



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Perkumpulan endokrinologi Indonesia (PERKENI) pada pedoman pengolahan dan penceahan DM tipe 2 dewasa tahun 2019 mendefinisikan diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia terjadi karena abnormalitas sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soelistijo, 2019).

2.1.2 Epidemiologi

International Diabetes Federation pada tahun 2021 melaporkan Indonesia sebagai negara urutan ke lima dengan jumlah orang yang menderita diabetes sebanyak 19,5 juta jiwa. Berdasarkan data dari Riskeddas, 90 % penderita diabetes teridentifikasi menderita DM tipe 2 dan dari jumlah tersebut sebagian besar tidak menyadari jika mereka mengidap DM sehingga dapat menyebabkan komplikasi (Rahmasari *and* Wahyuni, 2019).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut American Diabetes Association mengklasifikasikan diabetes sebagai berikut :

a) Diabetes tipe 1 pada tahun 2021 Terjadi destruksi sel autoimun, biasanya mengarah ke absolut defisiensi insulin, termasuk diabetes autoimun laten pada usia dewasa. kondisi autoimun di mana sel T menghancurkan sel β di pankreas, menyebabkan kekurangan insulin dan akibatnya hiperglikemia serta

kecenderungan terhadap ketoasidosis. Pasien T1D memerlukan suntikan insulin eksternal beberapa kali sehari untuk mengatasi tingkat glukosa yang tinggi. Meskipun hanya 5-10% dari semua kasus diabetes, T1D merupakan jenis diabetes yang paling dikenal; sementara sisanya mengidap diabetes tipe 2, diabetes monogenik, atau jenis diabetes lain yang terkait dengan kerusakan sel pulau lainnya. Meskipun T1D sering kali muncul pada masa kanak-kanak atau remaja, namun bisa juga muncul pada usia berapa pun (Kahanovitz, Sluss and Russell, 2017).

b) Diabetes tipe 2 terjadi karena penurunan sekresi insulin sel β yang memadai secara progresif sering pada latar belakang resistensi insulin.

c) Diabetes Tipe lain jenis diabetes tertentu yang muncul akibat faktor lain, misalnya sindrom diabetes monogenik (contohnya diabetes neonatal dan diabetes usia muda), gangguan pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan obat atau diabetes yang dipicu oleh zat kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ)

d) Diabetes melitus gestasional Intoleransi karbohidrat yang terjadi, baik dalam berbagai tingkatan kehamilan maupun pertama kali diketahui saat kehamilan. Diabetes yang terdiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak jelas menunjukkan diabetes sebelum kehamilan (PERKENI, 2021)

2.1.4 Faktor Resiko

Kementrian kesehatan dalam bulletin Infodatin tahun 2014 mengungkapkan faktor- faktor yang berkaitan dengan terjadinya Diabetes Melitus dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi :

a) Ras dan etnik

Ras dan etnik berhubungan erat dengan kejadian DM. Ras Asia lebih berisiko mengalami DM dibanding Eropa. Hal ini disebabkan karena orang Asia kurang sering melakukan aktivitas dibanding orang Eropa. Kelompok etnis tertentu seperti India, Cina, dan Melayu lebih berisiko terkena DM. Pengaruh ras dan etnis terhadap kejadian DM tipe 2 sangat kuat pada masa usia muda. Pada berbagai studi, kasus DM tipe 2 pada pediatrik kebanyakan terjadi pada ras non eropa (Heryana, 2018).

b) Umur

Pada umumnya, manusia mengalami penurunan drastis dalam fisiologi setelah mencapai usia 40 tahun. Diabetes sering kali muncul setelah seseorang memasuki usia rawan ini, terutama setelah usia 45 tahun, terutama pada individu dengan kelebihan berat badan, yang menyebabkan tubuh menjadi kurang sensitif terhadap insulin. Teori yang diperdebatkan mengindikasikan bahwa orang yang berusia 45 tahun ke atas memiliki peningkatan risiko mengalami diabetes dan intoleransi glukosa karena faktor degeneratif, yang melibatkan penurunan fungsi tubuh secara umum, terutama kemampuan sel β dalam memproduksi insulin untuk memetabolisme glukosa (Betteng, 2014).

c) Jenis kelamin

Sebuah studi yang dilakukan oleh Soewondo & Pramono (2011) menunjukkan kejadian DM di Indonesia lebih banyak menyerang perempuan (61,6%) dengan jenis pekerjaan terbanyak adalah ibu rumah tangga (27,3%). Demikian pula studi yang dilakukan Nainggolan dkk

(2013) perempuan lebih banyak mengalami diabetes, namun tidak ada perbedaan risiko antara perempuan maupun laki-laki (Heryana, 2018).

