

**JUDUL**

**EFEK GREEN TEA ( *CAMELLIA SINENSIS* ) TERHADAP KADAR  
TROMBOKSAN B2 URIN PADA PEROKOK**

**TESIS**

**TRIA FIRZA KUMALA**

**0706170816**

**KEKHUSUSAN FISILOGI**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM PASCA SARJANA**

**JAKARTA**

**JUNI 2010**

## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh

Nama : Tria Firza Kumala  
NPM : 0706170816  
Program Studi : Ilmu Biomedik Kekhususan Fisiologi  
Judul Tesis : Efek *green tea* ( *Camellia Sinensis* ) terhadap kadar tromboksan B2  
urin pada perokok

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

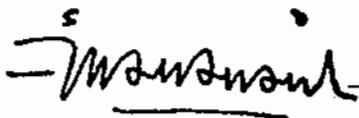
### DEWAN PENGUJI

Pembimbing 1	: dr. Tomi Hardjatno, MS	(  )
Pembimbing 2	: Prof. Dr.dr. Fransiscus D.S, SpFK. PhD	(  )
Penguji 1	: Prof. Dr.dr. Sri Bekti Subakir, MS	(  )
Penguji 2	: Prof. Dr. Rahayuningsih Darma, PhD	(  )
Penguji 3	: dr. Ninik Mudjihartini, MS	(  )

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : Juli 2010

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik



Dr.rer.physiol.dr.Septelia Inawati Wanadi

## SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Tria Firza Kumala

NPM : 0706170816

Tanda tangan :



Jakarta, Juli 2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Tria Firza Kumala  
NPM : 0706170816  
Program Studi : Magister Ilmu Biomedik  
Departemen : Fisiologi  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif ( *Non-exclusive Royalty-Free Right* ) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**Efek *green tea* ( *camellia sinensis* ) terhadap kadar tromboksan B2 urin pada perokok.**

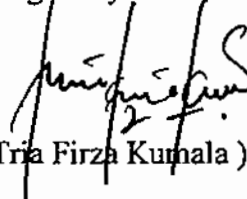
Dengan hak bebas royalti noneklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmediakan, mengelola dalam bentuk *database*, merawat dan memublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Dibuat di Jakarta

Pada tanggal : Januari 2010

Yang menyatakan

  
( Tria Firza Kumala )

## KATA PENGANTAR

Syukur dan Alhamdulillah saya panjatkan kehadiran Allah SWT berkat rahmat dan karuniaNya, sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini, yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar magister ilmu biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, kekhususan Fisiologi, Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Pada penelitian ini dilakukan percobaan kepada orang dengan jenis kelamin laki-laki yang merokok, diberikan green tea. Dalam hal ini untuk mengetahui efek green tea (*camellia sinensis*) terhadap kadar tromboksan B2 urin. Pengukuran kadar tromboksan B2 (TxB2) di urin ini dilakukan dengan metoda pemeriksaan ELISA, dengan melihat adanya perubahan kadar TxB2 di urin pada perokok yang telah diberikan green tea maupun placebo (essence green tea) sebagai control. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pendukung untuk dapat mengurangi angka kejadian penderita penyakit jantung koroner ataupun gangguan pada pembuluh darah yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan fungsi platelet melalui aktivasinya, dengan cara pencegahan melalui konsumsi green tea sebagai pengobatan herbal.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terimakasih saya kepada Pengurus yayasan akademi keperawatan antariksa Jakarta yaitu Bapak Drs.H. Daryo.,SKM., M.Kes., Bapak DR. Wahyudin., MM. MPd.MSi., Bapak Timmore Mujiburrahman, SE., atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk belajar di Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Ucapan terimakasih yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada para pembimbing saya yaitu :

1. Dr. Tomi Hardjatno, MS. Sebagai pembimbing I, atas bimbingan, bantuan ,kesabaran dan nasihatnya selama pembuatan proposal, pelaksanaan, sampai penulisan hasil penelitian.
2. Prof. Dr.dr. Franciscus D. Sujatna., SpFK. PhD . Sebagai pembimbing II, atas bimbingan, bantuan, dan nasihatnya selama pembuatan proposal, pelaksanaan, sampai penulisan hasil penelitian.

3. Dr. dr. Ermita Ilyas. MS. Selaku kepala bagian Fisiologi FKUI, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat belajar di bagian Fisiologi FKUI dan atas bimbingan dan bantuannya yang diberikan kepada saya sewaktu kuliah sampai sekarang.
4. Dr. Nurhadi Ibrahim. PhD. Selaku ketua kekhususan Fisiologi atas bimbingan, support dan nasihatnya yang sangat memperlancar penyelesaian tugas akhir saya.

Terima kasih saya sampaikan kepada Ketua Makmal Immuendrokrinologi Terpadu FKUI, Prof.dr.Endy M.Moegni, SpOG(K) atas izin yang diberikan kepada saya untuk menggunakan ruangan dan fasilitas di makmal selama pelaksanaan penelitian.

Kepada ibu Neneng, Ibu Yuyun dan mbak ai, terimakasih atas bantuannya selama pelaksanaan pemeriksaan sampel urin pada penelitian saya.

Terima kasih saya ucapkan kepada Ibu Kuni Purwani. SKp, atas kerjasama, dukungan, bantuan dan nasihatnya pada saat berdiskusi ketika belajar di FKUI.

Terima kasih kepada sahabat-sahabat saya, Ns. Rts. Ratih Puspita.SKep , Dra. Wanina, Lilis Kastiri, Ns. Zakiyah. SKep, atas dukungan dan pengertiannya selama saya melaksanakan penelitian ini.

Terima kasih kepada seluruh mahasiswa akademi keperawatan antariksa Jakarta, atas kesediaannya sebagai responden didalam penelitian ini.

Tidak lupa saya ucapkan terimakasih yang sedalam-dalamnya kepada orang tua saya bapak Suwardi dan mama Hj. Ira Faizah atas doa dan dukungannya baik moril maupun materi yang tak terhingga. Terima kasih juga saya ucapkan kepada mertua bapak Tarso dan imih Engkan, atas doa dan dukungannya yang tak terhingga. Juga saya ucapkan terimakasih kepada suami tercinta Ns. Diwa Agus Sudrajat. SKep. M.Kep, anakku tercinta Andhini Rafidah Rizqita Sudrajat karena selalu mendampingi dengan penuh pengertian, member semangat, doa dan dukungan baik materi maupun moril selama saya menjalani pendidikan magister ini.

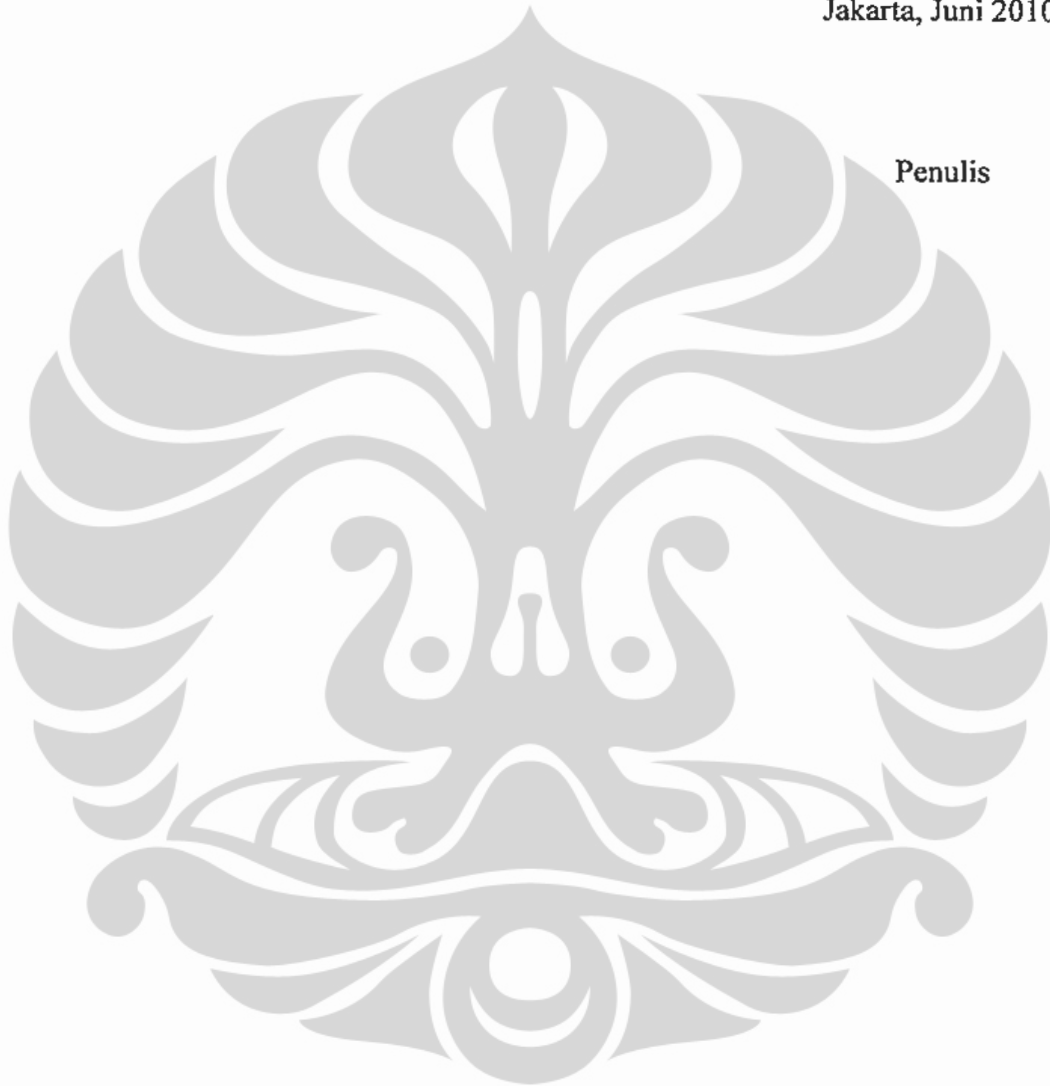
Kepada semua pihak yang telah membantu saya dalam penyusunan tugas akhir ini, yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, terima kasih saya ucapkan semoga segala bentuk bantuannya kepada saya akan di berikan balasan dari Allah SWT.

Selama pelaksanaan dan penulisan penelitian ini masih banyak kekurangan yang jauh dari sempurna. Namun saya berharap agar kiranya tulisan ini dapat bermanfaat bagi perkembangan

ilmu pengetahuan. Oleh karena itu saya mengharapkan adanya saran maupun kritik agar dapat menyempurnakan hasil akhir tugas ini.

Jakarta, Juni 2010

Penulis



## Abstract

Name : Tria Firza Kumala

Faculty : Biomedic

Thesis title : The effect of green tea (*camellia sinensis*) to the level of tromboxan B2 in the urine of smokers

**Introduction:** Green tea which is commonly consumed by the people has been thought to have the activity to inhibit the thrombocyte receptors particularly TxA2 receptor. The green tea contains 30% of flavonoid which may prevent people from cardiovascular diseases such as MCI or stroke. This can be valuable for smokers with increased TxA2, due to nicotine-induced catecholamine release in the blood.

**Aim:** To examine the effect of green tea extract on thromboxane B2 production in the urine of smokers.

**Method:** Twenty four men of 20 – 32 years old who had smoking habit for the last 2 years with average of 12-24 cigarettes every day were divided into two groups; one group was given 20 gram of green tea three times daily for 7 days while another group was given placebo containing green tea essence oil only. The respondents were checked for their levels of TxB2 in the urine which were collected for 24 hours using ELISA technique before and after the treatment.

**Results:** The green tea treated group receiving the tea extract 3 times daily for 7 days shows a decrease of TxB2 in the urine as compared to the placebo group ( $p= 0.028$ ).

**Conclusion:** Green tea (*camellia sinensis*) decreases the level of urinary TxB2.

**Key words:** *Camellia sinensis*, TxA2, flavonoid, TxB2, nicotine, and epinephrine.



## ABSTRAK

Nama : Tria Firza Kumala  
Program Studi : Ilmu Biomedik  
Judul Tesis : Efek *green tea* (*camellia sinensis*) terhadap kadar tromboksan B2 urin pada perokok.

**Latar Belakang :** *Green tea* (*Camellia sinensis*) merupakan suatu jenis minuman teh yang banyak dikonsumsi orang dalam kesehariannya. *Green tea* memiliki khasiat dalam menghambat kerja dari reseptor-reseptor trombosit khususnya reseptor TxA2 untuk proses agregasi. Didalam kandungan *green tea* terdapat komposisi *flavonoid* sebanyak 30% yang ternyata memiliki khasiat. Sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi, yaitu penyakit pada system kardiovaskular, misalnya MCI, pengentalan pembuluh darah, dan stroke. Peningkatan aktifitas trombosit ini juga dipengaruhi oleh beberapa faktor kebiasaan seseorang, terutama merokok, dapat menyebabkan komplikasi seperti tersebut diatas. Rokok mengandung nikotin yang dapat meningkatkan katekolamin didalam darah sehingga dapat meningkatkan lipolisis dan peningkatan sintesis asam arakidonat sampai ke pembentukan TxA2 dan sebagai hasil metabolitnya berupa TxB2.

**Tujuan :** Mengetahui peran pemberian ekstrak *green tea* (*camellia sinensis*) terhadap kadar TxB2 urin pada perokok.

**Metoda Penelitian :** Duapuluh empat orang laki-laki yang memiliki kebiasaan merokok selama 2 tahun terakhir dengan jumlah konsumsi rokok antara 12 – 24 batang tiap harinya . Total jumlah sampel di bagi 2 kelompok, yaitu kelompok I diberikan perlakuan konsumsi *green tea* sebanyak 3 x 20 gr tiap harinya selama 7 hari, dan kelompok II diberikan *plasebo* 3 x 2 gr tiap harinya selama 7 hari. Sebelum dan sesudah pemberian *green tea* dan *plasebo* sampel di periksa kadar TxB2 dalam urin yang sudah ditampung 24 jam sebelumnya, pemeriksaan kadar TxB2 ini menggunakan tehnik ELISA.

**Hasil :** *Green tea* (*camellia sinensis*) yang di berikan kepada sampel dengan dosis 3 x 20 gr tiap harinya selama 7 hari pada perokok secara signifikan mampu menurunkan kadar TxB2 urin ( $p = 0,028$ ).

**Kesimpulan :** *Green tea* (*camellia sinensis*) menurunkan kadar TxB2 urin pada perokok.

**Kata kunci :** *Camellia sinensis*, Tromboksan A2 (TxA2) , Flavonoid, TxB2, nikotin, dan epinefrin.

## DAFTAR ISI

Lembar Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	iii
Surat Pernyataan Orisinalitas .....	iv
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi .....	v
Kata Pengantar .....	vi
Abstract .....	ix
Abstrak .....	x
Daftar Isi.....	xi
Daftar Gambar .....	xiv
Daftar Tabel .....	xv
Daftar Singkatan .....	xvi
Bab I Pendahuluan .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Hipotesa .....	3
E. Manfaat Penelitian .....	3
F. Kerangka Konsep .....	4
Bab II Tinjauan Pustaka .....	5
A. <i>Green Tea ( Camellia Sinensis )</i> .....	5
1. Flavonoid .....	5
B. Nikotin .....	7
1. Komposisi Kimiawi Nikotin .....	7
2. Absorpsi Nikotin .....	7
3. Metabolisme Nikotin .....	8

4. Efek Nikotin Pada Sistem Saraf Dan Kardiovaskular .....	10
5. Efek Peningkatan Katekolamin Terhadap Lipolisis .....	12
C. Mekanisme Sintesis Tromboksan .....	13
D. Mekanisme Aktivasi Trombosit Dan Efek Epinefrin Terhadap Aktivasi Trombosit .....	15
E. Kerangka Teoritis .....	22
<b>Bab III Metodologi Penelitian .....</b>	<b>23</b>
A. Desain Penelitian .....	23
B. Populasi Dan Sampel .....	23
1. Populasi .....	23
2. Sampel .....	24
C. Tempat Dan Waktu Penelitian .....	25
D. Etika Penelitian .....	26
E. Proses Pembuatan <i>Green Tea</i> .....	27
F. Pemeriksaan Kadar Tromboksan B2 .....	29
G. Parameter Penelitian .....	32
H. Pengumpulan Data Dan Analisis Statistik .....	32
I. Definisi Operasional .....	32
J. Alur Penelitian .....	34
<b>Bab IV Hasil Penelitian .....</b>	<b>35</b>
A. Karakteristik Responden .....	35
B. Kadar TxB2 .....	36
C. Perubahan Kadar TxB2 .....	37
D. Pengujian Asumsi Normalitas Data .....	38
E. Hasil Uji Mann Whitney U .....	39
<b>Bab V Pembahasan .....</b>	<b>40</b>
<b>Bab VI Kesimpulan Dan Saran .....</b>	<b>44</b>
A. Kesimpulan .....	44

B. Saran .....	44
Daftar Pustaka .....	46
Riwayat Hidup .....	49
Draft Artikel .....	51
Lampiran-Lampiran .....	58



## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian
- Gambar 2. Subclass dan struktur kimia flavonoids
- Gambar 3. Distribusi nikotin dari asap rokok
- Gambar 4. Metabolisme nikotin di hati
- Gambar 5. Tempat sinaps dari dua neurons (nikotin dan Ach) yang berikatan pada reseptor Ach.
- Gambar 6. Pengontrolan lipolisis di jaringan adipose
- Gambar 7. Konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan lewat lintasan siklooksigenase.
- Gambar 8. Metabolisme asam arakhidonat melalui COX-1 dan COX-2.
- Gambar 9. Sintesis prostacyclin dan thromboxane.
- Gambar 10. Ultrastruktur Trombosit
- Gambar 11. KontakPhase-Adhesi:Kontak antara GPIb-V-IX dengan vWF . GPIb-V-IX = Reseptor-vWF
- Gambar 12. Ikatan Stabil trombosit dengan endothelium.
- Gambar 13. Fase aktif trombosit pada adesi
- Gambar 14. Proses agregasi trombosit
- Gambar 15. Mekanisme Pemindahan Signal Pada Thrombosit Aktif.
- Gambar 16. Kerangka Konsep penelitian
- Gambar 17. Skema Alur Penelitian

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi Usia Responden

Tabel 2. Distribusi Responden Berdasarkan Jumlah Rokok yang Dihisap  
(Batang/Hari)

Tabel 3. Distribusi Kadar Tromboksan B2 pada Kelompok Intervensi

Tabel 4. Distribusi Kadar Tromboksan B2 pada Kelompok Kontrol

Tabel 5. Distribusi Perubahan Kadar Tromboksan B2 pada Kelompok Intervensi

Tabel 6. Distribusi Perubahan Kadar Tromboksan B2 pada Kelompok Kontrol



## DAFTAR SINGKATAN

Ach	Acetilcholin
ADP	Adenodiphosphate
ATP	Adenotriphosphate
AOX	Aldehyde oxide
Ca	Calcium
cAMP	Cyclic Adenomonophosphate
CO	Carbonmonoksida
COX-1	Siklooksigenase-1
COX-2	Siklooksigenase-2
CYP2A6	Cytochrome
EIA	Elisa Imuno Assay
FMO3	Flavin monooxygenase 3
GPIa	Glycoprotein Ia
3HC	3'-Hydroxycotinine
3HC-Gluc	3'-Hydroxycotinine-glucoronide
MCI	Miocardium Infarct
NNO	Nicotine N'-oxide
PAR	Protease Activated Receptor
PGG2	Prostaglandin G2
PGH2	ProstaglandinH2
PGI2	Prostaglandin I2
SD	Standard Deviasi
(S) Nikotin	Stereisomer nikotin
SSP	Sistem Saraf Pusat
TBC	Tuberculosis
TxA2	Tromboksan A2
TxB2	Tromboksan B2
UGT	Uridine Diphosphate-glucoronide
vWF	von Willebrand Factor

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Sebagian besar masyarakat di Indonesia memiliki kebiasaan merokok yang cenderung meningkat. Berdasarkan data Susenas (Survei Sosial Ekonomi Nasional) penduduk Indonesia usia dewasa yang mempunyai kebiasaan merokok sebanyak 31,6%, sehingga Indonesia merupakan konsumen rokok tertinggi kelima di dunia dengan jumlah rokok yang dikonsumsi pada tahun 2002 sebanyak 182 milyar batang rokok setiap tahunnya setelah Republik Rakyat China (1.697.291 milyar), Amerika Serikat (463,504 milyar), dan Jepang (299.085 milyar). Menurut Menteri Kesehatan, diantara penduduk laki-laki dewasa, persentase yang mempunyai kebiasaan merokok jumlahnya melebihi 60%. Walaupun peningkatan prevalensi merokok ini merupakan fenomena umum di negara berkembang, namun prevalensi merokok di kalangan laki-laki dewasa di Indonesia termasuk yang sangat tinggi. Konsumsi tembakau di Indonesia telah meningkat 57% antara tahun 1990 sampai dengan tahun 2000, lebih cepat daripada negara-negara lain di dunia dalam kurun waktu tersebut. Dalam tahun 1990, 145,7 milyar batang tembakau dikonsumsi di Indonesia dan dalam tahun 2000, angka tersebut naik menjadi 228,6 milyar batang. Dilihat dari angka kejadian kebiasaan merokok ini dapat menimbulkan masalah kesehatan antara lain meningkatnya kejadian infark miokardium. Angka kematian akibat penyumbatan pembuluh darah di jantung yang cenderung meningkat dari waktu ke waktu, kemungkinan disebabkan oleh kelainan pada jumlah dan fungsi trombosit. Peningkatan jumlah dan aktifitas trombosit dapat menimbulkan penyumbatan pembuluh darah.

Hiperagregasi trombosit dapat menyebabkan keadaan patologis dari berbagai sistem tubuh manusia, antara lain sistem kardiovaskular. Prognosis kejadian hiperagregasi trombosit ini sangat buruk, sehingga tanpa diberi tindakan penanggulangan yang tepat akan menyebabkan kematian.



Data dari Australian Bureau statistik tahun 2003 menunjukkan bahwa infark miokardium pada pria mencapai 51,5% dan pada wanita mencapai 48,2%. Pada tahun 2004 jumlah angka kematian meningkat, pada pria mencapai 51,6 % dan pada wanita mencapai 48,4%<sup>11</sup>. Pada penderita penyakit jantung dan pembuluh darah didapatkan data dari jumlah total populasi 11.465 jiwa pada tahun 2006 mencapai 25%. Hal ini mungkin dapat menggambarkan adanya penyumbatan pembuluh darah karena kelainan pada jumlah dan fungsi trombosit. Peningkatan jumlah dan aktifitas trombosit ini disebabkan adanya peningkatan proses *signalling* pada aktifitas trombosit di pembuluh darah antara lain *signalling* pada reseptor tromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Reseptor ini bekerja untuk meningkatkan ikatan agregat trombosit pada endothelium pembuluh darah dan dapat juga sebagai vasokonstriktor, sehingga dapat menyebabkan kondisi hiperagregasi trombosit. Dalam keadaan normal aktifitas trombosit melalui empat tahap, yaitu adesi, pengaktifan, sekresi dan aggregate trombosit<sup>1,2,3</sup>. Hiperagregasi trombosit terjadi pada tahap kedua, dimana terjadi fase pengaktifan reseptor-reseptor trombosit berikatan dengan ligand di endothelial sehingga menimbulkan agregasi yang kuat..

