

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok Elektrik

Penggunaan rokok elektrik (*e-cigarette*), yang disebut vaping, saat ini menjadi fenomena yang relatif baru dengan cepat menarik perhatian dunia khususnya pengguna rokok tembakau. Rokok elektrik menjadi pilihan alternatif bagi yang sudah terkena adiktif nikotin. Banyak perokok telah beralih ke vaping karena penjual rokok elektrik memasarkan produk mereka sebagai alternatif merokok tanpa tembakau yang lebih murah dan aman dari rokok konvensional, dan alat penghentian mereka dari rokok. (Berg *et al.*, 2015)

Rokok elektrik yang fenomenal dan populer saat ini baru mulai berkembang di Beijing, China pada tahun 2004, diciptakan oleh seorang apoteker di Cina bernama Hon Lik. Hon Lik adalah perokok konvensional berat yang ingin berhenti dari kebiasaannya, Hon Lik mencoba dengan menggunakan Nicotine patch, namun kebiasaannya masih berlanjut hingga dapat berhenti setelah mendapatkan ide dan merealisasikan menjadi rokok elektrik yang dikenal sampai saat ini (Boseley, 2015).

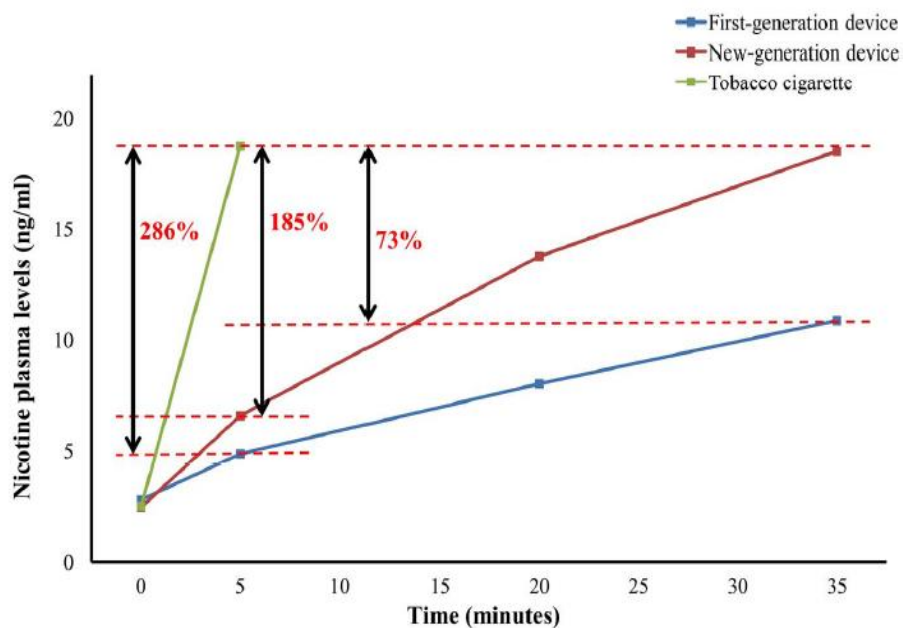
Rokok elektrik saat ini dioperasikan dengan baterai untuk memanaskan suatu *coil* (kawat dan kapas) yang dirancang untuk menguapkan larutan cairan terdiri dari propilen glikol, vegetable glycol atau gliserin nabati, nikotin, perasa dan lainnya. Kebanyakan rokok elektrik dirancang agar terlihat seperti rokok konvensional dan mensimulasikan tampilan, nuansa, rasa realistis dan sensoris mereka sama dengan ketika menggunakan rokok konvensional (Caponnetto *et al.*, 2013).

