

Studi Naratif Korelasi Kadar Glukosa Tinggi dalam Darah dan Kanker Rongga Mulut pada Perokok

Zilzala Irqon Ambiya¹, Sherina Fatwa Imanu²

^{1,2} Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga

Email : zilzala.irqon.ambiya-2021@fkg.unair.ac.id, sherina.fatwa.imanu-2021@fkg.unair.ac.id

Abstrak

Pendahuluan : Perilaku merokok menjadi salah satu kebiasaan yang sering ditemui di sekitar kita. Bahaya rokok bagi kesehatan menimbulkan faktor resiko terjadinya berbagai penyakit, satu diantaranya adalah kenaikan gula darah yang berimbas pada terjadinya diabetes melitus. Efek tersebut salah satunya pada rongga mulut yang bisa bermanifestasi pada turunya sistem imunitas tubuh sehingga menyebabkan timbulnya mutasi gendan bisa menjadi etiologi dari terjadinya kanker mulut. **Tujuan:** Membandingkan dan menjelaskan kaitan antara kadar glukosa tinggi dalam darah dengan kanker rongga mulut pada perokok. **Metode :** Studi ini menggunakan 3 jurnal utama yang dijadikan dikaji hasilnya. **Pembahasan :** Penggunaan rokok tembakau yang dipaparkan epitel rongga mulut terhadap oksigen bebas dan radikal nitrogen, yang dapat merusak mekanisme pertahanan antioksidan. Peningkatan kadar radikal bebas ini ditemukan pada lesi prakanker dan kanker rongga mulut. Peningkatan kadar glukosa mempercepat sintesis sel tumor DNA dan menyebabkan kegagalan dalam mekanisme keseimbangan oksidatif. Hal tersebut menyebabkan pelepasan banyak *growth factor* dan sitokin, molekul yang memfasilitasi pertumbuhan dan penyebaran sel ganas. **Kesimpulan :** Jumlah penderita kanker rongga mulut yang mengalami gangguan metabolisme glukosa lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi penderita kanker rongga mulut yang tidak mengalami gangguan metabolisme glukosa.

Keyword : kadar glukosa tinggi, kanker rongga mulut, perokok

Pendahuluan

Dewasa kini, perilaku merokok menjadi salah satu kebiasaan yang sering ditemui di sekitar kita. Merokok dilakukan dengan menghisap gulungan tembakau berbalut kertas atau daun nipah kemudian dibakar sehingga menghasilkan asap yang dimasukan ke dalam tubuh dan menghembuskannya keluar kembali (Sekeronej *et al.*, 2020). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) di tahun 2018, pengguna rokok di dunia mencapai 1,1 miliar dengan 80% diantaranya hidup di negara berkembang. Tembakau menjadi alasan bagi kematian lebih dari 7 juta orang setiap tahun. Sedangkan penggunaan tembakau langsung menimbulkan lebih dari 6 juta kematian. Tak hanya itu, paparan tembakau juga membunuh 890.000 perokok pasif setiap tahunnya (*World Health Organization*, 2018).

Perilaku merokok memberikan dampak yang negatif bagi kesehatan perokok maupun orang-orang disekitarnya (Sekeronej *et al.*, 2020). Bahaya rokok bagi kesehatan menimbulkan faktor resiko terjadinya berbagai penyakit, satu diantaranya adalah kenaikan gula darah yang berimbas pada terjadinya diabetes melitus. Berdasarkan data dari *International Diabetes Foundation Atlas* di tahun 2017, sekitar 451 juta jiwa mengalami diabetes melitus akibat kenaikan gula darah dan prevalensinya diprediksi akan naik menjadi 693 juta jiwa pada tahun 2045 (Vegh *et al.*, 2022).