- d) Riwayat keluarga dengan DM, dan riwayat lahir dengan BBLR (berat badan lahir rendah) atau kurang dari 2500 gram

Riwayat keluarga turut mempengaruhi kerentanan seseorang terhadap diabetes. Riwayat keluarga dengan DM pada level pertama (misalnya: orang tua) merupakan faktor risiko yang kuat terhadap kejadian DM pada seseorang. Ada dugaan bahwa gen resesif membawa bakat diabetes pada seseorang. Artinya hanya orang dengan sifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita diabetes. Menurut WHO (2016), Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) adalah bayi yang baru lahir dengan berat badan kurang atau sama dengan 2500 gram. Faktor risiko BBLR atau Berat Badan Lahir Rendah terhadap DM tipe 2 dimediasi oleh faktor turunan dan lingkungan. BBLR disebabkan keadaan malnutrisi selama janin di rahim yang menyebabkan kegagalan perkembangan sel beta yang memicu peningkatan risiko DM selama hidup. BBLR juga menyebabkan gangguan pada sekresi insulin dan sensitivitas insulin (Heryana, 2018).

faktor risiko yang dapat dimodifikasi :

- e) Obesitas

Ada hubungan yang signifikan antara obesitas dan tingkat glukosa darah; seseorang dengan tingkat kegemukan yang diukur dengan index massa tubuh/ IMT lebih dari 23 memiliki risiko peningkatan kadar glukosa darah hingga mencapai 200mg% (Restyana N, 2016).

- f) Merokok

Merokok merupakan faktor risiko dari berbagai masalah kesehatan, termasuk penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, neoplasma, diabetes melitus, sindrom metabolik, dan penyakit endokrin seperti peradangan kronis. Merokok secara langsung dapat mempengaruhi pasien diabetes melitus tipe 2 melalui homeostatis glukosa berbagai mekanisme, antara lain: peningkatan resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, atau gangguan fungsi sel beta pankreas (Sia *et al.*, 2022). Perokok cenderung mengalami penumpukan lemak sentral pada tubuh dari pada non perokok. Selain itu, perokok sering kali memiliki resistensi insulin dan respons sekresi insulin yang meningkat sebagai kompensasi (Widiasari, Wijaya and Suputra, 2021).

g) Aktivitas fisik

Berolahraga dapat mengatur tingkat gula darah dengan mengubah glukosa menjadi energi selama aktivitas fisik. Aktivitas fisik meningkatkan produksi insulin, yang pada akhirnya akan menurunkan kadar gula darah. Pada individu yang tidak aktif secara fisik, makanan yang dikonsumsi cenderung disimpan dalam tubuh sebagai lemak dan glukosa karena tidak dibakar. Kekurangan insulin untuk mengubah glukosa menjadi energi dapat menyebabkan terjadinya diabetes melitus (Betteng, 2014).

h) Penegakan Diagnosis Diabetes Melitus

Perkumpulan endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2019, menyebutkan penderita DM dapat datang dengan berbagai keluhan. Kecurigaan DM perlu dipertimbangkan bila terdapat keluhan seperti: Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan tanpa sebab yang

jelas. Keluhan lain : lemas, gatal, gatal, penglihatan kabur dan disfungsi ereksi pada pria dan gatal pada wanita.

Tabel 2. 1 Interpretasi penegakan diagnosis DM

Kondisi	Test
Prediabetes atau resiko tinggi terkena diabetes	Glukosa plasma puasa/ GDP : 100-125 mg/dl atau 5.6-6.9 mmol/L Glukosa plasma 2 jam puasa : 75-g, OGTT : 140-199 mg/dl(7.8-11.0 mmol/L) HbA1c 5.7 %- 6.4 %
Diabetes;	HbA1c $\geq$ 6.5 % dilakukan pada laboratorium yang sudah terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization (NGSP)</i>. Glukosa plasma saat puasa atau GDP $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) harus diukur setelah puasa yang dilaksanakan minimal 8 jam. Glukosa plasma $\geq$ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram glukosa plasma 2 jam puasa $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) Glukosa plasma acak $\geq$ 200 mg/dl dengan munculnya gejala dari hiperglikemia.