2.2 Jenis Rokok Elektrik

Rokok elektrik generasi pertama adalah model bergaya seperti rokok yang kadang disebut sebagai *cig-alikes* (Cassidy, 2011). Model bergaya rokok didesain sedemikian rupa sehingga tampilannya menyerupai rokok konvensional secara mirip. Model ini sering berukuran sama dan bentuk layaknya rokok konvensional, dan memiliki ujung corong depan yang terlihat seperti filter rokok (Cassidy, 2011). Model bergaya rokok juga biasanya memiliki lampu dioda cahaya (LED) di ujung depan yang menyala saat pemanasan coil diaktifkan secara pneumatik yaitu dari tekanan udara inhalasi pengguna (Etter, 2012). Larutan cairan/liquid disimpan dalam *cartridge* yang di dalamnya terdapat coil, yaitu kombinasi pemanas antara kawat(khantal, ss, nichrome, nikel, titanium) (Cassidy, 2011).

Model rokok elektrik generasi baru tidak menyerupai rokok, yaitu terdiri dari *mod* berbentuk tabung dan kotak (Etter, 2012) dan menggunakan *atomizer* dengan sistem tangki yang menyimpan cairan/liquid atau adapun system yang langsung

meneteskan cairan. Banyak dari model ini memungkinkan aktivasi pemanas coil dengan manual daripada pneumatik, biasanya dengan menekan tombol yang terletak di dekat perangkat. Pada beberapa model rokok elektrik, pengguna dapat mengubah daya yang mengalir melalui pemanas coil dalam upaya untuk mengubah karakteristik uap yang dihasilkan. Variabilitas dalam desain dan penggunaan rokok elektrik memperjelas bahwa rokok elektrik bukan produk tunggal melainkan kelas produk, dan perubahan desain yang cepat menghadirkan tantangan untuk memahami efek dari rokok elektrik (Etter, 2012; Shihadeh *et al.*, 2013).



2.1 Grafik peningkatan level nikotin plasma pada rokok elektrik generasi pertama, terbaru, dan rokok tembakau

Perangkat rokok elektrik generasi baru memberikan energi yang lebih tinggi ke *atomizer* tampaknya lebih efektif daripada generasi pertama sebagai perangkat pengiriman nikotin ke pengguna dan dalam mengurangi hasrat adiktifnya nikotin. Namun, kedua jenis perangkat tersebut secara signifikan kurang efektif dalam pengiriman nikotin dibandingkan dengan rokok tembakau bila 18 mg / ml nikotin dalam cairan yang digunakan. Asumsikan kadar nikotin dalam cairan rokok elektrik harus jauh lebih tinggi untuk meningkatkan efektivitas pemberian nikotin, yang diharapkan bisa membuat lebih sukses sebagai pengganti merokok konvensional (Farsalinos *et al.*, 2014).

Perbandingan antara rokok tembakau dan perangkat rokok elektronik dalam kadar nikotin plasma. Tingkat nikotin setelah merokok dengan rokok tembakau dalam 5 menit (18,8 ng / ml) adalah 185% dan 286% lebih tinggi dibandingkan dengan perangkat rokok elektrik generasi pertama dan perangkat rokok elektronik generasi baru. (Vansickel and Eissenberg, 2013) Selain itu, kadar nikotin plasma setelah merokok satu batang rokok hampir sama dengan nilai setelah menggunakan perangkat generasi baru selama 35 menit (18,52 ng / ml), sementara itu 73% lebih tinggi dibandingkan nilai setelah menggunakan perangkat generasi pertama selama 35 menit (10,88 ng / ml). (Farsalinos *et al.*, 2014)

2.3 Kandungan dan bahaya yang terdapat pada rokok elektrik

2.3.1 Nikotin

Nikotin adalah bahan kimia yang mengandung nitrogen - alkaloid, yang dibuat oleh beberapa jenis tanaman, termasuk tanaman tembakau. Nikotin juga diproduksi secara sintetis. *Nicotiana tabacum*, jenis nikotin yang ditemukan di tanaman tembakau, berasal dari keluarga nightshade. Pepaya merah, terong, tomat dan kentang adalah contoh keluarga *nightshade*. (Siegmund *et al.*, 1999)

Nikotin disebut juga sebagai obat penenang dan stimulan. Ketika tubuh terkena nikotin, tubuh mengalami semacam tendangan hal ini sebagian disebabkan oleh stimulasi nikotin pada kelenjar adrenal, yang mengakibatkan pelepasan adrenalin (apinephrine). Lonjakan adrenalin ini merangsang tubuh, ada pelepasan glukosa segera, serta peningkatan detak jantung, respirasi dan tekanan darah (Farsalinos *et al.*, 2014).

