

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Rokok

Berdasarkan Peraturan Pemerintah No. 109 tahun 2009. Rokok merupakan produk tembakau yang dibakar lalu dihisap dan/atau dihirup asapnya. Rokok merupakan gulungan tembakau (kira-kira sebesar jari kelingking) yang dibungkus oleh daun nipah atau kertas. Sebanyak 57% penduduk dunia mengonsumsi tembakau, 14% penduduk Uni Soviet dan Eropa Timur, 12% penduduk Amerika, 9% penduduk Eropa Barat, dan 8% penduduk Timur Tengah dan Afrika. Indonesia merupakan negara dengan perokok terbesar di ASEAN sebesar 46,16% penduduk.¹

Rokok termasuk zat adiktif. Zat adiktif sendiri merupakan zat yang dapat menyebabkan ketergantungan dan bisa membahayakan kesehatan. Di dalam asap rokok terdapat beberapa bahan kimia berbahaya seperti nikotin, *carbon monoxide*, *aclorein*, *butadiene*, *cadmium*, *carbon disulfide*, dan *benzene*.²

Nikotin merupakan suatu zat yang memiliki efek melepaskan *katekolamin* baik secara lokal dari *neuron* maupun secara sistemik dari kelenjar *adrenal*. Penelitian lain menyebutkan bahwa *infus nikotin* mampu meningkatkan denyut nadi dan tekanan darah meskipun kadar nikotin dalam darah rendah. Para peneliti menyimpulkan bahwa nikotin memiliki efek merangsang sistem saraf simpatik sehingga detak jantung meningkat. Selain itu, nikotin juga berpengaruh pada *disfungsi endotel*, kelainan *lipid*, dan *resistensi insulin*. Pada setiap rokok yang telah dihisap, akan ditemukan nikotin sebesar 100 ng / mL di dalam plasma. Kadar

nikotin plasma akan memuncak tajam dan akan meningkat selama delapan jam pertama apabila rokok dihisap siang hari. Kadar *plasma* pada orang yang merokok secara teratur akan mencapai puncaknya pada sore hari hingga waktu tidur, bahkan pada saat bangun di pagi hari tingkat nikotin yang sangat signifikan ada di dalam darah vena perokok. Dapat disimpulkan bahwa orang yang merokok secara teratur akan terpapar nikotin yang signifikan selama 24 jam perharinya.³

Nikotin dari satu batang rokok memiliki bioavailabilitas 80-90% dengan pH optimal (7,4) dan waktu paruh 1-2 jam. Namun, nikotin yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi *cotinine* dengan waktu paruh yang lebih lama yaitu 16-18 jam. Selain itu, nikotin hanya membutuhkan waktu 10-20 detik untuk mencapai otak, hal ini menunjukkan nikotin menyebar dengan sangat cepat dalam tubuh dan menimbulkan efek terhadap tubuh manusia.⁴

Carbon monoksida (CO) merupakan unsur utama dalam asap rokok. Kadar *karboksihemoglobin* yaitu suatu ikatan antara CO dan hemoglobin darah pada perokok reguler rata-rata sebesar 5%, berbeda dengan perokok berat yang memiliki kadar *karboksihemoglobin* rata-rata sebesar 10% atau biasanya lebih tinggi. Kadar *karboksihemoglobin* akan meningkat seperti nikotin dan tertahan selama 24 jam perharinya pada perokok. Paparan CO akan memperburuk *iskemia* atau kekurangan darah akibat penyumbatan pembuluh darah dan biasanya akan memperburuk gejala pada orang yang memiliki penyakit *pembuluh darah*. CO juga akan mengikat *hemoglobin* secara kuat, mengurangi jumlah *hemoglobin* yang tersedia untuk membawa oksigen dan menghambat pelepasan oksigen oleh *hemoglobin*. Para peneliti menyimpulkan bahwa paparan CO pada orang yang memiliki penyakit *koronaria obstruktif* atau penyumbatan di arteri koronaria akan menghasilkan

tingkat kerusakan *ventrikel* dan meningkatkan jumlah kompleksitas aritmia *ventrikel* selama latihan.³