Vegh *et al.*, 2022

Glukosa darah atau kadar gula darah merupakan suatu gula monosakarida yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa darah menjadi syarat bagi tubuh untuk mempertahankan proses metabolisme normal (Kesavadev *et al.*, 2021). Konsentrasi gula darah atau tingkat glukosa serum diatur dengan ketat di dalam tubuh. Setiap penyimpangan dari kisaran normal glukosa darah dapat memiliki konsekuensi yang merugikan dan berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas. Dengan demikian, glukosa darah masuk ke dalam salah satu parameter penting untuk prognosis penyakit apapun (Norma *et al.*, 2020)

Kadar glukosa dalam darah dapat meningkat maupun menurun. Pada perokok, kadar glukosa dalam darah lebih tinggi dibandingkan pada kelompok yang tidak merokok. Kadar glukosa dalam darah yang lebih tinggi dapat mengarah ke penyakit diabetes melitus (DM) (Sari, 2018). DM mengacu pada keadaan patologis dimana tubuh manusia tidak dapat memproses glukosa secara efisien. Dua jenis utama DM yaitu, tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 ditandai dengan defisiensi insulin sekunder akibat penghancuran autoimun sel beta pankreas. Di sisi lain, DM tipe 2 juga dikenal sebagai DM onset dewasa, ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin secara efektif. Insulin memainkan peran kunci dalam mengatur konsentrasi glukosa darah, sehingga DM dapat menyebabkan hiperglikemia (Remschmidt *et al.*, 2022).



Remschmidt *et al.*, 2022

Kadar glukosa darah yang meningkat secara kronis merusak pembuluh darah dan serabut saraf dan menyebabkan kerusakan organ akhir (misalnya, nefropati dan retinopati). Komplikasi lebih lanjut termasuk penyakit jantung,

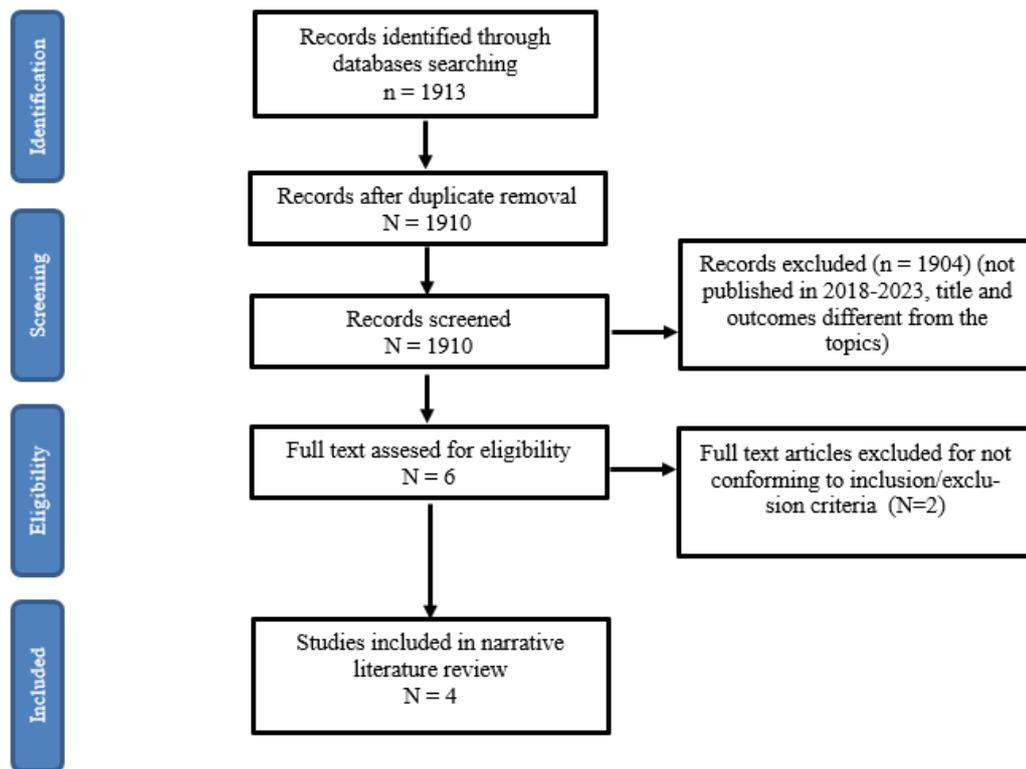
hipertensi arteri dan infeksi. Dengan demikian, DM memiliki efek serius pada kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan (Remschmidt *et al.*, 2022). Efek tersebut salah satunya pada rongga mulut yang bisa bermanifestasi pada turunnya sistem imunitas tubuh sehingga menyebabkan timbulnya mutasi gen. Mutasi gen bisa menjadi etiologi dari terjadinya kanker mulut (Jurel *et al.*, 2014)