Kandungan dalam rokok antara lain nikotin, yang memiliki efek menstimulasi pelepasan katekolamin. Dengan adanya peningkatan pelepasan katekolamin menimbulkan peningkatan ekskresi metabolit Tx A<sub>2</sub>, sehingga meningkatkan aktivasi agregasi trombosit. Peningkatan aktivasi agregasi trombosit terjadi melalui mekanisme agregasi adesi trombosit melalui aktivasinya dengan reseptor G protein.

Pada jaman sekarang masyarakat cenderung menggunakan obat tradisional atau herbal. Salah satu jenis herbal adalah minuman *green tea* yang komposisi flavonoid, mencapai 30%<sup>2</sup>. Sumber flavonoid ini ditemukan juga dalam buah-buahan dan sayur-sayuran. Flavonoid memiliki banyak *subclass*, yaitu *flavonols*, *flavones*, *flavanones*, *isoflavones*, *catechins*, *anthocyanidins* dan *chalcones*. *Subclass* Flavonoid dapat mencapai 4000-an jenis<sup>4</sup>. *Green tea* dengan kandungan flavonoid dapat mencegah aktivasi trombosit dalam proses agregasi yang berlebihan pada reseptor TxA<sub>2</sub> yang berperan dalam ikatan trombosit dengan endothelium pembuluh darah pada saat injury atau perdarahan.<sup>2,5</sup>

Dengan demikian, pemberian *green tea* kemungkinan upaya pencegahan timbulnya penyakit yang akan menyebabkan kematian.

## B. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh *green tea* terhadap kadar tromboksan B2 urin pada perokok ?

## C. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

Mengetahui peran pemberian efek *green tea* terhadap kadar tromboksan B2 urin pada perokok.

Tujuan khusus :

1. Mengetahui kadar tromboksan B2 pada urin perokok sebelum pemberian *green tea*.
2. Mengetahui kadar tromboksan B2 pada urin perokok sesudah pemberian *green tea*.
3. Mengetahui kadar tromboksan B2 pada urin perokok sebelum pemberian plasebo.
4. Mengetahui kadar tromboksan B2 pada urin perokok sesudah pemberian plasebo.
5. Mengetahui pengaruh dari *green tea* terhadap perubahan kadar tromboksan pada urin.

## D. Hipotesa

*Green tea* dapat menurunkan kadar tromboksan B2 urin pada perokok

## E. Manfaat Penelitian

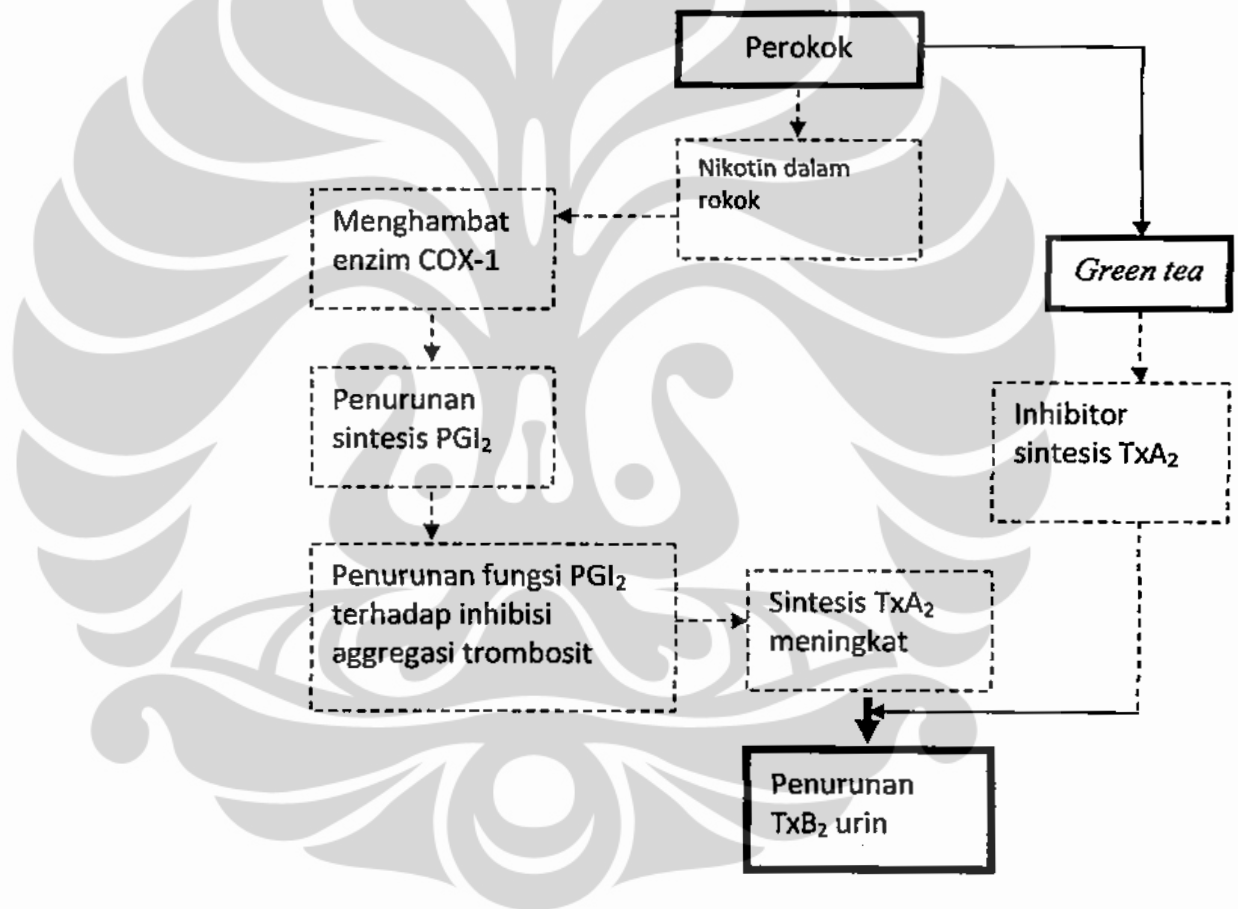
Hasil penelitian ini diharapkan dapat :

1. Memvalidasi tentang manfaat *green tea* dalam pencegahan hiperaktifitas trombosit pada perokok .
2. Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan yang terkait dengan fungsi trombosit dan aktifitasnya dalam pencegahan timbulnya penyakit yang disebabkan oleh karena peningkatan sintesis tromboksan, serta membuka peluang dikembangkannya

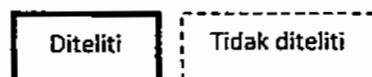
bioteknologi pemanfaatan green tea sebagai salah satu cara untuk mencegah hiperaktivitas trombosit.

3. Berguna bagi masyarakat, dalam meningkatkan status kesehatan, dengan mengkonsumsi *green tea*.
4. Berguna bagi pemerintah, dalam mengatasi masalah kesehatan yang berhubungan dengan kebiasaan merokok di masyarakat.

#### F. Kerangka Konsep



Ket :



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

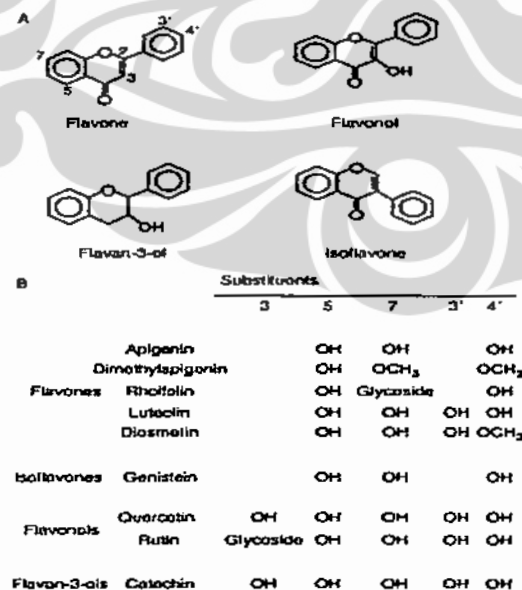
Tinjauan pustaka ini menggambarkan teori-teori yang berhubungan dengan variabel penelitian termasuk efek *green tea (camellia sinensis)* dan kadar tromboksan pada perokok.

#### A. GREEN TEA (*camellia sinensis*)

##### 1. FLAVONOID

Flavonoid merupakan *subclass* dari polyphenolic yang berada banyak pada tumbuhan alami dan dikategorikan menurut struktur kimianya, antara lain *flavonols, flavones, flavanones, isoflavones, flavon-3-ols, anthocyanidins* dan *chalcones*. Struktur kimiawi *flavones* memiliki *sub class* antara lain apigenin; dimethylapigenin; rhoifolin; luteolin; dan diosmetin. *Isoflavones*, memiliki *subclass* genistein, *flavonols* memiliki *subclass* quercetin dan rutin, sedangkan jenis *flavon-3-ols* memiliki *subclass* catechin<sup>4</sup>. Flavonoid juga teridentifikasi terdapat lebih dari 4000 *subclass* flavonoid. Flavonoid terdapat pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Bentuk penyajiannya dapat berupa makanan, antara lain sayur bayam dan bentuk minuman, antara lain teh, kopi, bir dan anggur. Salah satu teh yang dikenal adalah *green tea* yang mengandung flavonoid sebanyak 30%<sup>4,5</sup>. Dilaporkan bahwa flavonoid ini memiliki aktifitas sebagai antiviral, anti-alergik, antitrombosit, anti-inflamatory, antitumor dan antioxidant.

Pada penelitian Guerrero,dkk <sup>6</sup>, didapatkan efek langsung pemberian diet *green tea* pada agregasi trombosit. Hal ini didukung dengan terdapatnya unsur kimiawi pada flavonoid yang memiliki struktur berdasarkan pada 2-phenylbenzoapyrane atau nukleus flavone. Nukleus ini diidentifikasi memiliki suatu system pada 2 cincin benzene ( A dan B), yang masing-masing berhubungan dengan oxygen terdiri dari rantai pyrane (C) <sup>5</sup>. Pada struktur tersebut diduga dapat menghambat jalur sinyal trombosit, yaitu pada ikatan reseptor TxA2. Sifat inhibitor pada flavonoid dapat merusak enzim yang ada pada sinyal seluler seperti cyclo-oxygenases dan lipoxygenase, phosphodiesterase, tyrosine kinase dan phospolipase. Flavones (apigenin dan luteolin) diduga dapat menghambat asam arakidonat dan memicu kolagen pada respon trombosit. Komposisi dari *subclass* flavonoid, teridentifikasi sebagai ligand spesifik dengan reseptor TxA2. Flavonoid diduga dapat berikatan kuat dengan reseptor TxA2, karena flavonoid memiliki ikatan ganda pada C2-C3 dan kelompok keto pada C4.



(Gambar 2. Subclass dan struktur kimia flavonoids)

## B. NIKOTIN

### 1. KOMPOSISI KIMIAWI NIKOTIN

Dalam asap rokok, adalah terdapat 500 gas antara lain nitrogen, carbon monosida (CO), carbon dioxide, ammonia, hydrogen cyanide dan benzene, di samping itu juga terdapat 3500 komposisi lain pada fase partikel, yang terutama adalah alkaloid nikotin.<sup>7,8,9</sup>

Nikotin adalah suatu tertiary amine terdiri dari cincin pyridine dan pyrrolidine, memiliki dua stereoisomers pada nikotin; (S)-nikotin adalah isomer aktif yang berikatan dengan reseptor nikotinik kolinergik.

### 2. ABSORPSI NIKOTIN

Absorpsi nikotin melalui membran sel bergantung pada kadar pH, jika pH asam, maka nikotin akan terionisasi dan tidak mudah melewati membrane, sedangkan pH fisiologik (pH = 7,4), maka 31 % nikotin tidak terionisasi dan dengan mudah melewati membran.

Asap rokok memiliki pH yang asam, sehingga hanya dapat diabsorpsi sedikit dimulut dan diabsorpsi oleh area yang besar di epithelium alveolar. Di dalam paru-paru, nikotin dengan cepat diabsorpsi oleh sistem sirkulasi. Nikotin yang diabsorpsi dengan cepat didistribusikan ke semua organ, dan akan mencapai otak hanya dalam waktu 10-19 detik.



Gambar 3. Distribusi nikotin dari asap rokok.

(Huaiyu Mi, Gary E. Swan, Neal Benowitz, Rachel F. Tyndale, Paul D. Thomas, Li Gong, 2008)

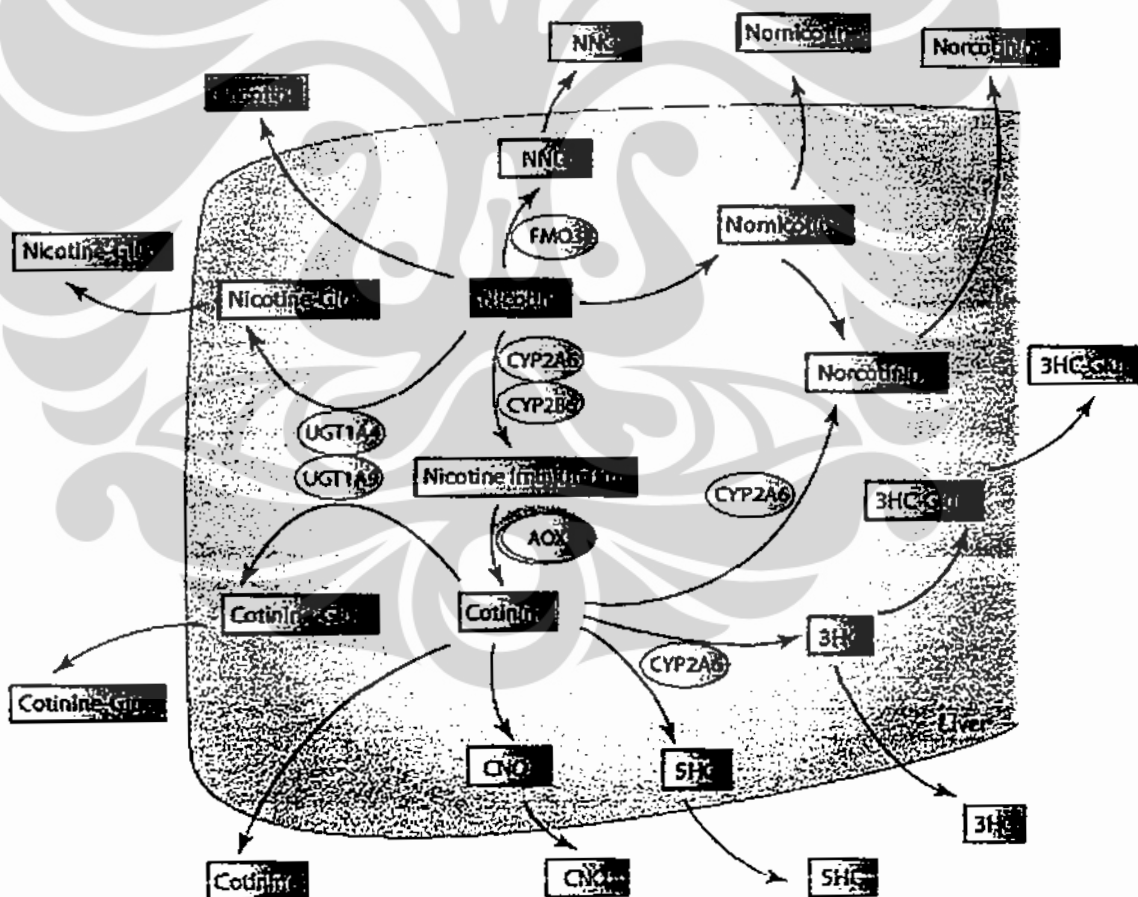
Setiap kali merokok, asap rokok ini tersilasi antara peak (puncak) distribusinya dan melalui tingkatan nikotin didalam plasma dan setelah mengkonsumsi rokok 2 jam nikotin akan terakumulasi pada 6 – 8 jam kemudian, mencapai tingkatan dalam plasma 20 -40 ng/ml, serta mengalami penurunan pada malam harinya.

Nikotin yang berasal dari asap tembakau diserap melalui mukosa oral dan/atau mukosa nasal . Konsentrasi Nikotin Plasma naik lebih cepat pada perokok, mencapai tingkatan plateau sekitar 30 menit, dan kemudian terjadi penurunan yang perlahan ini kira-kira terjadi lebih dari dua jam.

### 3. METABOLISME NIKOTIN

Nikotin secara intensif dimetabolisir di dalam hati meskipun sebagian kecil dimetabolisir dalam paru-paru dan otak. Sekitar 70 – 80 % nikotin diubah menjadi kotinin melalui C-oxidasi dan 4% diubah menjadi nikotin N-oksidasi. Terdapat perbedaan kecepatan perubahan nikotin ke kotinin pada perokok dan bukan perokok, dimana perubahan nikotin ke kotinin lebih lambat dari yang bukan perokok.

Enzym cytochrome P450 terdiri dai flavin mono-oxygenase (FMO3), CYP2A6 dan CYP2B6. FMO3 berperan dalam metabolisme nikotin sedangkan CYP2A6 dan CYP2B6 merupakan enzim yang terlibat dalam konversi nikotin menjadi kotinin, melalui suatu metabolisme nikotin ion D1 (5')-iminium. Kotinin dimetabolisme menjadi trans-3'-hydroxycotinine, metabolit nikotin yang utama ditemukan di urine. CYP2A6 juga merupakan enzim yang bertanggungjawab terhadap oksidasi cotinine. Masa hidup nikotin 6 jam, sedangkan kotinin memiliki masa hidupnya yang lebih lama yaitu 14 – 20 jam. Kotinin digunakan sebagai marker dari asupan nikotin. Nikotin, kotinin dan trans-3'-hydroxycotinine dimetabolisme dari glucuronidation. Untuk menilai tingkat nikotin digunakan *nicotine clearance*.



Gambar 4. Metabolisme nikotin di hati.

(H. Z. Ring, X.J. Lou, C.F. Thorn and N. L. Benowitz, 2007)



Pada gambar 4 menunjukkan jalur metabolisme nikotin di hati. Nikotin yang berlebihan dimetabolisir di hati. Sekitar 70-80% nikotin dikonversi menjadi kotinin. Transformasinya terdapat dalam dua tahap. Tahap pertama, diperantarai oleh sistem cytochrome P450 ( CYP2A6 dan CYP2B6) untuk memproduksi ion iminium nikotin. Tahap kedua, ion iminium nikotin dikatalisis oleh aldehyde oxidase (AOX).

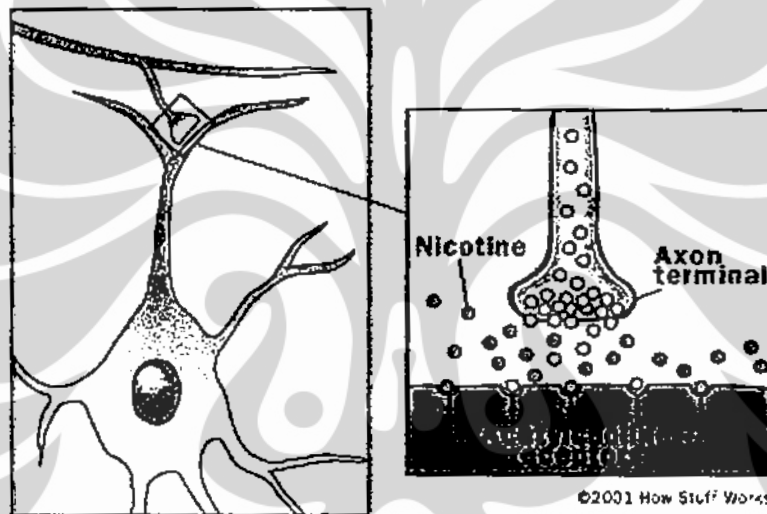
Nikotin akan diubah menjadi *Nicotine N'-oxide* (NNO) oleh FMO3. Sekitar 3-5% nikotin dikatalisis oleh enzim uridine diphosphate-glucuronide (UGT) memproduksi (S)-nicotine-N-  $\beta$ -glucuronide (Nicotine-Gluc), dan diekskresikan di urine. Konversi nikotin menjadi *nornicotine* diperantarai oleh cytochrome P450 system. Kotinin diubah menjadi 3'-Hydroxycotinine (3HC) oleh CYP2A6 dan metabolitnya terdeteksi pada urin perokok. <sup>8</sup>

#### 4. EFEK NIKOTIN PADA SISTEM SARAF DAN CARDIOVASKULAR

Sistem pengendali utama pada tubuh adalah sistem saraf, yang terdiri dari susunan system saraf pusat yang dibentuk oleh otak , medula spinalis, serta sistem saraf perifer, yang dibentuk oleh serat-serat aferen dan eferen yang menyalurkan sinyal untuk menghubungkan sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Divisi eferen sistem saraf perifer merupakan jalur komunikasi antara susunan sistem saraf pusat dalam mengontrol aktivitas otot dan kelenjar. Otot polos dan otot jantung sebagian besar dipersarafi oleh sistem saraf otonom, yang merupakan cabang involunter divisi eferen perifer. Sistem saraf otonom terdiri dari dua divisi yaitu sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis.

Nikotin dapat menyebabkan peningkatan pelepasan katekolamin. Dengan adanya peningkatan kadar nikotin pada perokok, maka reseptor nikotinic akan ditemukan berikatan dengan nikotin di ganglion nikotinic. Hasil ikatan nikotin dengan reseptor nikotinic menyebabkan peningkatan pengeluaran asetilkolin di serat preganglion simpatis. Serat preganglion simpatis yang mengeluarkan neurotransmitter asetilkolin (Ach) melalui serat kolinergik ke medulla adrenal

(yang merupakan ganglion simpatis) dimana pada ganglion ini terdapat reseptor nikotik, tempat berikatannya Ach yang dikeluarkan, kemudian Ach yang berikatan dengan reseptornya akan mengaktifkan medulla adrenal untuk mensekresikan katekolamin dan kemudian akan masuk langsung kedalam aliran darah. ( Gambar 5). Dengan adanya kadar nikotin yang tinggi maka nikotin ini akan menempati reseptor nikotik dan meningkatkan aktivasi sekresi katekolamin dari medulla adrenal lebih banyak lagi, sehingga terjadi peningkatan sekresi katekolamin yang berada dalam aliran darah.<sup>8</sup>

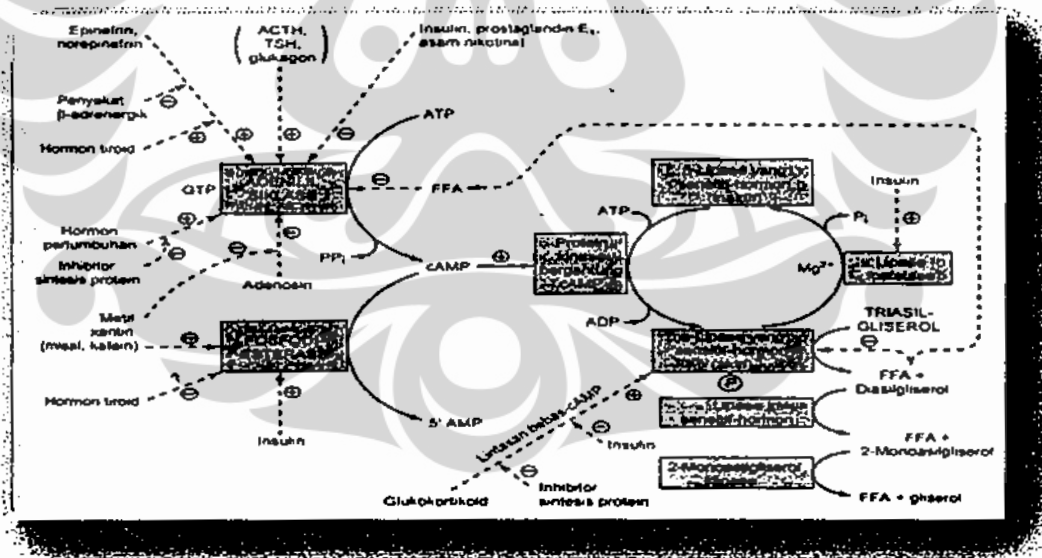


Gambar 5. Tempat sinaps dari dua neurons (nikotin dan Ach) yang berikatan pada reseptor Ach. (H. Z. Ring, X.J. Lou, C.F. Thorn and N. L. Benowitz, 2007)

Efek nikotin pada system kardiovaskuler diperantarai oleh stimulasi saraf simpatis yang berhubungan dengan peningkatan level katekolamin. Nikotin menyebabkan stimulasi simpatis melalui mekanisme pusat dan perifer. Sistem saraf pusat (SSP) memerantarai mekanisme termasuk aktivasi pada kemoreseptor perifer, terutama kemoreseptor karotis dan efeknya secara langsung pada batang otak dan spinal cord. Mekanisme perifer meliputi pelepasan katekolamin dari kelenjar adrenal dan ujung saraf vaskular. Efek nikotin dalam asap rokok mengakibatkan peningkatan *heart rate* dan tekanan darah.