Selain nikotin dan CO, dalam asap rokok terdapat bahan kimia pengoksidasi termasuk *oksida nitrogen* dan radikal bebas. Hasil studi menunjukkan bahwa stres oksidan berhubungan dengan beberapa mekanisme pada penyakit kardiovaskular, termasuk peradangan, disfungsi endotel, kelainan lipid seperti oksidasi low-density lipoprotei (LDL), dan aktivasi platelet. Aclorein aldehida dalam asap rokok berikatan secara kovalen dan membentuk protein tambahan yang memodifikasi *high density lipoprotein* (HDL). Aclorein memodifikasi *tioedoksin* 1 dan 2 dalam sel endotel yang menyebabkan disfungsi dan kematian sel endotel yang berkontribusi pada pembentukan *atherosclerosis*.³

Butadine adalah suatu zat reaktif dari asap rokok. Satu batang rokok dapat menghasilkan sekitar 400 µg *butadine*. Zat ini memiliki sifat karsinogenik dan apabila seseorang terpapar dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Telah dilakukan studi kohort pada pekerja pabrik *styrene butadiene* tahun 1943-1982 di Amerika Serikat, studi ini memperlihatkan adanya peningkatan *Standardized Mortality Ratio* (SMR) yang signifikan pada pekerja kulit hitam. Adapun penelitian lain yang dilakukan Penn dan Snyder pada tahun 1996 yang menghasilkan *atherosclerosis* pada ayam jantan yang dipaparkan *butadiene*.²

Cadmium adalah suatu logam yang terdapat dalam kandungan asap rokok. Selain *cadmium*, logam lain seperti *chromium*, timah, dan nikel dalam asap rokok dapat mempengaruhi fungsi tubuh manusia. Meskipun banyak jenis logam yang terkandung dalam asap rokok, namun *cadmium* yang paling berhubungan dengan

proses *atherosclerosis*. *Cadmium* dapat mengganggu proses *transkripsi* protein pada dinding pembuluh darah sehingga dapat merusak integritas dari dinding pembuluh darah tersebut yang menyebabkan terjadi gangguan fungsi endotel. Hal ini adalah proses awal terbentuknya *atherosclerosis*.²

Carbon disulfide, dan *benzene* dalam asap rokok dilaporkan dapat mempengaruhi pathogenesis suatu penyakit kardiovaskular. Namun, kedua zat ini belum ada bukti yang kuat mengenai perannya dalam pembentuka *atherosclerosis*.² Adapun kandungan asap rokok lainnya tercantum dalam gambar 2.1.



Gambar 2.1 Kandungan Asap Rokok¹

Studi epidemiologi telah membuktikan adanya hubungan paparan asap rokok dan Penyakit Arteri Koronaria (PAK). Asap rokok dapat mempengaruhi

