables) using the SPSS application.

**Results:** Of the 71 research subjects, 11 samples were found who smoked and all of them were male (15.5%). The highest age group was 18-25 years people (38.0%). Smoker subjects with low immune response more than high immune response (9.9%). Smoking duration >10 years was more than <10 years (9.9%). Smoking duration <10 years all had a low immune response (100%), while >10 years had a high immune response (100%). 42.9%. There is a relationship between duration of smoking and immune response in the study group after the second COVID-19 vaccination ( $p < 0.05$ ), while based on smoking classification there was no relationship ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** There is a significant relationship between smoking behavior and immune response in the post-vaccination group for the second COVID-19 based on smoking duration.

**Keywords:** Smoking Behavior, Immune Response, Post Vaccination.

## RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 20 Desember 2021

Muhammad Ichlasul Amal; Dibimbing oleh Dr. dr, Zen Hafy, M.Biomed. dan  
dr. Veny Larasaty, M.Biomed.

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.  
xviii + 94 halaman, 7 tabel, 13 gambar, 11 lampiran

### RINGKASAN

Perilaku merokok merupakan suatu kebiasaan yang sering dilakukan oleh masyarakat di negara berkembang seperti Indonesia. Vaksinasi dilakukan dengan tujuan agar dapat memberikan perlindungan terhadap virus guna meningkatkan kadar antibodi netralisasi (IgG). Rokok mempengaruhi efektivitas vaksin karena dapat menyebabkan gangguan respon kekebalan imun adaptif sehingga berdampak pada respon imun tubuh yang menjadi rendah setelah vaksinasi. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi Kedua COVID-19.

Penelitian ini termasuk penelitian observasional analitik dengan desain studi *cross-sectional* atau potong lintang. Data yang digunakan adalah data primer yang dikumpulkan melalui kuesioner dan dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk mengetahui kadar antibodi IgG SARS CoV-2. Sampel penelitian ini adalah individu yang melakukan vaksinasi kedua COVID-19 yang berasal dari Institusi Pendidikan dan Instansi Pemerintah di Kota Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik *Consecutive Sampling*. Data diolah dan dianalisis secara univariat dan bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel dengan menggunakan aplikasi SPSS.

Dari hasil pengumpulan data didapatkan jumlah responden yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak 71 subjek penelitian, 11 subjek diantaranya merupakan sampel yang merokok dan seluruhnya berjenis kelamin laki-laki (15,5%). Usia terbanyak pada kelompok usia 18-25 tahun orang (38,0%). Subjek perokok dengan respon imun rendah lebih banyak dari respon imun tinggi (9,9%). Lama merokok >10 tahun lebih banyak dari <10 tahun (9,9%). Lama merokok <10 tahun seluruhnya memiliki respon imun rendah (100%), sedangkan >10 tahun memiliki respon imun tinggi sebanyak (42,9%). Terdapat hubungan antara lama merokok dengan respon imun pada kelompok penelitian pasca vaksinasi kedua COVID-19 ( $p < 0,05$ ), sedangkan berdasarkan klasifikasi merokok tidak terdapat hubungan ( $p > 0,05$ ). Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara perilaku merokok dengan respon imun pada kelompok penelitian pasca vaksinasi kedua COVID-19 berdasarkan lama merokok.

**Kata Kunci:** Perilaku Merokok, Respon Imun, Pasca Vaksinasi  
Sosial Kepustakaan: 78 (1971-2021)

## ***SUMMARY***

GENERAL DOCTOR EDUCATION, FACULTY OF MEDICINE, SRIWIJAYA UNIVERSITY

Scientific writing in the form of Thesis, 20 December 2021

Muhammad Ichlasul Amal; Supervised by Dr. dr, Zen Hafy, M. Biomed. and dr. Veny Larasty, M. Biomed.

General Physician Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xviii + 94 pages, 7 tables, 13 pictures, 11 attachments

### **SUMMARY**

Smoking behavior is a habit that is often carried out by people in developing countries such as Indonesia. Vaccination is carried out with the aim of providing protection against viruses in order to increase levels of neutralizing antibody (IgG). Cigarettes affect the effectiveness of vaccines because they can interfere with the adaptive immune response so that it has an impact on the body's immune response being low after vaccination. Therefore, this research was conducted to find out The relationship between smoking behavior and the immune response after the second COVID-19 vaccination.

This study is an analytic observational study with a *cross-sectional* or potong lintang study design. The data used are primary data collected through questionnaires and venous blood samples were taken to determine the antibody levels of IgG SARS CoV-2. The sample of this study were individuals who vaccinated the second COVID-19 from Educational Institutions and Government Agencies in Palembang City who met the inclusion and exclusion criteria with the *Consecutive Sampling* technique. Data were processed and analyzed univariately and bivariately to determine the relationship between variables using the SPSS application.