Kanker mulut merupakan neoplasia ganas yang timbul pada bibir atau rongga mulut. Penyakit ini bisa didefinisikan sebagai karsinoma sel skuamosa (OSCC), karena di daerah gigi sekitar 90% kanker secara histologis berasal dari sel skuamosa. Kanker mulut memiliki tingkat diferensiasi yang berbeda dan kecenderungan untuk mengalami metastasis kelenjar getah bening. Kanker mulut termasuk salah satu dari 10 kanker paling umum di dunia, dengan deteksi klinis yang tertunda, prognosis yang buruk, tanpa biomarker khusus untuk penyakit ini dan alternatif terapi yang mahal. Menurut laporan terbaru dari *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, kanker mulut memiliki prevalensi lebih dari 300.000 kasus terdiagnosis, dan mortalitas tahunan sekitar 145.000 kematian (Rivera, 2015)

Kanker mulut dapat dicegah dengan beberapa intervensi salah satunya dengan mengurangi kebiasaan merokok dan mengonsumsi alkohol. Kedua hal tersebut dianggap sebagai faktor risiko utama dengan menjadi penyebab dari 90% dari jumlah kasus. Pada tahun 2007, IARC menyimpulkan bahwa terdapat cukup bukti untuk menetapkan bahwa asap tembakau bersifat karsinogenik dan menyebabkan kanker rongga mulut dan pankreas. Risiko terkena kanker mulut 3 kali lebih tinggi pada perokok dibandingkan dengan bukan perokok. Selain itu, risiko kanker mulut 35% lebih rendah pada orang yang berhenti menjadi perokok aktif dibandingkan dengan mereka yang terus menjadi perokok aktif. Tak hanya itu, lingkungan dengan asap rokok juga berisiko. Risiko kanker rongga mulut 87% lebih tinggi pada mereka yang menjadi perokok pasif yaitu kelompok yang tidak pernah merokok, tetapi terpapar asap rokok (*involuntary smoking*) dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah merokok dan tidak pernah terpapar asap rokok. Asap rokok melemahkan kekebalan di rongga mulut dengan menjadi salah satu faktor penyebab gingivitis, periodontitis dan kanker mulut (Rivera, 2015)

Metode

Data yang digunakan merupakan data melalui penelitian sebelumnya dengan pencarian menggunakan database seperti *Google Scholar* dan PubMed serta berbagai sumber yang relevan. Kata kunci yang kami pilih dalam mencari jurnal penelitian adalah “blood glucose levels” and “oral cancer” dan “blood glucose level” and “smoking”. Artikel yang diperoleh kemudian melalui tahap pemeriksaan yang meliputi penghapusan artikel yang sama pada dua database yang digunakan, tahun publikasi, serta kesesuaian judul artikel dan hasil penelitian terhadap judul studi naratif. Hasil akhir dari *Prisma Check* adalah 4 artikel yang datanya akan digunakan sebagai data sekunder dalam studi naratif ini.