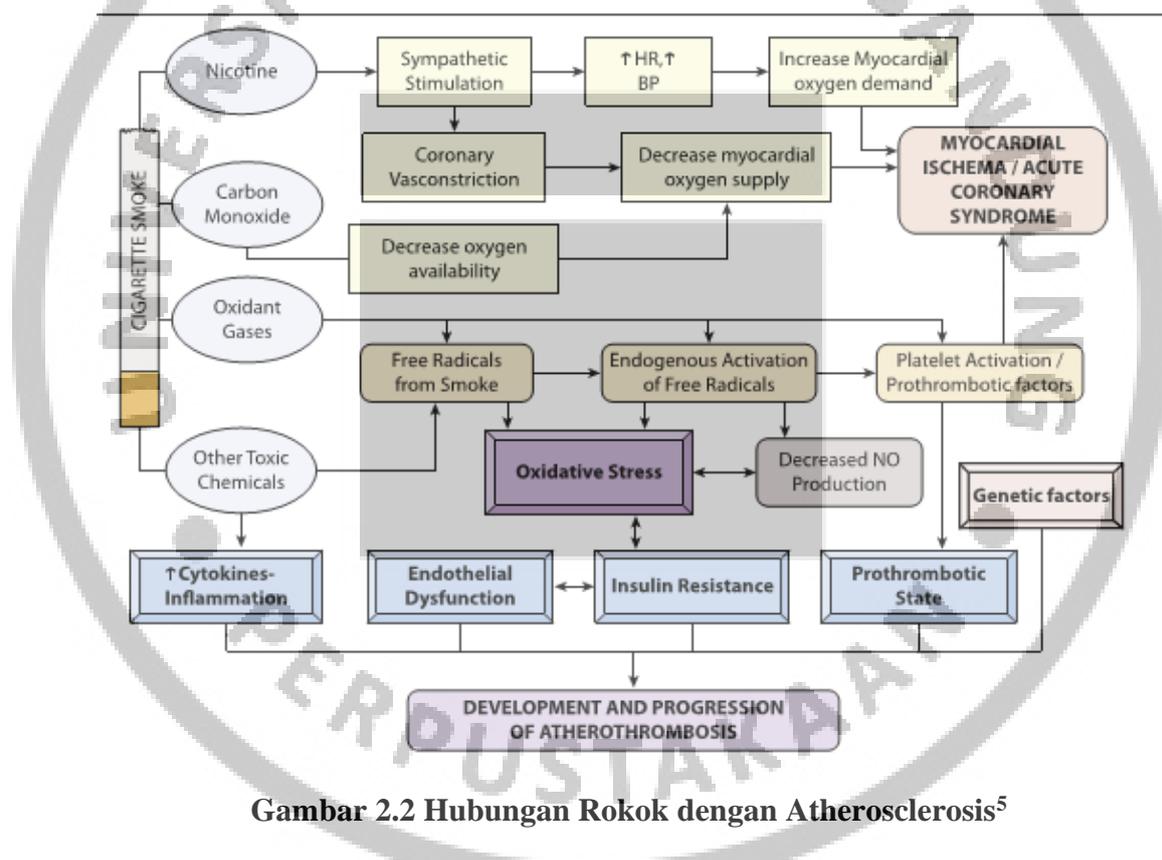
perkembangan *atherosclerosis* dalam beberapa jalur patofisiologi. Yang pertama adalah disfungsi vaskular dan *endotel*, asap rokok dapat merusak dinding pembuluh darah yang dapat menyebabkan gangguan protasiklin dan meningkatkan interaksi dengan *trombosit*. Hal ini dapat merusak elastisitas pembuluh darah yang mengakibatkan kekakuan dan trauma pada dinding pembuluh darah. Efek kerusakan ini dapat meningkatkan LDL masuk ke area sub endotel yang dapat teroksidasi.⁵

Jalur kedua yaitu inflamasi atau peradangan. Inflamasi memiliki peranan penting dalam pembentukan *atherosclerosis*. Paparan asap rokok terbukti dapat menyebabkan peningkatan 20-25% jumlah leukosit darah dan peningkatan faktor inflamasi seperti *interleukin-6*, *C-reactif protein*, dan *tumor necrosis factor-alpha*. Peningkatan berbagai *sitokin proinflamasi* dapat meningkatkan interaksi antara leukosit dan endotel yang mengarah ke rekrutmen leukosit sebagai fase awal pembentukan *atherosclerosis*.⁵

Jalur selanjutnya adalah *prothrombotic state*. Paparan asap rokok dapat menyebabkan perubahan pada faktor *trombosit*, dan faktor *fibrinolitik*. Perubahan ini menginduksi aktivasi dan adhesi *trombosit*. Hipoksemia yang diinduksi oleh CO menyebabkan massa sel darah merah lebih tinggi sehingga dapat meningkatkan kekentalan plasma. Hal ini mendukung untuk terbentuknya *thrombosis*.⁵

Jalur profil lipid juga dipengaruhi oleh paparan asap rokok. Hal ini terlihat lebih tingginya kadar serum kolesterol, trigliserida, LDL, dan HDL. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa paparan asap rokok dapat meningkatkan LDL teroksidasi yang berperan dalam pembentukan *atherosclerosis* dengan cara merusak fungsi *endotel*.⁵