From the results of data collection, it was found that the number of respondents who met the inclusion criteria was 71 research subjects, 11 of them were samples who smoked and all were male (15.5%). The highest age group was 18-25 years people (38.0%). Smoker subjects with low immune response more than high immune response (9.9%). Smoking duration >10 years was more than <10 years (9.9%). Smoking duration <10 years all had a low immune response (100%), while >10 years had a high immune response (42.9%). There was a relationship between duration of smoking and immune response in the post-vaccination group for the second COVID-19 ( $p < 0.05$ ), while based on smoking classification there was no relationship ( $p > 0.05$ ). Then it can be concluded that there is a significant relationship between smoking behavior and immune response in the post-covid-19 second post-vaccination study group based on smoking duration.

**Keywords:** Smoking Behavior, Immune Response, Post Vaccination  
Social Literature: 78 (1971-2021)



## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, berkat rahmat dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul “Hubungan Perilaku Merokok dengan Respon Imun Pasca Vaksinasi Kedua COVID-19” dapat diselesaikan dengan tepat waktu. Penulis menyusun skripsi ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya hingga akhir zaman.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak lepas dari berbagai pihak yang senantiasa memberikan dukungan. Saya ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Kepada kedua orang tua saya yang selalu memberikan motivasi, doa, dan kasih sayang yang tak terhingga kepada saya. Begitupun kedua adik saya, M. Aqil Afkar dan Hufiza Az Zahra yang telah mendukung dan menyemangati saya.
2. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed. sebagai pembimbing 1 dan dr. Veny Larasaty, M.Biomed. sebagai dosen pembimbing 2 yang telah sabar dalam membimbing dan selalu membantu saya menyelesaikan masalah dalam penyusunan skripsi ini.
3. dr. Soilia Fertilita, M.Imun. sebagai dosen penguji 1 dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed. sebagai dosen penguji 2 yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Tim Peneliti Vaksin FK Unsri, Peserta Volunter Pasca Vaksinasi COVID-19 di Institusi Pendidikan dan Instansi Pemerintah Kota Palembang serta teman-teman lainnya yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa laporan akhir skripsi ini memiliki banyak  
Universitas Sriwijaya

kekurangan, baik aspek kualitas maupun kuantitas dari materi penelitian yang disajikan. Oleh karena itu, penulis membutuhkan saran dan masukan untuk laporan akhir skripsi ini yang bersifat membangun. Akhir kata, saya berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Palembang, 15 November 2021



**Muhammad Ichlasul Amal**  
**NIM. 04011181823045**

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Ichlasul Amal

NIM : 04011181823045

Judul : Hubungan Perilaku Merokok dengan Respon Imun Pasca Vaksinasi  
Kedua COVID-19

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 30 Desember 2021



**Muhammad Ichlasul Amal**

NIM. 04011181823045

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>SUMMARY</b> .....	viii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	ix
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR BAGAN</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xviii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2. Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3. Tujuan Penelitian</b> .....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
<b>1.4. Hipotesis</b> .....	4
<b>1.5. Manfaat Penelitian</b> .....	4
1.5.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2. Manfaat Praktis.....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1. Rokok</b> .....	6
2.1.1. Definisi Rokok.....	6
2.1.2. Kandungan Rokok .....	6
2.1.3. Jenis-jenis Rokok.....	7
<b>2.2. Perilaku Merokok</b> .....	8
2.2.1. Definisi Perilaku Merokok .....	8
2.2.2. Tahap-tahap Merokok.....	8
2.2.3. Tipe-tipe Perokok .....	9
<b>2.3. Respon Imun</b> .....	10
2.3.1. Definisi Respon Imun .....	10
2.3.1.1. Respon <i>Innate</i> (Alami atau Non Spesifik) .....	12
2.3.1.2. Imunitas <i>Adaptive</i> (Spesifik) .....	16