## 5. EFEK PENINGKATAN KATEKOLAMIN TERHADAP LIPOLISIS

Norepinefrin dan epinefrin merupakan hormon yang berperan dan bekerja cepat dalam mempercepat pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan menaikkan kadar asam lemak bebas plasma dengan meningkatkan jalur lipolisis pada simpanan triasilgliserol di jaringan adiposa.<sup>10</sup> (Gambar 6). Epinefrin merangsang aktivitas adenilsiklase untuk mengkonversi ATP menjadi cAMP. cAMP yang terbentuk menstimulus enzim protein kinase bergantung cAMP dengan mengkonversi bentuk inaktif enzim triasilgliserol lipase yang sensitive-hormon menjadi bentuk aktif enzim lipase. Kemudian enzim lipase dalam bentuk aktif akan memfasilitasi penguraian triasilgliserol menjadi asam lemak bebas dan diasilgliserol, kemudian dengan aktivasi dari enzim lipase sensitive-hormon memfasilitasi penguraian asam lemak bebas + 2-monoasilgliserol, dan selanjutnya diurai lagi menjadi asam lemak bebas+gliserol oleh enzim 2-monoasilgliserol lipase (Lihat gambar 4).



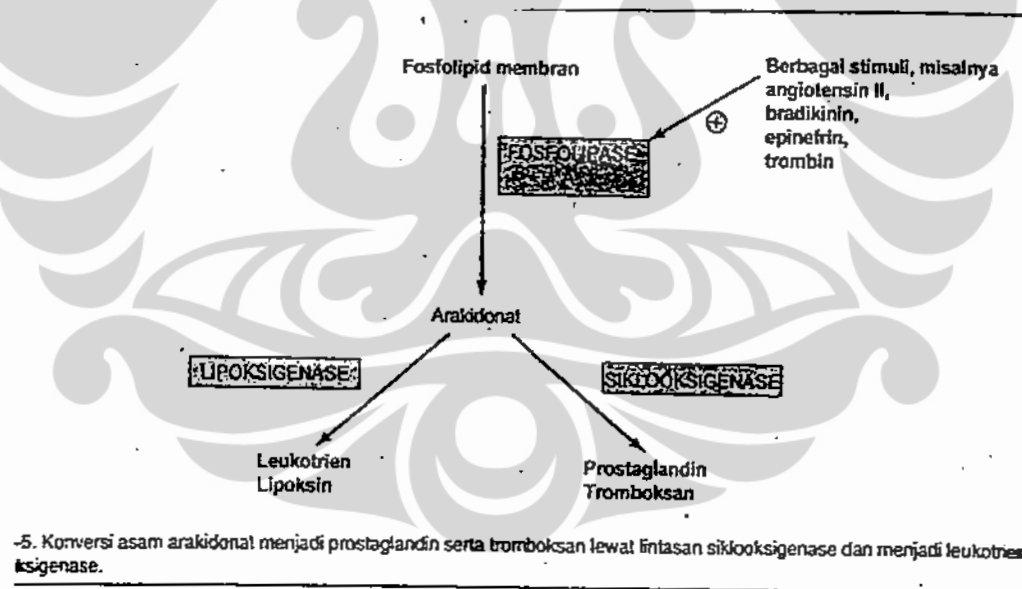
Gambar 6. Pengontrolan lipolisis di jaringan adipose.

(Robert K, Murray. Daryl K, Granner. Peter A, Mayes. Victor W, Rodwell, 2003)

Asam lemak bebas dan gliserol masuk ke dalam aliran darah. Peningkatan lipolisis terjadi karena katekolamin meningkat ditandai dengan terbentuknya asam lemak bebas dan gliserol di dalam aliran darah. Asam lemak bebas memiliki bentuk fosfolipid, dan hasil aktivitas enzim fosfolipase A2 akan membentuk asam arakidonat yang berasal dari posisi 2 fosfolipid dalam membrane plasma. Aktivitas fosfolipase A2 berlanjut pada sintesis tromboxane dan prostasiklin, yang akan diuraikan lebih lanjut.

### C. MEKANISME SINTESIS TROMBOXANE

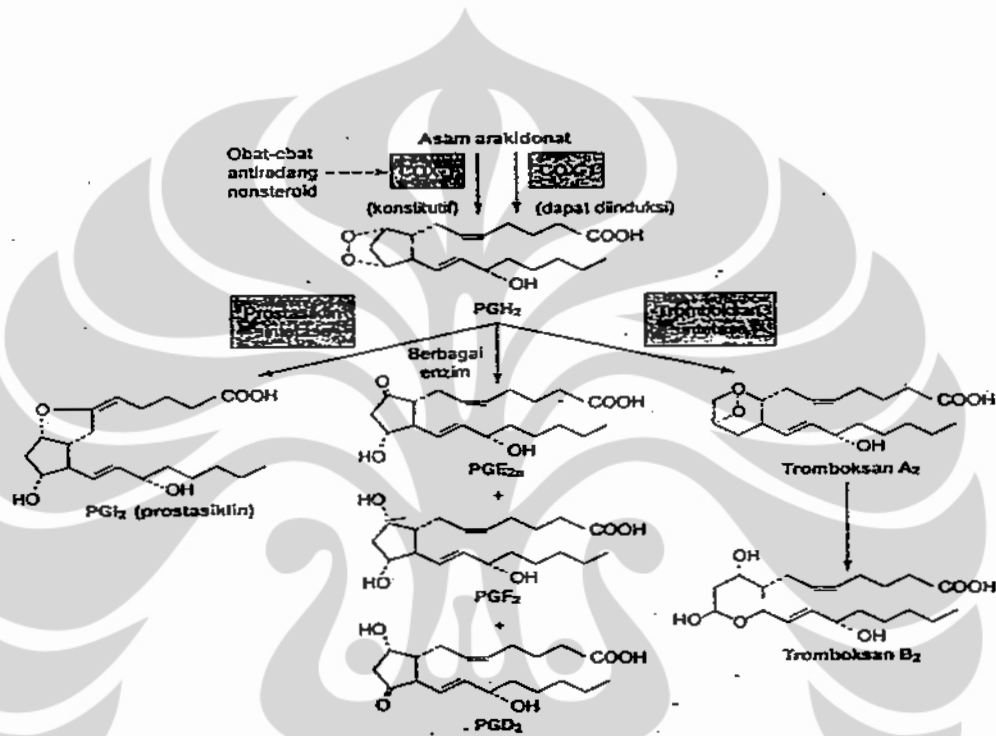
Aktivitas fosfolipase A2 distimulus antara lain oleh epinefrin. Arakidonat dikonversi menjadi prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) dan tromboksan lewat jalur siklooksigenase.<sup>10,11</sup> (Gambar 5).



Gambar 7. Konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan lewat lintasan siklooksigenase.

(Robert K, Murray. Daryl K, Granner. Peter A, Mayes. Victor W, Rodwell, 2003).

Prostaglandin merupakan prekursor untuk tromboksan, prostasiklin dan prostaglandin lain. PGH<sub>2</sub> dibentuk dari asam arachidonat oleh siklooxygenase. Terdapat dua bentuk iso siklooxygenase, yang dikode oleh gen yang berlainan : siklooxygenase-1 (COX-1) dan siklooxygenase-2 (COX-2) ( Gambar 7).

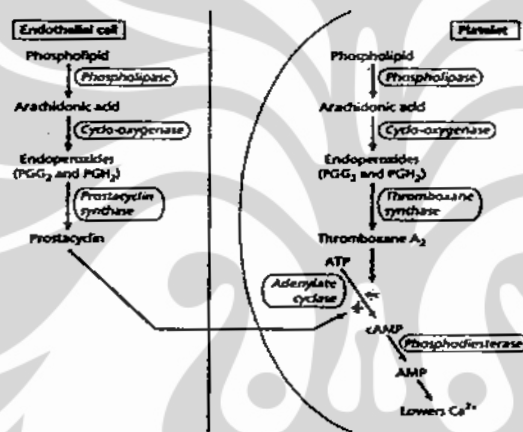


Gambar 8. Metabolisme asam arakhidonat melalui COX-1 dan COX-2.

(Ganong , 2005).

Tromboksan yang disintesis didalam trombosit dan pelepasan tromboksan dapat menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Sintesis tromboksan terjadi lewat lintasan siklooksigenase, yaitu asam arakidonat akan dikonversi menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) oleh aktivasi enzim siklooksigenase, kemudian PGG<sub>2</sub> akan dikonversi menjadi tromboksan A<sub>2</sub> oleh aktivasi enzim tromboksan sintase, kemudian TxA<sub>2</sub> akan diubah menjadi bentuk inaktif yaitu tromboksan B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>). Efek TxA<sub>2</sub> yaitu agregasi trombosit dapat terjadi melalui aktivasi reseptor-reseptor tromboxane A, yaitu reseptor serpentin tipikal dan reseptor ini berikatan dengan protein G , dimana reseptor ini bekerja melalui fosfatidil inositol untuk membuka saluran Cl<sup>-</sup> yang diaktifkan oleh Ca<sup>2+</sup>.

Prostasiklin diproduksi oleh sel endotel dan sel otot polos di dinding pembuluh darah. Efek dari prostasiklin adalah sebagai penghambat agregasi trombosit dan merupakan vasodilator.<sup>12</sup> Tampak pada efek prostasiklin ini merupakan antagonis dari TxA<sub>2</sub> ( Gambar 9). Prostasiklin yang dibentuk dari hasil aktivasi enzim prostasiklin synthase memberikan efek aktivasi cAMP oleh enzim adenylyclase di trombosit, kemudian cAMP diubah menjadi AMP oleh aktivasi enzim phosphodiesterase sehingga konsentrasi Ca<sup>2+</sup> di sel menurun. Oleh karena konsentrasi Ca<sup>2+</sup> rendah maka proses agresi trombosit akan berkurang.



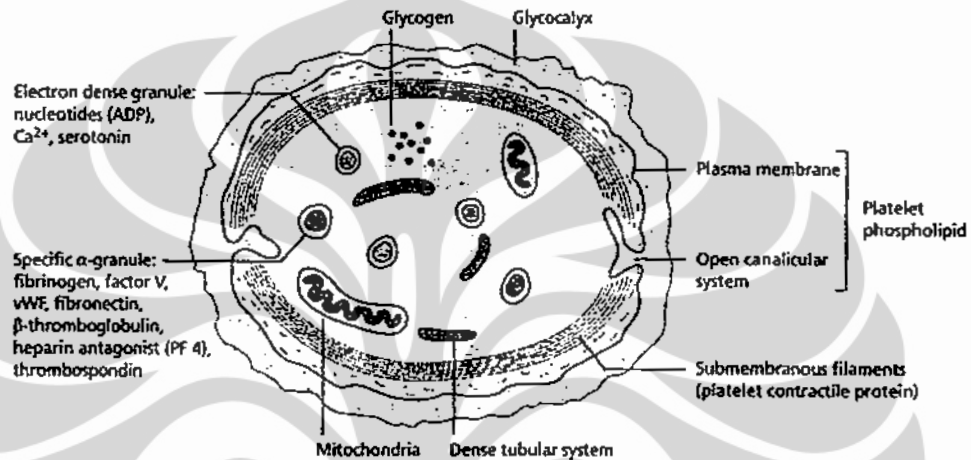
Gambar 9. Sintesis prostacyclin dan thromboxane.

(A.V. Hoffbrand, P.A.H. Moss and J.E. Pettit, 2006)

#### D. MEKANISME AKTIVASI TROMBOSIT DAN EFEK EPINEPHRINE TERHADAP AKTIVASI TROMBOSIT

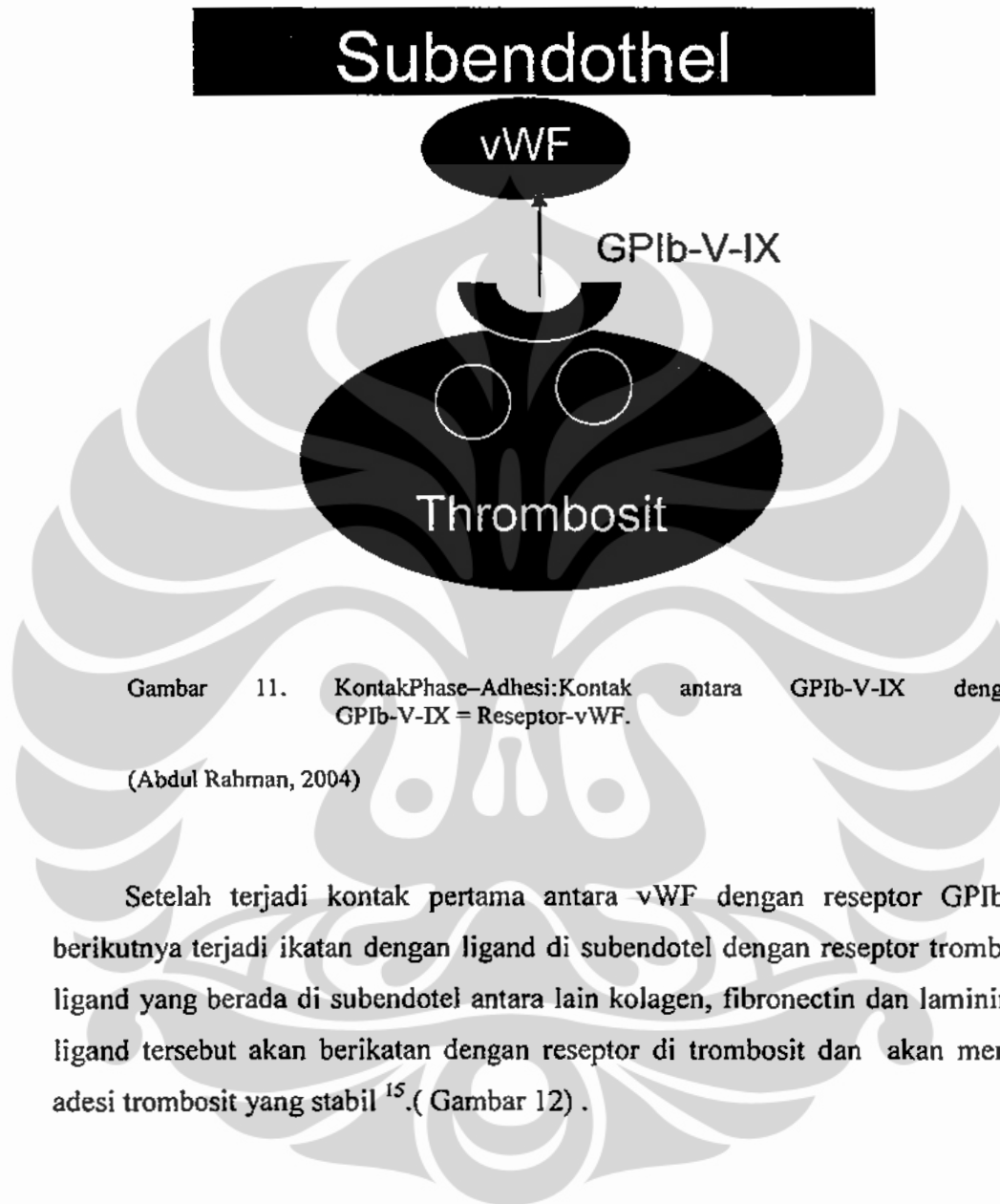
Proses fisiologi dari aktifitas trombosit akan terjadi melalui tiga tahap. Terlebih dahulu dibahas tentang trombosit itu sendiri. Trombosit adalah pecahan dari sitoplasma megakariosit di sumsum tulang yang berperan dalam proses hemostasis khususnya pada pembentukan sumbatan trombosit. Dalam keadaan normal jumlah trombosit di sirkulasi darah sekitar  $150 - 400 \times 10^3/\mu\text{L}$  dengan masa hidup trombosit sekitar 7–10 hari. Sepertiga dari jumlah trombosit yang terbentuk di sumsum tulang akan tertangkap

didalam limpa normal<sup>12,13,14</sup>. Permukaan trombosit diliputi oleh glikoprotein yang penting untuk reaksi adesi dan agregasi yang akan membentuk sumbatan trombosit pada proses hemostasis<sup>1,15</sup> (gambar 10). Adesi pada kolagen ini difasilitasi oleh glycoprotein Ia (GPIa). Glycoprotein Ib dan IIb/IIIa sangat penting dalam penempelan trombosit dengan von Willebrand factor (vWF) di endothelium.



Gambar 10. Ultrastruktur Trombosit.  
(Gawaz, M, 1999)

Proses hemostasis meliputi vasokonstriksi, pembentukan plug trombosit, aktivasi cascade pembekuan, pembentukan sumbatan darah dan retraksi gumpalan. Trombosit yang berada disirkulasi darah berfungsi menghentikan perdarahan dengan meningkatkan aktivasinya di pembuluh darah yang mengalami injuri dengan pembentukan plug trombosit. Pembentukan plug trombosit terjadi secara sementara dengan adanya aktivasi dari sistem koagulasi. Aktivasi sistem koagulasi terjadi melalui tiga proses, yaitu (1). *adesi* (melekatnya trombosit pada matrik endothelium) Pada permukaan trombosit terdapat reseptor kompleks glycoprotein GPIb-IX-V berikatan dengan von Willebrand factor (vWF) yang berada di matrik endothelium, hasil interaksi vWF dengan reseptor GPIb- V-IX disebut dengan trombospondin, yang menyebabkan adesi kuat antara trombosit dengan dinding pembuluh darah. Ikatan vWF dengan reseptor GPIb- V-IX merupakan kontak pertama antara trombosit dan dinding pembuluh darah ( Gambar 11).

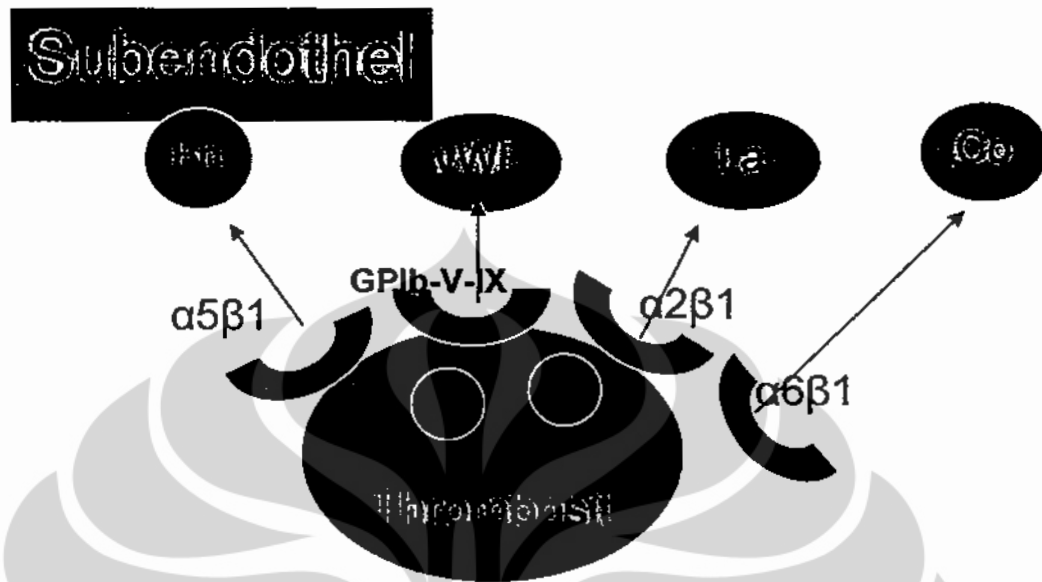


Gambar 11. KontakPhase-Adhesi:Kontak antara GPIb-V-IX dengan vWF  
GPIb-V-IX = Reseptor-vWF.

(Abdul Rahman, 2004)

Setelah terjadi kontak pertama antara vWF dengan reseptor GPIb- V-IX , berikutnya terjadi ikatan dengan ligand di subendotel dengan reseptor trombosit, yaitu ligand yang berada di subendotel antara lain kolagen, fibronectin dan laminin. Ligand-ligand tersebut akan berikatan dengan reseptor di trombosit dan akan menghasilkan adesi trombosit yang stabil <sup>15</sup>.( Gambar 12) .



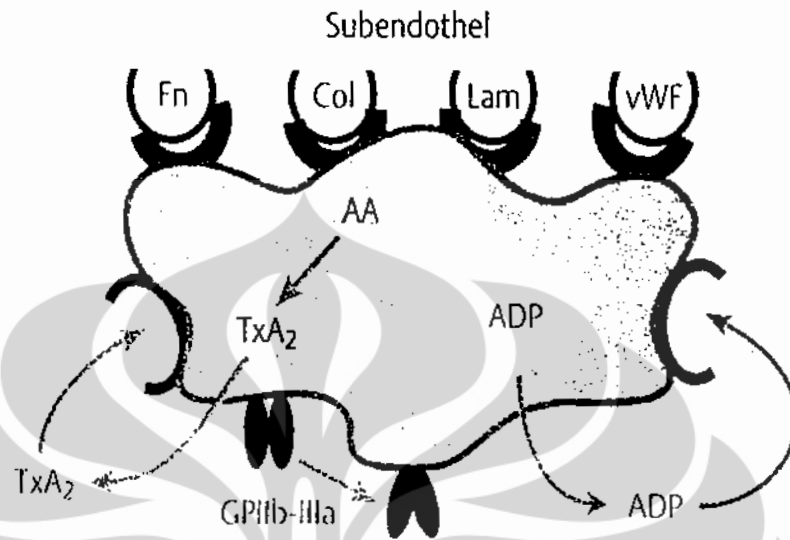


Gambar 12. Ikatan Stabil trombosit dengan endothelium.