Kemudian jalur resistensi insulin. Ada beberapa bukti bahwa peran nikotin dalam asap rokok yang berhubungan dengan resistensi insulin. Aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan *kortikosteroid* dan hormon pertumbuhan oleh nikotin dapat berkontribusi pada resistensi insulin. Resistensi insulin dapat mengubah profil lipid yang menyebabkan kerusakan *endotel* dan meningkatkan stress oksidatif, yang mengarah pada perkembangan *atherosclerosis*. Adapun ringkasan hubungan rokok dengan pembentukan *atherosclerosis* digambarkan pada gambar 2.2.⁵



Gambar 2.2 Hubungan Rokok dengan Atherosclerosis⁵

Paparan asap rokok tersier masih dapat berpengaruh terhadap tubuh manusia karena zat-zat yang terkandungnya tidak berubah. Asap rokok tersier adalah debu dari asap rokok yang mengendap di lingkungan setelah rokok dipadamkan asap ini mengandung lebih dari 250 bahan kimia dan sangat berbahaya bagi anak-anak. Hal ini dikarenakan anak-anak memiliki kadar *cotinine* yang lebih

tinggi dalam urin dan darah mereka. Bahan kimia ini dapat mengendap di pakaian, rambut, mainan, dan setiap permukaan rumah dan mobil. ⁶

Menurut penelitian sebelumnya paparan asap rokok tersier ini dapat mengganggu fungsi trombosit.⁷ Adapun penelitian lain menyebutkan bahwa paparan asap rokok sekunder terbukti menimbulkan risiko kesehatan yang hampir sama seperti yang disebabkan oleh perokok primer. Ahli bedah Amerika Serikat mengatakan bahwa seseorang yang bekerja di tempat yang sering terpapar asap rokok meningkatkan risiko perkembangan penyakit jantung koronaria 25-30% dan kanker paru-paru 20-30%.⁵ Selain itu, terdapat studi mengenai perbandingan paparan asap rokok konvensional dan elektrik yang dilakukan selama 30 hari pemaparan pada mencit. Hasilnya ada perubahan sel otot jantung yang diambil dari ventrikel kiri. Perubahan sel berupa banyak inti piknotik yang menandakan kerusakan pada sel tersebut, tetapi tidak ada perbedaan antara paparan asap rokok konvensional dan elektrik.⁸

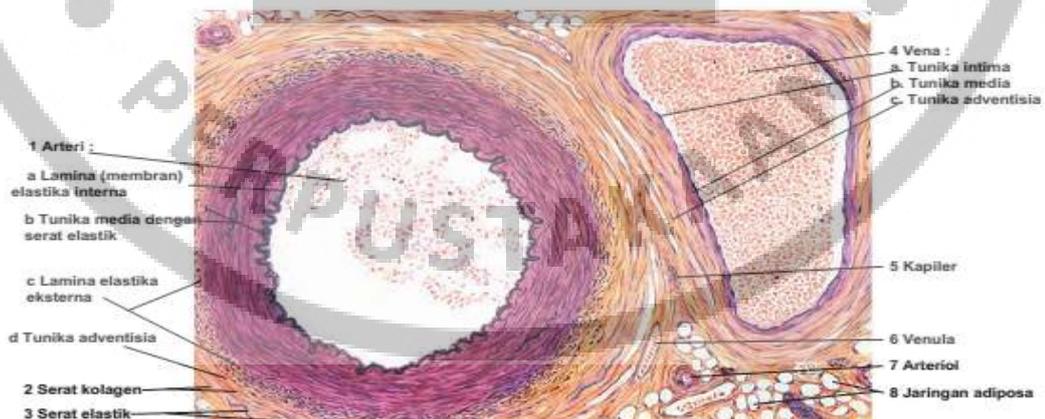
2.1.2 Jantung

Bentuk jantung seperti kerucut yang terdiri dari empat ruang berotot. ventrikel kanan dan kiri merupakan ruang pompa utama. Atrium kanan dan kiri yang kurang berotot akan menyalurkan darah ke ventrikel masing-masing.⁹

