

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok

2.1.1 Definisi Rokok

Berdasarkan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 109 Tahun 2012 tentang Pengamanan Bahan yang Mengandung Zat Adiktif berupa Produk Tembakau bagi Kesehatan, yang dimaksud dengan rokok adalah salah satu produk tembakau yang dimaksudkan untuk dibakar dan dihisap dan/atau dihirup asapnya, termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustika*, dan spesies lainnya atau sintesisnya yang asapnya mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan.¹⁰

2.1.2 Kandungan Rokok

Rokok mengandung banyak bahan kimia yang berbahaya bagi perokok aktif maupun pasif. Terdapat lebih dari 7000 bahan kimia yang terkandung di dalamnya. Sedikitnya, 250 senyawa telah diketahui membahayakan bagi tubuh seperti hidrogen sianida, karbon monoksida, dan amonia. Bahkan 69 dari bahan berbahaya tersebut dapat menyebabkan kanker, seperti asetaldehid, amin aromatik, arsenik, benzena, dan masih banyak lagi.^{1, 11}

Saat rokok dibakar, semua bahan yang terkandung di dalamnya akan ikut terbakar dan membentuk bahan kimia hasil pembakaran yang terdiri dari dua fase yaitu fase partikulat dan fase gas. Fase partikulat terdiri dari nikotin, nitrosamin

dan N- nitrosornikotin, logam berat, polisiklik hidrokarbon, dan karsinogenik amin. Sedangkan fase gas terdiri dari karbon monoksida, karbon dioksida, benzena, amonia, formaldehid, hidrosianida, dan lain-lain.¹² Nikotin, tar, dan karbonmonoksida merupakan tiga macam bahan kimia yang paling berbahaya dalam asap rokok.¹³

Nikotin merupakan komponen terbanyak dalam rokok yang bersifat adiktif.¹ Dalam 8 detik, nikotin telah berada di otak dan mengubah cara kerja otak. Karena strukturnya yang menyerupai asetilkolin, salah satu neurotransmitter yang membawa pesan-pesan antara sel otak, nikotin akan berikatan dengan reseptor asetilkolin di otak, yang akhirnya akan membawa perubahan bagi tubuh dan otak. Efek yang ditimbulkan seperti peningkatan denyut jantung dan frekuensi nafas, serta menyebabkan lebih banyak glukosa dilepaskan ke dalam darah. Hal inilah yang menyebabkan para perokok merasa lebih segar bila merokok. Namun ternyata dampak jangka panjangnya akan terjadi kerja jantung yang lebih berat, pengapuran pembuluh darah jantung, meningkatnya risiko penggumpalan darah dalam pembuluh darah serta dapat terjadi gangguan irama jantung.¹⁴

Tar merupakan bahan partikulat yang terdapat dalam rokok. Fraksi partikulat dalam rokok mengandung senyawa yang berbahaya seperti logam, polisiklik hidrokarbon aromatik (PAH), dioxin, dan beberapa nitrosamin non-volatil. Pada saat rokok dihisap, tarmasuk ke rongga mulut sebagai uap padat yang setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran napas, dan paru-paru. Komponen tar mengandung radikal bebas, yang berhubungan dengan resiko timbulnya kanker.^{13, 15}