Setelah menghisap rokok elektrik, nikotin dengan cepat memasuki aliran darah, melintasi sawar darah otak dan berada di dalam otak dalam waktu delapan sampai dua puluh detik. Dalam waktu sekitar dua jam setelah memasuki tubuh, setengah dari nikotin telah hilang (eliminasi setengah hari sekitar dua jam). Nikotin dipecah (dimetabolisme) di hati, kebanyakan oleh enzim sitokrom P450. Cotinine adalah metabolit utama. (Farsalinos *et al.*, 2014)

Nikotin membuat pankreas kurang menghasilkan insulin, berakibat pada peningkatan gula darah (Hiperglikemia). Secara tidak langsung, nikotin menyebabkan dopamin dilepaskan di bidang kesenangan dan motivasi otak. Efek serupa terjadi saat orang mengambil heroin atau kokain, Pengguna narkoba mengalami kesenangan. Namun, dalam nikotin dopamine menimbulkan efek relaksasi dan tenang. (Xie *et al.*, 2009)

Seiring penggunaannya menjadi lebih toleran terhadap nikotin, mereka membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk menikmati efek yang sama (Nida, 2012). Dopamin adalah zat kimia otak yang mempengaruhi emosi, gerakan, dan sensasi kenikmatan dan rasa sakit. Neurotransmitter Dopamin terletak di substantia nigra, jauh di tengah otak. Sederhananya, jika kadar dopamin otak meningkat, sensasi kepuasan lebih tinggi. Bergantung pada dosis nikotin yang diambil dan gairah sistem saraf individu, nikotin juga bisa bertindak sebagai obat penenang. (Berg *et al.*, 2015).

2.3.2 Propenyl Glicol

Propenyl glycol adalah zat cair sintetis yang menyerap air. Nama lain untuk propenyl glikol adalah 1,2-dihidroksipropana, 1,2-propanadiol, metil glikol, dan trimetil glikol. Propenyl glikol bening, tidak berwarna, sedikit manis pada suhu kamar. Ini mungkin ada di udara dalam bentuk uap, apabila propenyl glikol dipanaskan akan cepat menghasilkan uap. Propenyl glikol secara praktis tidak berbau dan tidak berasa. Propenyl glykol juga digunakan untuk membuat senyawa poliester,

digunakan oleh industri kimia, makanan, dan farmasi sebagai antibeku, pelarut untuk warna makanan dan rasa, dan di industri cat dan plastik. (Wieslander *et al.*, 2001)

FDA telah mengklasifikasikan propenyl glikol sebagai bahan aditif yang umumnya dikenal aman untuk digunakan dalam makanan. Ini digunakan untuk menyerap ekstra air dan menjaga kelembaban pada obat-obatan tertentu, kosmetik, atau produk makanan. Propylene glycol juga digunakan untuk membuat asap atau kabut buatan yang digunakan dalam latihan pemadaman kebakaran dan produksi teatrikal (ATSDR).

Efeknya Propenyl glycol sangat minim, adanya beberapa iritasi pada saluran napas bagian atas, mengalami batuk, adanya sedikit penyumbatan jalan nafas ringan,(Wieslander *et al.*, 2001) rasa kering di mulut dan tenggorokan (Bullen *et al.*, 2013), namun propenyl glycol juga digunakan dalam kedokteran sebagai obat hirup bagi asthma dan anti bakteri(Rodrigues *et al.*, 2017).

