

Tersedia online di: journal.gunabangsa.ac.id**Journal of Health (JoH)**

ISSN (online): 2407-6376 | ISSN (print): 2355-8857



Serum Iron, Hemoglobin and Blood Cells Analysis as Markers of Carbon Monoxide Toxicity in Rats Exposure with Filter Cigarette

Analisis Serum Iron, Hemoglobin dan Sel Darah Sebagai Penanda Toksisitas Karbon Monoksida Pada Tikus yang Dipapar Rokok Filter

Havida Widyastuti^{1*}, Budi Santosa², Mudyawati Kamaruddin³

Universitas Muhammadiyah Semarang Indonesia, Magister Ilmu Laboratorium Klinis

ABSTRACT

Carbon monoxide (CO) is a harmful substance when inhaled in excessive amounts, leading to cellular distortions. The presence of CO in the blood forms carboxyhemoglobin, which reduces the overall oxygen-carrying capacity, potentially resulting in hypoxia. In response to hypoxia, the body compensates by stimulating the production of new erythrocytes and increasing iron levels. This study aims to analyze serum iron, hemoglobin, and blood cell levels as sensitive markers of CO toxicity. The study employed a true experimental post-test-only control group design with 25 rats divided into five groups that is one negative control group that not exposed to cigarettes and four treatment groups (1, 2, 3, and 4), which were sequentially exposed to filter cigarettes at rates of 2, 4, 6, and 8 cigarettes per day for 14 days. Spectrophotometric and impedance analysis methods were employed. Data analysis was performed using SPSS with post hoc tests. This study shows that significant increase compared to the negative control in hemoglobin was observed in all treatment groups, serum iron in group 4 (181.10 µg/dL), erythrocytes in group 4 (13.04×10^{12} cells/L), and leukocytes in groups 2, 3, and 4 with mean levels of (12.4×10^9 cells/L; 14.03×10^9 cells/L; 15.09×10^9 cells/L), while platelets showed no significant increase compared to the negative control. The study concluded that hemoglobin serves as one of the most sensitive markers of toxicity, demonstrating significance even at the lowest dose of cigarette smoke exposure.

Keywords: CO, Blood Cells, Hemoglobin, Serum Iron**INFORMASI ARTIKEL**

Accepted : 18 Januari 2025
 Revised : 08 Mei 2025
 Approved : 09 Mei 2025
 Published : 31 Juli 2025

KORESPONDENSI

Havida Widyastuti

havidawidya21@gmail.com

Copyright © 2025 Author(s)



Under license Creative Commons
 Attribution 4.0 International License.

INTISARI

Karbon monoksida (CO) adalah zat yang berbahaya apabila terhirup terlalu banyak dan akan menyebabkan distorsi pada sel. Adanya CO dalam darah akan membentuk karboksihemoglobin yang akan mengurangi daya dukung oksigen total sehingga dapat terjadi hipoksia. Kompensasi dari hipoksia akan merangsang produksi eritrosit baru dan meningkatkan kadar zat besi tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar serum iron, hemoglobin dan sel darah sebagai penanda sensitif toksisitas CO. Penelitian ini berupa rancangan *true experimental post test only control group* menggunakan subjek 25 ekor tikus. Tikus dibagi menjadi 1 kontrol negatif yaitu tidak dipapar asap rokok filter dan 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1, 2, 3 dan 4 yang dipapari rokok filter berurutan sebanyak 2, 4, 6 dan 8 batang/hari selama 14 hari. Metode analisis dilakukan secara spektrofotometri dan impedance. Analisis data dilakukan menggunakan SPSS dengan uji *post hoc*. Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan signifikan terhadap kontrol negatif untuk hemoglobin terjadi pada semua kelompok perlakuan, serum iron pada kelompok 4 (181,10 µg/dL), eritrosit pada kelompok 4 ($13,04 \times 10^{12}$ sel/L), leukosit pada kelompok 2, 3 dan 4 dengan rerata kadar berturut-

turut ($12,4 \times 10^9$ sel/L; $14,03 \times 10^9$ sel/L; $15,09 \times 10^9$ sel/L) serta trombosit tidak ada peningkatan signifikan terhadap kontrol negatif. Penelitian ini menunjukkan bahwa penanda paling sensitif sebagai penanda toksisitas CO yaitu hemoglobin dengan menunjukkan peningkatan signifikan pada dosis terendah paparan asap rokok filter.