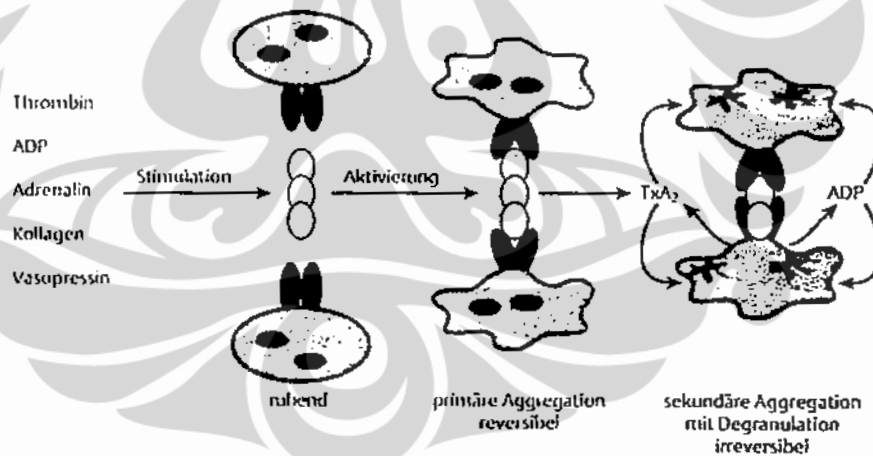
(Abdul Rahman, 2004)

Keterangan :  $\alpha 5\beta 1$ =Fibronektin reseptor,  $\alpha 2\beta 1$ =Kollagen reseptor,  $\alpha 6\beta 1$ =Laminin reseptor, GPIb-V-IX=vWF reseptor

Ligand kolagen berikatan dengan reseptor  $\alpha 6\beta 1$  menyebabkan pengaktifan dan perubahan bentuk trombosit ( " shape change"). Ikatan kolagen dengan reseptor  $\alpha 6\beta 1$  terjadi pada *fase aktif* (2) (gambar 13). Trombosit yang aktif melepaskan asam arakidonat (AA) dan di ubah menjadi TxA2, dimana TxA2 berfungsi untuk memperkuat ikatan reseptor tromboksan ketika pengaktifan di ekstra sel dan dapat menyebabkan vasokonstriksi.( Gambar 14).



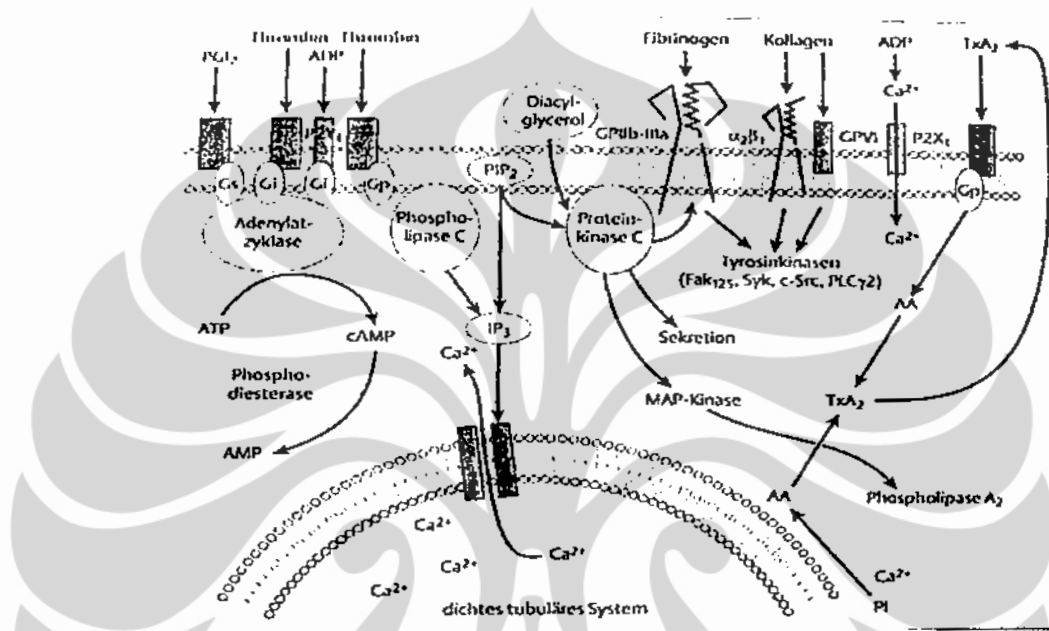
Gambar 13 . Fase aktif trombosit pada adesi.  
(Gawaz, M, 1999)



Gambar 14. Proses agregasi trombosit.  
(Gawaz, M, 1999)

Trombosit yang aktif ini akan merangsang pelepasan bahan agonis seperti ADP atau trombin, sehingga terjadi perubahan bentuk dan fungsi trombosit, yang ditandai dengan gumpalan darah. Setiap agonis ini mengikat reseptor di permukaan trombosit dan mengakibatkan perpindahan "signal jaringan " (second messenger). *Second*

*messenger* berperan terhadap tiga enzim, yaitu phospholipase C, phospholipase A2 dan adenylcyclase, yang fungsi melepaskan  $\text{Ca}^{2+}$  keluar sel yang menimbulkan pengaktifan signal-signal reseptor pada membran trombosit untuk berikatan dan membentuk agregat. (gambar 15).



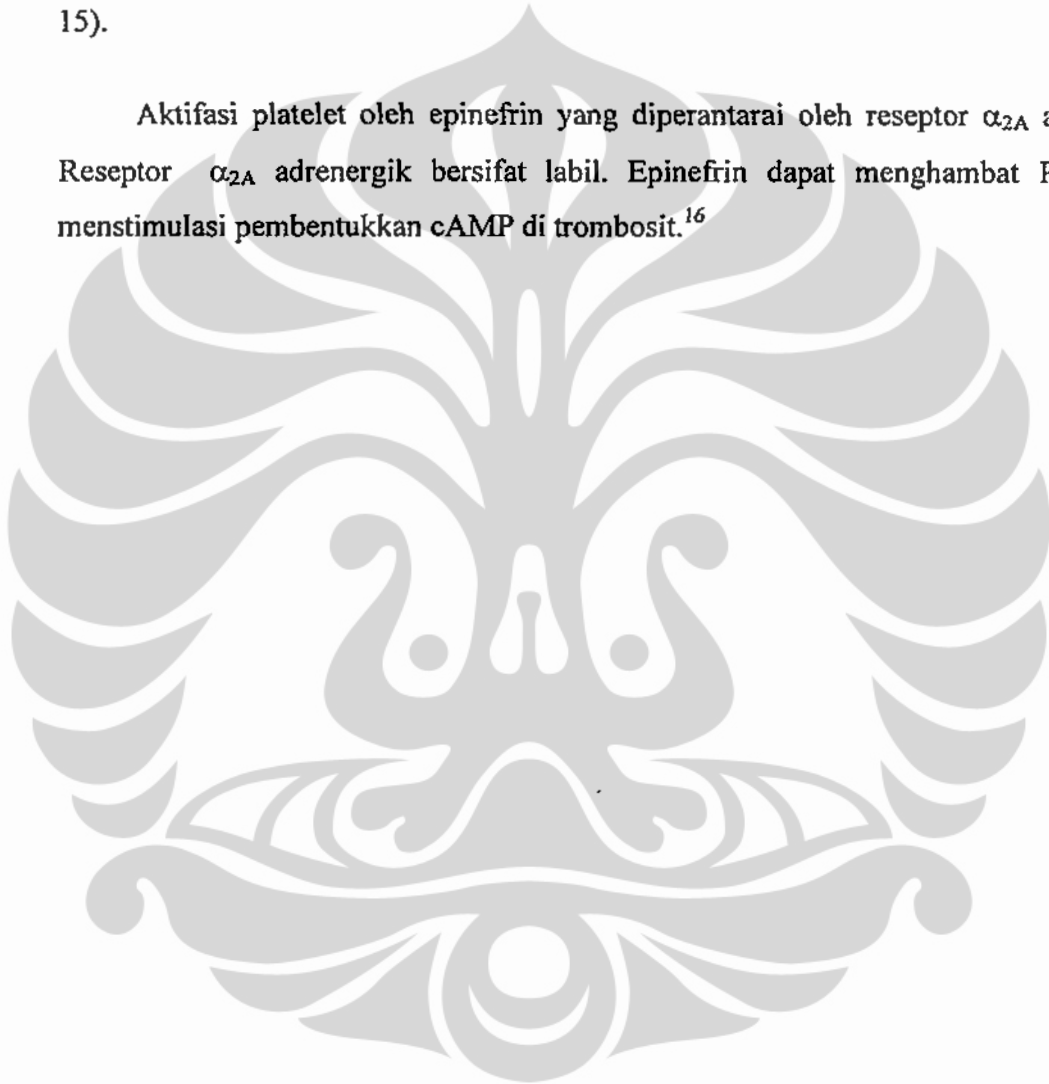
Gambar 15 : Mekanisme Pemindahan Signal Pada Thrombosit Aktif.

(Gawaz, M, 1999)

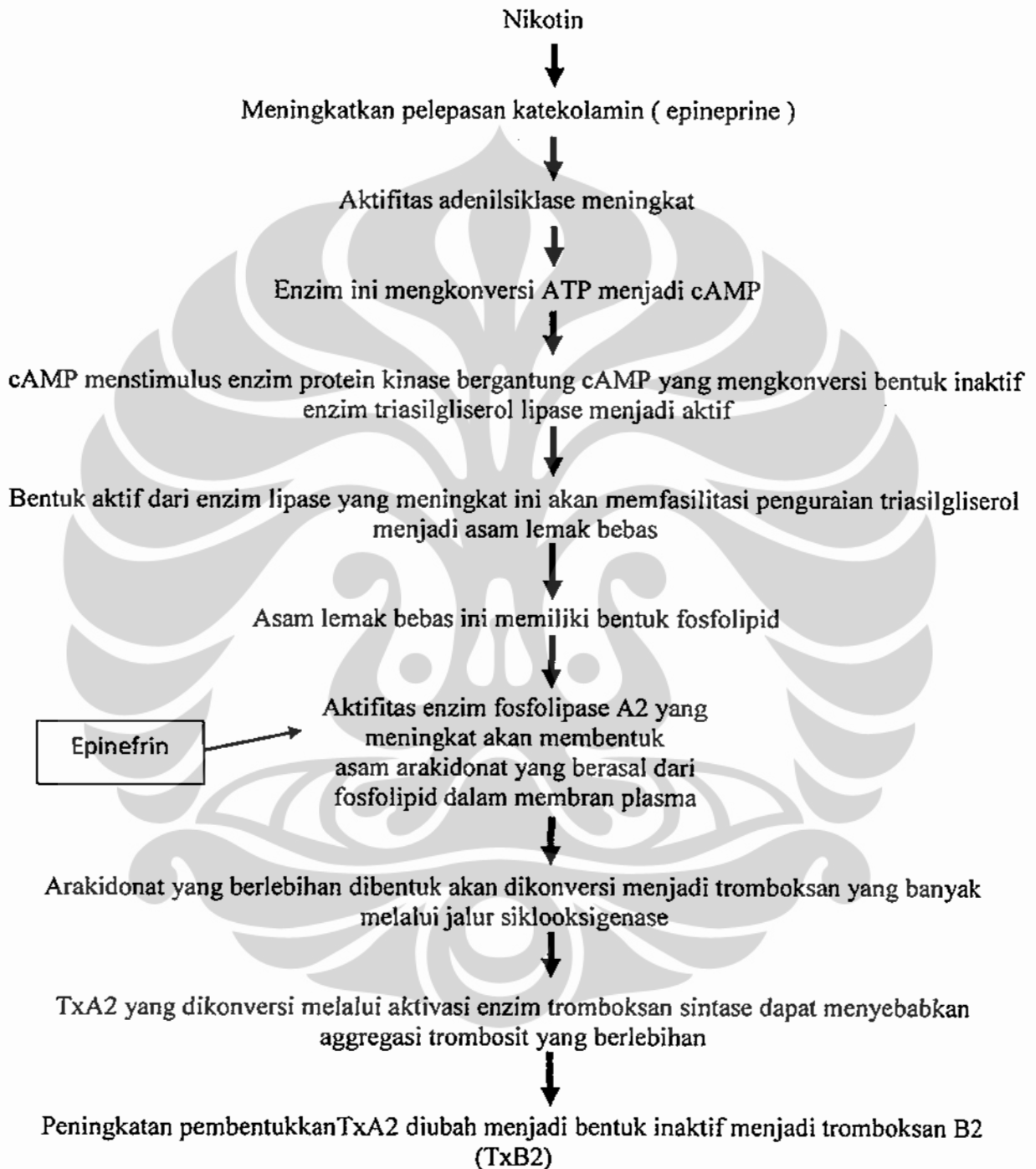
Tahap ketiga (3), adalah *sekresi*, pada tahap ini terjadi penglepasan protein granul dari trombosit yaitu ADP. ADP akan mengaktifkan kompleks reseptor GPIIb-IIIa berikatan dengan fibronectin. ADP menghambat G-protein untuk mengaktifkan enzim adenilcyclase dan menyebabkan hambatan peningkatan siklus cAMP. Sekresi protein granul lainnya serotonin, yang mengakibatkan sekeliling gabungan trombosit-trombus mengalami vasokonstriksi sehingga mengakibatkan aliran darah menjadi lambat. Kedua sekresi ini akan mengakibatkan terjadinya plug trombosit pada sisi endothelium yang mengalami injury<sup>1,14,15,16</sup>. Ketiga tahap tersebut menyebabkan aktivasi trombosit dan melibatkan beberapa reseptor, seperti reseptor trombin (PAR1 dan PAR4), Thromboxane A2 (TP) dan ADP (P2Y1) akan menyebabkan hidrolisis phosphoinositide

dan peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  di sitosol . Reseptor lain yang juga berperan didalam pengaktifan trombosit adalah reseptor  $\alpha_{2A}$  adrenergik berikatan dengan epinefrin. Reseptor  $\alpha_{2A}$  adrenergik bersamaan dengan reseptor ADP (P2Y1) akan berpasangan dengan  $G_{i2}$  dan  $G_z$  (Famili dari protein Gi) untuk menghambat adenylcyclase. (Gambar 15).

Aktifasi platelet oleh epinefrin yang diperantarai oleh reseptor  $\alpha_{2A}$  adrenergik. Reseptor  $\alpha_{2A}$  adrenergik bersifat labil. Epinefrin dapat menghambat PGI<sub>2</sub> yang menstimulasi pembentukan cAMP di trombosit.<sup>16</sup>



### E. KERANGKA TEORITIS



(Gambar 16. Kerangka Teoritis)

## BAB III

### METODOLOGI PENELITIAN

#### A. Desain Penelitian

Desain penelitian ini merupakan studi eksperimental / *randomize clinical trial* dengan desain paralel yang tidak berpasangan. Populasi dari penelitian ini adalah laki-laki yang memiliki kebiasaan merokok dengan mengkonsumsi 12 – 24 batang/hari dengan inhalasi kuat selama kurun waktu minimal 2 tahun. Pada studi eksperimental ini peneliti melakukan intervensi terhadap dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang di berikan *green tea* dan kelompok kontrol yang diberikan *essence green tea*. Setiap kelompok akan diperiksa kadar TxB2 dalam urin sebelum dan sesudah intervensi.

#### B. Populasi Dan Sampel

##### 1. Populasi

Populasi merupakan keseluruhan subjek penelitian (Notoatmodjo, 2002; Arikunto, 2006). Populasi dari penelitian ini adalah laki-laki yang memiliki kebiasaan merokok dengan mengkonsumsi 12 – 24 batang/hari dengan inhalasi kuat selama kurun waktu minimal 2 tahun. Subjek penelitian ini merupakan mahasiswa dan karyawan laki-laki di Akademi Keperawatan Antariksa Jakarta.

## B. Sampel

Sampel penelitian ini adalah sebagian dari populasi mahasiswa dan karyawan di Akademi Keperawatan Antariksa Jakarta dengan metode *simple random sampling* yaitu pemilihan jenis probabilitas sederhana dimana setiap subjek penelitian diseleksi secara acak (*random*). Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Laki-laki
2. Berat badan 50-70 Kg
3. Usia 25-40 tahun
4. Merokok 12 – 24 batang/hari dengan inhalasi kuat
5. Riwayat merokok selama minimal 2 tahun
6. Jenis rokok yang dikonsumsi : rokok kretek/rokok putih
7. Bersedia menjadi subjek penelitian
8. Surat keterangan dokter, yang menyatakan sehat

Kriteria eksklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Responden memiliki penyakit kardiovaskuler ; MCI, Artherosklerosis dan paru-paru ; TBC
2. Tekanan Darah  $\geq$  160/100 mmHg
3. Restriktif pernafasan, obstruksi saluran pernapasan
4. Mengonsumsi obat-obatan : aspirin , aspilet

Kriteria *drop out* yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Tidak mengembalikan kuesioner pada waktu yang sudah disepakati
2. Tidak mentaati aturan pelaksanaan penelitian yang telah disepakati
3. Terjadi reaksi alergi setelah mengonsumsi *green tea*

Penentuan jumlah sampel dalam penelitian ini, berdasarkan konsep Sastroasmoro dan Ismael, (2006), yaitu besarnya sampel dari dua kelompok independen dengan uji hipotesis, dihitung dengan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(z_\alpha + z_\beta)S}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

Keterangan :

S = simpangan baku kedua kelompok = 8<sup>(17)</sup>

X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub> = perbedaan klinis yg diinginkan = 10%

Z<sub>α</sub> = tingkat kemaknaan 10% = 1,96

Z<sub>β</sub> = power 20% = 0,842

Berdasarkan rumus di atas didapatkan jumlah sampel 10 orang dalam setiap kelompok, dengan perkiraan *drop out* dari setiap kelompok sebanyak 20% yaitu 12 orang. Total seluruh sampel mencapai 24 orang.

### C. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Akademi Keperawatan Antariksa dan Makmal Terpadu Imunoendokrinologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Pelaksanaan penelitian dimulai pada bulan Mei sampai dengan Juni 2010, dan untuk pengambilan data dilaksanakan tanggal 1 Mei - 10 Juni 2010.



#### D. Etika Penelitian

Dalam penelitian ini, peneliti sudah mendapatkan persetujuan dari *ethical clearance* dan memberikan perlindungan responden melalui penerapan etika penelitian melalui :

Etika penelitian tersebut meliputi :

1. Peneliti pada awalnya menjelaskan manfaat dan resiko yang mungkin muncul dalam penelitian yang merupakan prinsip *beneficience*. Dalam penelitian ini diketahui pada orang yang memiliki kebiasaan merokok dapat menimbulkan berbagai kondisi patologis terutama pada sistem kardiovaskular, sehingga subjek dapat mengetahui dan mencegah kemungkinan keadaan patologis yang akan terjadi. Selanjutnya peneliti meyakinkan responden dengan menunjukkan aspek-aspek *self determination* yaitu responden berhak menentukan untuk ikut atau tidak dalam penelitian tanpa ada tekanan, berhak untuk menolak memberikan informasi dan berhak untuk meminta klarifikasi mengenai penelitian tersebut.
2. Peneliti menyampaikan kepada responden bahwa dalam penelitian ini responden tidak perlu menuliskan nama pada lembar kuisisioner sehingga tidak ada yang mengetahui siapa yang mengisi kuisisioner tersebut termasuk peneliti sendiri.
3. Peneliti juga menjelaskan tentang adanya hak *privacy* bagi responden, bahwa kerahasiaannya terjaga, apapun hasil yang diisikan oleh responden dalam kuisisioner sangat dirahasiakan dan yang mengetahui hanya peneliti sendiri.

4. Setelah responden bersedia, maka responden menandatangani formulir persetujuan menjadi responden sesuai yang telah disediakan.

#### E. Proses pembuatan *green tea*

Penelitian ini menggunakan bahan-bahan perlakuan terhadap responden berupa :

##### 1. Teh Hijau / Green tea

Pemberian *green tea* 3 x 20 gr sehari per oral selama 7 hari. Green tea yang digunakan sudah memiliki standarisasi dari perusahaan terkait dan memiliki kualitas bahan baku pilihan terbaik dari perusahaan tersebut. Prinsip pembuatan green tea memiliki perbedaan dari jenis teh lain, yaitu didalam pengolahannya tidak mengalami proses oksimatis ( oksidasi enzimatis). *Green tea* yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada proses pengolahan teh hijau jepang dengan bentuk jarum pipih. Proses pengolahan teh hijau jepang melalui tahapan sebagai berikut :

##### a. Pengukusan daun (pemberian uap)

Daun teh yang sudah dipisahkan dari tangkai tua, pasir dan benda asing lainnya diangkut dengan konveyor ke mesin pengukus. Proses inaktivasi enzim ini berlangsung selama 30 – 60 detik pada suhu 90 – 100 ° C sampai kadar air pucuk mencapai 75% atau hampir tidak ada pengurangan berat. Mesin pengukus terdiri atas drum dan batang pengaduk yang keduanya diselimuti oleh drum pemasak uap.

#### b. Penggulungan dan Pemanasan

Proses penggulungan dan pemanasan berjalan secara simultan, yang akan member bentuk pada teh dan meniadakan terjadinya aktivasi oksidasi enzimatis. Proses penggulungan dan pemanasan dibagi dalam 4 tahap, yaitu penggulungan dan pemanasan pertama, penggulungan dan pemanasan kedua, serta penggulungan dan pemanasan akhir.

#### c. Penggulungan dan Pemanasan Pertama

Mesin terdiri atas pemanasan udara dan pemanas teh. Bagian pemanas teh memiliki batang sumbu yang berlingan penekan dan pengaduk. Daun yang sudah dikukus, digulung, ditekan dan dipanaskan selama 30-40 menit dengan udara panas 180°C sampai beratnya tinggal 40-45% atau kadar airnya 50%.

#### d. Penggulungan

Proses penggulungan berlangsung tanpa pemanas 5-10 menit, memakai mesin penggulung tanpa pemanas. Mesin penggulung terdiri atas meja dan jaket, seperti penggulung teh hitam dengan tekanan. Tujuannya adalah untuk memeras isi sel ke permukaan daun, serta menyeragamkan kadar air dalam teh.

#### e. Penggulungan dan Pemanasan Kedua

Daun teh kembali digulung dalam keadaan panas. Mesinnya terdiri atas dapur api dan drum yang memiliki lengan penekan. Udara panas mengalir dalam drum yang berputar. Daun teh digulung, ditekan dan dipanaskan dalam waktu bersamaan. Suhu dalam proses ini 45-60°C selama 25-40 menit dan kadar air yang dicapai 30% sehingga beratnya tinggal 30-43%.

f. Penggulungan dan Pemanasan Akhir

Proses ini berlangsung 30-40 menit pada suhu 75 – 90 ° C dan teh mencapai kadar air 13% atau berat massanya tinggal 25-27%. Mesinnya terdiri atas *burner*, drum dan batang penekan yang berputar 50-60 rpm.

g. Pengeringan Akhir

Pengeringan akhir dilakukan dengan *tunnel drier* dan *conveyor*. Suhu yang diperlukan 65-90° C dan kadar airnya 3-5%. Dengan pengeringan ini diharapkan mutu teh dapat dipertahankan dan aromanya juga akan keluar.

h. Pemurnian Teh

Maksud tahapan ini adalah sebagai pengolahan lanjut dari teh aracha menjadi teh yang siap diminum. Pada proses ini diperlukan alat berupa mesin pengering, pengayak, pencampur, pemisah tulang dan tangkai, pemotong dan pengepak. Teh disajikan dalam bungkus fleksibel dengan plastik yang dilapisi aluminium foil atau dikemas dalam kaleng yang kedap udara.

F. Pemeriksaan Kadar Tromboxan B<sub>2</sub>

1. Prinsip kerja

Prinsip kerja sesuai dengan prosedur dari kit *Tromboxane B2 EIA* yang dipergunakan, yaitu berdasarkan kompetisi antara TXB<sub>2</sub> dan TXB<sub>2</sub> *tracer* untuk menempati "*Binding site*" *rabbit antiserum* TXB<sub>2</sub>. Kompleks *rabbit anti serum-TXB2* (baik yang bebas atau *tracer*) berikatan dengan *mouse monoclonal antirabbit IgG*, yang sebelumnya telah melekat pada sumur. Sumur selanjutnya dicuci dengan menggunakan wash buffer untuk menghilangkan enzim lain yang tidak terikat. Tambahan *Ellman's Reagen* (yang mengandung substrat *AChE*) yang bereaksi terhadap ikatan enzim.