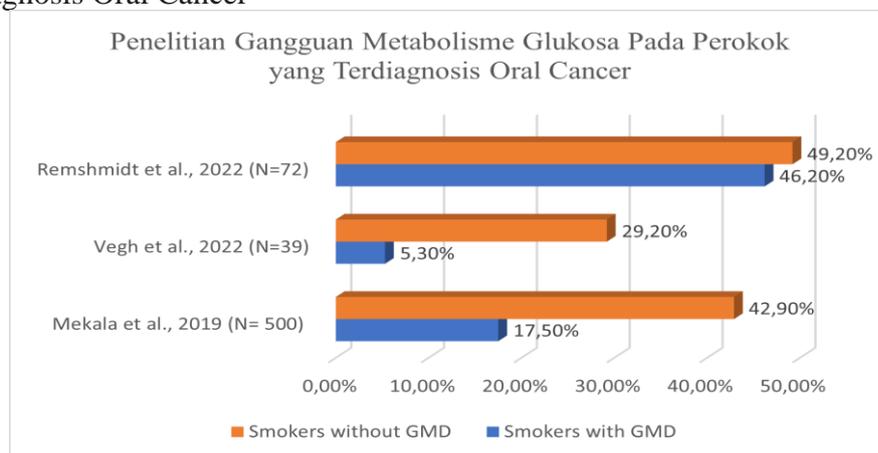


Gambar 1. Hasil *prisma check* dalam proses pencarian jurnal

Hasil

Hasil dari pencarian data berasal dari 4 jurnal penelitian yang berbeda. Jurnal yang digunakan sebagai data perbandingan dari 2 variabel yang diteliti adalah 3 jurnal sedangkan 1 jurnal digunakan sebagai data pendukung dari tren kenaikan jumlah penderita oral cancer dengan gangguan metabolisme glukosa pada perokok. Jurnal-jurnal tersebut membahas mengenai prevalensi perokok terdiagnosis *oral cancer* yang menderita GMD (*Glucose Metabolism Disorder*) dan yang tidak menderita GMD.

Grafik 1. Penelitian Gangguan Metabolisme Glukosa Pada Perokok yang Terdiagnosis Oral Cancer



Remshmidt *et al.*, 2022; Vegh *et al.*, 2022; Mekala *et al.*, 2019

Tabel 1. Penelitian Gangguan Metabolisme Glukosa pada Perokok yang Terdiagnosis *Oral Cancer*

	Mekala <i>et al.</i> , 2019 (N= 500)	Vegh <i>et al.</i> , 2022 (N=39)	Remshmidt <i>et al.</i> , 2022 (N=72)
Smokers with GMD	17,50%	5,30%	46,20%
Smokers without GMD	42,90%	9,20%	49,20%

Remshmidt *et al.*, 2022; Vegh *et al.*, 2022; Mekala *et al.*, 2019

Pada ketiga hasil penelitian dari 3 jurnal yang berbeda menunjukkan angka dengan konsistensi yang sama yaitu jumlah perokok tanpa gangguan metabolisme glukosa yang terdiagnosis kanker rongga mulut lebih banyak dibandingkan perokok dengan gangguan metabolisme glukosa. Penelitian Remshmidt *et al* menunjukkan prevalensi perokok tanpa gangguan metabolisme glukosa di angka 49,20% sedangkan perokok dengan gangguan metabolisme glukosa berada di angka 46,20%.

Penelitian hampir serupa yang dilakukan oleh Vegh *et al* di tahun 2022 menunjukkan angka yang cukup berbeda antara perokok tanpa gangguan metabolisme glukosa dengan perokok yang mengalami gangguan metabolisme glukosa. Hasilnya menunjukkan perokok tanpa gangguan metabolisme glukosa sebesar 29,20% dan perokok dengan gangguan metabolisme glukosa sebesar 5,30% dari total 39 orang yang mengalami kanker mulut.

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Mekala *et al* di tahun 2019 menunjukkan bahwa perokok terdiagnosis kanker rongga mulut tanpa gangguan metabolisme glukosa memiliki prevalensi 42,9%. Di sisi lain perokok terdiagnosis kanker rongga mulut dengan gangguan metabolisme glukosa memiliki prevalensi 17,50%. Hasil ini menunjukkan angka yang memiliki perbedaan cukup signifikan jika dibandingkan dengan penelitian-penelitian setelahnya.

Tabel 2. Hasil penelitian Vegh *et al.*, 2022 mengenai frekuensi diabetes dan perokok aktif pada penderita kanker mulut.