Kata kunci: CO, hemoglobin, sel darah, serum iron

PENDAHULUAN

Karbon monoksida (CO) merupakan polutan tidak berwarna dan tidak berbau yang biasanya diemisikan dari proses pembakaran bahan bakar yang tidak sempurna. CO mempunyai dampak berbahaya bagi manusia terutama pada proses respirasi, dimana CO akan menggantikan oksigen darah dan mempengaruhi organ-organ vital yang membutuhkan suplai oksigen (Dhumad dkk., 2023). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh *Global Burden of Disease Study* (GBD) menyatakan bahwa toksisitas CO menyebabkan 28.900 kematian dengan hampir 70% terjadi pada laki-laki pada tahun 2021 di dunia, dan wilayah Asia Tenggara menduduki posisi pertama dengan kematian terbanyak yaitu mencapai 14.300 jiwa (Moberg dkk., 2023). Sumber CO banyak berasal dari peralatan rumah tangga bertenaga gas, pembakaran las dan kendaraan bermotor, namun asap rokok juga merupakan sumber CO yang umum dijumpai (Neilsen dkk., 2019). Kadar gas CO dalam darah bukan perokok (perokok pasif) kurang dari 2 persen, sementara dalam darah perokok mencapai 10% dan apabila lebih dari itu akan menimbulkan gejala klinis (Aji dkk., 2021; Gözübüyük, 2017). Kebiasaan merokok dapat menurunkan kadar vitamin C yang pada gilirannya merupakan predisposisi individu untuk anemia defisiensi besi karena penurunan penyerapan zat besi (Waseem & Alvi, 2019).

Seiring bertambahnya waktu terkait biomarka identifikasi toksisitas CO, pada penelitian Carrola (2023) menyebutkan bahwa COHb tidak berkorelasi secara kuat dengan keracunan CO. Rentang signifikansi statistik keracunan CO yaitu 3%-98% dinilai terlalu luas dan signifikansi statistiknya hampir tidak ada artinya. Selain itu, nilai tertinggi yang dilaporkan dari kadar COHb pada individu yang selamat adalah 73%. COHb hanya digunakan sebagai

biomarker konfirmasi paparan CO yang baru dan bukan sebagai ukuran keparahan keracunan CO (Carrola dkk., 2023). Pemeriksaan darah dapat menjadi salah satu penanda adanya toksisitas akibat CO. Beberapa parameternya yaitu *serum iron*, hemoglobin dan sel darah. Peradangan yang terjadi akibat paparan CO akan berdampak pada aktivitas heme oksidase (HO) dan indeks homeostasis besi. Molekul heme terbentuk dari ikatan suksinil-koA dengan glisin membentuk molekul *pyrrole* yang selanjutnya akan berkombinasi dengan ion besi untuk membentuk molekul heme. Pada akhirnya membentuk ikatan dengan polipeptida menjadi rantai hemoglobin (Rosita dkk., 2019). Adanya karbon monoksida yang mengikat hemoglobin akan menyebabkan sel darah mengalami perubahan begitu pun dengan zat yang diangkutnya (Chua & Huong, 2021).

Pada Penelitian Villalba dkk (2019) yang meneliti terkait biomarka toksisitas CO menggunakan parameter oksimetri nadi menunjukkan akurasi yang kurang tepat ditunjukkan dengan tidak ada signifikansi secara klinis untuk toksisitas CO. Begitu pula dengan penelitian Oliverio & Varlet (2020) yang menilai toksisitas CO menggunakan biomarka TBCO dan COHb yang menemukan korelasi lemah pada kedua parameter uji dengan p value dibawah batas signifikansi. Berdasarkan uraian latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui toksisitas CO pada perokok dengan signifikansi penelitian ini terletak pada perubahan parameter *serum iron*, hemoglobin dan sel darah dengan peningkatan jumlah paparan asap rokok.