Hasil dari reaksi enzimatik ini dapat dilihat dari adanya warna kuning dan absorbansi diukur dengan menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 405 – 420 nm. Intensitas warna yang diperoleh berbanding terbalik dengan konsentrasi TXB2 yang terdapat didalam sampel.

## 2. Cara Kerja

Bahan Yang Dapat Diperiksa :

### 1. Urin

Bahan Dan Cara Kerja :

1. *BUFFER* EIA → disediakan 2 vial *buffer* konsentrat (10x) : larutkan 1 vial dengan 90 ,ml *aquabidest*.
2. *Wash Buffer* → Disediakan 1 vial *wash buffer* konsentrat (400x) : 1 ml *wash buffer* konsentrat ditambah 399 ml *aquabidest* dan tambahkan 0,2 ml Tween 20
3. Standar → Disediakan dalam 1 vial (1000 ng/ml) : pindahkan 100 uL standar kedalam tabung dan tambahkan 900 uL *aquabidest*. Larutan ini mempunyai kadar 10 ng/ml ( standar A ). Selanjutnya dibuat serial standar, dengan cara memindahkan 100 uL standar A kedalam tabung B yang telah berisi 900 uL *aquabidest* ( 1000 pg/ml). Pindahkan 500 uL larutan tabung C yang berisi 500 ul EIA, hal yang sama dilakukan untuk membuat kadar 250 pg/ml ; 125 pg/ml; 62,5 pg/ml; 31,3 pg/ml; 15,6 pg/ml; 7,8 pg/ml.
4. *Thromboxane Tracher* → 1 vial diencerkan dengan 6 ml EIA buffer. Buat *working tracher* dengan menambahkan dye ( 1 : 100 )
5. Tromboxan antiserum → 1 vial diencerkan dengan 6 ml EIA *buffer*. Buat *working* antiserum dengan menambahkan dye (1:100 )

### Prosedur Kerja

1. Masukkan 100 ul EIA *buffer* kedalam *well Non Specific Binding (NSB)*
2. Masukkan 50 ul EIA *buffer* kedalam *well Maximum Binding (Bo)*
3. Masukkan 50 ul standar paling rendah kedalam *well* berikutnya dan seterusnya sampai standar paling tinggi
4. Masukkan 50 ul sampel kedalam *well* sampel
5. Tambahkan 50 ul *working tracher* kedalam semua *well* kecuali *well Total Activity (TA)* dan *Blanko*
6. Tambahkan 50 ul antiserum kedalam semua *well* kecuali *well TA*, *NSB* dan *Blanko*
7. Tutup *well* dengan *plastic film*. Inkubasi selama 18 jam pada suhu ruang.
8. Cuci *well* dengan 200 ul *wash buffer* sebanyak 5 x
9. Selama proses pencucian siapkan *Elmans reagen*
10. 1 botol *elamans* dilarutkan dengan 20 ml *aquabidest*, larutan ini cukup untuk 100 *well*
11. Tambahkan 200 ul *Elmans Reagen* ke seluruh *well*
12. Tambahkan 5 ul *working tracer* ke *well TA*, tutup dengan *plastic film*
13. Inkubasi pada orbital *shaker* selama 1 jam dalam kondisi gelap
14. Bersihkan bagian bawah *plate*, baca absorban pada panjang gelombang 405 nm.

## G. Parameter Penelitian

Parameter yang diteliti dan dianalisis adalah kadar TxB2 urin.

## H. Pengumpulan Data dan Analisis Statistik

Data yang diperoleh dikumpulkan dalam satu table induk. Pengukuran kadar TxB2 dilakukan dengan menggunakan program *software* statistik. Seluruh data yang diperoleh akan ikut diperhitungkan dalam analisa data.

Semua data hasil penelitian dihitung nilai rerata dan simpangan baku agar dapat melihat normalitas distribusi data. Jika distribusi normal menggunakan uji t independent. Bila asumsi normalitas data tidak terpenuhi maka dilanjutkan dengan Mann Withney U .

## I. Definisi Operasional

### 1. *Green tea*

*Green tea* adalah *green tea* dalam sediaan cairan, dengan dosis 250 mg/Kg.BB mengandung dosis minimal untuk mendapatkan efek inhibitor kuat dalam agregasi trombosit, sehingga dapat mencegah aktifitas trombosit dalam proses agregasi yang berlebihan, salah satunya dengan menghambat sintesis tromboksan.

### 2. Tromboksan B2

Tromboksan B2 adalah tromboksan yang kadarnya didapatkan dari hasil pemeriksaan urin (sampel urin 2 ml).

### 3. Perokok

Perokok adalah seseorang yang mengkonsumsi rokok sedikitnya 12 - 24 batang per hari dengan inhalasi kuat, merupakan faktor resiko terjadinya peningkatan sintesis tromboksan

### 4. Flavonoid

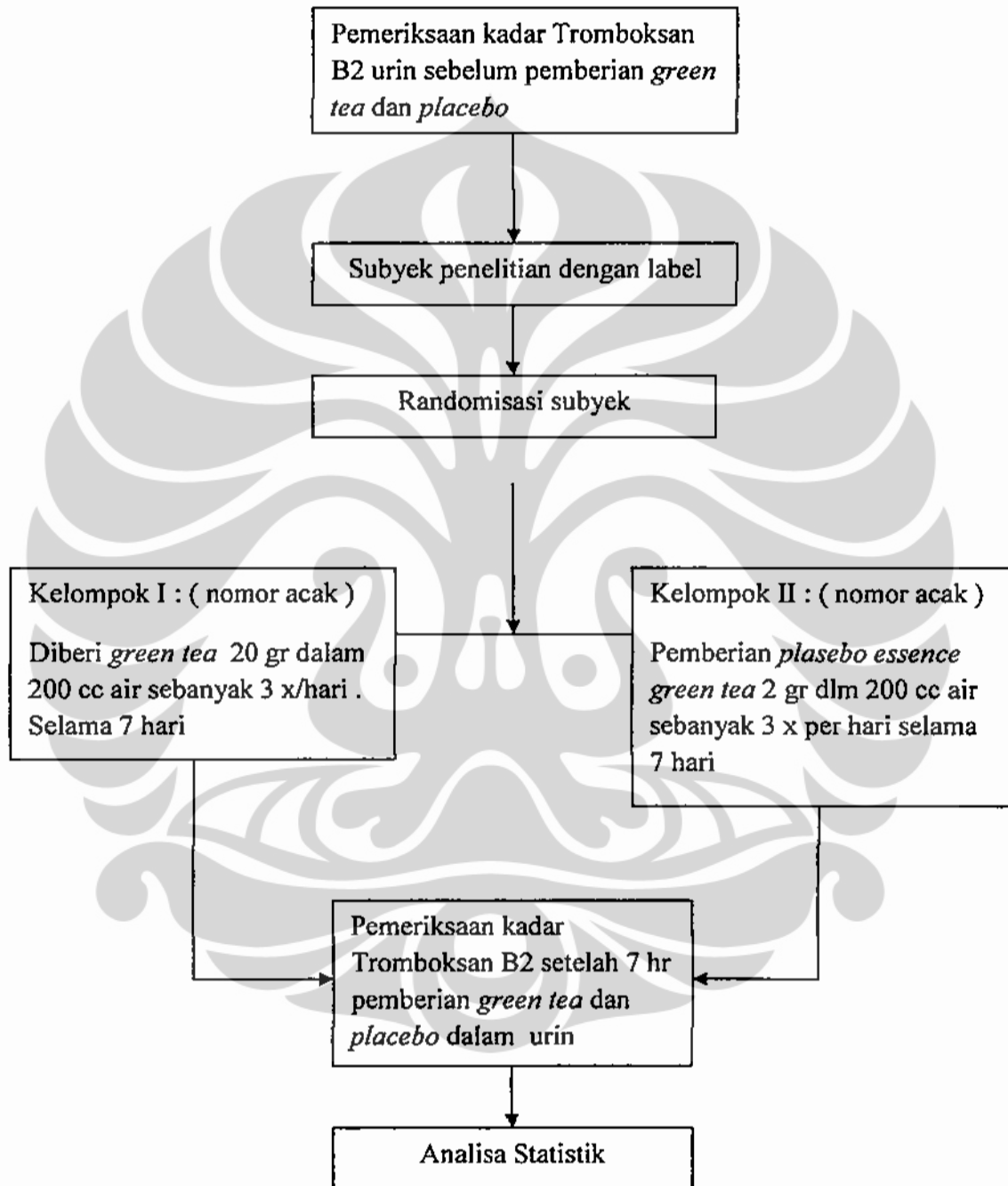
Flavonoid merupakan *subclass* dari phytochemical, yang memiliki efek terhadap aktivitas trombosit dan agregasinya dan komposisi ini teridentifikasi sebagai ligand yang spesifik pada reseptor TxA<sub>2</sub>, efek ini dapat mempengaruhi efek antitrombosit yang berhubungan dengan stimulasi dengan agonisnya.

### 5. Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit merupakan suatu proses trombosit yang aktif, yang akan merubah bentuk, melepaskan granula dan melekat pada trombosit lain.



## J. Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada 24 orang responden yang terbagi atas 12 orang kelompok perlakuan yang diberikan *green tea* dan 12 orang kelompok kontrol yang diberikan placebo. Sampel yang diteliti adalah sampel urin dari manusia melalui metode ELISA. Kriteria penilaian yang digunakan adalah : jumlah kadar TxB2 dalam urin. Urin yang diperiksa adalah urin 24 jam sebelum perlakuan dan sesudah intervensi dengan pemberian *green tea* ataupun *placebo* dalam bentuk *essence green tea*.

Hasil yang diharapkan dari penelitian ini adalah mengetahui perbedaan kadar TxB2 dalam urin perokok. Oleh karena itu parameter yang diukur adalah : kadar TxB2 yang terdapat pada urin selama 24 jam.

#### A. Karakteristik responden

##### 1. Usia responden

Usia responden rata-rata 21,54 tahun, median 21 tahun dengan standar deviasi  $\pm 2,45$  tahun. Usia termuda responden 20 tahun dan usia tertua 32 tahun. Hal ini dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Usia Responden

Mean	Median	SD	Min – Mak (tahun)
21,54	21	2,45	20 – 32

##### 2. Jumlah batang rokok yang dihisap setiap hari

Mayoritas responden menghisap asap rokok 12 batang/hari yaitu sebanyak 22 orang (91,70%) dan sisanya 24 batang/hari yaitu sebanyak 2 orang (8,30%). Hal ini dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Responden Berdasarkan Jumlah Rokok yang Dihisap  
(Batang/Hari)

Jumlah rokok yang dihisap	Jumlah	Persentase
12 batang/hari	22 orang	91,70 %
24 batang/hari	2 orang	8,30 %
Jumlah	24 orang	100,00 %

## B. Kadar TxB2

### 1. Kelompok intervensi (diberikan *green tea*)

Kadar TxB2 sebelum diberikan *green tea* rata-rata 1157,992 pg/ml, median 475,192 pg/ml dengan standar deviasi 2034,580 pg/ml. Kadar TxB2 terendah 161,705 pg/ml dan kadar TxB2 tertinggi 7483,000 pg/ml.

Kadar TxB2 sesudah diberikan *green tea* rata-rata 1043,021 pg/ml, median 655,264 pg/ml dengan standar deviasi 1066,048 pg/ml. Kadar TxB2 terendah 149,218 pg/ml dan kadar TxB2 tertinggi 3748,078 pg/ml.

Hal ini dapat dilihat pada tabel 3

Tabel 3. Distribusi Kadar TxB2 pada Kelompok Intervensi

Distribusi Kadar TxB2	Sebelum diberikan <i>green tea</i>	7 Hari sesudah diberikan <i>green tea</i>
Mean	1157,992 pg/ml	1043,021 pg/ml
Median	475,192 pg/ml	665.264 pg/ml
SD	2034,580 pg/ml	1066,048 pg/ml
Min	161,705 pg/ml	149,218 pg/ml

Mak	7483,000 pg/ml	3748,078 pg/ml
-----	----------------	----------------

## 2. Kelompok kontrol (diberikan *placebo*)

Kadar TxB2 sebelum diberikan *placebo* rata-rata 770,153 pg/ml, median 507,255 pg/ml dengan standar deviasi 689,039 pg/ml. Kadar TxB2 terendah 164,768 pg/ml dan kadar TxB2 tertinggi 2517,156 pg/ml.

Kadar TxB2 sesudah diberikan *placebo* rata-rata 1521,897 pg/ml, median 1518,349 pg/ml dengan standar deviasi 1073,310 pg/ml. Kadar TxB2 terendah 541,631 pg/ml dan kadar TxB2 tertinggi 4479,629 pg/ml.

Hal ini dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Kadar TxB2 pada Kelompok Kontrol

Distribusi Kadar TxB2	Sebelum diberikan <i>placebo</i>	7 Hari sesudah diberikan <i>placebo</i>
Mean	770,153 pg/ml	1521,897 pg/ml
Median	507,255 pg/ml	1518,349 pg/ml
SD	689,039 pg/ml	1073,310 pg/ml
Min	164,768 pg/ml	541,631 pg/ml
Mak	2517,156 pg/ml	4479,629 pg/ml

## C. Perubahan kadar TxB2

### 1. Kelompok intervensi (diberikan *green tea*)

Perubahan kadar TxB2 pada kelompok intervensi rata-rata -114,972 pg/ml, median 22,793 pg/ml dengan standar deviasi 1324,681 pg/ml. Perubahan kadar TxB2 terendah -3734,922 pg/ml dan perubahan kadar TxB2 tertinggi 1576,800 pg/ml.

Hal ini dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi Perubahan Kadar TxB2 pada Kelompok Intervensi

Mean	Median	SD	Min Mak
-144,972 pg/ml	22,793 pg/ml	1324,681 pg/ml	-3734,922 pg/ml 1576,800 pg/ml

## 2. Kelompok kontrol (diberikan *placebo*)

Perubahan kadar TxB2 pada kelompok kontrol rata-rata 751,744 pg/ml, median 812,616 pg/ml dengan standar deviasi 1109,712 pg/ml. Perubahan kadar TxB2 terendah -1910,157 pg/ml dan perubahan kadar TxB2 tertinggi 2948,150 pg/ml.

Hal ini dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Distribusi Perubahan Kadar TxB2 pada Kelompok Kontrol

Mean	Median	SD	Mak Min
751,744 pg/ml	812,616 pg/ml	1109,712 pg/ml	2948,150 pg/ml -1910,157 pg/ml

## D. Pengujian asumsi normalitas data

Sebelum dilakukan uji t independen, terlebih dahulu dilakukan pengujian asumsi terhadap perbedaan kadar TxB2 yaitu normalitas data. Pallant (2005) menyatakan bahwa data dikatakan berdistribusi normal jika <sup>18</sup>:

1. Hasil Kolmogorov-Smirnov: nilai p lebih besar dari 0,05.
2. Grafik histogram: membentuk lonceng.

3. Grafik Normal Q-Q Plots: data yang diobservasi berhimpit atau sangat dekat dengan garis diagonal pada grafik.

Berdasarkan analisis diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Hasil Kolmogorov-Smirnov: nilai  $p$  0,004.
2. Grafik histogram: tidak membentuk lonceng (tampak adanya tarikan).
3. Grafik Normal Q-Q Plots: data yang diobservasi tidak mendekati garis diagonal pada grafik.

Dengan demikian asumsi normalitas data tidak terpenuhi, sehingga digunakan uji non parametrik, yaitu Mann-Whitney U.

#### **E. Hasil Uji Mann-Whitney U**

Berdasarkan hasil analisis didapatkan kesimpulan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik pada perbedaan kadar Tx<sub>B2</sub> antara kelompok kelompok intervensi yang diberikan *green tea* dengan kelompok kontrol yang diberikan *placebo* (nilai  $p$  0,028).

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk memeriksa kadar TxB<sub>2</sub> urin pada perokok selama 24 jam yang diberikan perlakuan berupa pemberian *green tea* berulang pada satu kelompok dan *placebo* dengan *essence green tea* pada kelompok lain sebagai pembanding. Pada proses keikutsertaan responden, awalnya diikuti oleh 26 orang, dengan dilakukannya *screening* kesehatan yang dilakukan pemeriksaan di klinik Sapta Mitra. Pemeriksaan yang dilakukan adalah pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium darah lengkap, fungsi ginjal ( ureum dan creatinin), fungsi hati ( SGOT, SGPT), rongen dada, dan pemeriksaan elektrkardiogram (EKG). Seluruh jenis pemeriksaan ini menunjukkan hasil normal pada semua responden.

Pada pelaksanaan penelitian ternyata terdapat 2 responden yang mengalami *drop out*, karena satu responden tidak mengikuti peraturan pelaksanaan penelitian, yaitu tidak meminum teh sesuai aturan dan responden lainnya tidak mengumpulkan sampel urin selama 24 jam sesuai ketentuan dari peneliti. Maka total responden yang dapat diikutsertakan didalam penelitian ini adalah 24 orang.

Awal mula penelitian ini dilaksanakan berdasarkan hasil studi pustaka dan beberapa sumber dari penelitian sebelumnya. Dasar pemikiran penelitian ini ditinjau dari berbagai proses aktivasi trombosit, yaitu diketahui bahwa didalam proses hemostasis meliputi vasokonstriksi, pembentukan trombosit plug, aktivasi cascade pembekuan, pembentukan sumbatan darah dan retraksi gumpalan. Fungsi trombosit didalam sirkulasi darah yaitu untuk menghentikan perdarahan dengan meningkatkan aktivasinya di pembuluh darah yang mengalami cedera dengan pembentukan plug trombosit (*platelet plug*).

Pembentukan plug trombosit ini terjadi sementara dengan adanya aktivasi dari sistem koagulasi, yang menstimulus aktivasi trombosit, yaitu ADP, epinefrin, thrombin dan kolagen. Aktivasi thrombin dimediasi oleh protein G yang berpasangan dengan *protease activated receptor* (PAR) dalam proses *signaling* di transmembran. Setelah adanya sinyal untuk aktivasi dari sistem koagulasi ini maka trombosit akan teraktivasi melalui 3 proses, yaitu (1) adhesi. (2) fase aktif dan (3) sekresi. Tahap pertama aktivasi trombosit yaitu adesi merupakan melekatnya trombosit pada matrik endothelium, permukaan trombosit terdapat reseptor GPIb-IX-V yang

akan berikatan dengan reseptor vWF yang berada di matrik endothelium akan menyebabkan adesi kuat antara trombosit dengan dinding pembuluh darah. Ikatan antara reseptor GPIb-IX-V dengan vWF ini merupakan kontak pertama antara trombosit dan dinding pembuluh darah, kemudian ikatan ini akan lebih stabil dengan adanya ikatan reseptor seperti fibronektin dengan reseptor  $\alpha 5\beta 1$ , laminin dengan reseptor  $\alpha 2\beta 1$  dan kollagen dengan reseptor  $\alpha 6\beta 1$ . (lihat Gambar 12).

Setelah terjadinya adesi trombosit dengan dinding pembuluh darah akan terjadi perubahan bentuk trombosit melalui fase aktif. Pada fase ini terjadi kohesi trombosit melalui ikatan fibrinogen dengan kompleks trombosit fibrinogen reseptor GPIIb-IIIa. Kohesi trombosit ini menyebabkan trombosit akan semakin aktif dan melepaskan TxA2 yang berfungsi memperkuat ikatan reseptor trombosit dan melepaskan bahan agonis seperti ADP. Pelepasan ADP ini terjadi pada fase sekresi, yang nantinya akan mengaktifkan perpindahan signal jaringan (*second messenger*) (lihat Gambar 15).

Aktivasi trombosit melalui 3 tahap tersebut dipengaruhi antara lain oleh sekresi TxA2, yang diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit yang kuat. TxA2 ini akan disintesis melalui jalur siklooksigenase dan hasil metabolitnya adalah dalam bentuk inaktif TxB2 dalam urin. TxB2 ini yang akan diukur dalam urin responden pada penelitian ini.

Salah satu faktor yang dapat menyebabkan peningkatan aktivasi trombosit adalah melalui kebiasaan merokok pada seseorang. Kandungan bahan aktif dalam rokok antara lain nikotin, yang diketahui memiliki efek berbahaya terhadap pengaturan sirkulasi darah dalam tubuh, karena dapat menstimulasi pelepasan katekolamin (epinefrin dan norepinefrin). Peningkatan pelepasan katekolamin ini akan mempengaruhi peningkatan pembentukan asam arakidonat dan selanjutnya terjadi peningkatan pembentukan TxA2 dalam darah. TxA2 akan mengalami penguraian secara nonenzimatik dalam waktu paruh 30 detik menjadi bentuk lebih stabil yaitu TxB2.

Kebiasaan merokok pada seseorang yang dapat mengakibatkan terjadinya berbagai keadaan patologis antara lain gangguan jantung koroner. Untuk itu sebaiknya dapat dilakukan upaya pencegahan. Adapun upaya pencegahan yang diteliti disini adalah dengan mengkonsumsi pengobatan herbal yaitu *green tea*. Hal ini didukung dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Guerero, dkk<sup>5</sup>, terungkap bahwa flavonoid bekerja sebagai ligand yang spesifik dan kompetitif pada reseptor TxA2, sehingga dapat mengganggu ikatan agonist dengan trombosit.



Dalam penelitian ini diperiksa kadar TxB2 urin perokok pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol sebelum dan sesudah intervensi. Nilai mean TxB2 adalah 1157,992 pg/ml ( $\pm 2034,580$  pg/ml) dan nilai mean sesudah intervensi adalah 1043,021 pg/ml ( $\pm 1066,048$ ). Ini menunjukkan adanya variasi nilai kadar TxB2 yang besar pada seluruh sampel kelompok perlakuan sebelum intervensi. Nilai median TxB2 kelompok perlakuan sebelum intervensi adalah 475,192 pg/ml (161,705 pg/ml - 7483,000 pg/ml) dan nilai median TxB2 sesudah intervensi adalah 665,264 pg/ml (149,218 pg/ml - 3748,078 pg/ml). Nilai kadar TxB2 sebelum dan sesudah intervensi menunjukkan adanya penurunan kadar TxB2 pada kelompok ini.

Kadar TxB2 pada kelompok kontrol sebelum diberikan *placebo* dengan nilai mean kadar TxB2 adalah 770,153 pg/ml ( $\pm 689,039$  pg/ml) dan sesudah diberikan *placebo* nilai mean 1521,897 pg/ml ( $\pm 1073,310$  pg/ml), menunjukkan terdapat pula variasi nilai kadar TxB2 yang besar pada seluruh sampel kelompok kontrol. Nilai median TxB2 kelompok kontrol sebelum pemberian *placebo* adalah 507,255 pg/ml (164,768 pg/ml - 2517,156 pg/ml) dan sesudah pemberian *placebo* adalah 1518,349 pg/ml (541,631 pg/ml - 4479,629 pg/ml), dari hasil tersebut tampak bahwa kadar TxB2 pada kelompok kontrol ini terdapat peningkatan nilai kadar TxB2.

Perubahan kadar TxB2 pada kelompok perlakuan sesudah dan sebelum intervensi, yaitu nilai mean - 144,972 pg/ml ( $\pm 1324,681$  pg/ml), nilai median 22,793 pg/ml (-3734,922 pg/ml - 1576,800 pg/ml) dengan perubahan kadar TxB2 pada kelompok kontrol sesudah dan sebelum pemberian *placebo*, yaitu nilai mean 751,744 pg/ml ( $\pm 1109,712$  pg/ml) dan nilai median 812,616 pg/ml (-1910,16 pg/ml - 2948,150 pg/ml) menunjukkan terdapatnya perbedaan perubahan kadar TxB2 yang signifikan pada kedua kelompok.