Ada empat katup jantung utama yang dapat mengalirkan darah dan juga menahan darah agar tidak kembali ke tempat sebelumnya. Katup *atrioventricular* (AV) (*tricuspid* dan *mitral*) memisahkan atrium dan ventrikel, sedangkan katup *semilunar* (*pulmonic* dan *aorta*) memisahkan ventrikel dari arteri besar seperti *aorta* dan arteri *pulmonal*. Katup-katup ini melekat pada *cardiac skeleton* dan memiliki fungsi tempat perlekatan otot *ventrikel* dan *atrium*. Lapisan jantung terdiri

dari *endocardium*, *myocardium*, dan *epicardium*. *Endocardium* merupakan lapisan paling dalam yang dilapisi oleh satu lapis sel *endotel*. *Myocardium* merupakan lapisan jantung yang paling tebal dan terdiri dari kumpulan sel-sel otot jantung. *Epicardium* merupakan lapisan terluar jantung dan bisa disebut juga *pericardium visceral*.⁹

Otot jantung disuplai oleh arteri koronaria kanan dan kiri yang timbul dari aorta tepat diatas katup aorta. Arteri koronaria kiri melewati atrium kiri dan batang paru untuk mencapai *AV Groove*. Lalu arteri ini bercabang menjadi *Left Anterior Descending* (LAD) *coronary artery* dan *circumflex artery*. LAD menuju apex jantung melalui *interventricular anterior*. Arteri sirkumfleks mengarah ke posterior jantung. Arteri koronaria kanan melewati antara atrium kanan dan ventrikel kanan yang bercabang menjadi marginal akut. Arteri koronaria kanan distal menimbulkan cabang besar yaitu arteri descending posterior. Pembuluh darah ini menyuplai dinding ventrikel inferior dan posterior, dan sepertiga posterior septum *interventricular*.⁹



Gambar 2.3 Pembuluh Darah Potongan Melintang¹⁰

Dinding arteri memiliki tiga lapisan tunika. Lapisan terdalam adalah tunika intima. Lapisan ini terdiri dari sel epitel selapis gepeng yang biasa disebut *endotel*,

2.1.3 Penyakit Arteri Koronaria

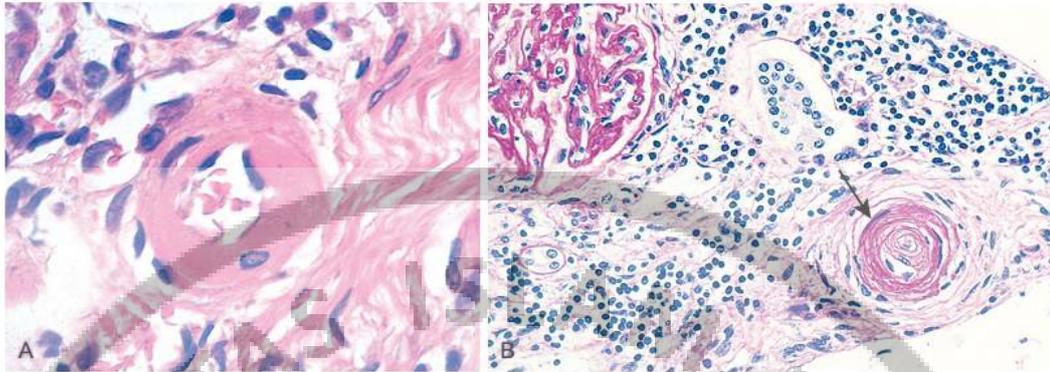
Penyakit arteri koronaria adalah penyakit yang disebabkan oleh plak yang terbentuk di dalam arteri koronaria.¹² Plak terdiri dari lemak, kolesterol, kalsium, dan zat lain yang ditemukan dalam darah, plak mengeras dan mempersempit arteri koronaria sehingga aliran darah ke otot jantung akan menurun.¹³

Penyakit arteri koronaria merupakan penyakit yang menempati urutan pertama dari penyakit kardiovaskular lainnya di Indonesia. Menurut survei *Sample Registraion System*, sebanyak 12,9% kematian diakibatkan oleh penyakit arteri koronaria. Prevalensi penyakit arteri koronaria yang dilakukan Riskeudas 2013 sebesar 0,5% diagnosis dokter. Data ini menunjukkan penyakit arteri koronaria berada pada posisi ketujuh tertinggi Penyakit Tidak Menular (PTM) di Indonesia.¹²