2.3.3 Vegetable Glicol

Vegetable Glicol, atau gliserol, adalah cairan yang jernih dan tidak berbau yang dihasilkan dari minyak tumbuhan, biasanya minyak kelapa sawit, kedelai, atau minyak kelapa. Minyak kelapa sawit dan kelapa adalah campuran trigliserida alami. Setiap trigliserida terdiri dari tiga asam lemak yang diesterifikasi dengan gliserin. Gliserin adalah senyawa organik yang terdiri dari tiga atom karbon, atom hidrogen,

dan tiga gugus OH. Kelompok OH ini membentuk ikatan hidrogen dengan air. (Yu, 2014)

Vegetable Glicol tergolong makanan zat aditif biasa yang bekerja sebagai pengawet, pemanis, dan zat pengental. Manusia memetabolisme gliserol menjadi suatu bentuk trigliserida, fosfolipid, dan mungkin glukosa. Karena gliserol adalah alkohol, ia melakukan metabolisme seperti karbohidrat, meskipun memiliki indeks glisemik lebih rendah daripada sukrosa. *Vegetable Glicol* Cenderung menyebabkan peningkatan kecil atau sementara pada gula darah. (Hajek *et al.*, 2014)

2.3.4 Flavour/Essence

Flavour atau perasa adalah bahan yang paling beresiko saat menggunakan rokok elektrik, harus berhati-hati. Beberapa rasa telah diidentifikasi berbahaya untuk dihirup meskipun aman untuk di konsumsi. Ciri-ciri dari *flavour* yang harus dihindari adalah jika terjadi iritasi pada tenggorokan dan dada. (Clarke, 2015)

Salah satu perasa yang tidak aman untuk dihirup adalah diacetyl, biasanya terdapat dalam perasa mentega dan cinnamon. *Diacetyl* paling dikenal karena dikaitkan dengan penyakit paru-paru bronchiolitis obliterans pada orang-orang yang sebelumnya bekerja di pabrik pengolahan popcorn microwave yang menghasilkan penyakit moniker *popcorn lung*. (Allen *et al.*, 2015)

2.3.5 Sucralose

Sucralose adalah pemanis buatan bebas kalori yang berasal dari sukrosa, Bila dikonsumsi, sebagian besar *sucralose* tidak diserap oleh tubuh dan dihilangkan melalui ekskresi. Antara 8% dan 20% memasuki darah dan dikeluarkan melalui urine. *Sucralose* tidak berimbas pada gula darah. (Gordon, 2016) Pemanis dengan intensitas tinggi seperti *sucralose* tidak terdeteksi dalam cairan rokok elektrik yang diuji, menunjukkan bahwa produsen utama rokok elektrik tidak memasukkan pemanis dengan intensitas tinggi dalam formulasi cairan rokok elektrik. (Miao *et al.*, 2016)

2.4 Fisiologi Glukosa darah

Glukosa adalah karbohidrat betuk monosakarida terpenting digunakan untuk sumber tenaga utama dalam tubuh. Pengaturan fisiologi glukosa darah tergantung dari ekstrasi glukosa, sintesis glikogen, glikogeneolisis dalam hati. Jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati dan digunakan oleh jaringan perifer tergantung dari keseimbangan fisiologis hormon. (Aswani, 2010).

Hormon yang merendahkan kadar glukosa darah yaitu insulin. Insulin adalah hormon bersifat anabolik mendorong penyimpanan glukosa sebagai glikogen di hati dan otot, perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di hati dan penyimpanannya di jaringan adiposa, penyerapan asam amino dan sintesis protein di otot rangka. Insulin meningkatkan sintesis albumin dan protein darah lainnya oleh hati dan meningkatkan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar dengan merangsang transpor glukosa ke

dalam otot dan jaringan adiposa. Insulin juga bekerja menghambat mobilisasi bahan bakar. Pelepasan insulin ditentukan terutama oleh kadar glukosa darah, terjadi dalam beberapa menit setelah pankreas terpajan oleh kadar glukosa yang tinggi. Ambang untuk pelepasan insulin adalah sekitar 80 mg/dl. Kadar tertinggi insulin terjadi sekitar 30-45 menit setelah makan makanan tinggi karbohidrat. Kadar insulin kembali ke tingkat basal seiring dengan penurunan kadar glukosa darah, sekitar 120 menit setelah makan (Aswani, 2010).