Penelitian ini kemungkinan akan lebih tinggi signifikansinya dengan dikendalikannya beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perubahan kadar TxB2 urin. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi perubahan kadar TxB2 antara lain :

1. Olive oil/ virgin olive oil
2. Oily fish
3. Obat-obatan, seperti aspirin.

Hasil penelitian ini sesuai penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh McAdam, dkk<sup>19</sup> dimana terjadi peningkatan biosintesis TxA2 dan metabolitnya (TxB2) dalam urin perokok yang mengkonsumsi 20 batang rokok per hari yang disebabkan oleh efek nikotin menstimulasi

peningkatan pelepasan katekolamin sehingga dapat meningkatkan lipolisis dan aktivasi trombosit.

Dalam analisa statistik digunakan juga pengujian asumsi normalitas data. Sebelum dilakukan uji t independen, terlebih dahulu dilakukan pengujian asumsi terhadap normalitas data perbedaan kadar TxB2 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pallant (2005) menyatakan bahwa data dikatakan berdistribusi normal jika:

1. Hasil Kolmogorov-Smirnov memiliki nilai  $p > 0,05$ .
2. Grafik histogram, membentuk lonceng.
3. Grafik Normal Q-Q Plots, data yang diobservasi berhimpit atau sangat dekat dengan garis diagonal pada grafik.

Berdasarkan analisis diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Hasil Kolmogorov-Smirnov adalah nilai  $p = 0,004$ .
2. Grafik histogram, tidak membentuk lonceng (tampak adanya tarikan).
3. Grafik Normal Q-Q Plots, data yang diobservasi tidak mendekati garis diagonal grafik.

Dengan demikian asumsi normalitas data tidak terpenuhi. Sehingga digunakan uji non parametrik, yaitu Mann-Whitney U. Dari hasil analisa kadar TxB2 urin yang dilakukan pada dua kelompok dengan menggunakan uji non parametric yaitu Mann-Whitney U dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna yang signifikan pada kedua kelompok dengan nilai  $p = 0,028$  ( $p < 0,05$ ).

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### I. KESIMPULAN

Penelitian ini diikuti oleh jumlah total 24 responden berjenis kelamin laki-laki usia 20 - 32 tahun , yang memiliki kebiasaan merokok dengan jumlah konsumsi rokok sebanyak 12 batang per hari mencapai 91,70% dari 22 responden, sedangkan 2 responden lainnya mengkonsumsi rokok sebanyak 24 batang per hari ( 8,30% ). Pembagian kelompok intervensi dan kontrol dilakukan secara acak, sehingga responden tidak mengetahui minuman teh yang diberikan apakah mengandung *green tea* atau *placebo* dengan pemberian *essence green tea*. Responden mengkonsumsi *green tea* maupun *placebo* sebanyak 3 kali sehari selama 7 hari. Pengukuran kadar TxB2 dilakukan sebelum pemberian *green tea* dan *placebo* maupun sesudahnya. TxB2 yang di ukur dengan menggunakan urin yang ditampung selama 24 jam dan di ukur dengan pemeriksaan ELISA.

Dari hasil pemeriksaan tersebut didapatkan data kadar TxB2 dari kedua kelompok sebelum dan sesudah. Kadar txB2 urin pada perokok yang diberikan *green tea* terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik Hal ini dilihat dari hasil analisa data yang memiliki nilai p 0,028 melalui uji non parametric Mann-Whitney U .

#### II. SARAN

Dari hasil penelitian ini, maka dapat disarankan bahwa :

1. Penelitian ini perlu di tindak lanjuti dengan melakukan percobaan berbagai karakteristik responden lainnya dan variasi intervensi yang diberikan.
2. Penelitian ini hanya mengukur satu dari sekian banyak parameter yang dapat menyebabkan peningkatan aktivasi trombosit. Oleh karena itu untuk lebih menunjang

hasil penelitian ini, perlu dilakukan pemeriksaan parameter lain, antara lain ; endothelin-1, prostaglandin H2.

3. Pemberian diit atau asupan lain yang dapat menyebabkan perubahan kadar TxB2 dalam urin bagi perokok, seperti *olive oil*, *fish oil*, perlu diteliti lebih lanjut.
4. Dalam penelitian perlu dilakukan pemeriksaan lain bagi perokok, seperti peroksidasi lemak ( *lipid peroxidation products*) seperti malondialdehyde (MDA). Karena diketahui dapat meningkatkan aktivasi phospholipase A2 dan menstimulus pelepasan asam arakidonat.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Rahman Abdul. Trombosit Dan Peranannya Pada Pembekuan Darah. Jakarta. Direktorat Kesehatan Hewan. Departemen Pertanian. 2004.
2. Colman Clowes. Hemostasis And Thrombosis : Basic Principles and Clinical Practice. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
3. Mc Cance KL, Huether SE. Pathophysiology : the biologic basis for disease in adults and children. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Elsevier mosby; 2006.
4. Hironori Tsuchiya. Effects of Green Tea Catechins on Membrane Fluidity. International Journal of experimental and clinical pharmacology. Pharmacology;59:34-44 (DOI: 10.1159/000028303) .1999
5. J.A.Guerrero,M.L.Lozano, J.Castillo, O.Benavente Gracia, V.Vicente, J.Rivera. Flavoids Inhibit Platelet Function Trough Binding To The Thromboxane A2 receptor. Journal of thrombosis and haemostasis 3(2), 369-376 doi:10.1111/j.1538-7836.01099.x. Spain : Unit of Haematology and Clinical Oncology.2004
6. Shils Maurice, Shike M, Ross A.c , Caballero B, Cousins R.J. Modern Nutrition : In Health And Disease. 10<sup>th</sup> Edition. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2006
7. Huaiyu Mi, Gary E. Swan, Neal Benowitz, Rachel F. Tyndale, Paul D. Thomas, Li Gong .How Nicotine Works. USA. (2008)
8. H. Z. Ring, X.J. Lou, C.F. Thorn and N. L. Benowitz.. Nicotine Metabolism Pathway. 2007
9. G. Mark, LeSage, Daniel E. . Nicotine. The AAPS Journal. 8(3):E-E. DOI: 10.1208/aapsj080370c. Minneapolis 2006

10. Robert K, Murray. Daryl K, Granner. Peter A, Mayes. Victor W, Rodwell. Biokimia Harper. Edisi 25. EGC. Jakarta.2003.
11. William,F.Ganong, MD. Buku Ajar : Fisiologi Kedokteran, review of medical physiology. Edisi 20. EGC. Jakarta.2003.
12. A.V.Hoffbrand , J.E.Pettit, P.A.H.Moss. Essential Haematology. 4<sup>th</sup> Edition. London. Blackwell Science.2001
13. DarmaRahajuningsih. Hemostasis dan Trombosis. Edisi Ketiga. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 2007
14. Wirawan Riadi . Uji Ketelitian Dan Nilai Rujukan Agregasi Trombosit Dengan Agonist ADP : Pada Orang Indonesia Dewasa Di Jakarta Menggunakan Agregometer Chrono-log Model 490 ( Penelitian). Jakarta Balai Penerbit FKUI. 2006.
15. Gawaz, M.. Das Blutplaettchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozy taere Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Stuttgart; New York : Thieme: 1-23.1999
16. Debra A. Pearson, Roberta R. Holt, Dietrich Rein, Teresa Paglieroni, Harold H.Schmitz, Carl L.Keen. Flavanols and Platelet Reactivity. Clinical & Developmental Immunology. 12(1): 1-9. USA : Departemen of Human Biology. 2005.
17. Pallant, Julie . SPSS Survival Manual, 2<sup>nd</sup> ed. Australia: Allen & Unwin.2005
18. Australian Bureau of Statistics. <http://abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/Lookup>.2006.
19. Brendan F. McAdam, MD, MRCPI; Daniel Byrne, MSc; Jason D. Morrow, MD; John A. Oates, MD . Contribution of Cyclooxygenase-2 to Elevated Biosynthesis of Thromboxane A<sub>2</sub> and Prostacyclin in Cigarette Smokers . Department of Medicine, Divisions of Cardiovascular Medicine (B.F.M.) and Clinical Pharmacology (J.D.M., J.A.O.), General Research Center (D.B.), ahajournals.112.7.1024. Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tenn. 2005.

20. Joel S. Bennett. Structure and function of the platelet integrin  $\alpha$ Ib $\beta$ 3. The journal of clinical Investigation. 15(12):3363-3369. Doi: 10.1172/JCI26989. American for clinical Investigation. USA. 2005.
21. Ake Wennmalm. Effects of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. Br.J.Pharmac. 64:559-563. Huddinge Sweden. 1978.
22. A WY. Chung, HHC Yang, C. Van Breemen. Imbalanced synthesis of cyclooxygenase-derived thromboxane A2 and prostacyclin compromises vasomotor unction of the thoracic oarta in Marfan syndrome. British Journal of Pharmacology. 152, 305-312. Canada. 2007
23. Jean Claude Ruf. Alcohol, wine and platelet function. Biol Res 37:209-215. Paris France. 2004.
24. Jay M. Patel. A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids. Lethbridge Undergraduate Research Journal. Volume 3 Number 2. Mumbai, India. 2008.

## RIWAYAT HIDUP



- Nama Lengkap** : Tria Firza Kumala
- NPM** : 0706170816
- Tempat dan tanggal lahir** : Jakarta, 10 Juni 1977
- Agama** : Islam
- Status** : Menikah
- Alamat** : Jl. Mekarjati dalam II No 170 Rt 05/Rw05 Cibiru Bandung
- Pekerjaan** : Dosen
- Alamat Institusi** : Jl. Kolonel Sugiono No 32 Duren Sawit Jakarta Timur
- Riwayat Pendidikan** : - Akademi Keperawatan Manggala Husada Jakarta. Th 1995  
 - 1998  
 - FIK UI, Jakarta. 2002
- Riwayat Pekerjaan** :
- Direktur Akademi Keperawatan Antariksa Jakarta. Th 2008 – sekarang
  - Kepala Unit Laboratorium dan Kepala Unit Pengabdian Masyarakat STikes Binawan Jakarta. Th 2004 -2008
  - Perawat ICCU RS Pondok Indah Jakarta. Th 2000 – 2004
  - Perawat IGD RS Abdi Waluyo Jakarta. Th 1999 – 2000
  - Penanggungjawab House clinic Hotel Le Meredien Jakarta. Th 1999 - 2000
  - Perawat ICU RS Krakatau Steel Cilegon. Th 1998 - 1999



Sumber dana : Pribadi

Jakarta, Juni 2010

( Tria Firza Kumala)



## **EFEK GREEN TEA( *CAMELLIA SINENSIS* ) TERHADAP KADAR TROMBOKSAN B2 URIN PADA PEROKOK**

Hardjatno.T \*, SujatnaFD ^, Kumala TF #

\*Departemen Fisiologi Kedokteran Universitas Indonesia  
^ Departemen Farmakologi Kedokteran Universitas Indonesia  
# Akademi Keperawatan Antariksa Jakarta

### **Abstract**

**Introduction:** Green tea which is commonly consumed by the people has been thought to have the activity to inhibit the thrombocyte receptors particularly TxA2 receptor. The green tea contains 30% of flavonoid which may prevent people from cardiovascular diseases such as MCI or stroke. This can be valuable for smokers with increased TxA2, due to nicotine-induced catecholamine release in the blood.

**Aim:** To examine the effect of green tea extract on thromboxane B2 production in the urine of smokers.

**Method:** Twenty four men of 20 – 32 years old who had smoking habit for the last 2 years with average of 12-24 cigarettes every day were divided into two groups; one group was given 20 gram of green tea three times daily for 7 days while another group was given placebo containing green tea essence oil only. The respondents were checked for their levels of TxB2 in the urine which were collected for 24 hours using ELISA technique before and after the treatment.

**Results:** The green tea treated group receiving the tea extract 3 times daily for 7 days shows a decrease of TxB2 in the urine as compared to the placebo group ( $p= 0.028$ ).

**Conclusion:** Green tea (*camellia sinensis*) decreases the level of urinary TxB2.

**Key words:** *Camellia sinensis*, TxA2, flavonoid, TxB2, nicotine, and epinephrine.

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** *Green tea* (*Camellia sinensis*) memiliki khasiat dalam menghambat kerja dari reseptor-reseptor trombosit khususnya reseptor TxA2 untuk proses agregasi. Didalam kandungan *green tea* terdapat komposisi *flavonoid* sebanyak 30% yang ternyata memiliki khasiat seperti mencegah terjadinya komplikasi, yaitu penyakit pada system kardiovaskular, misalnya MCI, pengentalan darah, dan stroke. Rokok memiliki kandungan nikotin dapat meningkatkan katekolamin (Epinefrin) sehingga dapat meningkatkan lipolisis dan peningkatan sintesis asam arakidonat sampai ke pembentukan TxA2 dan sebagai hasil metabolitnya berupa TxB2.

**Tujuan :** Mengetahui efek pemberian ekstrak *green tea* (*camellia sinensis*) terhadap kadar TxB2 urin perokok.

**Metoda Penelitian :** Duapuluh empat orang laki-laki yang memiliki kebiasaan merokok selama 2 tahun terakhir dengan jumlah konsumsi rokok antara 12 – 24 batang tiap harinya . Dari total jumlah sampel ini di bagi 2 kelompok, yaitu kelompok I diberikan perlakuan konsumsi *green tea* sebanyak 3 x 20 gr tiap harinya selama 7 hari, dan kelompok II diberikan *plasebo* berupa *essence green tea* 3 x 2 gr tiap harinya selama 7 hari. Sebelum dan sesudah pemberian *green tea* dan *plasebo* sampel di periksa kadar TxB2 dalam urin yang sudah ditampung 24 jam sebelumnya, pemeriksaan kadar TxB2 ini menggunakan tehnik ELISA.

**Hasil :** *Green tea* (*camellia sinensis*) yang di berikan kepada sampel dengan dosis 3 x 20 gr tiap harinya selama 7 hari pada perokok secara signifikan mampu menurunkan kadar TxB2 dalam urin ( $p = 0,028$ ).

**Kesimpulan :** *Green tea* (*camellia sinensis*) menurunkan kadar TxB2 urin pada perokok.

**Kata kunci :** *Camellia sinensis*, Tromboksen A2 (TxA2), flavonoid, TxB2 (TxB2), Nikotin, dan Epinefrin.

### Latar Belakang Masalah

Sebagian besar masyarakat di Indonesia memiliki kebiasaan merokok yang cenderung meningkat. Berdasarkan data Susenas (Survei Sosial Ekonomi Nasional) tahun 2002 penduduk Indonesia usia dewasa yang mempunyai kebiasaan merokok sebanyak 31,6%, sehingga Indonesia merupakan konsumen rokok tertinggi ke lima di dunia. Dilihat dari angka kejadian kebiasaan merokok ini merupakan munculnya berbagai masalah kesehatan yang bisa terjadi diantaranya adalah tingginya angka kejadian infark miokardium yang disebabkan kurangnya pencegahan dini. Salah satu faktor penyebab terjadinya penyumbatan pembuluh darah adalah kelainan pada jumlah dan fungsi trombosit.

Peningkatan jumlah dan aktifitas trombosit dapat menyebabkan terjadinya hiperagregasi trombosit, Peningkatan jumlah dan aktifitas trombosit ini disebabkan adanya peningkatan proses signalling pada aktifitas trombosit di pembuluh darah, salah satunya adalah pada reseptor TxA2. Reseptor ini bekerja untuk meningkatkan ikatan agregat trombosit pada endothelium pembuluh darah dan dapat juga sebagai vasokonstriktor. Kandungan didalam rokok adalah nikotin, yang diketahui memiliki efek berbahaya terhadap regulasi sirkulasi darah didalam tubuh. Efek nikotin ini dapat menstimulasi penganlepasan katekolamin, yaitu mempengaruhi peningkatan aktivasi trombosit dengan adanya peningkatan ekskresi metabolit TxA2. Keadaan hiperagregasi trombosit ini sebaiknya dapat dicegah dengan pengobatan atau dengan mengkonsumsi makanan atau minuman yang memiliki khasiat untuk menghambat kerja reseptor-reseptor trombosit dalam proses agregasi. Sehingga dapat pula mencegah terjadinya komplikasi, yaitu terjadinya penyakit pada sistem kardiovaskular, misalnya infark miokard atau pengentalan darah atau stroke.

Salah satu pengobatan herbal adalah dengan mengonsumsi minuman *green tea*. *Green tea* memiliki komposisi flavonoid sebanyak 30%<sup>2</sup>. Flavonoid memiliki struktur kimia yang diduga dapat menghambat jalur sinyal trombosit, yaitu pada ikatan reseptor TxA2 dan struktur tersebut diduga pula sebagai ligand spesifik dengan reseptor TxA2. Dengan demikian, pemberian *green tea* kemungkinan upaya pencegahan timbulnya penyakit yang akan menyebabkan kematian.

### Metoda Penelitian

Desain penelitian ini merupakan studi eksperimental / randomize clinical trial dengan desain paralel yang tidak berpasangan. Populasi dari penelitian ini adalah laki-laki yang memiliki kebiasaan merokok dengan mengonsumsi 12 – 24 batang/hari dengan inhalasi kuat selama kurun waktu minimal 2 tahun.

### Hasil Penelitian

Awal mula penelitian ini dilaksanakan berdasarkan hasil studi pustaka dan beberapa sumber dari penelitian sebelumnya. Dasar pemikiran penelitian ini ditinjau dari berbagai proses aktivasi trombosit, yaitu diketahui bahwa didalam proses hemostasis meliputi vasokonstriksi, pembentukan trombosit plug, aktivasi cascade pembekuan, pembentukan sumbatan darah dan retraksi gumpalan. Fungsi trombosit didalam sirkulasi darah yaitu untuk menghentikan perdarahan dengan meningkatkan aktivasinya di pembuluh darah yang mengalami cedera dengan pembentukan plug trombosit (*platelet plug*).

Pembentukan plug trombosit ini terjadi sementara dengan adanya aktivasi dari sistem koagulasi, yang menstimulus aktivasi trombosit, yaitu ADP, epinefrin, thrombin dan kolagen. Aktivasi thrombin dimediasi oleh protein G yang berpasangan dengan *protease activated receptor* (PAR) dalam proses *signaling* di transmembran. Setelah adanya sinyal untuk aktivasi dari sistem koagulasi ini maka trombosit akan teraktivasi melalui 3 proses, yaitu (1) adhesi. (2) fase aktif dan (3) sekresi. Tahap pertama aktivasi trombosit yaitu adesi merupakan melekatnya trombosit pada matrik endothelium, permukaan trombosit terdapat reseptor GPIb-IX-V yang akan berikatan dengan reseptor vWF yang berada di matrik endothelium akan menyebabkan adesi kuat antara trombosit dengan dinding pembuluh darah. Ikatan antara reseptor GPIb-IX-V dengan vWF ini merupakan kontak pertama antara trombosit dan dinding pembuluh darah, kemudian ikatan ini akan lebih stabil dengan adanya ikatan reseptor seperti fibronektin dengan reseptor  $\alpha 5\beta 1$ , laminin dengan reseptor  $\alpha 2\beta 1$  dan kollagen dengan reseptor  $\alpha 6\beta 1$ . (lihat Gambar 12).

Setelah terjadinya adesi trombosit dengan dinding pembuluh darah akan terjadi perubahan bentuk trombosit melalui fase aktif. Pada fase ini terjadi kohesi trombosit melalui ikatan fibrinogen dengan kompleks trombosit fibrinogen reseptor GPIIb-IIIa. Kohesi trombosit ini menyebabkan trombosit akan semakin aktif dan melepaskan TxA2 yang berfungsi memperkuat ikatan reseptor trombosit dan melepaskan bahan agonis seperti ADP. Pelepasan ADP ini terjadi pada fase sekresi, yang nantinya akan mengaktifkan perpindahan signal jaringan (*second messenger*) (lihat Gambar 15).

Aktivasi trombosit melalui 3 tahap tersebut, dipengaruhi antara lain oleh sekresi TxA<sub>2</sub>, yang diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit yang kuat. TxA<sub>2</sub> ini akan disintesis melalui jalur siklooksigenase dan hasil metabolitnya adalah dalam bentuk inaktif TxB<sub>2</sub> dalam urin. TxB<sub>2</sub> ini yang akan diukur dalam urin responden pada penelitian ini.

Salah satu faktor yang dapat menyebabkan peningkatan aktivasi trombosit adalah melalui kebiasaan merokok pada seseorang. Kandungan bahan aktif dalam rokok antara lain nikotin, yang diketahui memiliki efek berbahaya terhadap pengaturan sirkulasi darah dalam tubuh, karena dapat menstimulasi pelepasan katekolamin (epinefrin dan norepinefrin). Peningkatan pelepasan katekolamin ini akan mempengaruhi peningkatan pembentukan asam arakidonat dan selanjutnya terjadi peningkatan pembentukan TxA<sub>2</sub> dalam darah. TxA<sub>2</sub> akan mengalami penguraian secara nonenzimatik dalam waktu paruh 30 detik menjadi bentuk lebih stabil yaitu TxB<sub>2</sub>.

Kebiasaan merokok pada seseorang yang dapat mengakibatkan terjadinya berbagai keadaan patologis antara lain gangguan jantung koroner. Untuk itu sebaiknya dapat dilakukan upaya pencegahan. Adapun upaya pencegahan yang diteliti disini adalah dengan mengkonsumsi pengobatan herbal yaitu *green tea*. Hal ini didukung dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Guerero, dkk<sup>5</sup>, terungkap bahwa flavonoid bekerja sebagai ligand yang spesifik dan kompetitif pada reseptor TxA<sub>2</sub>, sehingga dapat mengganggu ikatan agonist dengan trombosit.

Dalam penelitian ini diperiksa kadar TxB<sub>2</sub> urin perokok pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol sebelum dan sesudah intervensi. Nilai mean TxB<sub>2</sub> adalah 1157,992 pg/ml ( $\pm 2034,580$  pg/ml) dan nilai mean sesudah intervensi adalah 1043,021 pg/ml ( $\pm 1066,048$ ). Ini menunjukkan adanya variasi nilai kadar TxB<sub>2</sub> yang besar pada seluruh sampel kelompok perlakuan sebelum intervensi. Nilai median TxB<sub>2</sub> kelompok perlakuan sebelum intervensi adalah 475,192 pg/ml (161,705 pg/ml - 7483,000 pg/ml) dan nilai median TxB<sub>2</sub> sesudah intervensi adalah 665,264 pg/ml (149,218 pg/ml - 3748,078 pg/ml). Nilai kadar TxB<sub>2</sub> sebelum dan sesudah intervensi menunjukkan adanya penurunan kadar TxB<sub>2</sub> pada kelompok ini.

Kadar TxB<sub>2</sub> pada kelompok kontrol sebelum diberikan *placebo* dengan nilai mean kadar TxB<sub>2</sub> adalah 770,153 pg/ml ( $\pm 689,039$  pg/ml) dan sesudah diberikan *placebo* nilai mean 1521,897 pg/ml ( $\pm 1073,310$  pg/ml), menunjukkan terdapat pula variasi nilai kadar TxB<sub>2</sub> yang besar pada seluruh sampel kelompok kontrol. Nilai median TxB<sub>2</sub> kelompok kontrol sebelum pemberian *placebo* adalah 507,255 pg/ml (164,768 pg/ml - 2517,156 pg/ml) dan sesudah pemberian *placebo* adalah 1518,349 pg/ml (541,631 pg/ml - 4479,629 pg/ml), dari hasil tersebut tampak bahwa kadar TxB<sub>2</sub> pada kelompok kontrol ini terdapat peningkatan nilai kadar TxB<sub>2</sub>.