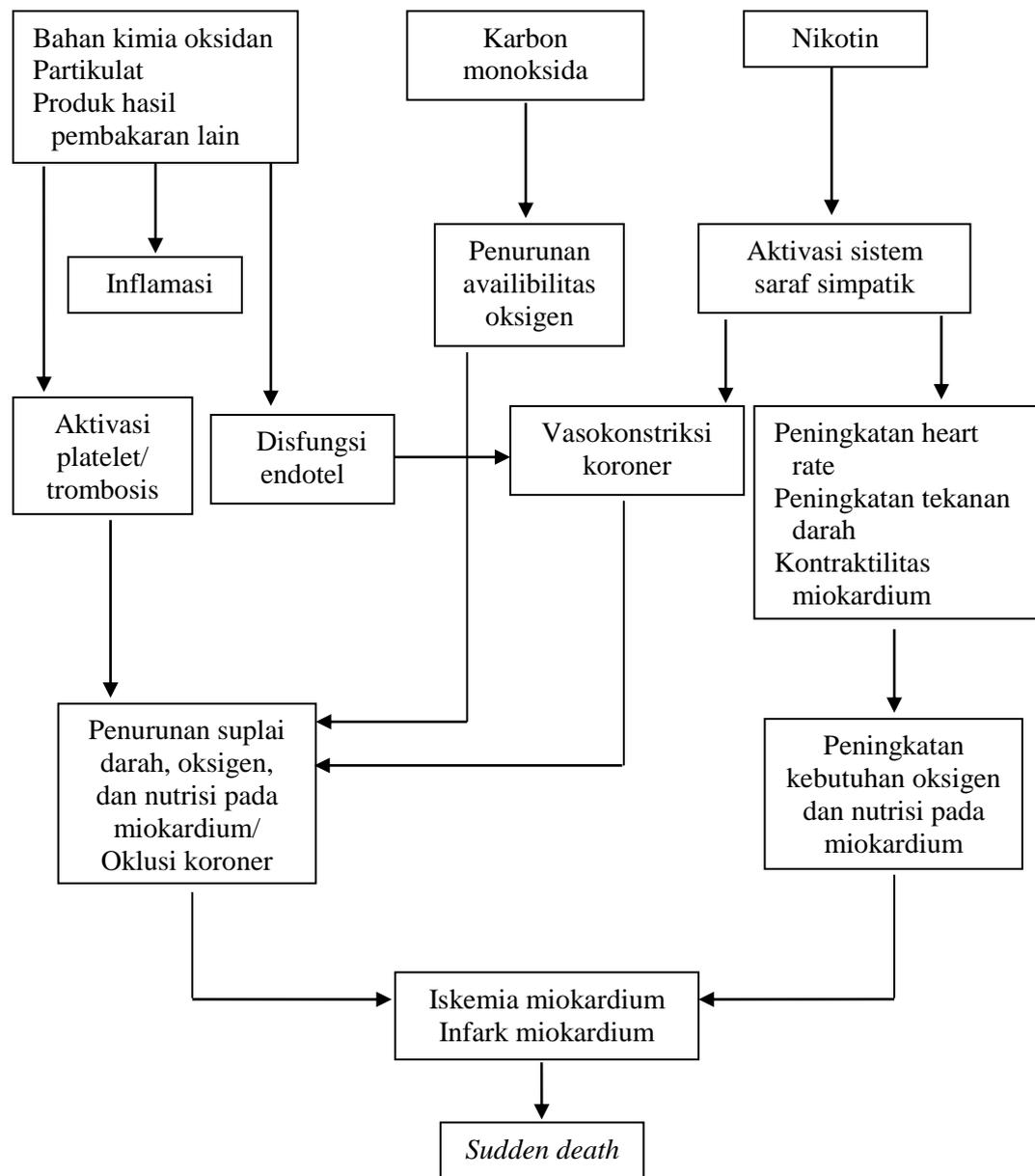
Karbon monoksida merupakan unsur yang dihasilkan oleh pembakaran tidak sempurna dari unsur zat arang/karbon. Karbon monoksida memiliki kemampuan untuk berikatan dengan hemoglobin membentuk karboksihemoglobin, lebih kuat dibandingkan oksigen. Akibatnya sel tubuh yang kekurangan oksigen akan melakukan spasme. Bila proses ini berlangsung terus menerus, maka pembuluh darah akan mudah rusak dengan terjadinya proses aterosklerosis (penyempitan). Sel yang kekurangan oksigen juga berkaitan dengan terjadinya nyeri dada pada penderita penyakit kardiovaskuler dan penurunan aliran darah ke jantung yang berujung pada terjadinya iskemi jantung.^{15, 16}

2.1.3 Efek Rokok Terhadap Kesehatan

Merokok menyebabkan efek yang membahayakan setiap organ maupun sistem organ dalam tubuh. Adapun efek terbanyak yang ditimbulkan oleh rokok meliputi kanker, penyakit paru di luar kanker, aterosklerosis pada jantung dan pembuluh darah serta toksisitas terhadap sistem reproduksi.^{1, 17}

a. Penyakit Kardivaskuler

Surgeon General pada tahun 2004 telah menemukan mekanisme terjadinya penyakit kardiovaskuler yang disebabkan karena merokok. Laporan tersebut mengindikasikan aspek patogenesis dari penyakit jantung yang diinduksi rokok meliputi disfungsi endotelial, efek prothrombotik, inflamasi, perubahan metabolisme lipid, peningkatan kebutuhan oksigen dan darah pada miokardial, serta penurunan suplai oksigen dan darah pada miokardial.¹