<b>2.4. Vaksin</b> .....	22
2.4.1. Defenisi.....	22
2.4.2. Cara Kerja Vaksin.....	23
2.4.3. Imunologi Vaksinasi.....	24
2.4.4. Vaksinasi SARS-CoV-2 (COVID-19).....	26
2.4.5. Pengaruh Rokok Terhadap Imunitas dan Vaksin.....	27
2.4.6. CMIA ( <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> ).....	29
2.4.6.1. Prinsip-Prinsip Biologis Prosedur.....	29
<b>2.5. Kerangka Teori</b> .....	30
<b>2.6. Kerangka Konsep</b> .....	31
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1. Jenis Penelitian</b> .....	32
<b>3.2. Waktu dan Tempat Penelitian</b> .....	32
<b>3.3. Populasi dan Sampel</b> .....	32
3.3.1. Populasi.....	32
3.3.2. Sampel.....	32
3.3.3. Cara Pengambilan Sampel.....	35
3.3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
<b>3.4. Variabel Penelitian</b> .....	36
<b>3.5. Definisi Operasional</b> .....	37
<b>3.6. Cara Pengumpulan data</b> .....	39
<b>3.7. Cara Pengolahan dan analisis data</b> .....	39
3.7.1. Univariat.....	39
3.7.2. Bivariat.....	39
3.7.3. Pemeriksaan Total Antibodi SARS-CoV 2.....	40
<b>3.8. Kerangka Operasional</b> .....	43
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1. Hasil Penelitian</b> .....	44
4.1.1. Analisis Univariat.....	44
4.1.2. Analisis Bivariat.....	48
<b>4.2. Pembahasan</b> .....	50
4.1.1. Distribusi Responden Menurut Jenis Kelamin, Usia dan Lama Merokok.....	50
4.1.2. Karakteristik Responden Menurut Klasifikasi Merokok.....	53
4.1.3. Hubungan Klasifikasi Merokok dengan Respon Imun.....	55
4.1.4. Hubungan Lama Merokok dengan Respon Imun.....	57
<b>4.3. Keterbatasan Penelitian</b> .....	59
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>60</b>
<b>5.1. Kesimpulan</b> .....	60
<b>5.2. Saran</b> .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>62</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
<b>3.1.</b> Definisi Operasional.....	377
<b>4.1.</b> Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Usia.....	45
<b>4.2.</b> Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin .....	46
<b>4.3.</b> Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Klasifikasi Merokok (Indeks Brinkman) .....	46
<b>4.4.</b> Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Kadar Antibodi berdasarkan IgG SARS CoV-2 .....	47
<b>4.5.</b> Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Lama Merokok .....	48
<b>4.6.</b> Hubungan Klasifikasi Merokok dengan Respon Imun .....	49
<b>4.7.</b> Hubungan Lama Merokok dengan Respon Imun .....	50

## DAFTAR BAGAN

	<b>Halaman</b>
<b>2.1.</b> Kerangka Teori.....	30
<b>2.2.</b> Kerangka Konsep .....	31
<b>3.1.</b> Kerangka Operasional .....	43

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
2.1. Komponen-komponen yang terdapat didalam respon imun, <i>Innate</i> , dan <i>Adaptive</i> .....	11
2.2. Proses terjadinya hematopoiesis pada tubuh.....	12
2.3. Komponen-komponen pada respon imun <i>innate</i> beserta waktu respon muncul .....	13
2.4. Proses sel dendritic dalam menghantarkan antigen agar dikenali sel limfosit T dalam peranan sebagai APC ( <i>Antigen Presenting Cells</i> ) .....	15
2.5. Komponen respon imun adaptif (sel limfosit T dan B).....	17
2.6. Proses sel T <i>helper</i> mengekspresikan CD4+.....	18
2.7. Proses sel T sitotoksik mengekspresikan CD8.....	18
2.8. Berbagai cara antibodi dalam mengeliminasi patogen.....	19
2.9. Struktur molekul pada antibodi .....	20
2.10. Struktur immunoglobulin (antibodi) .....	21
2.11. Dinamika dan waktu respon antibodi saat terjadi infeksi (primer dan sekunder).....	21
2.12. Gambaran respon imun yang disebabkan oleh bakteri dan Vaksin. ....	23
2.13. Gambaran proses perusakan antigen oleh antibodi.....	24



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Lembar Penjelasan dan <i>Informed Consent</i> .....	68
2. Koesioner Penelitian .....	71
3. Hasil Analisis SPSS .....	75
4. Sertifikat Etik .....	78
5. Lembar Konsultasi Skripsi.....	79
6. Lembar Persetujuan Sidang Skripsi .....	80
7. Lembar Persetujuan Skripsi .....	81
8. Lembar Persetujuan Revisi Skripsi .....	82
9. Lembar Pemeriksaan Plagiarisme .....	83
10. Lembar Artikel Penelitian .....	84
11. Biodata .....	94

## DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme-2</i>
AMI	: <i>Antibody Mediated Immune response</i>
APC	: <i>Antigen-Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMI	: <i>Cell Mediated Immune response</i>
CMIA	: <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>
CO	: <i>Carbon Monoxide</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NAb	: <i>Neutralizing Antibody</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
RLU	: <i>Relative Light Unit</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
TNF	: <i>Tumour necrosis factor</i>
VLP	: <i>Virus Like Particle</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu permasalahan penyakit yang paling banyak dialami di negara berkembang khususnya Indonesia. Saat ini dunia sedang dilanda suatu wabah penyakit infeksi menular yaitu *Corona Virus Disease* (COVID-19) yang merupakan suatu penyakit yang menyebabkan gangguan saluran pernafasan akut dan bersifat menular yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2).<sup>1</sup> Penyakit ini pertama kali ditemukan di Wuhan, China pada Desember 2019 dan meningkat sangat pesat diseluruh dunia.<sup>2</sup> WHO kemudian menetapkan penyakit ini sebagai pandemi global pada bulan maret 2020. Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis yang bisa menyebabkan kegagalan sistem pernafasan bahkan kematian jika mengalami komplikasi berat.<sup>3</sup>

Pengobatan spesifik terkait penanganan COVID-19 belum ada hingga saat ini, maka dari itu para ahli sedang berupaya mencari solusi dengan mengembangkan vaksin dengan tujuan agar dapat memberikan perlindungan terhadap virus guna meningkatkan kadar antibodi netralisasi (IgG), dengan tujuan dapat menekan penyebaran virus berbahaya ini.<sup>4</sup> Vaksin memiliki berbagai tipe, diantaranya *Attenuated vaccines*, *Inactivated vaccine*, *Toxoid vaccine*, *Subunit vaccine*, dan *Conjugate vaccine*.<sup>5</sup> Di Indonesia, salah satu jenis vaksin yang digunakan adalah jenis *inactivated vaccine* dari Sinovac, diberikan secara intramuskular dalam 2 dosis dengan masing-masing pemberian sebanyak 0,5 ml dengan waktu pemberian antara dosis pertama dan kedua vaksinasi adalah 28 hari.<sup>4</sup> Adapun faktor yang dapat mempengaruhi respon imun terhadap vaksin diantaranya usia, jenis kelamin, faktor genetik, nutrisi, dan merokok, serta adanya penyakit komorbid dan juga kualitas dari program vaksinasi yang dilakukan (meliputi: tipe vaksin, interval diantara dosis, potensi, jadwal vaksinasi dan lain sebagainya).<sup>6</sup>

Perilaku merokok merupakan suatu kebiasaan yang sering dilakukan oleh masyarakat di negara berkembang seperti Indonesia.<sup>7</sup> Rokok merupakan produk tembakau yang dibentuk menjadi gulungan atau lintingan yang berukuran panjang antara 70-120 mm dan berdiameter 10 mm (berbeda-beda disetiap negara) dan dibungkus dengan kertas, daun atau kulit jagung yang didalamnya berisi daun-daun tembakau yang sudah dicacah. Digunakan dengan cara dibakar pada salah satu ujung dan dihisap atau dihirup asapnya.<sup>8</sup> Rokok memiliki kandungan kurang lebih 4000 jenis bahan kimia yang bersifat karsinogenik dan berbahaya bagi tubuh. Komposisi utama rokok yakni nikotin, tar, dan karbon monoksida (CO), serta zat-zat berbahaya lainnya yang bersifat racun bagi tubuh. Secara umum bentuk rokok terbagi menjadi rokok konvensional (meliputi; rokok kretek, rokok putih dan rokok klembak) dan rokok elektrik.<sup>9</sup> Pada tahun 2011 di Indonesia terdapat sebanyak 57,6 juta orang perokok laki-laki dan 2,3 juta perokok wanita.<sup>10</sup> Menurut data survei, bahwa Indonesia saat ini menduduki peringkat pertama di Asia Tenggara dan ke-3 di dunia sebagai negara dengan konsumsi rokok terbesar setelah China dan India.<sup>11</sup>

Analisis yang dilakukan oleh para peneliti mengenai hubungan perilaku merokok dengan vaksinasi. Menurut penelitian yang dilakukan Geng, Y. dkk., (1995), penambahan ekstrak tembakau pada kultur sel atau paparan nikotin pada tubuh melalui pompa subkutan dapat mengganggu proliferasi sel T dan pensinyalan yang dimediasi reseptor sel T.<sup>12</sup> Pada penelitian yang dilakukan Andersen P. dkk., (1982), bahwa pada seorang dengan kebiasaan merokok dapat mempengaruhi respon imun terhadap vaksinasi pada respon imun seluler dan humoral. Rokok mengakibatkan penurunan produksi immunoglobulin (Ig), gangguan respon antibodi terhadap antigen, penurunan produksi sel limfosit CD4+, penurunan kinerja sel NK (*Natural Killer*), dan perubahan lainnya terhadap respon imun.<sup>13</sup> Hasil ini didukung dengan penelitian yang dilakukan Qiu dkk., (2017), rokok dapat merusak sel imunitas spesifik/adaptif seperti sel T CD8<sup>+</sup> sitotoksik, sel CD4<sup>+</sup> Th, sel T regulator dan sel B yang menjadi komponen utama untuk respon proinflamasi dan atau disfungsi sel kekebalan tubuh.<sup>14</sup> Kemudian, penelitian yang sama dilakukan Forsslund dkk., (2014) mengenai pengaruh rokok terhadap vaksin,