Atherosclerosis adalah etiologi utama penyebab penyakit arteri koronaria. Perkembangan *atherosclerosis* terkait dengan interaksi antara faktor lingkungan dan genetik. Meskipun gejala penyakit biasanya muncul setelah dekade kelima pada laki-laki, dan dekade keenam pada perempuan, proses ini dimulai sejak awal kehidupan bahkan selama perkembangan janin.¹⁴

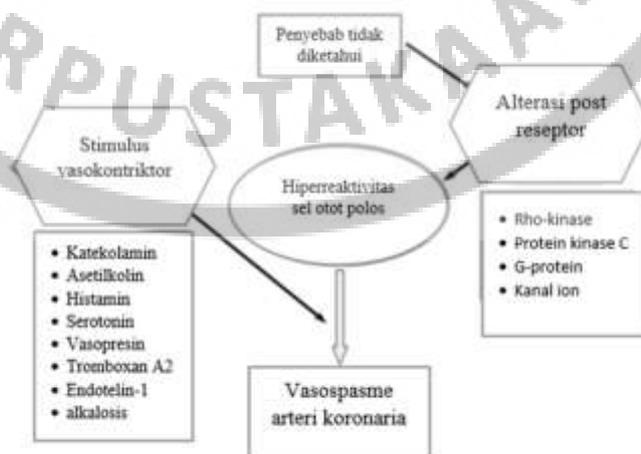
Proses ini dimulai sejak dengan masuknya *low density lipoproterin* (LDL) ke area sub *endotel*, kemudian dimodifikasi dan dioksidasi oleh berbagai agen. Partikel LDL teroksidasi adalah molekul kemotaktik kuat yang dapat menginduksi ekspresi sel vaskular terhadap molekul adhesi, di permukaan dinding *endotel*, hal ini menyebabkan monosit masuk ke area sub *endotel* lalu berdiferensiasi menjadi makrofag. Kemudian, terjadi fagositosis LDL oleh makrofag dan terbentuknya sel *foam*. Sel *foam* ini memiliki fungsi proinflamasi termasuk pelepasan *sitokin* seperti *interleukin* dan *tumor necrosis factor*. Hasil akhir dari proses ini adalah

pembentukan lesi *atherosclerotic* khas yaitu *fatty streak* (lapisan lemak) dan terdapat sel *foam* di area sub *endotel*.¹⁴



Gambar 2.5 Atherosclerosis Pada Pembuluh Darah¹⁵

Penyempitan arteri koronaria tidak hanya disebabkan oleh *atherosclerosis*. *Vasospasm* juga dapat menyebabkan penyempitan arteri koronaria. Istilah *vasospasm* adalah suatu keadaan saat pembuluh darah menyempit dan berdampak pada suplai nutrisi dan oksigen yang menurun sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada sel target. *Vasospasm* dapat terjadi di seluruh pembuluh darah termasuk arteri koronaria. Ada dua mekanisme dalam pembentukan *vasospasm* arteri koronaria, yaitu disfungsi endotel, dan hiperreaktivitas sel otot polos pembuluh darah.¹⁹



Gambar 2.6 Mekanisme Vasospasme Arteri Koronaria¹⁶

Mekanisme pertama adalah disfungsi endotel. Endotel memiliki peran penting dalam regulasi vasodilatasi pembuluh darah, terutama melalui pelepasan vasodilator seperti *nitrit oxide*. Kerusakan endotel dapat menyebabkan penurunan *nitrit oxide* sehingga regulasi vasodilatasi pembuluh darah terganggu. Hal ini dapat mendukung terjadinya *vasospasm* arteri koronaria.¹⁶ Nikotin dalam asap rokok dapat menyebabkan *vasospasm* dengan cara menurunkan kadar *nitrit oxide* di dinding pembuluh darah sehingga kemampuan vasodilatasi pembuluh darah tersebut menurun. *Butadiene*, *cadmium*, *carbon disulfide*, dan *benzene* dalam asap rokok dapat menyebabkan terjadinya inflamasi dan berperan dalam disfungsi endotel yang berakibat penurunan kemampuan vasodilatasi pembuluh darah.^{5,2}