Sumber : (*American Diabetes Association* 2015)

2.1.5 Pengertian HbA1c

Tes hemoglobin HbA1c (hemoglobin terglikasi, hemoglobin glikosilasi, HbA1c atau A1c) digunakan untuk menilai kadar glukosa seseorang. Tes ini

menunjukkan rata-rata kadar gula darah selama 90 hari terakhir dan menunjukkan persentasenya. Hemoglobin adalah protein yang hanya ditemukan dalam sel darah merah. Hemoglobin memberi warna merah cerah pada darah. Karena sel darah merah hidup rata-rata selama tiga bulan, tes HbA1c mencerminkan jumlah sel darah merah dalam darah pada saat tes. Oleh karena itu, HbA1c bertindak sebagai pengatur gula darah rata-rata. Fungsi utama dari hemoglobin adalah untuk membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh sel tubuh. Hemoglobin terglukasi atau dilapisi dengan glukosa dari aliran darah. Kadar glukosa dalam darah menempel pada protein hemoglobin, dan ketika terjadi peningkatan glukosa tercermin pada permukaan protein hemoglobin, yang menjadikan kadar HbA1c yang lebih tinggi (Eyth E *and* Naik R, 2023).

2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi DM dapat dibedakan menurut onset akut dan kronik

1. Akut

a. Ketoasis Diabetik (KAD)

Ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah 300-600 mg/dl, dengan tanda dan gejala asidosis dan plasma keton yang kuat. Osmolaritas meningkat dari 300-320 mOs/mL dan terjadi anion gap.

b. Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan penurunan tingkat glukosa dalam darah sebesar < 70 mg/dL. Hipoglikemia adalah adanya penurunan konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya gejala-gejala sistem autonom, seperti adanya whipple's triad: Terdapat gejala-gejala hipoglikemia, kadar glukosa darah yang rendah, gejala berkurang dengan pengobatan.

c. Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)

Terjadi peningkatan glukosa darah yang tinggi sebesar 600 – 1200 mg/dl, tanpa tanda dan gejala asidosis osmolaritas plasma meningkat drastis 330- 380 mIs/mL, plasma keton, anion gap normal atau sedikit meningkat.

2. Kronik

a. Makroangiopati

Pembuluh darah jantung : penyakit jantung coroner

Pembuluh darah tepi : penyakit arteri perifer sering didapatkan pada penderita DM.

Manifestasi klinis ketika muncul pertama kali adalah nyeri pada saat beraktifitas dan berkurang saat beristirahat (claudication intermittent), tetapi sering juga dijumpai dengan gejala.

b. Mikroangiopati

Retinopati diabetik : Penderita diabetes lebih memiliki resiko tinggi mengalami komplikasi mata, seperti kelainan kornea, glaukoma, neovaskularisasi iris, dan katarak. Nefropati diabetik : apabila terdapat albuminuria pada kadar 30 - 299 mg/24 jam, ini menjadi indikasi awal terjadinya nefropati diabetik. Albuminuria persisten ditandai dengan kadar ≥ 300 mg/24 jam.

c. Neuropati diabetik

d. Kardiomiopati

Pasien DM memiliki risiko 2 kali lipat lebih banyak akan terjadinya gagal jantung.

e. Mudah terkena infeksi

Infeksi lebih sering terjadi pada penderita diabetes karena munculnya kondisi hiperglikemik, yang dapat meningkatkan virulensi patogen, mengurangi produksi interleukin, menyebabkan gangguan kemotaksis dan aktivitas fagositik, serta

gangguan fungsi neutrofil, glikosuria dan dismotilitas sistem pencernaan. saluran kemih dan saluran kemih (PERKENI, 2019; Farmaki *et al.*, 2021).

2.2 Rokok

2.2.1 Definisi Rokok

Menurut peraturan dari kementerian kesehatan Republik Indonesia nomor 28 tahun 2013 rokok didefinisikan sebagai salah satu produk tembakau yang dirancang untuk dibakar, dihisap atau dihirup termasuk diantaranya rokok kretek, rokok putih, cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *nicotiana tabacum*, *nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintetisnya yang asapnya mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa adanya bahan tambahan (KemenkesRI, 2013). *World Health Organization* mendefinisikan perokok aktif Perokok aktif: merokok 1 batang atau lebih setiap hari sekurang kurangnya selama 1 tahun, Perokok pasif : adalah orang-orang yang tidak sengaja menghirup asap rokok di lingkungannya (Lianzi and Pitaloka, 2014).

2.2.2 Epidemiologi

Indonesia merupakan negara dengan jumlah perokok terbanyak ketiga di dunia (Harsa *et al.*, 2020). *The Tobacco Atlas* mengumumkan jumlah perokok di Indonesia pada tahun 2019 yang berusia di atas 15 tahun tercatat sebanyak 61,4 juta orang. WHO melaporkan setiap tahunnya terdapat tujuh juta orang meninggal. Enam juta diantaranya adalah perokok aktif dan selebihnya berasal dari orang-orang yang bukan perokok tetapi mendapatkan paparan asap rokok dalam waktu yang panjang (WHO, 2018).

