

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Mellitus (DM)

a. Pengertian

Smeltzer dan Bare (2017) mengemukakan bahwa diabetes melitus adalah sekelompok kelainan yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI, 2018) menyatakan bahwa Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin.

b. Etiologi

Menurut Corwin (2009 dalam Krisna, 2017) diabetes melitus terjadi karena kekurangan jumlah hormon insulin atau kurang sempurnanya kerja insulin, yaitu hormon yang bertugas membawa glukosa (gula) darah ke dalam sel untuk pembentukan energi. Dalam keadaan sehat, tubuh kita akan menyerap glukosa dalam jumlah yang tepat dari makanan, kemudian menyimpan sisanya. Glukosa tersebut

diperlukan tubuh sebagai bahan bakar. Glukosa yang diserap dari makanan akan diangkut ke seluruh tubuh melalui aliran darah, kemudian diberikan ke sel-sel organ tubuh yang memerlukan dengan bantuan insulin (hormon yang dihasilkan oleh pankreas). Bila jumlah glukosa berlebih, maka insulin membantu menyimpan kelebihan glukosa tersebut di dalam organ hati dan otot (dalam bentuk glikogen), atau diubah menjadi trigliserida yang disimpan di dalam jaringan penyimpan lemak (adiposa). Insulin yang berikatan dengan reseptornya (seperti kunci dan anak kunci) dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel. Bila insulin tidak ada atau kerja insulin terganggu, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel tetapi berada dalam pembuluh darah sehingga konsentrasi glukosa di dalam darah akan meningkat. Glukosa di dalam darah yang berlebihan dapat menimbulkan berbagai masalah yang disebut komplikasi diabetes.

c. Klasifikasi DM

Menurut Perkeni (2019) diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe yaitu :

1) DM tipe 1 .

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut yang dapat disebabkan karena autoimun dan idiopatik.

2) DM tipe 2

Bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

3) DM gestasional

Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

4) DM tipe spesifik yang dikatkan dengan penyebab lain

DM tipe lain bisa disebabkan sindroma diabetes monogenik, penyakit eksokrin pankreas dan disebabkan oleh obat atau zat kimia.

d. Manifestasi Klinis

Menurut Smeltzer dan Bare (2017) diabetes melitus adalah :

- 1) Poliuria, polidipsia dan polifagia
- 1) Keletihan dan kelemahan, perubahan pandangan secara mendadak, sensasi kesemutan dan kebas ditangan dan kaki, kulit kering, lesi kulit atau luka yang lambat sembuh dan infeksi berulang.
- 2) Pada diabetes tipe 1 dapat disertai dengan penurunan berat badan mendadak atau mual, muntah dan nyeri lambung
- 3) Tanda dan gejala ketoasidosis diabetes mencakup nyeri abdomen, mual, muntah, hiperventilasi, dan napas berbau buah

Menurut Kemenkes RI (2019) tanda dan gejala DM adalah :

- 1) Meningkatnya frekuensi buang air kecil

Karena sel-sel di tubuh tidak dapat menyerap glukosa, ginjal mencoba mengeluarkan glukosa sebanyak mungkin. Akibatnya, penderita jadi lebih sering kencing daripada orang normal dan mengeluarkan lebih dari 5 liter air kencing sehari. Ini berlanjut bahkan di malam hari. Penderita terbangun beberapa kali untuk

buang air kecil. Itu pertanda ginjal berusaha singkirkan semua glukosa ekstra dalam darah.

2) Rasa haus berlebihan

Hilangnya air dari tubuh karena sering buang air kecil, penderita merasa haus dan butuhkan banyak air. Rasa haus yang berlebihan berarti tubuh mencoba mengisi kembali cairan yang hilang itu. Sering buang air kecil dan rasa haus berlebihan merupakan beberapa cara tubuh Anda untuk mencoba mengelola gula darah tinggi,

3) Penurunan berat badan

Kadar gula darah terlalu tinggi juga bisa menyebabkan penurunan berat badan yang cepat, karena hormon insulin tidak mendapatkan glukosa untuk sel, yang digunakan sebagai energi, tubuh memecah protein dari otot sebagai sumber alternatif bahan bakar.

4) Kulit jadi bermasalah

Kulit gatal, mungkin akibat kulit kering seringkali bisa menjadi tanda peringatan diabetes, seperti juga kondisi kulit lainnya, misalnya kulit jadi gelap di sekitar daerah leher atau ketiak.

5) Kelaparan

Rasa lapar yang berlebihan, merupakan tanda diabetes lainnya. Ketika kadar gula darah merosot, tubuh mengira belum diberi makan dan lebih menginginkan glukosa yang dibutuhkan sel.