Adapun perubahan kadar TxB<sub>2</sub> pada kelompok perlakuan sesudah dan sebelum intervensi, yaitu nilai mean - 144,972 pg/ml ( $\pm 1324,681$  pg/ml), nilai median 22,793 pg/ml (-3734,922 pg/ml - 1576,800 pg/ml) dengan perubahan kadar TxB<sub>2</sub> pada kelompok kontrol sesudah dan sebelum pemberian *placebo*, yaitu nilai mean 751,744 pg/ml ( $\pm 1109,712$  pg/ml) dan nilai median 812,616 pg/ml (-1910,16 pg/ml - 2948,150 pg/ml) menunjukkan terdapatnya perbedaan perubahan kadar TxB<sub>2</sub> yang signifikan pada kedua kelompok.

Penelitian ini kemungkinan akan lebih tinggi signifikansinya dengan dikendalikannya beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perubahan kadar TxB2 urin. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi perubahan kadar TxB2 antara lain :

1. Olive oil/ virgin olive oil
2. Oily fish
3. Obat-obatan, seperti aspirin.

Hasil penelitian ini sesuai penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh McAdam, dkk<sup>19</sup> dimana terjadi peningkatan biosintesis TxA2 dan metabolitnya (TxB2) dalam urin perokok yang mengkonsumsi 20 batang rokok per hari yang disebabkan oleh efek nikotin menstimulasi peningkatan pelepasan katekolamin sehingga dapat meningkatkan lipolisis dan aktivasi trombosit.

Dalam analisa statistik digunakan juga pengujian asumsi normalitas data. Sebelum dilakukan uji t independen, terlebih dahulu dilakukan pengujian asumsi terhadap normalitas data perbedaan kadar TxB2 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pallant (2005) menyatakan bahwa data dikatakan berdistribusi normal jika:

1. Hasil Kolmogorov-Smirnov memiliki nilai  $p > 0,05$ .
2. Grafik histogram, membentuk lonceng.
3. Grafik Normal Q-Q Plots, data yang diobservasi berhimpit atau sangat dekat dengan garis diagonal pada grafik.

Berdasarkan analisis diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Hasil Kolmogorov-Smirnov adalah nilai  $p = 0,004$ .
2. Grafik histogram, tidak membentuk lonceng (tampak adanya tarikan).
3. Grafik Normal Q-Q Plots, data yang diobservasi tidak mendekati garis diagonal grafik.

Dengan demikian asumsi normalitas data tidak terpenuhi. Sehingga digunakan uji non parametrik, yaitu Mann-Whitney U. Dari hasil analisa kadar TxB2 urin yang dilakukan pada dua kelompok dengan menggunakan uji non parametric yaitu Mann-Whitney U dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna yang signifikan pada kedua kelompok dengan nilai  $p = 0,028$  ( $p < 0,05$ ).

## KESIMPULAN

Penelitian ini diikuti oleh jumlah total 24 responden berjenis kelamin laki-laki dengan rentang usia 20,51 tahun sampai dengan 22,58 tahun yang memiliki kebiasaan merokok dengan jumlah konsumsi rokok sebanyak 12 batang per hari mencapai 91,70% dari 22 responden, sedangkan 2 responden lainnya mengkonsumsi rokok sebanyak 24 batang per hari ( 8,30% ). Pembagian kelompok intervensi dan kontrol dilakukan secara acak, sehingga responden tidak mengetahui minuman teh yang diberikan apakah mengandung *green tea* atau *placebo*. Responden mengkonsumsi *green tea* maupun *placebo* ini sebanyak 3 kali sehari selama 7 hari. Pengukuran kadar TxB2 dilakukan sebelum pemberian *green tea* dan *placebo* maupun sesudahnya. TxB2 yang di ukur dengan menggunakan urin yang ditampung selama 24 jam dan di ukur dengan pemeriksaan ELISA.

Kadar TxB2 urin pada perokok yang diberikan *green tea* terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik Hal ini dilihat dari hasil analisa data yang memiliki nilai p 0,028 melalui uji non parametric Mann-Whitney U .

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Rahman Abdul. Trombosit Dan Peranannya Pada Pembekuan Darah. Jakarta. Direktorat Kesehatan Hewan. Departemen Pertanian. 2004.
2. Colman Clowes. Hemostasis And Thrombosis : Basic Principles and Clinical Practice. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
3. Mc Cance KL, Huether SE. Pathophysiology : the biologic basis for disease in adults and children. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Elsevier mosby; 2006.
4. Hironori Tsuchiya. Effects of Green Tea Catechins on Membrane Fluidity. International Journal of experimental and clinical pharmacology. Pharmacology;59:34-44 (DOI: 10.1159/000028303) .1999
5. J.A.Guerrero,M.L.Lozano, J.Castillo, O.Benavente Gracia, V.Vicente, J.Rivera. Flavoids Inhibit Platelet Function Trough Binding To The Thromboxane A2 receptor. Journal of thrombosis and haemostasis 3(2), 369-376 doi:10.1111/j.1538-7836.01099.x. Spain : Unit of Haematology and Clinical Oncology.2004
6. Shils Maurice, Shike M, Ross A.c , Caballero B, Cousins R.J. Modern Nutrition : In Health And Disease. 10<sup>th</sup> Edition. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2006
7. Huaiyu Mi, Gary E. Swan, Neal Benowitz, Rachel F. Tyndale, Paul D. Thomas, Li Gong .How Nicotine Works. USA. (2008)
8. H. Z. Ring, X.J. Lou, C.F. Thorn and N. L. Benowitz.. Nicotine Metabolism Pathway. 2007
9. G. Mark, LeSage, Daniel E. . Nicotine. The AAPS Journal. 8(3):E-E. DOI: 10.1208/aapsj080370c. Minneapolis 2006
10. Robert K, Murray. Daryl K, Granner. Peter A, Mayes. Victor W, Rodwell. Biokimia Harper. Edisi 25. EGC. Jakarta.2003.
11. William,F.Ganong, MD. Buku Ajar : Fisiologi Kedokteran, review of medical physiology. Edisi 20. EGC. Jakarta.2003.
12. A.V.Hoffbrand , J.E.Pettit, P.A.H.Moss. Essential Haematology. 4<sup>th</sup> Edition. London. Blackwell Science.2001
13. DarmaRahajuningsih. Hemostasis dan Trombosis. Edisi Ketiga. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 2007
14. Wirawan Riadi . Uji Ketelitian Dan Nilai Rujukan Agregasi Trombosit Dengan Agonist ADP : Pada Orang Indonesia Dewasa Di Jakarta Menggunakan Agregometer Chrono-log Model 490 ( Penelitian). Jakarta Balai Penerbit FKUI. 2006.
15. Gawaz, M.. Das Blutplaettchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozy taere Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Stuttgart; New York : Thieme: 1-23.1999



16. Debra A. Pearson, Roberta R. Holt, Dietrich Rein, Teresa Paglieroni, Harold H.Schmitz, Carl L.Keen. Flavanols and Platelet Reactivity. *Clinical & Developmental Immunology*. 12(1): 1-9. USA : Departemen of Human Biology. 2005.
17. Pallant, Julie . *SPSS Survival Manual*, 2<sup>nd</sup> ed. Australia: Allen & Unwin.2005
18. Australian Bureau of Statistics.  
<http://abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/Lookup>.2006.
19. Brendan F. McAdam, MD, MRCPI; Daniel Byrne, MSc; Jason D. Morrow, MD; John A. Oates, MD . Contribution of Cyclooxygenase-2 to Elevated Biosynthesis of Thromboxane A<sub>2</sub> and Prostacyclin in Cigarette Smokers . Department of Medicine, Divisions of Cardiovascular Medicine (B.F.M.) and Clinical Pharmacology (J.D.M., J.A.O.), General Research Center (D.B.), ahajournals.112.7.1024.Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tenn. 2005.
20. Joel S.Bennett. Structure and function of the platelet integrin  $\alpha$ Ib $\beta$ 3. *The journal of clinical Investigation*. 15(12):3363-3369. Doi: 10.1172/JCI26989. American for clinical Investigation.USA. 2005.
21. Ake Wennmalm. Effects of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Br.J.Pharmac*. 64.559-563. Huddinge Sweden. 1978.
22. A WY.Chung, HHC Yang, C.Van Breemen. Imbalanced synthesis of cyclooxygenase-derived thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin compromises vasomotor unction of the thoracic oarta in Marfan syndrome. *British Journal of Pharmacology*. 152, 305-312. Canada. 2007
23. Jean Claude Ruf. Alcohol,wine and platelet function. *Biol Res* 37:209-215. Paris France. 2004.
24. Jay M. Patel. A Review of Potential Health Benefits of Flavonoids. *Lethbridge Undergraduate Research Journal*. Volume 3 Number 2. Mumbai, India. 2008.



## Lampiran 1. Data dasar

## DATA DASAR

No responden	Kelompok	Usia	Jumlah Rokok	Kadar Tx B2		Perubahan kadar Tx B2
				sebelum	sesudah	
1	Intervensi	21	24	350,122	281,955	-68,167
2	Intervensi	21	12	1700,777	619,963	-1080,81
3	Control	21	12	492,732	1575,044	1082,312
4	Intervensi	21	12	384,654	478,871	94,217
5	Intervensi	21	12	565,730	1528,688	962,958
6	Intervensi	21	12	161,705	254,312	92,607
7	Intervensi	23	12	264,007	1161,444	897,437
8	Control	21	12	768,145	1508,009	739,864
9	Intervensi	21	12	287,613	240,592	-47,021
10	Intervensi	21	12	341,911	149,218	-192,693
11	Intervensi	21	12	757,753	2334,550	1576,797
12	Intervensi	20	12	801,003	1028,010	227,007
13	Control	20	12	1087,183	2235,700	1148,517
14	Control	20	12	521,778	885,783	364,005
15	Control	20	12	164,768	1050,135	885,367
16	Control	32	24	203,239	1528,688	1325,449
17	Control	25	12	313,496	548,678	235,182
18	Intervensi	21	12	797,632	690,565	-107,067
19	Control	21	12	341,911	541,631	199,720
20	Control	21	12	301,390	1599,217	1297,827
21	Control	21	12	998,553	1703,246	704,693
22	Intervensi	21	12	7483,000	3748,078	-3734,92
23	Control	21	12	1531,481	4479,629	2948,148
24	Control	21	12	2517,156	606,999	-1910,16

## Lampiran 2. Jumlah sampel

### Frequencies

#### Statistics

Perlakuan		
N	Valid	24
	Missing	0

#### Perlakuan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	green tea	12	50,0	50,0	50,0
	placebo	12	50,0	50,0	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

### Explore

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%

#### Descriptives

		Statistic	Std. Error
Usia	Mean	21,54	,500
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 20,51 Upper Bound 22,58	
	5% Trimmed Mean	21,11	
	Median	21,00	
	Variance	5,998	
	Std. Deviation	2,449	
	Minimum	20	
	Maximum	32	
	Range	12	
	Interquartile Range	0	
	Skewness	3,781	,472
	Kurtosis	15,610	,918

### Lampiran 3. Jumlah batang rokok yang dikonsumsi

#### Frequencies

##### Statistics

Jumlah batang rokok yang dikonsumsi stp hari

N	Valid	24
	Missing	0

Jumlah batang rokok yang dikonsumsi stp hari

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	12	22	91,7	91,7	91,7
	24	2	8,3	8,3	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

## Lampiran 4. Kelompok Perlakuan

### Explore (kelompok intervensi/green tea)

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar Tromboksan B2 sebelum perlakuan	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
Kadar Tromboksan B2 sesudah perlakuan	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Kadar Tromboksan B2 sebelum perlakuan	Mean	1157,992	587,3326	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-134,718	
		Upper Bound	2450,702	
	5% Trimmed Mean	861,95222		
	Median	475,19200		
	Variance	4139514		
	Std. Deviation	2034,580		
	Minimum	161,705		
	Maximum	7483,000		
	Range	7321,295		
	Interquartile Range	498,973		
	Skewness	3,224	,637	
	Kurtosis	10,718	1,232	
	Kadar Tromboksan B2 sesudah perlakuan	Mean	1043,021	307,7414
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	365,68623	
		Upper Bound	1720,355	
5% Trimmed Mean		942,39522		
Median		655,26400		
Variance		1136457		
Std. Deviation		1066,048		
Minimum		149,218		
Maximum		3748,078		
Range		3598,860		
Interquartile Range		1175,654		
Skewness		1,765	,637	
Kurtosis		3,080	1,232	

## Lampiran 5. Kelompok Kontrol

### Explore (kelompok kontrol/placebo)

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar Tromboksen B2 sebelum perlakuan	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
Kadar Tromboksen B2 sesudah perlakuan	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%

## Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Kadar Tromboksan B2 sebelum perlakuan	Mean	770,15267	198,9084	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	332,35830	
		Upper Bound	1207,947	
	5% Trimmed Mean	706,72941		
	Median	507,25500		
	Variance	474774,5		
	Std. Deviation	689,0388		
	Minimum	164,768		
	Maximum	2517,156		
	Range	2352,388		
	Interquartile Range	760,609		
	Skewness	1,701	,637	
	Kurtosis	2,983	1,232	
Kadar Tromboksan B2 sesudah perlakuan	Mean	1521,897	309,8379	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	839,94794	
		Upper Bound	2203,845	
	5% Trimmed Mean	1412,037		
	Median	1518,349		
	Variance	1151994		
	Std. Deviation	1073,310		
	Minimum	541,631		
	Maximum	4479,629		
	Range	3937,998		
	Interquartile Range	1000,544		
	Skewness	2,052	,637	
	Kurtosis	5,409	1,232	

## Lampiran 6. Perubahan Kadar TxB2 Kelompok Perlakuan

Explore (Perubahan kadar Tromboksen B2 pada kelompok intervensi/*green tea*)

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Perubahan kadar Tromboksen B2 sesudah dengan sebelum	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Perubahan kadar Tromboksen B2 sesudah dengan sebelum	Mean		-114,972	382,4026
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-956,634	
		Upper Bound	726,69059	
	5% Trimmed Mean		-7,85056	
	Median		22,79300	
	Variance		1754781	
	Std. Deviation		1324,681	
	Minimum		-3734,92	
	Maximum		1576,797	
	Range		5311,719	
	Interquartile Range		901,116	
	Skewness		-1,931	,637
	Kurtosis		5,341	1,232

## Lampiran 7. Perubahan Kadar TxB2 kelompok kontrol

### Explore (Perubahan kadar Tromboksan B2 pada kelompok kontrol/ placebo)

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum	Mean	751,74392	320,3463	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	46,66639	
		Upper Bound	1456,821	
	5% Trimmed Mean	777,60485		
	Median	812,61550		
	Variance	1231461		
	Std. Deviation	1109,712		
	Minimum	-1910,16		
	Maximum	2948,148		
	Range	4858,305		
	Interquartile Range	993,112		
	Skewness	-,653	,637	
	Kurtosis	3,646	1,232	



## Lampiran 8. Uji normalitas Data

### Explore (Uji normalitas data untuk perubahan kadar Tromboksan B2)

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum	,219	24	,004	,878	24	,008

a. Lilliefors Significance Correction

## Lampiran 9. Uji Nonparametrik Mann-Whitney U

### NPar Tests

#### Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum	green tea	12	9,33	112,00
	placebo	12	15,67	188,00
	Total	24		

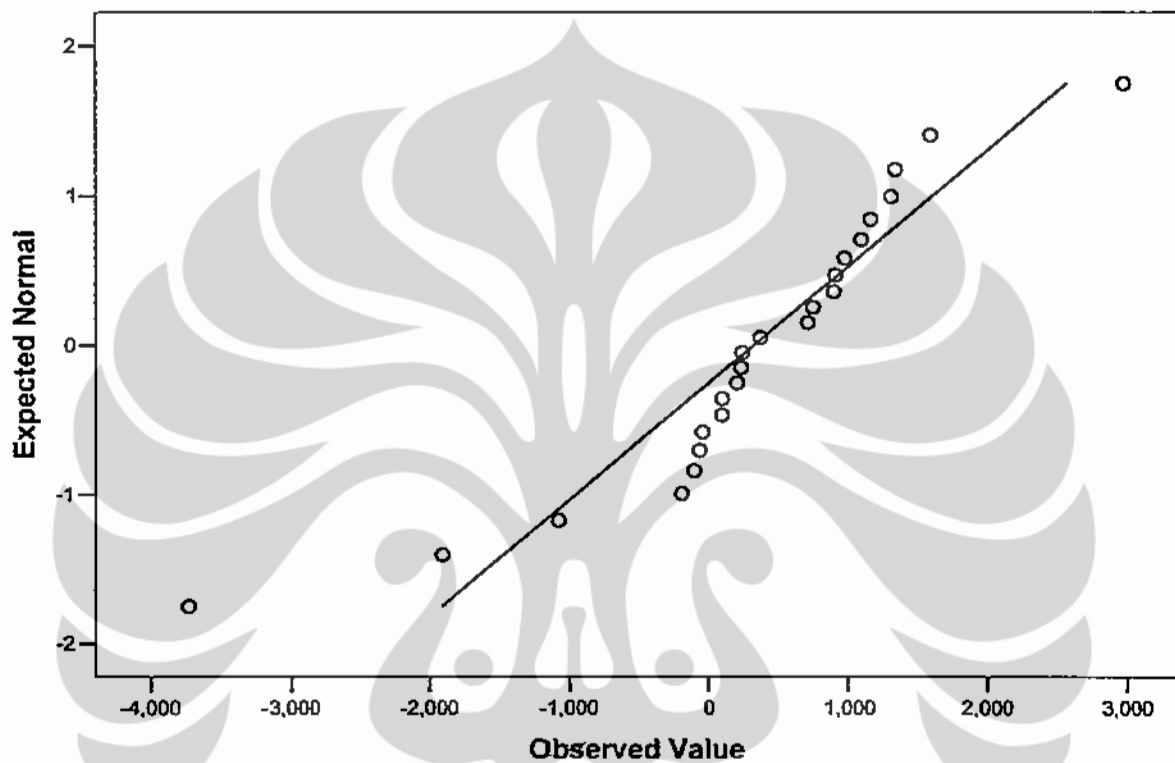
Test Statistics <sup>b</sup>	
	Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum
Mann-Whitney U	34,000
Wilcoxon W	112,000
Z	-2,194
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,028 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

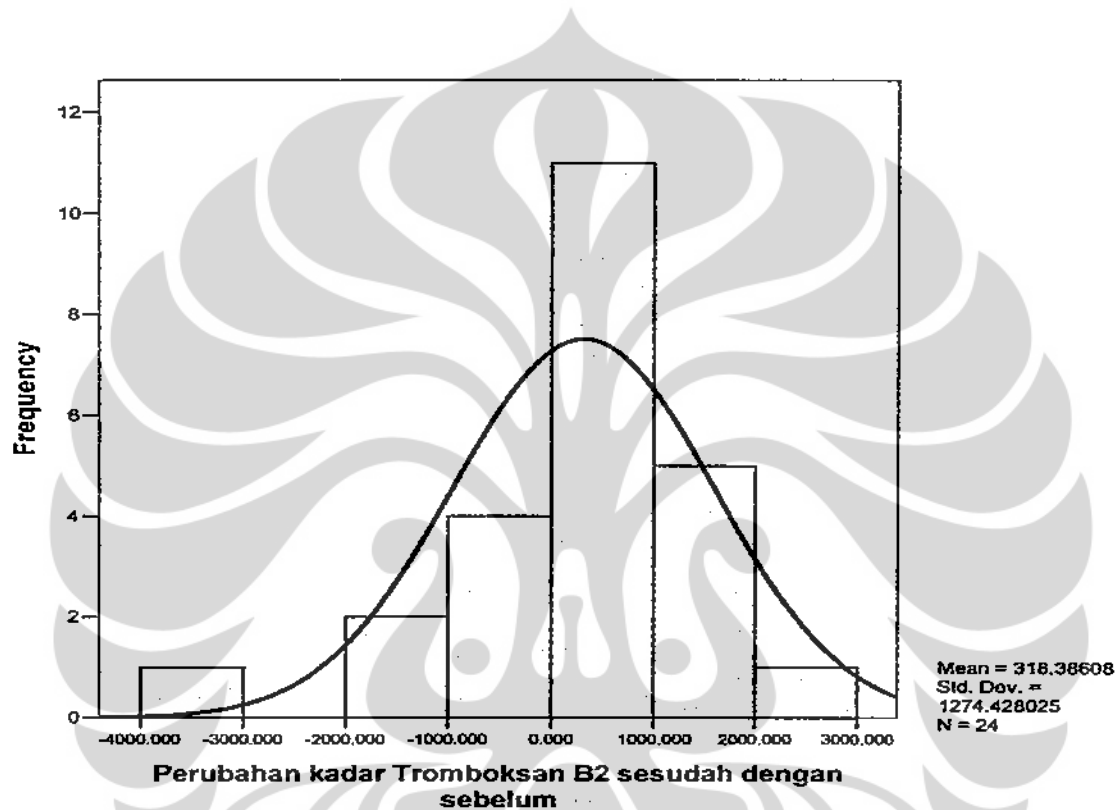
## Lampiran 10. Grafik Q-Q Plots

Normal Q-Q Plot of Perubahan kadar Tromboksen B2 sesudah dengan sebelum



## Lampiran 11. Grafik Histogram

### Graph



## Lampiran 12. Uji T

### T-Test

Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan kadar Tromboksan B2 sesudah dengan sebelum	green tea	12	-114,972	1324,681299	382,4026
	placebo	12	751,74392	1109,712244	320,3463





**MAKMAL TERPADU IMUNOENDOKRINOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

WHO Laboratory No. 104 for Matched Reagent Programme  
and No. 21 Zone B for External Quality Control  
Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430 Indonesia  
Tel. (021) 3101733, Fax. 62-21-3103272



Jakarta, 16 April 2010

No : 1016/MTIE-FKUI/Lab/IV/2010  
Perihal : Penelitian

Kepada Yth.  
dr. Nurhadi Ibrahim, PhD  
Ketua Program Studi Biomedik  
Kekhususan Fisiologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Jakarta


Dengan hormat,

Menjawab surat Saudara Nomor: 15/P3S/FS/I/2010 tertanggal 7 April 2010, perihal permohonan ijin melakukan pemeriksaan Tromboxan B2, sehubungan dengan penelitian peserta program pendidikan S2 Biomedik: Tria Firza Kumala, SKp.

Bersama ini disampaikan bahwa kami mengizinkan perihal tersebut. Untuk informasi selanjutnya dapat menghubungi dra. Neneng Gusniarti pada hari dan jam kerja.

Demikian disampaikan, atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Ketua  
Makmal Terpadu Imunoendokrinologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

  
Prof. dr. Endy M. Moegni, SpOG(K)  
NIP. 130 366 433

Tembusan:

1. Tria Firza Kumala, SKp
2. Arsip



# UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.i

NOMOR : 202 IPT02.FK/ETIK/2010

## KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

### ETHICAL -- CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

*The Committee of The Medical research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled:*

**"Efek Green Tea (Camellia Sinensis) Terhadap Kadar Tromboksan B2 Urin Pada Perokok."**

**Peneliti Utama** : Tria Firza Kumala,SKep  
*Name of the principal investigator*

**Nama Institusi** : Program Megister Ilmu Biomedik FKUI

dan telah menyetujui protocol tersebut di atas.  
*and approved the above mentioned proposal.*

Jakarta, ...17 Mei 2010.....