Gambar 1. Bagan mekanisme rokok dalam menyebabkan penyakit kardiovaskuler akut¹

Merokok menjadi faktor risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Salah satu efek yang tidak menguntungkan berpengaruh terhadap fungsi trombosit. Aktivasi trombosit oleh rokok berhubungan

dengan pembentukan trombosis yang termasuk faktor risiko infark miokardial.¹⁸

Pada tahun 2010, laporan dari *Surgeon General* menyatakan merokok dapat memicu terjadinya resistensi insulin, bersama dengan inflamasi kronik dapat meningkatkan terjadinya komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler seperti neuropati.¹ Laporan pada tahun 2004 dan 2010 menunjukkan adanya peningkatan risiko terkena PJK pada semua level merokok (berapapun jumlah yang dikonsumsi per hari), dan risiko yang lebih tinggi terjadi pada perokok yang mengkonsumsi antara 1-5 batang per hari.^{1, 19, 20}

b. Kanker

Merokok merupakan faktor risiko terjadinya kanker dan kematian akibat kanker. Beberapa kanker yang dapat dipicu oleh merokok yaitu kanker paru, esofagus, laring, mulut, tenggorokan, ginjal, kandung kemih, hati, pankreas, lambung, serviks uteri, kolon, dan rectum serta keganasan pada leukemia myeloid akut.^{1, 11}

Kondensat dari asap rokok menyebabkan mutasi dan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) pada uji mutagenesis, dan juga transformasi keganasan (dalam uji laboratorium) dari bahan kimia yang mempunyai kemampuan untuk menginduksi perubahan keganasan pada sel mamalia. Komponen kimia tertentu dari asap memberi kontribusi terhadap jenis kanker yang spesifik. Sebagai contoh, *Tobacco-specific N-nitrosamines* (TSNAs) dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru, laring, esofagus, dan pankreas, sedangkan *4-aminobiphenyl* dan *arylamine* dapat menyebabkan

kanker kandung kemih. *Benzene* dalam asap rokok mungkin mempunyai peranan dalam terjadinya leukemia yang diinduksi oleh rokok.¹⁷

c. Penyakit Paru

Sejak dari dulu, merokok dikaitkan dengan efeknya terhadap sistem perirasi, menyebabkan penyakit keganasan maupun bukan keganasan, eksaserbasi penyakit paru kronik, dan meningkatkan risiko infeksi saluran pernapasan. Sejak tahun 1964 hingga 2014 *Surgeon General* telah melaporkan beberapa penyakit paru yang dipicu oleh perilaku merokok, seperti penyakit paru obstruktif kronik, asma, *idiopathic pulmonary fibrosis*, emfisema, dan tuberkulosis (yang belakangan baru dilaporkan).¹

Terdapat beberapa mekanisme yang terlibat dalam perubahan patologis paru akibat rokok. Asap rokok dapat bersifat toksik terhadap silia sehingga fungsi silia sebagai filter dari kotoran dan benda asing menjadi terganggu. Selain itu, asap rokok merangsang sel-sel inflamasi untuk menghasilkan enzim *elastase* yang menghancurkan elastin, sebuah protein yang melapisi dinding elastik alveolus. Oksidan-oksidan yang berada dalam asap rokok juga dapat menginaktivasi enzim protektif seperti *alpha-antitrypsin*, yang menghambat kerja destruktif dari *elastase*.¹⁷

2.2 Agregasi Trombosit

2.2.1 Struktur dan Fungsi Trombosit

Trombosit adalah sel kecil yang berasal dari sitoplasma megakariosit, tak berinti, berukuran sekitar 1-2 um dan bervolume 5,8 fl berbentuk seperti cakram atau diskoid dengan kedua sisi cembung atau bikonveks. Jumlah normal trombosit

yang bersirkulasi di pembuluh darah sekitar 150.000-400.000/mm³. Trombosit memiliki waktu paruh 3 hari dan berada dalam pembuluh darah selama 10 hari.^{8,}

21, 22

Pada sediaan apus darah tepi dengan pengecatan Wright-Giemsa, trombosit terlihat sebagai sel yang kecil dan granuler dengan membran yang kasar. Pada perbesaran mikroskop dengan pemberian minyak imersi, normalnya terdapat 3-10 sel per lapangan pandang. Struktur internal trombosit dibagi menjadi 4 zona, yaitu zona perifer, zona sol-gel, zona organel dan zona membran.²²

Zona perifer terdiri dari membran plasma, *glycolipid-enrich membrane domain* (GEMs), dan *glycocalyx*. Membran plasma memisahkan intra dan ekstra sel serta menggabungkan sejumlah glikoprotein dan lipid menjadi fosfolipid bilayer. Fosfolipid ini penting dalam proses koagulasi karena menyediakan permukaan dimana protein koagulasi bereaksi serta berfungsi sebagai substrat awal dalam reaksi enzimatik untuk memproduksi tromboksan A₂ (TxA₂), suatu produk yang penting dalam aktivasi dan agregasi trombosit. Selain itu, pada membran plasma juga terdapat suatu sistem pertukaran substansi ekstrasel dan intrasel yang disebut *open canalicular system* (OCS). GEMs mengandung banyak kolesterol, sphingolipid, dan asam lemak jenuh rantai panjang. Sedangkan *glycocalyx* mengandung glikoprotein, glikolipid, mukopolisakarida, dan protein plasma yang teradsorpsi.^{22, 23}