Mekanisme kedua adalah hiperreaktivitas otot polos pembuluh darah. Rangsangan vasoaktif seperti asetilkolin, serotonin, dan histamin dapat menyebabkan vasodilatasi dengan meningkatkan pelepasan *nitrit oxide*, tetapi rangsangan vasoaktif ini dapat menyebabkan vasokonstriksi apabila terjadi hiperreaktivitas pada sel otot polos pembuluh darah. Hal ini dapat mendukung *vasospasm* arteri koronaria. *Butadiene*, *cadmium*, *carbon disulfide*, dan *benzene* dalam asap rokok dapat merangsang pelepasan *vasoconstrictor* seperti *catecholamines*, *acetylcholine*, *histamine*, *serotonine*, *vasopressin*, *thromboxane A2*, *endothelin-1*, dan *thrombin*. *Vasoconstrictor* ini dapat menyebabkan hiperreaktivitas otot polos sel pembuluh darah, sehingga menyebabkan terjadinya *vasospasm* arteri koronaria.¹⁶

2.2 Kerangka Pemikiran

Rokok adalah faktor resiko utama penyakit kardiovaskular. Rokok dapat mengakibatkan terjadinya beberapa jalur patologis yang mengarah pada *atherosclerosis*. Jalur pertama adalah disfungsi vaskular dan endotel. Merokok dapat merusak dinding pembuluh darah, gangguan produksi prostasiklin, dan meningkatkan interaksi dengan platelet. Hal ini dapat menurunkan elastisitas pembuluh darah sehingga terjadi pengerasan dan trauma. Jalur berikutnya adalah inflamasi. Studi telah menunjukkan bahwa terjadi peningkatan 20-25% jumlah leukosit darah perifer yang diakibatkan oleh rokok. Selain itu, rokok juga meningkatkan interleukin-6, protein reaktif C, dan faktor nekrosis sebagai tanda inflamasi. Peningkatan berbagai sitokin proinflamasi yang menyebabkan terjadi interaksi sel endotel dan leukosit, lalu terjadi rekrutmen leukosit yang menjadi awal pembentukan *atherosclerosis*. Rokok juga dikenal sebagai *prothrombotic* dengan melalui beberapa mekanisme patogen seperti perubahan faktor *thrombotic*, faktor *fibrinolitik*, dan jalur yang dimediasi oleh platelet. Jalur ini dikaitkan dengan peningkatan pembentukan *thrombin* yang dapat mengurangi diameter arteri sehingga terjadinya penurunan suplai oksigen dan nutrisi ke organ target. Proses di atas diakibatkan oleh kandungan rokok seperti *nicotin*, *carbon monoxide*, dan *aclorein*.