Insulin disintesis oleh sel β pada pankreas endokrin yang terdiri dari kelompok mikroskopis kelenjar kecil, atau pulau Langerhans, tersebar di seluruh pankreas eksokrin. Perangsangan insulin oleh glukosa menyebabkan eksositosis vesikel penyimpanan insulin, suatu proses yang bergantung pada ion K^+ , ATP, dan ion Ca^{2+} . Fosforilasi glukosa dan metabolisme selanjutnya mencetuskan pelepasan insulin melalui suatu mobilisasi Ca^{2+} intrasel. Pulau Pankreas dipersarafi oleh sistem autonom, termasuk cabang nervus vagus, yang membantu mengkoordinasi pelepasan insulin dengan tindakan makan (Aswani, 2010).

Hasil kerja insulin adalah insulin melawan fosforilasi yang dirangsang oleh glukagon, insulin bekerja melalui jenjang fosforilasi yang merangsang fosforilasi beberapa enzim, insulin menginduksi dan menekan sintesis enzim spesifik, insulin bekerja sebagai faktor pertumbuhan dan memiliki efek perangsangan umum terhadap sintesis protein, dan insulin merangsang transpor glukosa dan asam amino ke dalam sel (Aswani, 2010).

Hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah yaitu glukagon, kelenjar hipofisis anterior, glukokortikoid. Glukagon berfungsi untuk mempertahankan ketersediaan bahan bakar apabila tidak tersedia glukosa makanan dengan merangsang pelepasan glukosa dari glikogen hati. Glukagon merangsang glukoneogenesis dari laktat, gliserol, dan asam amino, dan, bersama dengan penurunan insulin, glukagon memobilisasi asam lemak dari triasilgliserol adiposa sebagai sumber bahan bakar alternatif. Bekerja terutama di hati dan jaringan adiposa dan hormon ini tidak memiliki pengaruh terhadap metabolisme otot rangka (Cranmer *et al.*, 2009).

Pelepasan glukagon dikontrol terutama melalui supresi oleh glukosa dan insulin. Glukagon disintesis oleh sel α pada pankreas endokrin yang terdiri dari kelompok mikroskopis kelenjar kecil, atau pulau Langerhans, tersebar di seluruh pankreas eksokrin. Hormon tertentu merangsang glukagon seperti katekolamin, kortisol, dan hormon saluran cerna tertentu (Aswani, 2010).

2.5 Kadar Glukosa darah

Kadar gula darah mengacu pada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah atau tingkat glukosa serum diatur ketat dalam tubuh. Kadar gula darah : (Henriksen *et al.*, 2009).

- Normal (sehat) : < 100 mg/dl
- Prediabetes : 100-125 mg/dl
- Diabetes : > 125 mg/dl

Gula darah 2 jam setelah puasa :

- Normal : <140 mg/dl
- Prediabetes : 140-199 mg/dl
- Diabetes : >200 mg/dl

Gula Darah Sewaktu :

- Normal : < 200 mg/dl
- Diabetes : > 200 mg/dl

2.6 Resistensi Insulin

Kerja insulin dipengaruhi oleh hormon lain. Insulin bersama growth-hormon (GH) dan IGF-1 mendorong proses metabolic pada saat makan. Growth hormon disekresi sebagai respons terhadap peningkatan insulin, sehingga tidak terjadi penurunan gula darah(hipoglikemia) akibat insulin. (Wilcox, 2005)

Hormone kontraregulator insulin seperti glucagon, glukokortikoid, dan katekolamin mendorong proses metabolic pada saat puasa. Glukagon menyebabkan proses glikogenolisis, glukoneogenesis, dan ketogenesis. Rasio insulin-glukagon memperlihatkan derajat fosforilasi atau defosforilasi dari enzim-enzim yang berperan dalam sekresi/aktivasi insulin. Katekolamin menyebabkan lipolisis dan glikogenolisis. Sementara glukokortikoid menyebabkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Sekresi yang berlebihan dari hormone-hormon

kontra-insulin akan berakibat resistensi insulin pada beberapa tempat(Wilcox, 2005)