METODE

Bagian Penelitian ini berupa *true eksperimental* dengan desain *post test only control group* menggunakan tikus putih *Rattus novergicus*

galur wistar, berusia 2-3 bulan dengan berat 200-250gram sebagai subjek penelitian. Jumlah tikus yang digunakan yaitu 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif (C) tanpa perlakuan pemberian asap rokok filter, kelompok 1 (P1) dipapar asap rokok filter sebanyak 2 batang/hari, kelompok 2 (P2) dipapar asap rokok filter sebanyak 4 batang/hari, kelompok 3 (P3) dipapar asap rokok filter sebanyak 6 batang/hari dan kelompok 4 (P4) dipapar asap rokok filter sebanyak 8 batang/hari. Proses pemaparan dilakukan pada *smoking chamber* dengan *air pump modification* selama 14 hari. Selama pemaparan asap rokok filter, kadar CO ruangan diukur menggunakan CO meter. Sampel diambil dari vena orbitalis mata untuk dua tabung vacutainer merah

dan ungu. Pemeriksaan *serum iron* dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis Genesys 150 sedangkan pemeriksaan hemoglobin dan sel darah menggunakan *hematology analyzer VetScan HM5*. Hasil pemeriksaan dianalisis secara deskriptif dan statistik menggunakan SPSS v29.0.2.0. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat layak etik dari komisi etik dengan nomor kelaikan etik (*Ethical Clearance*) nomor: 070.3/FIKES/PL/VI/2024.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar *serum iron*, hemoglobin, dan sel darah pada tikus yang diberi perlakuan selama 14 hari dengan variasi paparan dosis asap rokok ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan *Serum Iron*, Hemoglobin dan Sel Darah pada Tikus Setelah Diinhalasi Rokok Filter

Perlakuan	Parameter				
	<i>Serum Iron</i> ($\mu\text{g/dL}$) $\pm\text{SD}$	Hemoglobin (g/dL) $\pm\text{SD}$	Eritrosit ($\times 10^{12}\text{sel/L}$) $\pm\text{SD}$	Leukosit ($\times 10^9\text{sel/L}$) $\pm\text{SD}$	Trombosit ($\times 10^{12}\text{sel/L}$) $\pm\text{SD}$
C	126,15 $\pm$ 16,7	13,4 $\pm$ 0,81	10,03 $\pm$ 0,26	10,91 $\pm$ 1,05	391 $\pm$ 37,3
P1	140,66 $\pm$ 15,2	15,9 $\pm$ 1,64*	10,05 $\pm$ 0,51	11,73 $\pm$ 0,97	354 $\pm$ 32,7
P2	156,22 $\pm$ 33,2	16,4 $\pm$ 0,79*	10,07 $\pm$ 0,57	12,47 $\pm$ 0,58*	372 $\pm$ 26,6
P3	159,56 $\pm$ 15,9	17,5 $\pm$ 1,01*	10,41 $\pm$ 0,85	14,03 $\pm$ 0,45*	388 $\pm$ 126
P4	181,10 $\pm$ 22,4*	17,9 $\pm$ 0,80*	13,04 $\pm$ 0,52*	15,09 $\pm$ 0,51*	445 $\pm$ 34,0

Berdasarkan **tabel 1** nilai rerata kadar *serum iron* dan hemoglobin kelompok perlakuan (P1, P2, P3 dan P4) lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol negatif. Kadar *serum iron* menunjukkan peningkatan signifikan pada P4 dan hemoglobin pada semua kelompok perlakuan. Nilai rerata kadar eritrosit dan leukosit kelompok perlakuan (P1, P2, P3 dan P4) lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol negatif, sedangkan trombosit mengalami penurunan terhadap kontrol negatif dan meningkat seiring bertambahnya dosis paparan. Peningkatan signifikan eritrosit terjadi pada perlakuan 4, leukosit pada perlakuan 2, 3 dan 4 serta trombosit tidak ada peningkatan signifikan terhadap kontrol negatif.

