

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Fisiologi Menopause

Pada saat dilahirkan, wanita mempunyai ± 750.000 oosit dalam kedua ovariumnya, 1/3 diantaranya hilang sebelum masa pubertas dan sebagian besar sisanya hilang sebelum masa reproduksi. Pada tiap siklus menstruasi, 20-30 folikel primordial dalam proses perkembangan dan sebagian besar diantaranya mengalami atresia. Selama masa reproduksi sekitar 400 oosit mengalami pematangan dan sebagian besar hilang spontan akibat bertambah usia. Produksi estrogen pun berkurang. Hilangnya folikel saat menopause berakibat menimbulkan gejala amenore dan ketidakteraturan haid. Sebanyak 480 folikel hilang pada masa ovulasi. Sebagian besar hilang karena atresia folikel yang terjadi menetap hingga usia 35-38 tahun, selanjutnya berkurang secara cepat (Suparni dan Astutik, 2016).

Pertambahan usia menyebabkan peningkatan resistensi folikel terhadap stimulasi gonadotropin, akibatnya FSH dan LH di darah akan meningkat. Sehingga, terjadi peningkatan estrone dan penurunan kadar estradiol. Pada masa premenopause, estradiol yang dihasilkan oleh sel granulosa folikel yang berkembang menjadi berkurang. Proporsi siklus menstrual anovulator meningkat dan produksi progesterone menurun. Kadar FSH dan LH mengalami peningkatan tanpa mengganggu produksi hormon hipofisis lain. Pada masa perimenopause, mengalami peningkatan kadar FSH dan LH dan dapat terjadi fluktuasi. Pada masa klimakterium, sekresi estrogen fluktuatif sehingga wanita akan mengalami beberapa gejala (Suparni dan Astutik, 2016)

B. Gejala dan Keluhan Menopause

Menuju usia menopause wanita mengalami berbagai gejala akibat terjadinya perubahan kondisi, baik secara hormonal, fisik, maupun psikis. Keluhan yang dialami saat menopause yaitu keluhan vasomotorik (*hot flushes*), keluhan somatik (sakit pinggang, nyeri tulang dan otot, nyeri pada daerah kemaluan), keluhan psikis (stres dan depresi), gangguan tidur, penurunan fungsi kognitif dan sensorik, penurunan libido, dan demensia (Depkes RI, 2019).

Perubahan hormonal dan gejala menopause terdiri dari enam tahapan yaitu awal reproduksi, puncak reproduksi, akhir reproduksi, awal transisi menopause, akhir transisi menopause, awal pascamenopause, dan akhir pascamenopause. Pada tahap awal reproduksi dan puncak reproduksi kadar hormon FSH dan LH normal dan tidak terjadi gejala dengan siklus haid teratur. Tahap akhir reproduksi mulai terjadi kenaikan kadar hormon dengan muncul gejala. Tahap awal transisi menopause hingga akhir pascamenopause terjadi peningkatan kadar hormon secara berkelanjutan. Tahap awal transisi menopause, terjadi siklus haid melebihi 7 hari dengan gejala vasomotor 15-20% dan vaginal. Tahap akhir transisi menopause, terjadi 2 siklus haid dengan 60 hari amenore serta peningkatan gejala vasomotor 20-30% dan vaginal. Tahap awal pascamenopause, siklus amenore meningkat, gejala vasomotor mencapai 35-50% dengan vaginal hingga 30%. Tahap akhir pascamenopause, berhentinya siklus haid dengan gejala vasomotor 30% dan penurunan vaginal 35-47% (Depkes RI, 2019).

C. Glukosa Darah

Glukosa darah adalah produk akhir yang merupakan sumber energi tubuh yang peranannya diatur oleh insulin dan glukagon (BMA, 2012). Kadar glukosa darah adalah karbohidrat yang disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot rangka. Kadar glukosa darah diatur oleh hormone insulin dan glukagon yang disekresikan oleh endokrin pankreas. Insulin menyebabkan metabolisme glukosa ke seluruh jaringan tubuh dengan cepat. Glukagon berperan dalam pembentukan glukosa dari asam amino. Pada keadaan normal, konsentrasi glukosa darah yang sangat tinggi akan disekresikan oleh insulin sehingga kadar glukosa darah normal kembali. Penurunan kadar glukosa darah akan disekresikan oleh glukagon menuju kadar normal (Chee and Fernando, 2007).