Chairman  
Ketua

Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

**-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.**



## Formulir Persetujuan

Semua penjelasan di atas telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah di jawab oleh peneliti. Saya mengerti bahwa bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapat jawaban dari Tria Firza Kumala.

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

Tandatangan pasien/subjek :

Tanggal :

(Nama jelas : .....)

Tandatangan saksi :

(Nama jelas : .....)

## Penjelasan mengenai penelitian efek green tea (*camellia sinensis*) terhadap kadar tromboksan B2 urin pada perokok

Mahasiswa pasca sarjana ilmu Biomedik Kekhususan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, sedang melakukan penelitian untuk mengetahui efek green tea (*camellia sinensis*) terhadap kadar tromboksan B2 urin pada perokok. Hingga saat ini diketahui banyaknya dampak atau kerugian yang timbul dari kebiasaan merokok khususnya gangguan system kardiovaskuler yang belum jelas bagaimana mendeteksi awal gangguan pada system kardiovaskuler dapat terjadi. Tiga puluh orang yang memiliki kebiasaan merokok yang berumur 0 – 40 tahun akan diikutsertakan dalam penelitian ini.

Anda memiliki kebiasaan merokok dan karena itu diminta ikut serta dalam penelitian ini.

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa green tea dapat menurunkan kadar tromboksan A2 dalam darah dan dapat mencegah terjadinya hiperagregasi. Belum diketahui apakah green tea ini efektif untuk menurunkan kadar tromboksan B2 urin pada manusia.

Bila bersedia ikut, peneliti akan memberi anda green tea atau placebo (minuman yang tidak mengandung khasiat apapun). Baik anda maupun peneliti tidak tahu mana dari kedua minuman ini yang akan anda peroleh. Penelitian ini akan berlangsung selama 7 hari. Setiap hari anda harus minum green tea tiga kali setiap hari. Pada awal dan akhir penelitian, peneliti akan mengambil sampel urin anda, untuk mengetahui kadar tromboksan B2 urin.

Tindakan pengambilan sampel urin ini tidak berbahaya dan tidak melukai anda. Green tea dapat menimbulkan rasa lemah, tidak nafsu makan, sakit kepala, pusing (vertigo) dan sukar tidur. Jika ini terjadi, peneliti akan menurunkan dosis green tea atau menghentikan konsumsi green tea sementara dan menunggu hingga kondisi anda pulih kembali.

Green tea ini mungkin bermanfaat untuk mencegah munculnya hiperagregasi, tetapi mungkin juga tidak. Anda akan mendapatkan green tea atau placebo, serta pemeriksaan laboratorium, rontgen, EKG dan pemeriksaan fisik secara cuma-cuma.

Bila timbul efek samping akibat penelitian ini, anda akan diberi pertolongan dan dibebaskan dari biaya yang diperlukan untuk itu.

Anda bebas menolak ikut dalam penelitian ini. Bila anda telah memutuskan untuk ikut, anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat tanpa menyebabkan berubahnya kondisi kesehatan anda.

Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak mengungkapkan orang lain menghubungkannya dengan anda.

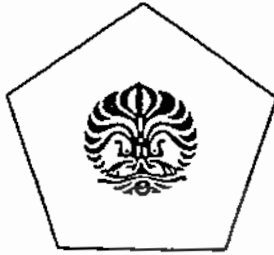
Selama anda ikut dalam penelitian, setiap informasi baru yang dapat mempengaruhi pertimbangan anda untuk terus ikut atau berhenti dari penelitian ini akan segera disampaikan kepada anda.

Bila anda tidak mentaati instruksi yang diberikan oleh peneliti, anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini.

Bila anda memutuskan untuk tidak ikut dalam penelitian ini anda dapat menyatakannya setiap saat kepada peneliti tanpa dibebankan biaya apapun. Anda di beri kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini.

Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping atau membutuhkan penjelasan, anda dapat menghubungi Tria Firza Kumala.,SKep di Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. No. Handphone 081586083251.





No. Pengajuan : .....

PANITIA TETAP ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA/R.S. Dr. CIPTO MANGUNKUSOMO

**FORMULIR ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN**

1. Peneliti utama (title, unit pelayanan).

Tria Firza Kumala.,SKep

Multisenter :  ya  tidak

2. Judul Penelitian :

Efek Green Tea ( *Camellia Sinensis* ) terhadap kadar tromboksan B2 urin Pada Perokok

3. Subjek :  Penderita  Non – Penderita\*  Hewan

Jumlah subjek : 30 orang

\*Subjek non-penderita adalah subjek penelitian yang tidak mendapat manfaat langsung (baik dari segi terapeutik maupun diagnostic) dari penelitian yang dilakukan atas dirinya

4. Perkiraan waktu penelitian yang dapat diselesaikan untuk tiap subjek :

7 hari

5. Ringkasan usulan penelitian yang mencakup objektif/tujuan penelitian, manfaat/relevansi dari hasil penelitian dan alasan/motivasi untuk melakukan penelitian (ditulis dalam bahasa yang mudah difahami oleh orang yang bukan dokter).

**Tujuan Umum :** Mengetahui peran pemberian green tea terhadap kadar tromboxane B2 urin pada perokok.

**Tujuan Khusus :**

1. Mengetahui kadar tromboxane B2 pada urine perokok sebelum pemberian green tea.
2. Mengetahui kadar tromboxane B2 pada urine perokok sesudah pemberian green tea.

**Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memvalidasi tentang manfaat green tea dalam pencegahan hiperaktifitas platelet pada perokok .
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan yang terkait dengan fungsi platelet dan aktifitasnya dalam pencegahan timbulnya penyakit yang disebabkan oleh karena peningkatan sintesis tromboxane, serta membuka peluang dikembangkannya bioteknologi pemanfaatan green tea sebagai salah satu cara untuk mencegah hiperaktifitas platelet.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi masyarakat, dalam meningkatkan status kesehatan, dengan mengkonsumsi green tea.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi pemerintah, dalam mengatasi masalah kesehatan yang terjadi di masyarakat.

**Alasan melakukan penelitian :** Peneliti ingin mengetahui kadar tromboksan B2 urin pada orang yang memiliki kebiasaan merokok, kadar tromboksan B2 ini merupakan indikator aktifitas trombosit/platelet yang apabila aktifitas meningkat baik didalam darah (yaitu berupa tromboksan A2) maupun di urin yang merupakan hasil metabolit yaitu tromboksan B2 maka dapat menyebabkan terjadinya hiperagregasi trombosit/platelet. Apabila terjadi hiperagregasi trombosit ini maka akan menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner salah satunya. Penyakit jantung koroner ini banyak menyebabkan kematian pada pasien. Oleh karena itu jika ternyata green tea dapat menurunkan kadar tromboksan B2 urin maka angka kejadian penyakit seperti penyakit jantung koroner ini dapat dicegah.

---

**Masalah etik (dinyatakan pendapat anda tentang masalah etik yang mungkin akan dihadapi) :**

**Permasalahan etik yang mungkin muncul pada penelitian ini dapat diatasi melalui :**

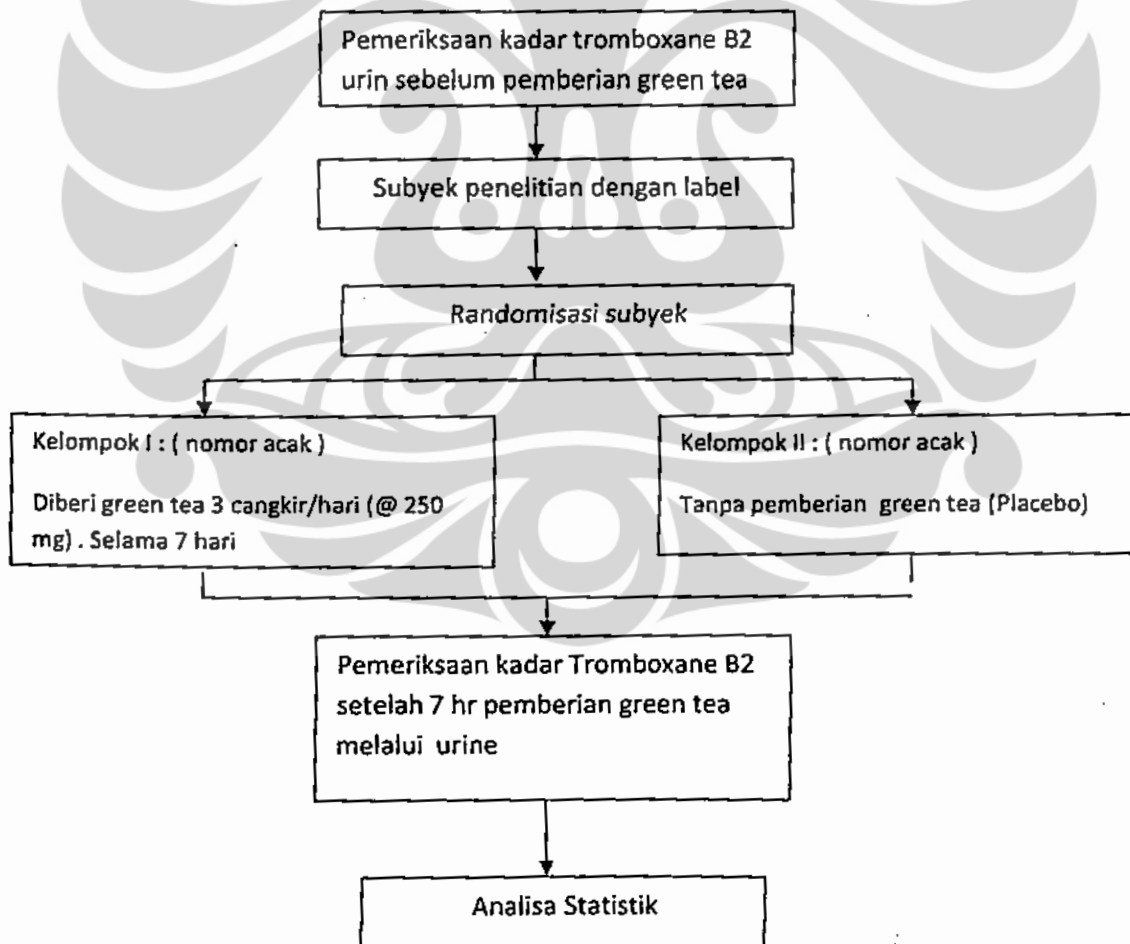
- Screening pemeriksaan kesehatan : Pemeriksaan fisik, rongent, EKG sehingga memastikan subjek penelitian memiliki status kesehatan yang baik, untuk dapat mentoleransi pelaksanaan perlakuan yang akan dilakukan

- Screening fungsi hati (SGOT/SGPT/Bilirubin) dan ginjal ( kreatinin Clearance) memastikan subjek penelitian memiliki fungsi hati dan ginjal yang baik sehingga suplemen green tea dapat di metabolisme secara adekuat.
- Pemberian green tea maksimal 750 mg/hari tidak menimbulkan efek samping seperti alergi, rasa lemah, tidak nafsu makan, sakit kepala, pusing (vertigo) dan sukar tidur.
- Pemberian green tea dihentikan apabila timbul alergi atau keluhan lainnya.

7. Bila peneliti ini menggunakan subjek manusia, apakah percobaan pada hewan sudah dilakukan ? Bila belum sebutkan alasan untuk memulai penelitian ini langsung pada manusia.

Percobaan pada hewan sudah dilakukan oleh peneliti sebelumnya (Guerrero, et al. (2005) ).

8. Prosedur eksperimen (frekuensi, interval dan jumlah total segala tindakan invasive yang akan dilakukan, dosis dan cara pemberian obat, isotop, radiasi atau tindakan lain) :



9. Bahaya potensial yang langsung atau tidak langsung, segera atau kemudian dan cara-cara untuk mencegah atau mengatasi kejadian (termasuk rasa nyeri dan keluhan lain) :

Bahaya potensial yang langsung atau tidak langsung :

- Efek samping green tea seperti alergi, rasa lemah, tidak nafsu makan, sakit kepala, pusing (vertigo) dan sukar tidur, apabila terjadi maka pemberian green tea akan di hentikan atau dosis diturunkan.
- Sebelum penelitian dilakukan kepada subjek, dilakukan screening pemeriksaan kesehatan : Pemeriksaan fisik, rontgen, EKG, fungsi hati (SGOT/SGPT/Bilirubin) dan ginjal ( kreatinin Clearance).

- 
10. Pengalaman yang terdahulu (sendiri atau orang lain) dari tindakan yang hendak diterapkan :

Berdasarkan penelitian sebelumnya (Debra et al. 2005. Pada Manusia) tindakan atau cara yang digunakan dengan pemberian green tea tidak terjadi kondisi yang membahayakan kepada subjek.

- 
11. Bila penelitian ini menggunakan orang sakit dan dapat member manfaat untuk subjek yang bersangkutan uraikan manfaat itu :

Pada penelitian yang akan dilaksanakan saat ini menggunakan orang sehat yang sudah diperiksa sebelumnya oleh dokter yang ditunjuk, dan manfaat bagi subjek yang sehat melalui penelitian ini dapat mencegah terjadinya hipperagregasi platelet/trombosit.

- 
12. Bagaimana cara memilih penderita/sukarelawan sehat ?

Cara memilih subjek / sukarelawan sehat:

1. Dengan dilakukannya screening pemeriksaan fisik, EKG, Rontgen dan pemeriksaan fungsi hati (SGOT/SGPT dan bilirubin) dan fungsi ginjal ( kreatinin clearance) dan sudah dinyatakan sehat.
2. Laki-laki
3. Berat badan 50-70 Kg
4. Usia 20-40 tahun
5. Merokok 12 – 24 batang/hari dengan inhalasi kuat
6. Riwayat merokok selama minimal 2 tahun
7. Jenis rokok yang dikonsumsi : rokok kretek/rokok putih
8. Surat keterangan sehat dari dokter
9. Bersedia menjadi subjek penelitian

---

13. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, jelaskan hubungan antara peneliti utama dengan subjek yang diteliti :

Dokter-penderita       Guru-murid       Majikan-anak buah

Lain : Atasan – bawahan (karyawan)

---

14. Bila penelitian ini menggunakan orang sakit, jelaskan diagnosis dan nama dokter yang bertanggungjawab merawatnya. Bila menggunakan orang sehat jelaskan cara pengecekan kesehatannya.

Penelitian ini menggunakan orang sehat, dan dilakukan pengecekan :

1. Pemeriksaan fisik yang dilakukan oleh dokter di klinik Sapta Mitra Pondok Kelapa Jakarta Timur
  2. Dilakukan pemeriksaan diagnostic EKG dan di analisa oleh dokter yang ditunjuk peneliti
  3. Dilakukan pemeriksaan diagnostic Rongent dada dan dianalisa oleh dokter yang ditunjuk peneliti
  4. Pemeriksaan fungsi hati (SGOT/SGPT dan bilirubin) dan fungsi ginjal ( kreatinin clearance) di laboratorium klinik Sapta Mitra Pondok Kelapa Jakarta Timur.
- 

15. Jelaskan cara pencatatan selama penelitian, termasuk efek samping dan komplikasi bila ada.

Cara pencatatan selama penelitian dilakukan dengan membuat daftar/tabel pemberian green tea setiap subjek yang di teliti selama 7 hari dan mengkonsumsi green tea sebanyak 3 kali setiap harinya. Didalam table tersebut disertakan keterangan adanya keluhan atau efek samping yang kemungkinan muncul selama penelitian. Dan apabila terjadi atau munculnya keluhan yang terkait dengan penelitian maka akan di berhentikan atau di kurangi dosis penggunaan green tea pada subjek.

---

16. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, jelaskan bagaimana cara memberitahukan dan mengajak subjek (lampiran contoh surat persetujuan penderita dan rincian informasi yang akan diberikan kepada subjek penelitian).

Bentuk informasi dan surat persetujuan subjek yang akan diteliti terdapat lampiran yang di sertakan dibawah ini. ( Lampiran 1 dan 2 )

---

17. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, apakah subjek dapat ganti rugi bila ada gejala efek samping ? Berapa banyak ?



Apabila terjadi atau munculnya gejala efek samping pada subjek selama menjalankan kegiatan penelitian ini maka subjek akan mendapatkan ganti rugi, berupa pengobatan yang sesuai indikasi melalui unit-unit pelayanan kesehatan yang di tunjuk oleh peneliti dan segala biayanya akan ditanggung oleh peneliti.

Besaran biaya yang akan ditanggung oleh peneliti minimal : Rp. 300.000,- setiap subjek.

---

18. Bila penelitian ini menggunakan subjek manusia, apakah subjek di asuransikan ?

Ya

Tidak

---

19. Nama dan alamat tim peneliti dan sponsor :

	Nama	Alamat	Telepon
Peneliti Utama	Tria Firza Kumala.,SKep	Jl. H. Sibun No 49 Rt02/02 Jati Kramat Pondok Gede Bekasi	081586083251

Tempat penelitian : - Makmal Terpadu Imunoendokrinologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta  
- Akademi Keperawatan Antariksa Jakarta, Jl. Kolonel Sugiono No 32 Duren Sawit Jakarta Timur

---

20. Waktu penelitian direncanakan

Mulai : 17 Maret 2010

Selesai : 17 April 2010

---

Jakarta, 16 Februari 2010

Tanda tangan

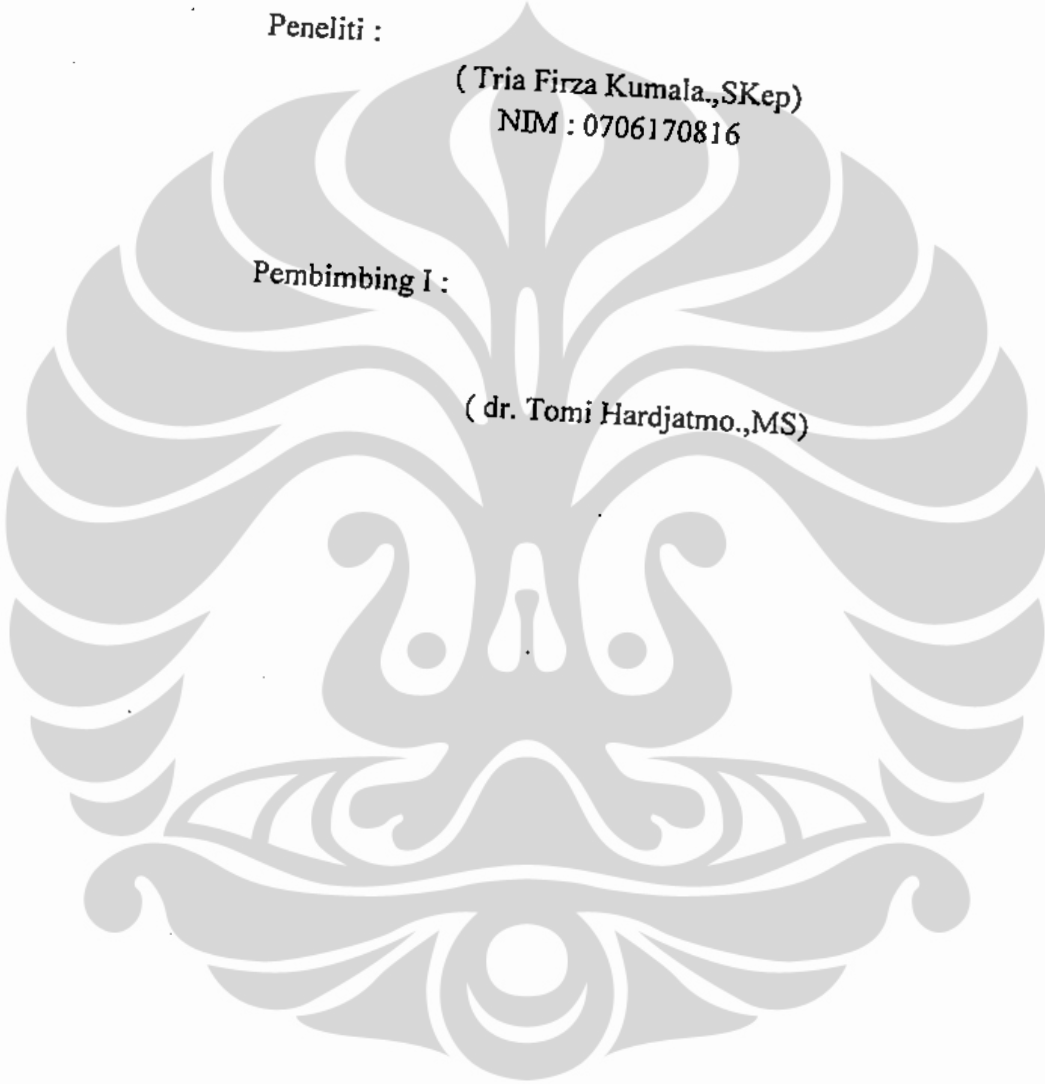
Peneliti :

( Tria Firza Kumala.,SKep)

NIM : 0706170816

Pembimbing I :

( dr. Tomi Hardjatmo.,MS)





## KUESIONER B

### I. DATA PENGKAJIAN

No	Aspek Pengkajian	Ya	Tidak	Keterangan
1	<b>Riwayat Kesehatan Masa Lalu</b>			
	A. Sakit/Dirawat (*) dengan keluhan sakit dada			
	B. Sakit/Dirawat (*) dengan keluhan sesak napas			
	C. Sakit/Dirawat (*) dengan keluhan batuk lama			
	D. Sakit/Dirawat dengan keluhan ..... (**)			
2	<b>Riwayat Kesehatan Sekarang</b>			
	A. Timbul keluhan sakit dada sebelah kiri			
	B. Timbul keluhan sesak napas			
	C. Timbul keluhan batuk lama (> 1 bulan)			
	D. Timbul keluhan ..... (**)			
3	<b>Berapa lama responden merokok :</b>			
	A. Mulai merokok sejak usia ..... (**)			
4	<b>Jenis Rokok yang dikonsumsi / Merk rokok:</b>			
	A. Rokok putih			
	1. Sampoerna Mild / Mentol (*)			
	2. Marlboro Lights (*)			
	3. A Mild / Mentol (*)			

	4. Star Mild 5. ESSE / Mentol (*) 6. A volution / Mentol (*) 7. Gudang Garam 8. Djarum Super 9. Lain –lain : ..... (**) 			
	<b>B. Rokok kretek :</b> 1. Minak Djigo 2. SamSoe 234 3. Gudang Garam Merah 4. Lain – lain : ..... (**) 			
	<b>C. Cerutu</b>			
<b>5</b>	<b>Jumlah rokok yang di konsumsi dalam sehari :</b>			
	A. .... batang/bari (**)			
	B. > 2 bungkus/hari : ..... bungkus/bari (**)			
<b>6</b>	<b>Cara mengkonsumsi rokok</b>			
	A. Menghisap asap rokok sampai mulut saja			
	B. Menghisap asap rokok dengan cara hisap dalam			
<b>7</b>	<b>Kebiasaan merokok</b>			
	A. Secara Kontinu selama 2 tahun			
	B. Berhenti – berhenti			

*Ket :*

*(\*) : Coret yang tidak perlu*

*(\*\*) : diisi oleh responden*

## II. DATA PEMERIKSA KESEHATAN (*Diisi oleh pemeriksa*)

1. Pemeriksaan Fisik Umum
2. Pemeriksaan Tanda-tanda Vital : Tekanan Darah, Nadi, Pernapasan
3. Pemeriksaan Rongent dada
4. Pemeriksaan EKG
5. Pemeriksaan Kadar Tromboksan A2 melalui sample urine