bahwa pada seorang perokok terjadi penurunan produksi sel T helper CD4<sup>+</sup> oleh tubuh. Oleh karena itu, penghambatan respon sel T secara signifikan berdampak pada kapasitas sistem kekebalan tubuh untuk mengendalikan infeksi virus.<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan Finklea JF. dkk., (1971), bahwa respon antibodi terhadap vaksinasi (seperti: vaksin influenza) diinduksi baik pada perokok maupun bukan perokok, akan tetapi pada perokok terjadi penurunan pada titer antibodi.<sup>16</sup> Hal tersebut didukung oleh analisis immunoglobulin yang dilakukan oleh Qiu dkk., (2017), bahwa pada seorang perokok terjadi penurunan produksi IgA, IgG dan IgM. Oleh karena itu, hal tersebut dapat menyebabkan gangguan respon kekebalan imun adaptif sehingga berdampak pada sistem imunitas tubuh yang menjadi rendah.<sup>14</sup> Menurut Speiser dan Bachman (2020), bahwa vaksin harus simultan dalam menginduksi sel B dan sel T karena respon sel B dan produksi antibodi bergantung pada sel T helper CD4<sup>+</sup>.<sup>17</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh MacKenzie, Knowles dkk., (1976) terhadap respon antibodi setelah vaksinasi influenza bahwa tidak menemukan respon antibodi yang lebih besar pada perokok dibandingkan dengan non-perokok setelah vaksinasi terhadap vaksin influenza.<sup>18,19</sup> Penelitian yang sama juga dilakukan pada vaksinasi hepatitis B terhadap rokok oleh Winter dan dkk., (1994), bahwa perokok memiliki tingkat antibodi yang lebih rendah daripada bukan perokok setelah 3, 7 dan 13 bulan.<sup>20</sup> Pada temuan yang dilakukan oleh MacKenzie, Finklea dkk., (1971;1976), terjadi persistensi yang tertekan dari antibodi penghambat hemaglutinasi setelah 1 tahun pada perokok dibandingkan dengan non-perokok.<sup>16,18</sup>

Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian lebih lanjut mengenai hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi COVID-19. Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya pada Institusi Pendidikan dan Instansi Pemerintah di Kota Palembang. Hal-hal tersebut menjadi dasar utama penelitian ini dengan melihat bagaimana hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran usia dan jenis kelamin pada kelompok responden penelitian yang telah divaksinasi.
2. Mengetahui distribusi frekuensi responden penelitian berdasarkan lama merokok.
3. Mengetahui gambaran pada kelompok penelitian berdasarkan klasifikasi perokok.
4. Mengetahui gambaran kadar antibodi IgG SARS CoV-2 pada kelompok penelitian pasca vaksinasi kedua COVID-19.
5. Menganalisis hubungan perilaku merokok dengan kadar antibodi IgG SARS CoV-2 pada kelompok penelitian pasca vaksinasi kedua COVID-19.

## **1.4. Hipotesis**

Terdapat hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Teoritis**

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi tentang bagaimana hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19.

2. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

### **1.5.2. Manfaat Praktis**

1. Rumah sakit

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana yang dapat memberikan informasi tambahan mengenai hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19 bagi institusi kesehatan.

2. Masyarakat

Menjadi sumber informasi agar masyarakat dapat menghentikan kebiasaan buruk merokok karena dapat mempengaruhi respon pembentukan antibodi setelah vaksinasi.