Pembahasan pada penelitian ini ditemukan bahwa adanya peningkatan kadar *serum iron* tikus yang dipapar asap rokok terhadap kontrol negatif.

Hal ini dapat disebabkan karena peningkatan CO di dalam tubuh mengakibatkan terjadinya kerusakan eritrosit. Ketika eritrosit rusak, zat besi yang terkandung di dalamnya akan dilepaskan ke dalam aliran darah sehingga meningkatkan kadar zat besi. Selain itu, adanya CO dalam tubuh dapat mengikat hemoglobin lebih kuat dibandingkan dengan oksigen membentuk karboksihemoglobin (COHb) yang dapat mengurangi kemampuan darah mengangkut oksigen. Hal ini merangsang produksi eritrosit baru karena jumlahnya kurang dari yang diperlukan sehingga meningkatkan permintaan dari kadar zat besi dalam tubuh (Andayani, 2023). Meskipun terjadi peningkatan kadar *serum iron* terhadap kontrol negatif, namun kadarnya masih dalam rentang normal dan secara statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3.

Perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif ditemukan pada kelompok perlakuan 4 dimana tikus diberikan paparan asap rokok filter sebanyak 8 batang/hari dengan rerata kadar paparan CO sebanyak 1476 ppm. Peningkatan serum iron pada toksisitas CO dengan paparan asap rokok tersebut sejalan dengan penelitian Mustafa dkk (2023) yang menyatakan bahwa salah satu faktor resiko tertinggi yang menyebabkan cedera paru terkait dengan peningkatan kadar serum iron dan feritin adalah kebiasaan merokok, yang secara global diidentifikasi sebagai salah satu faktor resiko tertinggi untuk berbagai jenis kanker (Mustafa dkk., 2023).

Berbeda dengan penelitian Sarfaraz dkk (2018) dimana subjek yang merokok mengalami anemia dengan jenis mikrositik hipokromik dan normositik normokromik karena kebiasaan merokok tahunan dengan jumlah konsumsi rokok yang banyak. Hal ini terjadi karena bahan kimia pada rokok diserap ke dalam darah dan terbawa ke berbagai bagian tubuh (Sarfaraz dkk., 2018). Pada penelitian ini subjek tidak mengalami anemia. Paparan asap rokok terhadap tikus berada pada tahap kompensasi dalam mencegah hipoksia akibat paparan asap rokok. Pada pemeriksaan hemoglobin terdapat peningkatan rerata terhadap kontrol negatif. Peningkatan yang linier pada tikus yang diberi perlakuan dengan paparan asap rokok filter dipengaruhi oleh adanya intake CO yang besar di dalam tubuh. Rata-rata paparan CO pada tikus berturut-turut pada tiap kelompok perlakuan yaitu 367 ppm, 738 ppm, 1103 ppm dan 1476 ppm. Hal ini dapat merangsang produksi hormon eritropoietin dalam ginjal dan sintesis hemoglobin dalam darah dapat semakin meningkat. Hormon eritropoietin merangsang koenzim piridoksal fosfat (Vitamin B) dalam proses sintesis hemoglobin di sumsum tulang (Kahar dkk., 2022). Karbon monoksida dalam rokok memiliki afinitas yang tinggi terhadap hemoglobin, sehingga memudahkan keduanya bergabung membentuk COHb, akibatnya hemoglobin tidak mampu mengikat dan

melepaskan oksigen ke berbagai jaringan sehingga mengakibatkan hipoksia jaringan. Tubuh manusia berupaya mengkompensasi penurunan kadar oksigen dengan meningkatkan kadar hemoglobin (Andayani, 2023). Hal ini juga menyebabkan peningkatan eritrosit. Pada penelitian Ahmed (2017) juga menyatakan hal yang sama, bahwa jumlah eritrosit lebih tinggi pada perokok disebabkan oleh CO dalam tembakau yang bergabung dengan hemoglobin membentuk COHb. Karboksihemoglobin ini berdampak pada tingkat oksigen dalam jaringan yang mengkatalis sumsum tulang untuk memproduksi lebih banyak eritrosit (O. A. Ahmed, 2017).