Resistensi insulin pada kebanyakan tempat dipercaya sebagai manifestasi tingkat seluler dari defek sinyal insulin post-reseptor. Mekanisme yang mungkin sebagai penyebab resistensi insulin antara lain mekanisme down-regulasi, defisiensi atau polimorfisme genetic dari fosforilasi tyrosine reseptor insulin, protein IRS atau PIP-3 kinase, atau abnormalitas fungsi GLUT 4 yang disebabkan berbagai hal. (Wilcox, 2005)

2.7 Prediabetes

Prediabetes (hiperglikemia peralihan/sementara), diukur berdasarkan parameter ketika kadar glukosa darah berada di atas ambang batas normal gula darah tapi di bawah kadar gula darah diabetes. Prediabetes keadaan berisiko tinggi untuk berkembang menjadi diabetes dengan tingkat konversi tahunan sebesar 5% -10%, dengan proporsi yang sama mengubah kembali ke normoglikemia/glukosa darah normal. (Tabák *et al.*, 2012)

Prediabetes berkembang saat tubuh mulai mengalami masalah dengan menggunakan hormon insulin. Insulin diperlukan untuk mengangkut glukosa yang tubuh gunakan untuk energi ke dalam sel melalui aliran darah. Pada pra-diabetes, tubuh tidak cukup membuat insulin atau tidak menggunakannya dengan baik (yang disebut resistensi insulin). Prediabetes dikaitkan dengan adanya resistensi insulin

bersamaan dan disfungsi sel beta, kelainan yang terjadi sebelum perubahan glukosa dapat terdeteksi. Jika tidak memiliki cukup insulin atau jika resisten terhadap insulin, dapat membangun terlalu banyak glukosa dalam darah, yang menyebabkan kadar glukosa darah di atas normal. (Tabák *et al.*, 2012)

Diabetes berkembang sangat bertahap, saat berada di tahap prediabetes apabila tingkat glukosa darah lebih tinggi dari seharusnya mungkin tidak memiliki gejala sama sekali ataupun mengalami gejalanya. Gejalanya yaitu lebih lapar dari biasanya, sehingga makan lebih banyak, lebih haus dari biasanya, harus pergi ke kamar mandi lebih sering, lebih lelah dari biasanya. (Tabák *et al.*, 2012)

2.8 Diabetes Melitus Tipe II

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi karena kelenjar pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat atau karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif atau kedua-duanya. (American Diabetes Association, 2017)

Diabetes Melitus tipe 2, yang dikenal dengan *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). (American Diabetes Association, 2017)