Zona sol-gel terdiri dari *cytoskeleton*, yang mempertahankan bentuk diskoid trombosit. Selain itu juga memungkinkan terjadinya kontraktilitas dan aktivasi trombosit. *Cytoskeleton* terdiri atas 30-50% dari protein trombosit.²²

Zona organela terdiri dari granula-granula dan komponen sel seperti lisosom, mitokondria, dan lain-lain. Organela-organela ini berfungsi dalam proses metabolisme trombosit dan penyimpanan enzim. Organela tersebar pada trombosit dan akan berkumpul di tengah jika trombosit dalam keadaan aktif. Zona ini disebut juga zona *granules*, karena berfungsi dalam sekresi granula, seperti α -*granules* dan *dense granules*. *Dense granules* mengandung *adenosine triphosphate* (ATP), *adenosine diphosphate* (ADP), serotonin dan kalsium. Sedangkan α -*granules* mengandung protein adhesif seperti fibrinogen, fibrinektin, faktor von Willebrand, faktor V, faktor XI, kininogen dengan berat molekul tinggi, aktivator plasminogen dan inhibitor-I.^{22, 23}

Yang ke-empat yaitu zona membran, mengandung *surface-connected canalicular system* (SCSS) dan *dense tubular system* (DTS). SCSS merupakan membran reservoir internal yang memfasilitasi penyebaran trombosit dan pembentukan filopodia setelah adhesi serta sebagai reservoir untuk membran glikoprotein seperti gpIIb-IIIa yang meningkat pada permukaan trombosit setelah aktivasi. Berbeda dengan SCSS, DTS merupakan sistem tertutup yang sempit dan tubulus yang limit dengan diameter 40 – 60 nm.²³

Trombosit memiliki peranan penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit. Dalam keadaan normal trombosit tidak melekat ke permukaan endotel pembuluh darah yang licin. Namun jika permukaan ini

rusak akibat cedera pembuluh darah maka trombosit menjadi aktif. Proses perubahan trombosit yang tidak aktif menjadi sumbat trombosit ini terjadi secara berkesinambungan, tetapi dapat dibagi menjadi 3 reaksi yaitu adhesi, agregasi, dan sekresi (pelepasan).^{22, 24}

1. Adhesi trombosit

Saat terjadi cedera pembuluh darah, sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat di bawah endotel akan terbuka. Hal ini mencetuskan adhesi trombosit, yaitu suatu proses melekatnya trombosit pada permukaan asing terutama serat kolagen. Trombosit menjadi aktif apabila terpajan ke kolagen subendotel dan bagian jaringan yang cedera. Adhesi trombosit melibatkan suatu interaksi antara *von Willebrand factor* (vWF) yang disintesis oleh sel endotel dengan kompleks glikoprotein membrane trombosit (gp) Ib/IX-V.^{22, 25}

2. Agregasi Trombosit

Di samping melekat pada permukaan asing, trombosit akan melekat pada trombosit lain, proses ini disebut agregasi trombosit. Agregasi trombosit awalnya dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada serat subendotel pembuluh darah. Agregasi yang terbentuk adalah agregasi trombosit primer yang bersifat reversibel. Trombosit pada agregasi primer juga akan mengeluarkan ADP, sehingga terjadi agregasi sekunder yang bersifat irreversibel.²⁵

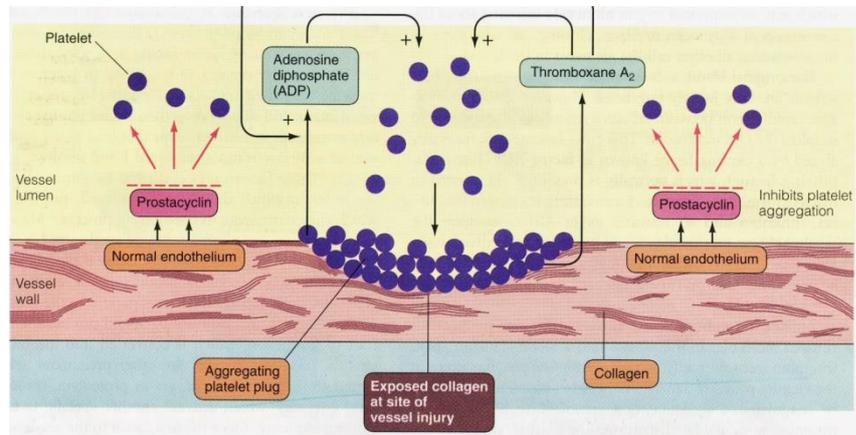
Agregasi trombosit terjadi karena adanya ikatan antara fibrinogen yang melekat pada dinding trombosit dengan perantara kalsium. Mula-mula trombosit terikat pada reseptornya (glikoprotein membran trombosit) yang