Selain eritrosit, pada penelitian ini rerata jumlah leukosit juga mengalami peningkatan terhadap kelompok kontrol negatif. Rentang normal nilai leukosit pada tikus yaitu $6 - 15 \times 10^9$ sel/ μ L. Peningkatan signifikan ($p \leq 0,05$) terjadi mulai dari perlakuan 2, 3 dan 4 dengan paparan asap rokok filter sebanyak 4, 6 dan 8 batang/hari. Adanya peningkatan leukosit dapat terjadi oleh meningkatnya radikal bebas yang memicu terjadinya proses inflamasi sistemik akut maupun kronis. Respon inflamasi sistemik ini ditandai dengan adanya stimulasi dari sistem hemopoietik (pembentukan darah) terutama oleh sumsum tulang yang kemudian akan melepaskan leukosit ke dalam sirkulasi (Ardina & Soraya, 2019).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian ATİŞ dkk., (2022) yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan leukosit pada keracunan karbon monoksida terutama pada pasien yang membutuhkan terapi oksigen. Penelitian O. Ahmed & Ahmed (2016) juga menyatakan bahwa terjadi peningkatan leukosit, namun penelitian ini menyebutkan peningkatan jumlah leukosit pada mekanisme merokok belum jelas dan diduga karena efek asap rokok pada saluran pernapasan yang menyebabkan terjadinya peradangan. Pensinyalan CO berkontribusi secara signifikan terhadap efek sitoprotektif yang dimediasi oleh heme oksidase dan mengoordinasikan pertahanan seluler. Dalam konteks ini,

pensinyalan CO dianggap memberikan efek perlindungan bagi organisme dan sel dalam kondisi sepsis, cedera miokard, dan fibrosis atau peradangan (Stucki dkk., 2020).

Berbeda dengan leukosit dan eritrosit, rerata nilai trombosit tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p \geq 0,05$) terhadap kontrol negatif dengan nilai yang masih berada pada rentang normal. Rentang normal trombosit pada tikus yaitu $200-450 \times 10^9 \text{ sel}/\mu\text{L}$. Nilai trombosit mengalami penurunan terhadap kontrol negatif dan mulai menunjukkan peningkatan pada perlakuan 4 yang dipapar asap rokok filter sebanyak 8 batang/hari. Penurunan nilai trombosit ini dapat dikaitkan dengan kapasitas penghambatan CO pada jalur intrinsik dan ekstrinsik sintesis trombosit (Agoro, 2019). Pada keracunan CO akan mengakibatkan mekanisme mitokondria terganggu dan menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas ini dapat menimbulkan stres oksidatif pembuluh darah yang juga berdampak pada agregasi trombosit dan aliran darah yang berkontribusi pada kerusakan endotel dan trombotik. Selain itu adanya Reactive Oxygen Spesies (ROS) juga akan menghambat relaksasi endotel dan produksi prostasiklin dengan mempengaruhi tonus pembuluh darah dan fungsi trombosit (Özkayar dkk., 2014). Penurunan nilai trombosit pada keracunan karbon monoksida juga ditemukan pada penelitian Agoro (2019) dan Karaman & Armagan (2021). Hal ini menunjukkan bahwa trombosit tidak memiliki signifikansi berarti pada kasus toksisitas CO.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ditemukan bahwa penanda yang sensitif terhadap toksisitas CO adalah hemoglobin dengan menunjukkan peningkatan signifikan pada dosis terendah paparan asap rokok. Parameter serum iron, eritrosit, leukosit dan trombosit hanya menunjukkan perbedaan signifikan pada beberapa kelompok perlakuan dengan jumlah paparan rokok yang tinggi. Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu dilakukan penelitian pada