D. Kadar Glukosa Darah Sewaktu

Kadar glukosa darah sewaktu adalah kadar glukosa darah sepanjang hari yang bervariasi. Dimana akan meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam (Putra dkk, 2015). Menurut WHO dalam kadar glukosa darah sewaktu pada kondisi normal orang dewasa adalah 70-130 mg/dL. Menurut BN *et al.* (2014) wanita menopause usia 51-60 tahun mengalami resistensi insulin karena perubahan metabolisme dan fluktuasi sekresi adrenal dan tiroid. Hal ini disebabkan karena kesulitan menyeimbangkan hormon seperti estrogen, progesteron, dan testosteron. Penurunan hormone estradiol juga dapat menyebabkan resistensi insulin (BN *et al.*, 2014).

Menurut Jiang *et al.* (2019) kadar glukosa darah dipengaruhi oleh obesitas dan usia menopause. Menopause terlambat dengan obesitas memiliki kadar glukosa plasma lebih tinggi. Hal ini berkaitan dengan lamanya kadar estradiol

sebelum masa menopause. Padahal, kadar estradiol dapat meningkatkan resiko Diabetes Mellitus tipe 2 karena dapat meningkatkan metabolisme glukosa. Status obesitas menopause dapat mempengaruhi usia menopause. Hal ini berkaitan dengan profil metabolik dan lemak, sehingga wanita menopause dini dengan obesitas memiliki resiko Diabetes Mellitus tipe 2 lebih rendah (Jiang *et al.*, 2019).

Kadar glukosa darah dapat dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu usia, kebiasaan minum kopi, dan aktivitas fisik, genetik, dan obat-obatan.

1. Usia

Suatu tahapan penuaan karena penambahan usia akan mempengaruhi metabolisme glukosa darah. Menurut Vieira *et al.* (2020) kadar glukosa darah dapat dipengaruhi oleh penuaan karena faktor usia. Salah satu penyebabnya adalah gangguan sensitivitas insulin dan penurunan regulasi glukosa otot rangka. Hal ini berkaitan dengan penyerapan glukosa darah yang dapat mempengaruhi fungsi dan kapasitas metabolisme. Sehingga, memberikan dampak buruk terhadap homeostasis glukosa. Aktivasi AMPK juga memegang peranan penting sebagai mediator homeostasis glukosa yang mempengaruhi mekanisme insulin (Vieira *et al.*, 2020).

Jiang *et al.* (2019) melakukan penelitian kadar glukosa darah pada menopause berusia 45 tahun hingga 50 tahun ke atas. Pada pemeriksaan glukosa plasma puasa wanita menopause yang berusia 45 tahun hingga >50 memiliki kadar glukosa darah normal dengan rata-rata 5,3 mmol/L (dengan nilai rujukan 5,0-5,7 mmol/L). Pada pemeriksaan glukosa plasma 2 jam rata-rata glukosa darah pada usia <45 tahun yaitu 6,6 mmol/L, usia 46-50 tahun yaitu 6,6 mmol/L dan

usia >50 yaitu 6,7 mmol/L (dengan nilai rujukan 5,9-8,0 mmol/L) (Jiang *et al.*, 2019).

2. Kebiasaan Minum Kopi

Kebiasaan minum kopi dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga mempengaruhi kadar glukosa darah. Menurut penelitian dari Ding *et al.* (2014) terjadi penurunan kadar glukosa darah yang artinya perubahan kadar glukosa darah tidak semata berasal dari kafein, tetapi juga komponen senyawa lain. Perubahan kadar glukosa darah tersebut juga didasari oleh jumlah konsumsi kopi per hari (Ding *et al.*, 2014). Konsumsi kopi secara langsung dapat mempengaruhi kerja organ tubuh. Seperti yang dikatakan oleh Echeverri *et al.*. (2010) bahwa kandungan kopi terutama kafein dapat meningkatkan sistem saraf autonomi. Kafein menghambat reseptor adenosin yang menyebabkan vasokonstriksi di jaringan pembuluh darah. Penghambatan reseptor adenosine ini dipengaruhi oleh jumlah konsumsi kopi per hari (Echeverri *et al.*, 2010). Penghambatan reseptor adnosin pada saraf simpatis dapat peningkatan pelepasan katekolamin dari medulla adrenal. Hal ini menyebabkan efek terhadap sistem saraf pusat dan menyebabkan resistensi insulin. Aktivasi medula adrenal juga dapat merangsang pelepasan katekolamin untuk meningkatkan produksi glukosa. Aktivasi saraf simpatis pada hati menghasilkan produksi glukosa yang cepat setelah makan tetapi meningkatkan glukoneogenesis saat berpuasa (Sacramento *et al.*, 2020).