2.2.3 Klasifikasi Merokok

Perokok menurut *World Health Organization* (WHO) membagi menjadi tiga kelompok berdasarkan jumlah rokok yang dihisap per-hari :

- a. Perokok ringan yaitu seseorang yang mengonsumsi rokok antara 1-10 batang perhari.
- b. Perokok sedang yaitu seseorang yang mengonsumsi rokok antara 11-20 batang perhari
- c. Perokok berat yaitu seseorang yang mengonsumsi rokok lebih dari 20 batang perhari (Sundari, Widjaya *and* Nugraha, 2015).

2.2.4 Kandungan Rokok

Terdapat lebih dari 7.000 senyawa kimia yang terkandung di dalam rokok, dimana 250 nya diantaranya adalah komponen berbahaya dan merugikan dan 69 bahan lainnya menyebabkan kanker. Asap rokok mengandung tiga zat kimia paling berbahaya yaitu tar, nikotin, dan karbon monoksida. Tar atau permen karet tembakau merupakan campuran beberapa hidrokarbon. Nikotin adalah komponen yang paling banyak dan zat aditif nomor dalam asap tembakau. Karbon monoksida merupakan gas beracun yang memiliki afinitas kuat terhadap hemoglobin eritrosit, sehingga membentuk karboksihemoglobin (Nururrahmah, 2018).

2.2.5 Resiko Kesehatan dari Merokok

Merokok merupakan faktor risiko dari berbagai masalah kesehatan, termasuk penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, neoplasma, diabetes melitus, sindrom metabolik, dan penyakit endokrin seperti peradangan kronis. Merokok jangka panjang dapat meningkatkan resistensi insulin, peradangan, peroksidasi lipid, dan disfungsi endotel (Harsa *et al.*, 2020).

2.3 Patomekanisme Paparan Asap Rokok dengan Peningkatan Kadar HbA1c pada Diabetes Melitus Tipe 2

Kandungan dalam rokok memiliki dampak yang berbahaya. Kadar tar bersifat karsinogenik dan dapat menyebabkan sel kanker tumbuh dan merusak sel paru-paru. Karbon monoksida merupakan gas beracun yang dapat menyebabkan hipoksia dan meningkatkan xanthine oksidase dan NADPH oksidase. (Zulaikhah, 2022). Stres oksidatif, yang terjadi dapat merusak fungsi dan komponen sel, termasuk DNA, metabolisme di mitokondria, lipid, protein, dan dari hasil penelitian menunjukkan bahwa hal tersebut dapat mengurangi sekresi dan ekspresi adiponektin. Adiponektin berperan dalam sensitivitas insulin melalui berbagai mekanisme, antara lain menstimulus 5'-adenosin monofosfat, fosforilasi protein kinase dan aktivasi di hati dan otot rangka, yang secara langsung mengatur sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa. Mekanisme yang dapat meningkatkan oksidasi asam lemak di hati dan otot rangka yaitu melalui aktivasi *peroksisomproliferator-activated receptor α* (PPAR α) yang menurunkan kadar trigliserida, yang ditingkatkan dengan peningkatan sensitivitas insulin. Adiponektin adalah adipositokin yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Sehingga ketika seseorang merokok maka dapat menurunkan kadar adiponektin (Hilawe EH *et al*, 2015).

Ketika nikotin dihirup pada manusia, nikotin dengan cepat masuk ke aliran darah, dapat menembus sawar darah otak dan juga mencapai sistem saraf pusat (SSP) dan bertindak sebagai stimulan. Mekanisme lain dengan melibatkan sekresi hormon seperti kortisol, katekolamin, dan hormon pertumbuhan, yang menghambat

kerja insulin. Hormon-hormon ini meningkatkan lipolisis, meningkatkan pelepasan asam lemak bebas dan mengganggu fungsi endotel, yang dapat menyebabkan resistensi insulin (Cho et al., 2022). Nikotin mengaktifkan jalur anti-inflamasi intrinsic melalui reseptor asetilkolin makrofag $\alpha 7$ -nikotinic, dan gangguan pada jalur ini memperberat peradangan. Nikotin mempengaruhi sekresi insulin di sel β pankreas melalui nAChRs. Hasil dari beberapa penelitian in vitro menunjukkan bahwa nAChR di ganglion pankreas dan mempengaruhi sekresi insulin melalui mekanisme intraganglionik yang kompleks (Dwi Ario, 2014).