biomarker lain seperti CRP dan interleukin untuk melihat indikator inflamasi lanjutan dan analisis molekuler terhadap mitokondria untuk melihat dampak toksisitas CO terhadap aktivitas heme oksidase.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoro, S. E.-Y. (2019). *The Effect of Chronic Carbon Monoxide Intoxication on Some Haematological Parameters and Films in Rabbits*. *Advance Journal of Toxicology*, 3(1), 1–5.
<https://www.sciresliterature.org/Toxicology/AJTCR-ID28.pdf>
- Ahmed, O. A. (2017). *Effect of pack-year of cigarette smoking on erythrocyte parameters and glucose level among healthy males*. *Gazi Medical Journal*, 28(3), 196–199.
<https://doi.org/10.12996/gmj.2017.57>
- Ahmed, O., & Ahmed, O. A. (2016). *Effects of Smoking Cigarette on White Blood Cell and Platelet Parameter on a Sample of Normal Subject in Rania City*. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR)*, 2(9).
https://www.researchgate.net/publication/314724501_Effects_of_Smoking_Cigarette_on_White_Blood_Cell_and_Platelet_Parameter_on_a_Sample_of_Normal_Subject_in_Rania_City
- Aji, A., Leni, M., & Sayed, A. (2021). Isolasi Nikotin dari Puntung Rokok Sebagai Insektisida. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 4(1), 100–120.
http://ft.unimal.ac.id/teknik_kimia/jurnal
- Andayani, A. (2023). Perbandingan Kadar Hemoglobin Pada Perokok Berdasarkan Usia Di Rsud Nganjuk. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan Dan Analisisnya*, 3(1), 21–29.
<https://doi.org/10.56399/jst.v3i1.29>
- Ardina, R., & Soraya, N. (2019). Efek Merokok Berat terhadap Jumlah Leukosit dan Jenis Leukosit pada Pria Usia Produktif di Kelurahan Tanjung Pinang Kota Palangka Raya. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*, 1(2), 34–40.
<https://doi.org/10.33084/bjmlt.v1i2.708>
- ATİŞ, Ş. E., SARIKAYA, T., & YAMAÇ, A. (2022). *The*