2.9 Hubungan Rokok elektrik dengan glukosa darah

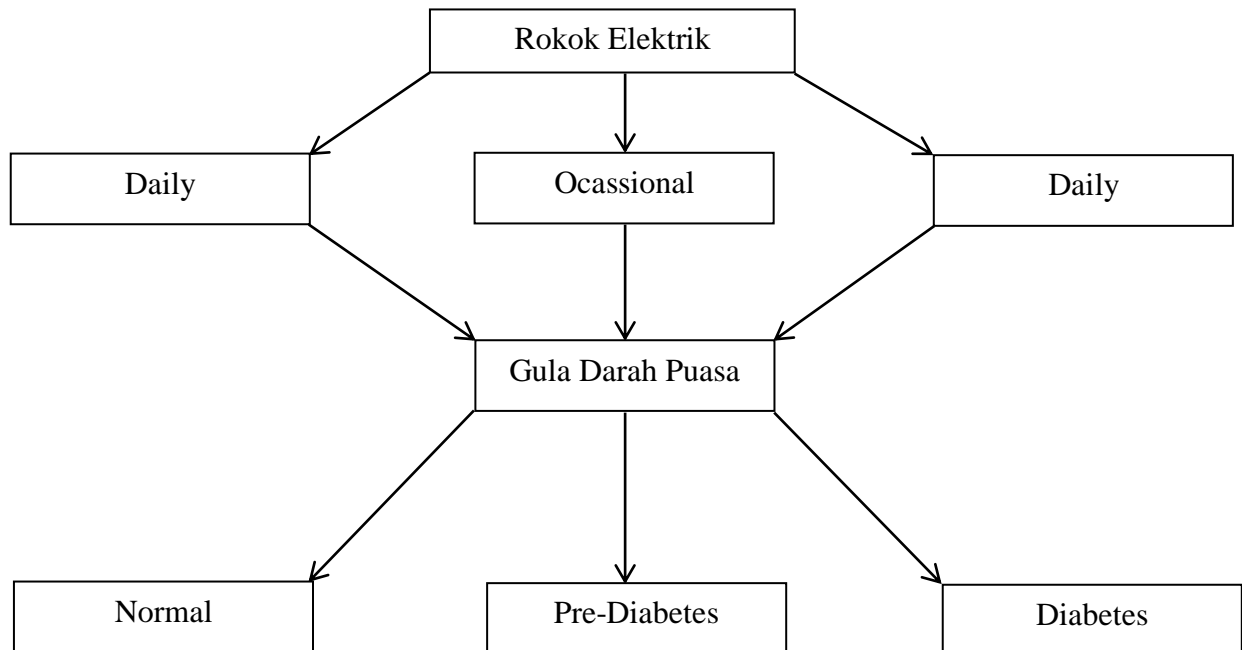
Nikotin dalam rokok elektrik dapat menyebabkan retensi insulin, Nikotin berpengaruh terhadap insulin yaitu penurunan pelepasan insulin, pengaruh negatif pada kerja insulin, gangguan sel β pankreas dan perkembangan resistensi insulin. (Xie *et al.*, 2009)

Nikotin mempengaruhi sekresi insulin melalui *nAChRs* pada sel-sel β pankreas. Akhir ini, banyak penelitian menemukan *nAChRs* mengekspresikan banyak tipe-tipe sel *non neural* berbeda termasuk sel-sel pulau pankreas. Sekresi insulin dapat diatur dengan mekanisme *endogenous pancreatic ganglionic*. Beberapa hasil penelitian secara *in vitro*, menunjukkan bahwa *nAChRs* terdapat pada ganglion di pankreas dan mempengaruhi sekresi insulin melalui mekanisme intraganglionik yang kompleks. Penerjemahan dari mRNA untuk *nAChRs* subunit α -2, α -3, α -4, α -5, α -7 dan β -2 terdeteksi pada sel-sel sekresi insulin oleh reaksi ikatan *transcriptase polymerase*. Tidak hanya paparan nikotin dalam jangka waktu lama tetapi juga paparan dalam waktu singkat mengakibatkan penurunan sekresi insulin. (Xie *et al.*, 2009)