Di sisi lain, senyawa quinida dan asam klorogenat dapat memperbaiki kerja insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menghambat absorpsi glukosa (Yustisiani dkk, 2013). Asam klorogenat berperan sebagai antioksidan

yang mampu memperlambat pengeluaran glukosa ke aliran darah setelah makan (Prasetyo dan Sutanta, 2015).

3. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan setiap gerakan tubuh yang meningkatkan pengeluaran energi. Aktivitas fisik dapat dilakukan di berbagai tempat dan situasi, seperti berkebun, senam, bersepeda, berjalan, bermain bola, dan lainnya (Kemenkes RI, 2017).

Aktivitas fisik yang dilakukan secara rutin dapat memperbaiki komposisi tubuh melalui penurunan lemak abdominal adiposit dan perbaikan terhadap kontrol berat badan. Aktivitas fisik juga memperbaiki homeostasis glukosa dan sensitifitas insulin. Terjadinya perbaikan massa tubuh karena aktivitas fisik menyebabkan peningkatan sintesis glikogen dan aktivitas hexokinase, peningkatan GLUT-4 dan ekspresi mRNA, memperbaiki densitas kapiler otot sehingga mengakibatkan perbaikan pengangkutan glukosa ke otot. Melakukan aktivitas fisik secara regular dapat menurunkan simpanan lemak, meningkatkan pengeluaran energi, serta perubahan level hormone, fungsi imun, dan insulin (Welis dan Rifki, 2013).

Pengukuran aktivitas fisik bisa ditunjukkan oleh jumlah kerja (watt), lamanya waktu melakukan aktivitas fisik (menit), sebagai unit gerakan (jumlah) atau berasal dari skor numeric hasil dari respon kuesioner (Welis dan Rifki, 2013). Pada penelitian ini, metode yang digunakan untuk mengukur aktivitas fisik yaitu kuesioner dengan *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Kelebihan dari instrumen IPAQ yaitu cepat, bisa dilakukan secara masal, dan telah di validasi di berbagai negara termasuk di Indonesia. Kekurangan IPAQ yaitu bergantung pada kemampuan subjek untuk mengingat kembali kebiasaannya

secara rinci dan sulit mengonversikan informasi aktivitas yang kualitatif (misalnya bermain selama 30 menit) menjadi data yang kuantitatif (misalnya kkal/waktu latihan). Sehingga, konversi ini bergantung pada faktor aktivitas atau faktor intensitas yang disebut *metabolic equivalents task* (METs) untuk tiap aktivitas, bahwa METs adalah kelipatan dari *resting energy expenditure (REE)* (IPAQ, 2005).

Aktivitas fisik dinyatakan dalam skor yaitu METs-min sebagai jumlah kegiatan setiap menit. *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) menetapkan skor aktivitas fisik dengan rumus sebagai berikut :

MET-min/minggu = METs level (jenis aktivitas) x jumlah menit aktivitas x jumlah hari /minggu

Nilai berikut terus digunakan untuk analisis data IPAQ :

Berjalan = 3,3 METs

Kegiatan Sedang = 4,0 METs

Kegiatan Berat (kuat) = 8,0 METs

Adapun kategori aktivitas fisik yaitu :

a. Aktivitas Ringan

Dikatakan aktivitas fisik tingkat ringan jika dilakukan < 10 menit/hari atau < 600 METs - min/minggu.

b. Aktivitas Sedang

a) ≥ 3 hari melakukan aktivitas fisik berat 20 menit / hari

b) ≥ 5 hari melakukan aktivitas sedang / berjalan minimal 30 menit / hari

c) ≥ 5 hari kombinasi berjalan, aktivitas intensitas sedang, aktivitas berat minimal 600 MET-min/minggu

c. Aktivitas Berat

- a) Aktivitas kuat > 3 hari dan dijumlahkan 1500 MET-menit/minggu
- b) ≥ 7 hari kombinasi aktivitas berjalan, intensitas sedang, atau intensitas kuat minimal 3000 MET-menit/minggu.