3. Peneliti

Menambah pemahaman dan pengetahuan terkait hubungan perilaku merokok dengan respon imun pasca vaksinasi kedua COVID-19. Menambah wawasan peneliti dalam penulisan laporan penelitian. Penelitian ini diharapkan menjadi acuan dalam penelitian berikutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2020. p. 536–44.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Vol. 109, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2020.
3. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization. 2020;
4. Duc Ha H, Minh Duc N, Minh Thong P. The Current Update of Vaccines for SARS-CoV-2. *Electronic Journal of General Medicine*. 2020 May 2;17(5):em248.
5. Moss B. Vaccinia virus A: A Tool for Research and Vaccine Development. 1991 Jun 21;252(5013):1662–7.
6. Jabal KA, Ben-Amram H, Beirut K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 MRNA COVID-19 vaccine: Real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance*. 2021 Feb 1;26(6).
7. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013 May 31;
8. Kesehatan Masyarakat J, Khoirotul AU, Kurniawati F, Diah TK, Darojah S, Kesehatan Masyaratakt P, et al. Media Leaflet, Video, dan Pengetahuan Siswa SD Tentang Bahaya (Studi pada Siswa SDN 78 Sabrang Lor Mojosongo Surakarta) Alamat korespondensi. *Kemas* [Internet]. 2014;10(1):7–13. Available from: <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/kemas>
9. Aji A, Maulinda L, Amin S. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal* Jurnal Teknologi Kimia Unimal Isolasi Nikotin Dari Putung Rokok Sebagai Insektisida [Internet]. Vol. 4, *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*. 2015. Available from: [http://ft.unimal.ac.id/teknik\\_kimia/jurnal](http://ft.unimal.ac.id/teknik_kimia/jurnal)
10. Nelis S, Putri IE, Machmud R, Ilmu B, Mulut P, Gigi K. Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Status Kesehatan Jaringan Periodontal. 2015.
11. World Health Organization. Global Youth Tobacco Survey (GYTS) Indonesia Report, 2014 Ministry of Health Republic of Indonesia. 2014.
12. Geng Y, S. M. Savage, L. J. Johnson, J. Seagrave, M. L. Sopori. Effects of nicotine on the immune response. 1995;
13. Andersen P, Pedersentt BFB, Bonde GJ. Serum antibodies and immunoglobulins in smokers and nonsmokers. Vol. 47, *Clin. exp. Immunol*. 1982.



14. Qiu F, Liang C-L, Liu H, Zeng Y-Q, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
15. Forsslund H, Mikko M, Karimi R, Grunewald J, Wheelock ÅM, Wahlström J, et al. Distribution of T-Cell Subsets in BAL Fluid of Patients With Mild to Moderate COPD Depends on Current Smoking Status and Not Airway Obstruction. *Chest*. 2014 Apr;145(4).
16. Finklea JF, Hasselblad V, Riggan WB, Nelson WC, Hammer DI, Newill VA. Cigarette smoking and hemagglutination inhibition response to influenza after natural disease and immunization. 1971;76:104–368.
17. Speiser DE, Bachmann MF. Covid-19: Mechanisms of vaccination and immunity. Vol. 8, *Vaccines*. MDPI AG; 2020. p. 1–22.
18. Mackenzie JS, Mackenzie IH, Holt PG. The effect of cigarette smoking on susceptibility to epidemic influenza and on serological responses to live attenuated and killed subunit influenza vaccines. Vol. 77, *J. Hyg., Camb*. 1976.
19. G K Knowles PTMT-W. A comparison of antibody responses to Admune inactivated influenza vaccine in serum and respiratory secretions of healthy non-smokers, healthy cigarette-smokers and patients with chronic bronchitis. *Br J Dis Chest*. 1981;90:75–283.
20. A P Winter EAFJMJSISS. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1994;2:12–771.
21. Agus Yulianto E, Pendidikan Jasmani Kesehatan dan Rekreasi J, Ilmu Keolahragaan F. Persepsi Siswa SMK Kristen (TI) Salatigas Tentang Bahaya Bagi Kesehatan [Internet]. Vol. 4, *Journal of Physical Education*. 2015. Available from: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/peshr>
22. Nasution I.K. *Perilaku Merokok Pada Remaja*. Medan,; 2007.
23. Bustan MN. *Epidemiologi penyakit tidak menular*. Jakarta: Rineka Cipta. 2007;221.
24. Ogden J. *Health psychology : a textbook*. Open University Press; 2004. 473.
25. Sapphire. *Bahaya Perokok Pasif*. online (<http://www.Send.garp.com>). 2009.
26. Amelia R, Nasrul E, Basyar M. Hubungan Derajat Merokok Berdasarkan Indeks Brinkman dengan Kadar Hemoglobin [Internet]. Vol. 5, *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016. Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
27. Kementerian Kesehatan RI. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. 2018.
28. Bagus DI, Suardana K, Si M. *Diktat Immunologi Dasar Sistem Imun*. 2017.
29. Oleh D, Saraswati H, Si S, Biomed M. *Modul Immunologi (IBL341)*. 2017.
30. Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. *Janeway's immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Science; 2012.
31. Ferdous F, Maurice D, Scott T. Broiler chick thrombocyte response to lipopolysaccharide. *Poultry Science*. 2008 Jan 1;87(1):61–3.
32. Norup LR, Dalgaard TS, Pedersen AR, Juul-Madsen HR. Assessment of Newcastle disease-specific T cell proliferation in different inbred MHC chicken lines. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2011 Jul;74(1):23–30.