menyebabkan reseptor untuk fibrinogen terbuka sehingga terjadi ikatan antara fibrinogen dengan reseptor tersebut. Lalu ion kalsium akan menghubungkan fibrinogen tersebut sehingga terjadi agregasi trombosit.²⁵

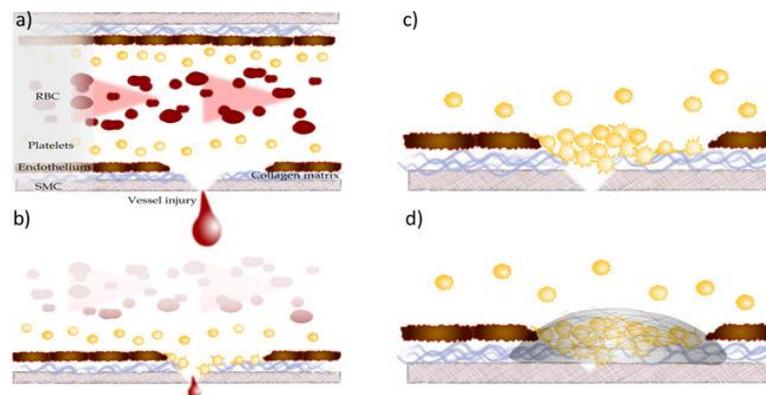
ADP yang terikat reseptor pada permukaan trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A2 yang akan memecah fosfolipid pada dinding trombosit dan melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat akan diubah menjadi prostaglandin G2 (PGG2) oleh enzim siklo-oksigenase yang kemudian akan diubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2) oleh enzim peroksidase. Enzim tromboksan sintetase akan mengubah PGH2 menjadi tromboksan A2 (TxA2) yang akan merangsang agregasi trombosit.²⁵

3. Reaksi Pelepasan

Perubahan bentuk trombosit dari cakram menjadi bulat selama agregasi dan terjadinya pembentukan pseudopodi menyebabkan granula trombosit terkumpul di tengah dan melepaskan isinya. Proses inilah yang disebut sebagai reaksi pelepasan dan memerlukan adanya energi. Zat agregator lain seperti trombin, kolagen, epinefrin, dan TxA2 dapat menyebabkan reaksi pelepasan. Substansi biologik yang dilepaskan tergantung zat yang merangsang. Trombin dan kolagen menyebabkan pelepasan isi α -*granules*, *dense granules* dan lisosom. Dari *dense granule* (granula padat) dilepaskan ADP, ATP, ion kalsium, serotonin, epinefrin, dan norepinefrin. Dari granula alfa dilepaskan fibrinogen, vWF, faktor V, *platelet factor 4* (PF 4), *beta tromboglobulin* (β TG). Sedangkan dari lisosom dilepaskan bermacam-macam enzim hidrolase asam.²⁵



Gambar 2. Pembentukan sumbat trombosit. Trombosit menggumpal di defek pembuluh melalui mekanisme umpan balik positif yang melibatkan pelepasan adenosin difosfat (ADP) dari trombosit, yang melekat ke kolagen yang terpajan pada pembuluh yang cedera. Trombosit dicegah membentuk agregat di lapisan dalam pembuluh normal sekitar oleh pelepasan prostsiklin dan nitrat oksida dari sel-sel endotel yang tidak cedera.²⁴



Gambar 3. Tahapan hemostatik. a) Skema ilustrasi pembuluh darah ketika rusak, b) Adhesi trombosit dengan matriks kolagen pada sub endothelial, c) aktivasi dan agregasi trombosit membentuk sumbat trombosit, d) Jaring-jaring fibrin (koagulasi) menstabilkan *platelet plug*.²⁶

Reaksi-reaksi pada trombosit akan membentuk sumbat trombosit yang dapat menutup luka pada pembuluh darah. Namun sumbatan ini masih bersifat permeabel terhadap cairan sehingga mekanisme hemostasis masih berlanjut dengan pembentukan sumbat trombosit yang stabil melalui tahapan pembentukan fibrin.²⁵

2.2.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Agregasi Trombosit

Terdapat beberapa faktor-faktor yang dapat mempengaruhi agregasi trombosit, baik meningkatkan aktivitas agregasi maupun menghambatnya.