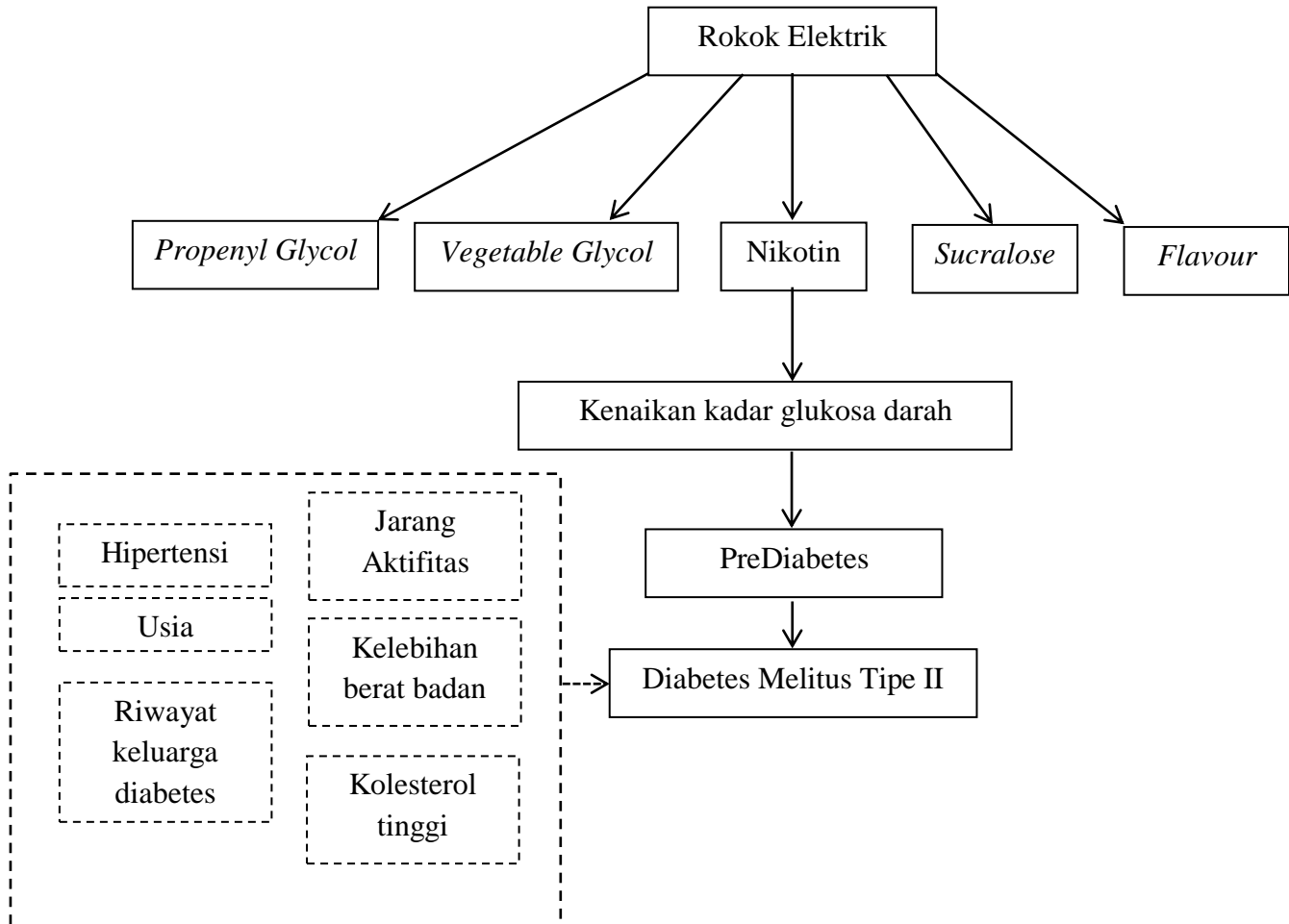
Nikotin konsentrasi lebih dari $1\mu\text{mol/L}$ selama 48 jam menghambat menghambat pelepasan insulin. Penemuan ini mengindikasikan bahwa reseptor-reseptor nikotik fungsional terdapat pada pulau-pulau pankreas dan sel-sel β dan bagian nikotin secara negatif mempengaruhi fungsi sel β pankreas. Penelitian lain juga menunjukkan paparan nikotin dapat menyebabkan disfungsi sel β , peningkatan

apoptosis sel β dan kehilangan sel β , yang mana diperantarai melalui mitokondrial dan/jalur lain terkait.(Xie *et al.*, 2009)

2.10 Kerangka Konsep



2.11 Kerangka Teori



2.11 Hipotesis Penelitian

H_0 = Tidak adanya hubungan signifikan antara rokok elektrik dengan glukosa darah antara pengguna rokok elektrik dengan bukan pengguna rokok elektrik.

H_1 = Adanya hubungan signifikan antara rokok elektrik dengan kenaikan glukosa darah antara pengguna rokok elektrik dengan bukan pengguna rokok elektrik.