33. Carrillo JLM, Rodríguez FPC, Coronado OG, García MAM, Cordero JFC. Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens. In: Physiology and Pathology of Immunology. InTech; 2017.
34. Sudiono J, Juwono L. Sistem kekebalan tubuh / Janti Sudiono ; editor, Lilian Juwono. Jakarta: EGC; 2014. 1–86.
35. Abbas AK, Andrew H, Lichtman, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Seventh edition. Universitas Indonesia: Philadelphia : Elsevier Saunder; 2012.
36. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology : functions and disorders of the immune system / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman ; illustrated by David L. Baker and Alexandra Baker. 3rd ed. United States: Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, c2009.; 2009.
37. World Health Organization. Basic Concept of Vaccination [Internet]. Immunization, Vaccines and Biologicals: Vaccine Fact Book; 2012 [cited 2021 Nov 5]. Available from: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/en/](http://www.who.int/immunization/position_papers/en/)
38. Ganji KS, Mohammadzadeh I, Mohammadnia-Afrouzi M, Ebrahimpour S, Shahbazi M. Factors affecting immune responses to vaccines. Vol. 177, *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 219–28.
39. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination [Internet]. 2011. Available from: <http://www.nature.com/reprints/index.html>.
40. Patel SS, Kalma J, Bluman EM. Understanding COVID-19 Vaccines and Their Development. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2020 Oct 21;102(20):1759–69.
41. Siegrist C-A. Vaccine Immunology. In: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018.
42. Le T, Cherry JD, Chang S-J, Deloria Knoll M, Lee ML, Barenkamp S, et al. Immune Responses and Antibody Decay after Immunization of Adolescents and Adults with an Acellular Pertussis Vaccine: The APERT Study [Internet]. Vol. 535, *The Journal of Infectious Diseases*. 2004. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/190/3/535/939179>
43. Siegrist C-A. Vaccine Immunology. Plotkin's Vaccines. 2018;16-34.e7.
44. I. M. Roitt, P. J. Delves, S. J. Martin, D. R. Bruton. *Essential Immunology*, 13th ed. Wiley Blackwell. 2017;
45. Rego GNA, Nucci MP, Alves AH, Oliveira FA, Marti LC, Nucci LP, et al. Current clinical trials protocols and the global effort for immunization against sars-cov-2. Vol. 8, *Vaccines*. MDPI AG; 2020. p. 1–44.
46. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Pelaksanaan Vaksinasi Dalam Rangka Penanggulangan Pandemi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Nomor HK.01.07/Menkes/4638/2021, 2021.
47. Scanga CA, Mohan VP, Yu K, Joseph H, Tanaka K, Chan J, et al. Depletion of CD4 T Cells Causes Reactivation of Murine Persistent Tuberculosis Despite Continued Expression of Interferon and Nitric Oxide Synthase 2

- [Internet]. Vol. 192, J. Exp. Med. 2000. Available from: <http://www.jem.org/cgi/content/full/192/3/347>
48. Paul G. Thomas, Rachael Keating, Diane J. Hulse-Post, Peter C. Doherty. Cell-mediated Protection in Influenza Infection [Internet]. Available from: [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
  49. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 May 21;15(5).
  50. Lee J-S, Ki S-Y, Hwang I-S, Park S-G, Kim L, Chung M-H, et al. Effect of Smoking on Influenza Illness and Vaccine-induced Immune Response in Mice. *Infection and Chemotherapy*. 2010;42(6):391.
  51. Cruijff M, Thijs C, Govaert T, Aretz K, Dinant J, Knottnerus A. The effect of smoking on influenza, influenza vaccination efficacy and on the antibody response to influenza vaccination. 1999.
  52. Insert Kit IgG II Quant Reagent. Abbott Laboratories. 2020 Feb;
  53. Bratcher-Bowman N. Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 06032021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-04-01/pdf/2020-06905.pdf>.
  54. Darmanto, Djojodibroto. *Respirologi (Respiratory Medicine)*. Buku Kedokteran. Jakarta; 2009.
  55. Aziizah KN, Setiawan I, Lelyana S. Hubungan Tingkat Pengetahuan Tentang Dampak Rokok Terhadap Kesehatan Rongga Mulut dengan Tingkat Motivasi Berhenti Merokok pada Mahasiswa Universitas Kristen Maranatha. Vol. 3, SONDE (Sound of Dentistry). 2017.
  56. Hadi MC. Karakteristik Perokok di Indonesia (Kajian terhadap hasil Risesdas 2007-2010). *Jurnal Skala Husada*. 2013 Apr 1;10:1–6.
  57. Sri AW, Munir M, Bebasari E. Gambaran Derajat Berat Merokok Berdasarkan Kadar Co Pada Perokok di Poli Paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Vol. 2, JOM FK. 2015.
  58. Timban I, Langi FFLG, Kaunang WPJ, Kesehatan F, Universitas M, Abstrak SR, et al. Determinan Merokok di Indonesia Analisis Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia Tahun 2012. Vol. 7, *Jurnal Kesmas*. 2018.
  59. Ng N, Weinehall L, Ohman A. “If I don’t smoke, I’m not a real man” Indonesian teenage boys’ views about smoking. *Health Education Research*. 2006 Aug 8;22(6):794–804.
  60. Nichter M, Padmawati S, Danardono M, Ng N, Prabandari Y, Nichter M. Reading culture from tobacco advertisements in Indonesia. *Tobacco Control*. 2009 Apr 1;18(2):98–107.
  61. Martini Sih. Makna Merokok pada Remaja Putri Perokok (Smoking Meaning In Young Women Smokers). *Jurnal Psikologi Pendidikan dan Perkembangan*. 2014 Aug;3(2).
  62. Nismayanti, Tahiruddin, Rasmiati Ketut. Hubungan Perilaku Merokok Dengan Perilaku Agresif Narapidana Di Kota Kendari. *Jurnal Keperawatan*