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan agregasi trombosit antara lain:

1. Diabetes Mellitus

Hiperglikemia akan meningkatkan reaktivitas trombosit secara langsung dan peningkatan glikasi dari protein trombosit. Akan terjadi peningkatan gambaran permukaan trombosit dari glikoprotein Ib (gp Ib), yang akan memediasi pengikatan dengan *von Willebrand factor* dan gp IIb/IIIa, yang selanjutnya akan membuat terjadinya interaksi trombosit dan fibrin yang menggambarkan jalur akhir (*common pathway*) dari aktivasi trombosit. Hal ini akan memicu terjadinya agregasi trombosit. Selain itu, resistensi maupun defisiensi insulin juga dapat meningkatkan aktivasi trombosit. Insulin merupakan antagonis aktivasi trombosit, sehingga penurunan absolut maupun relatif dari insulin akan meningkatkan reaktivitas trombosit.^{27, 28}

Diabetes mellitus sering dihubungkan dengan stres oksidatif dan inflamasi. Disfungsi endotel dapat meningkatkan aktivasi trombosit dengan menurunkan produksi *nitric oxide* (NO), substansi yang dapat melemahkan reaktivitas trombosit. Sedangkan stres oksidatif menghasilkan efek ini dengan menurunkan aktivitas NO.²⁷

2. Hipertensi

Pasien dengan hipertensi terjadi agregasi trombosit berukuran besar, adhesi dari endotel dan peningkatan risiko-risiko aterogenik. NO dihasilkan dari *platelet NO synthase*, berarti sama saja dengan terjadinya sintesis NO dari endotel, yang menghambat agregasi platelet dengan meningkatkan kadar *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) sitoplasma dan memberikan kontribusi dari *major pathway* dari struktur antitrombogenik pada endotel. Peptida vasoaktif pada hipertensi selain mengubah kontraktilitas vaskuler juga memacu aktivitas trombosit.²⁸

3. Hiperkolesterol

Pada pasien dengan hiperkolesterol memiliki kadar gp II b/IIIa yang lebih besar daripada pasien dengan kadar lipid yang normal. LDL – kolesterol teroksidasi dan radikal bebas yang dihasilkan berperan memicu terjadinya hiperagregasi trombosit.²⁸

4. Merokok

Merokok dapat menyebabkan terjadinya hiperagregasi trombosit. Nikotin dalam 1-2 batang rokok akan meningkatkan pelepasan sel endotel dalam sirkulasi dan menyebabkan dimulainya proses agregasi trombosit.²⁸

Sedangkan faktor-faktor yang dapat menghambat agregasi trombosit antara lain:

1. Obat-obatan

Agregasi trombosit dapat terhambat oleh beberapa obat-obatan seperti aspirin, sulfipirazon, dipiridamol, klopidogrel, glikoprotein blokade seperti abciximab, pasca penggunaan dextran, dan obat-obat anti oksidan (yang

sering dikemukakan adalah peran vitamin E dalam menghambat agregasi trombosit dengan menurunkan stimulasi protein kinase dalam proses agregasi).^{28, 29}

2. Makanan

Banyak penelitian yang mengemukakan bahwa coklat dan bawang mempunyai efek menurunkan agregasi trombosit, sementara diet ikan berlebih dapat menyebabkan penurunan agregasi trombosit karena kandungan rantai Carbon-19 atau Carbon-21 asam lemak atau *eicopentonic acid* (asam lemak omega-3) akan mempengaruhi asam arakidonat dan produksi prostaglandin yang inaktif.

3. Albumin

Albumin mempunyai efek antikoagulan dengan menghambat agregasi trombosit.²⁸

2.2.3 Tes Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit merupakan tes untuk melihat fungsi trombosit.⁸ Kelainan trombosit dari segi kualitas maupun kuantitas akan menimbulkan gangguan baik perdarahan maupun trombosis, oleh karena itu selain jumlah, penilaian fungsi trombosit juga penting.³⁰

Pemeriksaan agregasi trombosit dapat dilakukan dengan cara mikroskopik dan dengan *analyzer*.³¹ Pemeriksaan mikroskopik dilakukan dengan membuat sediaan apus darah tepi. Sedangkan pemeriksaan dengan analyzer dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti *whole blood agregometry*, dan *platelet function analyzer (PFA-100)*.^{7, 32}