(IPAQ, 2005)

4. Genetik

Penyakit Diabetes Mellitus dapat diturunkan, bukan ditularkan. Menurut Yusnanda, dkk (2018) orang yang memiliki keturunan Diabetes Mellitus lebih beresiko 2,4 kali mengalami Diabetes Mellitus dibandingkan orang yang tidak memiliki riwayat keturunan. Meningkatnya resiko penyakit Diabetes Mellitus belum tentu orang tersebut akan mengalami penyakit Diabetes Mellitus (Yusnanda dkk, 2018). Menurut Mildawati, dkk (2019) perempuan lebih beresiko mengalami Diabetes Mellitus. Hal ini berhubungan dengan sindrom siklus haid dan saat menopause mudah mengalami penumpukan lemak yang dapat menyebabkan penghambatan glukosa ke dalam sel (Mildawati dkk, 2019).

5. Obat-obatan

Menurut Ojo *et al.* (2018) obat-obatan terlarang seperti ganja, opium, halusinogen dan stimulan dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Sehingga, sangat beresiko terjadinya sindrom metabolik dan diabetes. Dampak yang terjadi adalah permasalahan pada metabolisme glukosa. Mekanisme kerja opioid dan morfin pada homeostasis glukosa terkait dengan peningkatan hormon adrenokortikotropik (ACTH), adrenalin plasma, kortisol dan glukagon (Ojo *et al.*, 2018). Menurut Rehman *et al.* (2011) obat antibiotik (Fluoroquinolones) dan obat antihipertensi (Thiazide) dapat menyebabkan hiperglikemia atau peningkatan

kadar glukosa darah. Thiazide dapat memperburuk resistensi insulin dan penghambatan penyerapan glukosa (Rehman *et al.*, 2011).

E. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu, kadar glukosa darah puasa, HbA1C dan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa diperlukan persiapan pada pasien yaitu melakukan puasa (tidak mengonsumsi makanan atau pun minuman) selama 8 jam. Pemeriksaan HbA1C adalah suatu bentuk hemoglobin yang mengukur rata-rata kadar glukosa plasma selama 6-8 minggu terakhir (Fjørtoft, 2017). Pemeriksaan tes TTGO diperlukan persiapan mengonsumsi makanan sebanyak 75 gram setelah puasa 8 jam, selanjutnya glukosa darah dilakukan pemeriksaan glukosa darah setelah 2 jam (Bisht *et al.*, 2011). Pada kondisi yang tidak memungkinkan dan tidak tersedia layanan pemeriksaan TTGO, maka dapat dilakukan pemeriksaan penyaring dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dan diperbolehkan untuk patokan diagnosis DM (PERKENI, 2015).

Pemeriksaan glukosa darah sewaktu digunakan sebagai *screening* terhadap penyakit DM tanpa memperhatikan waktu makan (puasa). Pemeriksaan penyaring (*screening*) digunakan sebagai diagnosis DM tipe 2 dan ditujukan pada kelompok prediabetes yang tidak menunjukkan gejala klasik (WHO, 2006; PERKENI, 2015). Spesimen yang digunakan dalam pemeriksaan glukosa darah berupa serum/plasma vena dan darah kapiler. Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam proses preanalitik pemeriksaan glukosa yaitu suhu, keadaan spesimen dan penundaan pemeriksaan yang sangat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Plasma

atau serum harus dipisahkan dalam waktu setengah jam setelah pengambilan darah dengan cara disentrifuge pada suhu ruang. Dalam waktu 1 jam akan terjadi penurunan kadar glukosa dalam serum karena faktor glikolisis. Proses glikolisis terjadi karena komponen-komponen seluler di dalamnya dan menyebabkan penurunan kadar glukosa sebanyak 5-7% dalam spesimen darah setiap jam (Turchiano *et al.*, 2013). Pemisahan serum dan sel menggunakan tabung separator memiliki gel yang mengandung Silica Clot Activator perlu diperhatikan lama penyimpanannya pada suhu ruang (20-26 °C). Dalam waktu 4-12 jam dapat terjadi penurunan konsentrasi glukosa serum sebanyak 4,33% hingga 13,12% (Furqon *et al.*, 2015).

Pada pemeriksaan kadar glukosa darah dengan spesimen darah kapiler perlu diperhatikan saat pengambilan tetesan darah. Dimana pengambilan tetesan darah pertama harus dihapus dengan kapas kering karena terdapat sisa cairan jaringan. Jika hal tersebut tidak diperhatikan maka akan menyebabkan hasil kadar glukosa yang rendah atau terjadi penurunan kadar glukosa (Laisouw *et al.*, 2017).