- [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Dec 4];2. Available from: <https://stikeskskendari.e-journal.id/JK>
63. Prabowo B, Rosida T, Ahmad H. Hubungan Klasifikasi Perokok dengan Kesehatan Jaringan Periodontal Masyarakat yang Merokok di Pulau Harapan diukur dengan Skor CIPTN. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*. 2020 Dec 31;5(2):91.
  64. Umar MY, Puspita L. Hubungan Pengetahuan dan Usia dengan Kejadian Merokok di Desa Bumi Ayu Dusun 1 RT 3 Pringsewu Tahun 2017. Vol. 2, *Jurnal Kelitbangan Pengembangan dan Inovasi Iptek Kabupaten Pringsewu*. 2017.
  65. Untario Eric. *Hubungan Merokok Terhadap Kejadian Hipertensi*. Makassar, Sulawesi Selatan; 2017.
  66. Maya S, Dedi S, Zarfiardy A, Fauzi A. Gambaran Perilaku Merokok Guru di Lingkungan Sekolah Menengah Pertama di Pekanbaru. Vol. 2, *JOM FK*. 2015.
  67. Mulyana Djokja Rizki, B.S. Lampus, Mintjelungan Christy. Gambaran Perokok dan Angka Kejadian Lesi Mukosa Mulut di Desa Monsongan Kecamatan Banggai Tengah.. Manado; 2013.
  68. Roza YN, Oenzil F, Pertiwi D. Hubungan antara Merokok dan Tingkat Aktivitas Aminotransferase Serum pada Pegawai Kantor. *Jurnal Kesehatan Andalas* [Internet]. 2017;6(2). Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
  69. Yuliarti R, Karim D, Sabrian F, RSUD Kota Dumai P, Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Riau D. Hubungan Perilaku Merokok dengan Prestasi Belajar Pada Mahasiswa Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Riau. Riau; 2014 Dec.
  70. Haustein K-O, Groneberg D. *Tobacco or Health?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
  71. Sudaryanto WT. Hubungan Antara Derajat Merokok Aktif, Ringan, Sedang dan Berat dengan Kadar Saturasi Dalam Darah (SpO<sub>2</sub>). 2016.
  72. Afiani Dina. Hubungan Rasio Metabolik Nikotin di Urin dengan Kejadian Kanker Paru di Kalangan Perokok. Medan; 2017.
  73. Tawbariah L, Apriliana E, Wintoko R, Sukohar A. Hubungan Konsumsi Rokok dengan Perubahan Tekanan Darah pada Masyarakat di Pulau 44 Pasaran Kelurahan Kota Karang Kecamatan Teluk Betung Timur Bandar Lampung. *Medical Journal of Lampung University*. 2014;3(6):91–8.
  74. Republika. Lebih Tiga Juta Meninggal karena Tembakau dalam Setahun. . *Harian Republika*. 1998 Oct 30;
  75. Komasari D, Fadilla Helmi A. Faktor-faktor Penyebab Perilaku Merokok Pada Remaja. 2000.
  76. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2021;

77. Cruijff M, Thijs C, Govaert T, Aretz K, Dinant J, Knottnerus A. The effect of smoking on influenza, influenza vaccination efficacy and on the antibody response to influenza vaccination. *Vaccine*. 1999;426–32.
78. Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Kurihara M, Koike R, Katsube O, et al. Age and smoking predict antibody titres at 3 months after the second dose of the bnt162b2 covid-19 vaccine. *Vaccines*. 2021 Sep 1;9(9).