Pemeriksaan sediaan apus darah tepi untuk menilai fungsi agregasi trombosit diperkenalkan oleh Velaskar DS dan Chitre pada tahun 1982.³³ Sediaan apus darah tepi adalah pemeriksaan yang sederhana dan dapat dikerjakan di laboratorium manapun, mudah dan murah. Pada sediaan darah apus terlihat kelompok-kelompok trombosit yang berada terutama di pinggir dan ujung sediaan seperti halnya sel besar. Keadaan dimana trombosit besar dan banyak menggambarkan keadaan kecenderungan agregasi lebih tinggi daripada gambaran kelompok trombosit yang kecil dan sedikit.³⁰

Prinsip pemeriksaan pada sediaan apus darah tepi adalah darah sitras yang telah ditambahkan agonis akan mengalami agregasi berupa trombosit yang berkelompok (*clump trombosit*) yang dapat dihitung dengan menggunakan mikroskop. Agonis yang digunakan dalam pemeriksaan ini adalah larutan ADP. Pembacaan agregasi trombosit pada sediaan apus darah tepi dilakukan pada perbatasan zona VI dan ekor daerah lateral, medial, dan mediolateral.³³

Antikoagulan yang digunakan adalah Natrium Citrate 3,8% dengan perbandingan darah : antikoagulan 9 : 1. Antikoagulan ini merupakan antikoagulan terpilih untuk pemeriksaan hemostasis karena disamping mengikat ion Ca, juga sebagai pengawet untuk faktor II dan VIII. Penilaian fungsi agregasi trombosit dengan menilai trombosit kelompok dibandingkan trombosit total pada waktu sebelum dan sesudah 3 menit pemberian induktor. Velaskar membaca seluruh zone dari tepi sediaan apus ke tepi berikutnya, dan dihitung presentase trombosit yang beragregasi dibandingkan total trombosit (trombosit yang

beragregasi dan trombosit bebas). Penilaian agregasi trombosit pada menit tertentu dihitung berdasarkan rumus di bawah ini (rumus Velaskar).^{7, 33}

$$\text{Presentase agregasi trombosit} = \frac{\text{trombosit beragregasi} \times 100 \%}{\text{trombosit total}}$$

$$\text{Presentase agregasi dengan koreksi} = \frac{(\% \text{ agregasi total} - \text{awal}) \times 100}{100 - \% \text{ agregasi awal}}$$

Velaskar menggunakan prosedur ini dengan mengikuti dari sebelum diberi induktor, dan menit ke menit setelah diberi induktor. Agregasi maksimal tercapai mulai menit ke-3.³³