Penderita Kanker Mulut			
	1998 - 2002	2012 - 2015	2019 - 2020
Jumlah populasi	610	758	274
Frekuensi diabetes	14,6%	25,9%	35,8%
Proporsi perokok aktif	68%	57,7%	45,3%

(Vegh *et al.*, 2022)

Pada tabel di atas menunjukkan bahwa penderita kanker mulut meningkat seiring berjalannya waktu. Akan tetapi, jumlah perokok aktif penderita kanker mulut menurun dalam 2 dekade terakhir. Pada rentang waktu 1998 hingga 2022,

frekuensi penderita diabetes pada 610 populasi adalah sebanyak 14,6% dan 68% diantaranya merupakan perokok aktif. Pada dekade selanjutnya di tahun 2012 hingga 2015, jumlah penderita diabetes pada 758 populasi adalah sebesar 25,9% dan 57,7% diantaranya merupakan perokok aktif. Sedangkan di tahun 2019 hingga 2020 frekuensi penderita diabetes sebanyak 35,8% dari 274 populasi dan 45,3% diantaranya merupakan perokok aktif.

Data di atas menunjukkan bahwa terdapat penurunan pada frekuensi perokok aktif terdiagnosis kanker mulut yang mengalami gangguan metabolisme glukosa. Meskipun populasi yang digunakan hanya beberapa ratus tapi data tersebut dapat digunakan sebagai acuan dalam memberikan penjelasan terkait pengaruh kadar gula dalam darah terhadap terjadinya kanker rongga mulut.

Pembahasan

Pemakaian rokok yang dibakar akan menghasilkan senyawa kimia berbentuk gas yang disebut asap. Asap rokok terbagi menjadi dua yaitu asap rokok utama (mainstream smoke) dan asap rokok samping (sidestream smoke). Asap rokok utama merupakan asap yang masuk ke dalam paru-paru perokok sedangkan asap rokok samping merupakan asap yang berasal dari pembakaran ujung rokok (Siregar *et al.*, 2021).

Asap rokok mengandung beberapa unsur karsinogenik yang dapat dibagi menjadi tiga kelompok berbeda yaitu nitrosamin, benzopiren, dan amina aromatik. Bahan-bahan tersebut disebut prokarsinogen dan mengalami perubahan terkoordinasi oleh enzim oksidatif untuk membuat produk akhir berupa sedikit elektron dan menjadi zat yang secara kovalen berikatan dengan DNA sehingga bisa menciptakan lebih banyak mutasi. Selain oksidasi, metabolisme enzimatis atau non-enzimatis juga dapat menghasilkan karsinogen seperti radikal bebas dengan elektron tidak berpasangan sehingga senyawa enzimatis atau non aromatik menjadi sangat reaktif karena dapat mendorong mutasi melalui mekanisme yang kompleks (Rivera, 2015).

Penggunaan rokok tembakau yang dipaparkan epitel rongga mulut terhadap oksigen bebas dan radikal nitrogen, yang dapat merusak mekanisme pertahanan antioksidan. Peningkatan kadar radikal bebas ini ditemukan pada lesi prakanker dan kanker rongga mulut. (Rivera, 2015).

Karsinogen tembakau dikaitkan dengan aktivasi AKT pada pasien HNC (*Head and Neck Cancer*). AKT diaktifkan pada frekuensi yang lebih tinggi pada tumor HNSCC (Head and neck squamous cell carcinoma) dan mukosa yang berdekatan dari pasien HNSCC yang perokok dibandingkan pasien HNSCC yang bukan perokok. Terjadi penambahan konsentrasi 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1- butanone (NNK) yang relevan secara fisiologis yaitu karsinogen tembakau utama ke sel epitel kepala dan leher yang normal dan garis sel HNSCC, AKT yang diaktifkan secara cepat dan konstitutif melalui fosforilasi dengan cara yang bergantung pada dosis dan waktu. Perubahan ini berkorelasi dengan peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis yang diinduksi *etoposide* dalam sel yang terpapar NNK. Akhirnya, paparan NNK pada epitel kepala dan leher menghasilkan hiperproliferasi epitel dan penurunan apoptosis, yang berkorelasi dengan aktivasi AKT (Mekala *et al.*, 2019).

Gangguan metabolisme glukosa yang mengarah pada penyakit diabetes melitus disebabkan karena glukosa yang tidak dapat masuk ke dalam sel tubuh.