Metode yang digunakan dalam pengukuran kadar glukosa darah dapat dibedakan menjadi metode kimia dan metode enzimatik. Namun, saat ini metode kimia tidak dapat digunakan karena tidak spesifik. Metode enzimatik terdiri dari metode *glucose oxidase*, glukosa *dehidrogenase* dan glukosa *heksokinase*. Metode *glucose oxidase* dan glukosa *dehidrogenase* menggunakan metode *Point of Care Testing* (POCT). Proses preanalitik metode enzimatik harus diperhatikan karena dapat mempengaruhi reaksi kimia yang terjadi. Reaksi kimia pada metode enzimatik dipengaruhi oleh suhu, pH, kadar substrat, kadar enzim, dan inhibitor

(Kustiningsih dkk, 2017). Metode *heksokinase* merupakan metode pemeriksaan yang dianjurkan dengan menggunakan spesimen darah plasma vena.

POCT merupakan pemeriksaan laboratorik yang menggunakan reagen kering. Metode ini dapat digunakan sebagai pemantauan gula darah mandiri (PDGM) dan sangat dianjurkan bagi pasien dalam pengobatan insulin atau untuk pemicu sekresi insulin. Pemantauan hasil perlu dilakukan secara berkala dengan membandingkan bersama metode yang lazim. Prinsip metode POCT berdasarkan strip uji elektrokimia mengandung kapiler dan elektroda enzim yang mengandung reagen seperti *glucose Oksidase*. *Glucose Oksidase* bereaksi dengan glukosa, membentuk asam yang disebut asam glukonat. Asam glukonat kemudian bereaksi dengan elektron di jalur uji yang disebut Ferricyanide. Ferricyanide dan asam glukonat bereaksi dan membentuk Ferrocyanide. Elektron yang diukur sebanding dengan konsentrasi glukosa dalam sampel (Santhi, 2017). Kelebihan metode POCT yaitu sederhana karena tidak diperlukan pemusingan spesimen darah dan mudah digunakan, harga terjangkau serta pengeluaran hasil pemeriksaan cepat (Baharuddin dkk, 2018). Kekurangan metode POCT yaitu pengukuran terbatas, perawatan dan kalibrasi perlu diperhatikan (PERKENI, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Baharuddin, Nurulita dan Arif (2018) tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara metode *glucose oxidase* dan *glucose dehidrogenase* dengan metode *heksokinase*. Sehingga, ketiga metode tersebut dapat digunakan dalam pemantauan glukosa darah (Baharuddin dkk, 2018).

F. Pengendalian Kadar Glukosa Darah

Menurut Ramadhan, dkk (2018) terdapat empat hal yang harus diperhatikan dalam pengendalian kadar glukosa darah. Faktor keberhasilan pengendalian tersebut yaitu pengetahuan dan kesadaran, mengontrol asupan makanan, rutin beraktivitas fisik, dan patuh pada pengobatan. Pengetahuan dan kesadaran dalam melakukan pengendalian glukosa darah sangat diperlukan sebagai upaya untuk mendasari pelaksanaan secara teratur. Pengetahuan dan kesadaran menjadi faktor utama sehingga menimbulkan perilaku baik yang bertahan lama dalam pelaksanaannya. Melakukan aktivitas fisik secara teratur dapat dilakukan 3-4 kali dalam seminggu selama kurang lebih 30 menit. Senam aerobik dapat menjadi pilihan untuk melakukan aktivitas fisik rutin. Senam aerobik sebanyak 3-5 kali/ minggu dengan intensitas sedang, dan waktu minimal 30 menit dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita DM tipe 2. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya sensitivitas reseptor insulin di otot dan peningkatan jumlah reseptor yang aktif karena pembuluh kapiler yang terbuka saat latihan. Mengontrol asupan makanan yang dikonsumsi dan keteraturan makan dalam hal jadwal makan harus dilakukan. Selain itu, jenis dan jumlah makanan, terutama bagi pengguna obat penurun glukosa darah atau insulin. Pengontrolan asupan makan dengan pengendalian jumlah kalori seringkali susah dilaksanakan. Dalam hal ini, yang bersangkutan harus mengukur porsi makan dan jenis makanan yang dikonsumsi. Pengendalian yang terakhir yaitu patuh terhadap pengobatan. Patuh mengonsumsi obat berpeluang 4 kali untuk berhasil dalam pengendalian kadar glukosa darah. Pengendalian kadar glukosa didasari oleh perencanaan

makan dan melakukan aktivitas fisik. Sehingga, dapat meningkatkan kebugaran (Ramadhan dkk, 2018).