2.3 Hubungan Merokok dengan Agregasi Trombosit

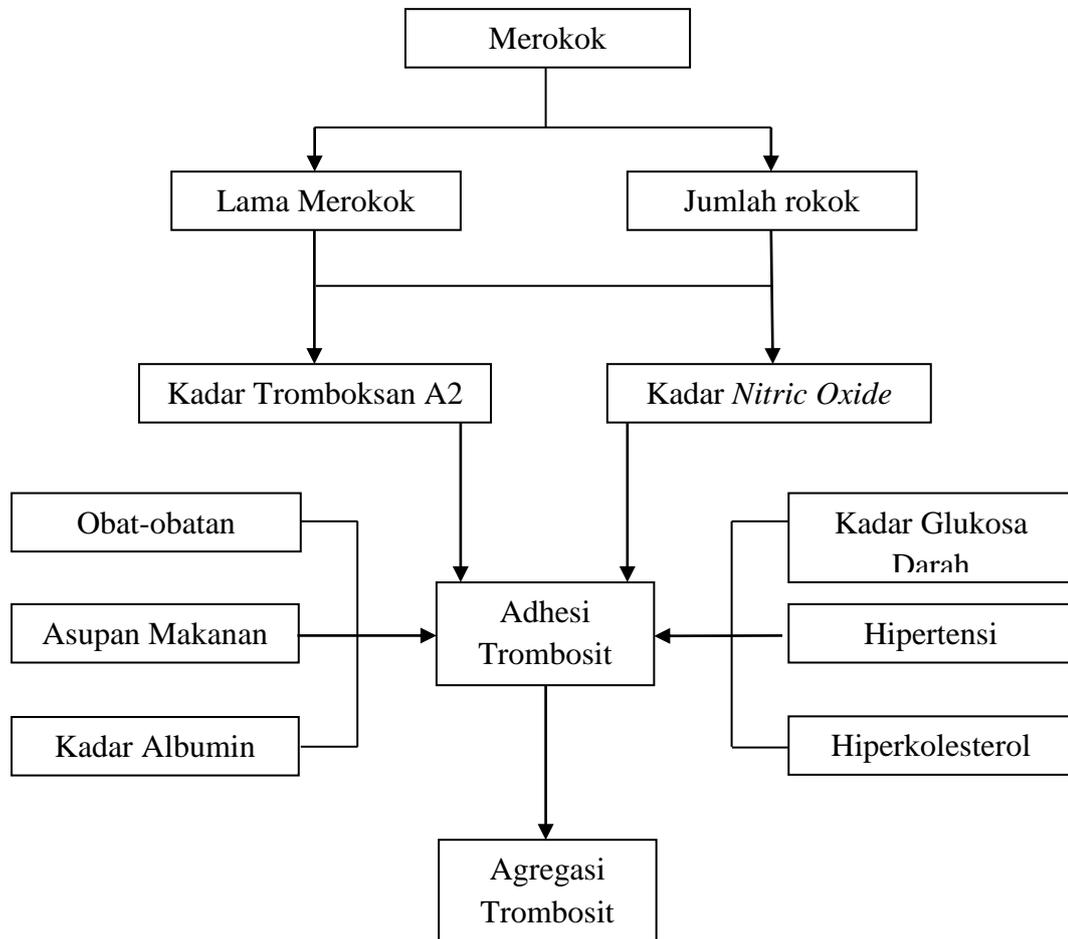
Beberapa mekanisme yang melibatkan efek merokok terhadap aktivasi trombosit telah dapat dikemukakan. Rokok mengandung banyak sekali senyawa oksidan. Bahan-bahan tersebut menimbulkan stres oksidatif yang dapat mengganggu pelepasan *nitric oxide*, senyawa yang menghambat aktivasi trombosit. Di samping itu, merokok dapat meningkatkan pembentukan tromboksan A2 yang merupakan suatu *platelet-derived factor* yang merangsang agregasi trombosit, dan juga menghambat pelepasan prostasiklin oleh endotel yang merupakan senyawa yang menurunkan agregasi trombosit.¹

Sebuah penelitian oleh Sithu, et al pada tahun 2010 yang dilakukan pada tikus yang diberikan senyawa *acrolein* (aldehid tak jenuh yang termasuk kandungan rokok dalam konsentrasi tinggi) secara inhalasi, menemukan adanya peningkatan ADP, adanya agregasi trombosit-leukosit dalam jumlah besar di

sirkulasi, kadar PF 4 yang tinggi, dan peningkatan ikatan trombosit-fibrinogen yang kesemuanya dapat memicu efek protrombotik.^{1, 34} Blache dalam hasil penelitiannya menunjukkan bahwa agregasi trombosit terhadap trombin dan ADP meningkat secara signifikan 10 menit setelah subyek menghisap satu batang rokok.³⁵

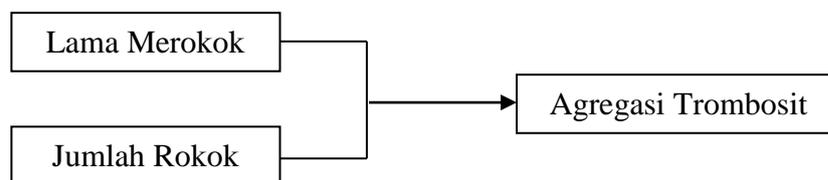
Penelitian lain pada tahun 2011 dilakukan oleh Burak *et al.* dengan sampel perokok yang memiliki riwayat penyakit jantung koroner (PJK) yang mendapatkan terapi harian aspirin sebagai antitrombotik. Pada penelitian tersebut, setelah sampel mengisap sebatang rokok terjadi peningkatan aktivitas trombosit meskipun telah mengkonsumsi aspirin. Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien PJK, merokok dapat meningkatkan agregasi trombosit, dan terapi aspirin tidak dapat mencegah hiperaktivitas trombosit tersebut.⁴

2.4 Kerangka Teori



Gambar 4. Bagan kerangka teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 5. Bagan kerangka konsep

2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan antara merokok dengan agregasi trombosit pada mahasiswa di lingkungan Universitas Diponegoro.

2.6.2 Hipotesis Minor

- 1) Terdapat hubungan antara lama merokok dengan agregasi trombosit pada mahasiswa di lingkungan Universitas Diponegoro.
- 2) Terdapat hubungan antara jumlah batang rokok per hari yang dikonsumsi dengan agregasi trombosit pada mahasiswa di lingkungan Universitas Diponegoro.