- Relationship of Blood Parameters with the Severity of Carbon Monoxide Poisoning. Journal of Contemporary Medicine, 12(4), 481–484.*
<https://doi.org/10.16899/jcm.1078003>.
- Carrola, A., Romão, C. C., & Vieira, H. L. A. (2023). *Carboxyhemoglobin (COHb): Unavoidable Bystander or Protective Player? Antioxidants, 12(6), 1–15.*
<https://doi.org/10.3390/antiox12061198>.
- Chua, H. L., & Huong, A. (2021). *Blood carbon monoxide determination: A review of existing methodologies. ISCAIE 2021 - IEEE 11th Symposium on Computer Applications and Industrial Electronics, April, 294–300.*
<https://doi.org/10.1109/ISCAIE51753.2021.9431788>.
- Dhumad, S. Z., Jasim, O. Z., & Hamed, N. H. (2023). *The evaluation of carbon monoxide emissions using regression analysis and GIS techniques. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 1129(1).*
<https://doi.org/10.1088/1755-1315/1129/1/012041>.
- Gözübüyük, A. A. (2017). *Carbon monoxide intoxication epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation and treatment during childhood, in newborn and fetus. Northern Clinics of Istanbul, 4(1), 100–107.*
<https://doi.org/10.14744/nci.2017.49368>.
- Kahar, F., Wikandari, R. J., Irnawati, & Penmaley, M. S. (2022). *The Effect of Cigarette Smoking Duration on Hemoglobin Level Measured with Cyanmethemoglobin Method. Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology, 4(2), 157–167.*
<https://doi.org/10.33086/ijmlst.v4i2.2674>.
- Karaman, K., & Armagan, H. (2021). *Predictive value of platelet lymphocyte ratio in carbon monoxide poisoning. Annals of Medical Research, 28(9), 1754.*
<https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2020.12.1175>.
- Moberg, M. E., Hamilton, E. B., Zeng, S. M., Bryazka, D., Zhao, J. T., Feldman, R., Abate, Y. H., Abbasi-Kangevari, M., Abdurehman, A. M., Abedi, A., Abu-Gharbieh, E., Addo, I. Y., Adepoju, A. V., Adnani, Q. E. S., Afzal, S., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmed, D., Ahmed, H., ... Ong, K. L. (2023). *Global, regional, and national mortality due to unintentional carbon monoxide poisoning, 2000–2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Public Health, 8(11), e839–e849.*
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00185-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00185-8).
- Mustafa, A. J., Jalil, P. J., Ade, J. H., & Mustafa, A. J. (2023). *Serum Iron, Ferritin, Erythroferrone and their Inter-Correlation In Adult Cigarette Smokers: A Case-Control study. Iraqi Journal of Science, November, 5491–5500.*
<https://doi.org/10.24996/ij.s.2023.64.11.3>.
- Neilsen, B. K., Aloï, J., & Sharma, A. (2019). *Acute Carbon Monoxide Poisoning Secondary to Cigarette Smoking in a 40-Year-Old Man: A Case Report. American Journal on Addictions, 28(5), 413–415.*
<https://doi.org/10.1111/ajad.12939>.
- Oliverio, S., & Varlet, V. (2020). *New strategy for carbon monoxide poisoning diagnosis: Carboxyhemoglobin (COHb) vs Total Blood Carbon Monoxide (TBCO). Forensic Science International, 306(November), 110063.*
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.110063>.
- Özkayar, N., Pişkinpaşa, S., Bulut, M., Oğuz, E. G., Turhan, T., Doğan, H. O., & Dede, F. (2014). *Karbonmonoksit zehirlenmesinde nadir bir komplikasyon: Trombotik trombositopenik purpura. Turkish Journal of Biochemistry, 39(4), 571–573.*
<https://doi.org/10.5505/tjb.2014.82621>.
- Rosita, L., Cahya, A. A., & Arfira, F. athiya R. (2019). *Hematologi Dasar. In Universitas Islam Indonesia.*
- Sarfraz, M., Archana, A. S., Kalwa, B., Mathew, M. A., Kuriakose, S. A., & H., D. (2018). *Prescribing pattern and awareness about anemia among in-patients in a tertiary care teaching hospital. International Journal Of Community Medicine And Public Health, 5(9), 4000.*
<https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20183586>.

- Stucki, D., Steinhausen, J., Westhoff, P., Krah, H., Brilhaus, D., Massenberg, A., Weber, A. P. M., Reichert, A. S., Brenneisen, P., & Stahl, W. (2020). *Endogenous carbon monoxide signaling modulates mitochondrial function and intracellular glucose utilization: Impact of the heme oxygenase substrate hemin*. *Antioxidants*, 9(8), 1–19. <https://doi.org/10.3390/antiox9080652>.
- Villalba, N., Osborn, Z. T., Derickson, P. R., Manning, C. T., Herrington, R. R., Kaminsky, D. A., & Freeman, K. (2019). *Diagnostic performance of carbon monoxide testing by pulse oximetry in the emergency department*. *Respiratory Care*, 64(11), 1351–1357. <https://doi.org/10.4187/respcare.06365>.
- Waseem, S., & Alvi, A. (2019). *Correlation between anemia and smoking: Study of patients visiting different outpatient departments of Integral Institute of Medical Science and Research, Lucknow*. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 10(0), 1. <https://doi.org/10.5455/njppp.2019.9.0412805122019>.