Glukosa menjadi prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain didalam tubuh seperti glikogen, ribose, deoxyribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, glikolipid, glikoprotein dan proteoglikan. Gangguan pada metabolisme glukosa juga dapat memengaruhi kadar glukosa dalam darah. Faktor yang dapat mempengaruhi kadar gula darah antara lain usia, hormon insulin, emosi, dan asupan makanan yang dikonsumsi, serta aktivitas fisik. Kadar gula darah dipengaruhi oleh faktor internal meliputi hormon insulin, glukosa, dan kortisol sebagai sistem reseptor di otot dan sel hati. Faktor eksternal yaitu makanan yang dikonsumsi dan aktivitas fisik (Lestari, Purwanto, & Kaligis, 2013).

Obesitas dan kadar glikemik tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko pada semua bagian tubuh termasuk payudara, kanker hati, dan kanker ganas spesifik pada penderita diabetes. Terdapat beberapa faktor yang mendorong penyebaran tumor ganas pada pasien DM. Pada pasien diabetes permanen, kondisi hiperglikemia menghasilkan pelepasan radikal bebas dan stres oksidatif (Vegh et al., 2022). Peningkatan kadar glukosa mempercepat sintesis sel tumor DNA dan menyebabkan kegagalan dalam mekanisme keseimbangan oksidatif. Hal tersebut menyebabkan pelepasan banyak *growth factor* dan sitokin, molekul yang memfasilitasi pertumbuhan dan penyebaran sel ganas. Kemajuan baru dalam terapi kanker, seperti terapi kortikosteroid tambahan, menghambat translokasi dari pengangkut glukosa GLUT-4 atau penghambat mTOR (PI3-K inhibitor), sehingga secara positif mempengaruhi status onkologis (Vegh et al., 2022).

Kesimpulan

Berdasarkan data tiga penelitian yang dikaji, prevalensi penderita kanker rongga mulut yang mengalami gangguan metabolisme glukosa lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi penderita kanker rongga mulut yang tidak mengalami gangguan metabolisme glukosa.

Referensi

- Remschmidt, B., Pau, M., Gaessler, J., Zemann, W., Jakse, N., Payer, M., & Végh, D. (2022). Diabetes Mellitus and Oral Cancer: A Retrospective Study from Austria. *Anticancer research*, 42(4), 1899–1903. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15666>
- Kesavadev J, Misra A, Saboo B, Aravind SR, Hussain A, Czupryniak L, Raz I. Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb;15(1):221-227. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.032. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33450531; PMCID: PMC8049470.
- Lestari, D. D., Purwanto, D. S., & Kaligis, S. H., 2013. Gambaran Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Mahasiswa Angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas SAM Ratulangi Dengan Indeks Masa Tubuh 18,5-22,9 kg/m². *Jurnal e-Biomedik*; 01; 991-996.
- Mekala, M. R., Bangi, B. B., N, J., Lebaka, R. R., Nadendla, L. K., & Ginjupally, U. (2020). Association of Diabetes with Oral Cancer- an Enigmatic Correlation. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 21(3), 809–814. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.809>
- Nababan, B. B., Saraswati, L. D., & Muniroh, M. (2018). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe

- 2 di RSUD KRMT Wongsonegoro Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Undip)*, 6(1), 200-206.
- Norma Farizah Fahmi , Nailufar Firdaus , Nivia Putri. PENGARUH WAKTU PENUNDAAN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH SEWAKTU DENGAN METODE POCT PADA MAHASISWA. 2020. *Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan*
- Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11884-94. PMID: 26617944; PMCID: PMC4637760.
- Vegh, A., Vegh, D., Banyai, D., Kammerhofer, G., Biczó, Z., Voros, B., Ujpal, M., Peña-Cardelles, J. F., Yonel, Z., Joob-Fancsaly, A., Hermann, P., & Nemeth, Z. (2022). Point-of-care HbA1c Measurements in Oral Cancer and Control Patients in Hungary. *In vivo (Athens, Greece)*, 36(5), 2248–2254. <https://doi.org/10.21873/invivo.12952>
- Vegh, A., Banyai, D., Ujpal, M., Somogyi, K. S., Biczó, Z., Kammerhofer, G., Nemeth, Z., Hermann, P., Payer, M., & Vegh, D. (2022). Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glycemia in Patients With Oral Cancer: A Retrospective Study in Hungary. *Anticancer research*, 42(1), 109–113. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15464>