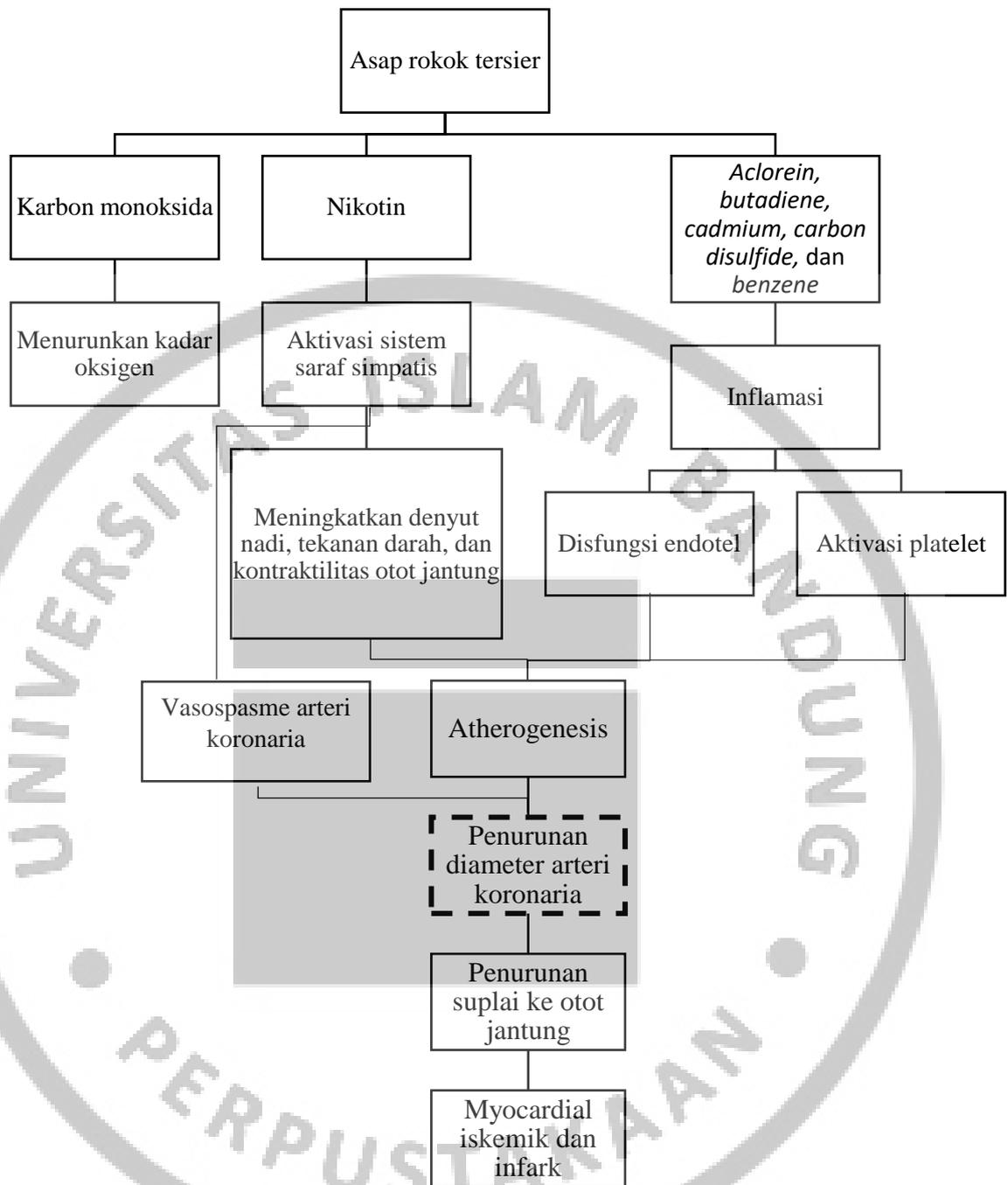
Nicotine dapat melepaskan *katekolamin* baik secara lokal dari *neuron* maupun secara sistemik dari kelenjar *adrenal*. *Infus nicotine* dapat meningkatkan denyut nadi dan tekanan darah meskipun kadar *nicotine* dalam darah rendah. *Nicotine* memiliki efek merangsang sistem saraf simpatik sehingga detak jantung

meningkat. Selain itu, *nicotine* juga berpengaruh pada *disfungsi endotel*, kelainan *lipid*, dan *resistensi insulin*.

CO mengurangi jumlah *hemoglobin* yang tersedia untuk membawa oksigen dan menghambat pelepasan oksigen oleh *hemoglobin*. Paparan CO pada orang yang memiliki penyakit *koronaria obstruktif* akan menyebabkan disfungsi

Acrolein aldehyda dapat memodifikasi HDL. *Acrolein* memodifikasi *tioeredoksin 1* dan *2* dalam sel endotel yang menyebabkan disfungsi dan kematian sel endotel serta terjadi pembentukan *atherosclerosis*. Selain itu ada beberapa kandungan asap rokok yang menyebabkan gangguan fungsi endotel dan inflamasi sebagai tahap awal pembentukan *atherosclerosis* seperti *butadiene*, *cadmium*, *carbon disulfide*, dan *benzene*.

Kandungan rokok yang disebutkan di atas dapat mengendap di lingkungan dan terhirup oleh orang lain yang tidak merokok. Kandungan yang terhirup ini masih memiliki kemungkinan untuk terjadi mekanisme patologis yang mengarah pada pembentukan *atherosclerosis*, dan *vasospasme*. Berikut adalah diagram yang telah dijelaskan di atas.



Gambar 2.7 Kerangka Pemikiran



Diteliti



Tidak diteliti