6) Penyembuhan lambat

Infeksi, luka, dan memar yang tidak sembuh dengan cepat merupakan tanda diabetes lainnya. Hal ini biasanya terjadi karena

pembuluh darah mengalami kerusakan akibat glukosa dalam jumlah berlebihan yang mengelilingi pembuluh darah dan arteri. Diabetes mengurangi efisiensi sel *progenitor endotel* atau EPC, yang melakukan perjalanan ke lokasi cedera dan membantu pembuluh darah sembuh luka

7) Infeksi jamur dan iritasi genital

Diabetes dianggap sebagai keadaan immunosupresi. Hal itu berarti meningkatkan kerentanan terhadap berbagai infeksi, meskipun yang paling umum adalah candida dan infeksi jamur lainnya. Jamur dan bakteri tumbuh subur di lingkungan yang kaya akan gula. Kandungan glukosa yang tinggi dalam urin membuat daerah genital jadi seperti sariawan dan akibatnya menyebabkan pembengkakan dan gatal.

8) Keletihan dan mudah tersinggung

Bangun untuk pergi ke kamar mandi beberapa kali di malam hari membuat orang lelah. Akibatnya, bila lelah orang cenderung mudah tersinggung.

9) Pandangan yang kabur

Penglihatan kabur atau atau sesekali melihat kilatan cahaya merupakan akibat langsung kadar gula darah tinggi. Membiarkan gula darah tidak terkendali dalam waktu lama bisa menyebabkan kerusakan permanen, bahkan mungkin kebutaan. Pembuluh darah di retina menjadi lemah setelah bertahun-tahun mengalami

hiperglikemia dan mikro-aneurisma, yang melepaskan protein berlemak yang disebut eksudat.

10) Kesemutan atau mati rasa

Kesemutan dan mati rasa di tangan dan kaki, bersamaan dengan rasa sakit yang membakar atau bengkak, adalah tanda bahwa saraf sedang dirusak oleh diabetes. Masih seperti penglihatan, jika kadar gula darah dibiarkan merajalela terlalu lama, kerusakan saraf bisa menjadi permanen.

e. Diagnosis DM

Menurut Perkeni (2019) kriteria diagnosis diabetes melitus yaitu:

- 2) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- 3) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- 4) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- 5) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

f. Faktor risiko DM Tipe 2

Menurut Infodatin (2013) faktor risiko DM tipe 2 ada dua yaitu :

- 1) Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi
 - a) Ras dan etnik.
 - b) Riwayat keluarga dengan diabetes (anak penyandang diabetes).

Seorang yang menderita Diabetes Mellitus diduga mempunyai

gen diabetes. Diduga bahwa bakat diabetes merupakan gen resesif. Hanya orang yang bersifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita Diabetes Mellitus.

- c) Umur dimana risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia, usia > 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM.
 - d) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
 - e) Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan BB normal.
- 2) Faktor risiko yang bisa dimodifikasi
- a) Berat badan lebih (indeks masa tubuh (IMT) > 23 kg/m²), berat badan berlebih dapat menimbulkan gangguan metabolik dan masalah kesehatan seperti diabetes mellitus.
 - b) Obesitas abdominal atau sentral. Menurut Gill (2012 dalam Sari, 2018), Obesitas berhubungan kuat dengan Diabetes Mellitus terutama Diabetes Mellitus Tipe II dan merupakan faktor risiko independen bagi dyslipidemia, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler yang selanjutnya sebagai komplikasi dan penyebab utama kematian bagi seseorang yang menderita Diabetes Mellitus Tipe II Orang dengan obesitas memiliki risiko penyakit Diabetes Mellitus lebih besar dibandingkan penyakit lain

- c) Kurangnya aktivitas fisik. Olah raga secara teratur dapat mengurangi resistensi insulin karena olah raga dapat digunakan sebagai usaha membakar lemak sehingga mengurangi risiko kegemukan yang berhubungan erat dengan diabetes melitus.
- d) Hipertensi ($> 140/90$ mmHg), dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL). Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer (Brunner & Suddarth 2017)
- e) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL). Dislipidemia adalah gangguan profil lipid yang ditandai oleh peningkatan kadar lemak darah yaitu kolestrol (>200 mg/dL) dan trigliserida (>250 mg/dL) penurunan kolestrol HDL (>35 mg/dL) dan kolestrol LDL (>130 mg/dL).
- f) Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes dan DM tipe-2.
- g) Riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
- h) Merokok merokok dapat menyebabkan resistensi insulin dan mengakibatkan gangguan metabolisme glukosa (Nisrina, 2017).

g. Penatalaksanaan DM

Menurut Perkeni (2019) penatalaksanaan diabetes melitus adalah dengan :

1) Edukasi.

Edukasi dengan tujuan hidup sehat perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM.

2) Terapi Nutrisi Medis (TNM), merupakan bagian penting dari pelaksanaan DM tipe 2 secara komprehensif. Kunci keberhasilan adalah keberhasilan adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya). Guna mencapai sasaran terapi TNM sebaiknya diberikan sesuai kebutuhan setiap penyandang DM.

3) Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan dm tipe 2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30-45 menit) dengan total 150 menit per minggu. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah.

4) Terapi farmakologis. Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

h. Komplikasi DM

Menurut Infodatin (2013) komplikasi dari diabetes yaitu:

- 1) Meningkatnya risiko penyakit jantung dan stroke
- 2) Neuropati (kerusakan syaraf kaki) yang meningkatkan kejadian ulkus kaki, infeksi dan bahkan keharusan untuk amputasi kaki.
- 3) Retinopati diabetikum, yang merupakan salah satu penyebab kebutaan.
- 4) Diabetes merupakan salah satu penyebab kejadian gagal ginjal
- 5) Risiko kematian penderita diabetes secara umum dua kali lipat dibandingkan bukan penerita diabetes.

2. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})

a. Pengertian

HbA_{1c} merupakan ikatan molekul glukosa pada hemoglobin secara non-enzimatik melalui proses *glikasi post translasi*, hemoglobin yang terglikasi terlihat dalam beberapa asam amino HbA yang terdiri dari HbA_{1a}, HbA_{1b}, dan HbA_{1c}. Komponen yang terpenting dari glikasi hemoglobin tersebut dalam penyakit DM adalah HbA_{1c}, parameter ini digunakan sebagai patokan utama untuk pengendalian penyakit Diabetes Melitus karena HbA_{1c} dapat menggambarkan kadar gula darah dalam rentang waktu 1–3 bulan karena usia sel darah merah yang terikat oleh molekul glukosa adalah 120 hari (Ramadhan dan Marissa, 2015 dalam Amran & Rahman, 2018). Menurut *World Health Organization* (WHO, 2011) HbA_{1c} mencerminkan glukosa

plasma selama 8-12 minggu sebelumnya. Pengukuran kadar HbA_{1c} tidak memerlukan perlakuan khusus seperti puasa. HbA_{1c} digunakan untuk menilai kontrol glikemik dan dapat digunakan sebagai tes diagnostik diabetes dan tes skrining untuk orang dengan diabetes yang berisiko tinggi.

b. Manfaat

Manfaat HbA_{1c} selama ini lebih banyak dikenal untuk menilai kualitas pengendalian glikemik jangka panjang dan menilai efektivitas terapi, namun beberapa studi terbaru mendukung pemanfaatan HbA_{1c} yang lebih luas, bukan hanya untuk pemantauan, tetapi juga bermanfaat dalam diagnosis ataupun skrining diabetes melitus tipe 2 (Harefa, 2013). Pemeriksaan HbA_{1c} merupakan pemeriksaan baku emas untuk mengetahui keseimbangan gula darah. Nilai HbA_{1c} tidak dipengaruhi oleh fluktuasi konsentrasi gula darah harian. Pemeriksaan ini mencerminkan pengendalian metabolisme gula darah selama tiga hingga empat bulan. Pemeriksaan ini juga merupakan indikator yang sangat berguna untuk memonitor sejauh mana kadar gula darah terkontrol, efek diet, olah raga, dan terapi obat pada pasien diabetes melitus (Ya'kub, Partan, & Habib, 2014).

c. Standar kadar HbA_{1c}

Menurut Perkeni (2015) dan *American Diabetes Association* (2011) kadar HbA_{1c} terbagi atas :

- 1) HbA_{1c} <5.7% dinyatakan normal
- 2) 5,7-6,4% dinyatakan pra-diabetes

3) $\geq 6,5\%$ dinyatakan diabetes

d. HbA_{1c} dan Hubungannya dengan Kadar Glukosa

Hubungan antara A1c dan glukosa plasma adalah kompleks. Kadar HbA_{1c} lebih tinggi didapatkan pada individu yang memiliki kadar glukosa darah tinggi sejak lama, seperti pada diabetes mellitus. Hubungan langsung antara HbA_{1c} dan rata-rata glukosa darah terjadi karena eritrosit terus menerus terglikasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah.¹⁶ Pengukuran HbA_{1c} penting untuk kontrol jangka panjang status glikemi pada pasien diabetes (Paputungan dan Sanusi, 2014).

e. HbA_{1c} dan diagnosis Diabetes Melitus

Penggunaan HbA_{1c} untuk tujuan diagnosis berdasarkan pada data penelitian *crosssectional* yang menunjukkan peningkatan prevalensi komplikasi mikrovaskular diabetes (retinopati) pada pasien non diabetes berhubungan langsung dengan konsentrasi HbA_{1c}. Pada penelitian Pimas dan *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, individu yang memiliki dua atau tiga desil nilai tertinggi pada glukosa puasa, konsentrasi glukosa 2 jam setelah tes tantangan glukosa oral dan kadar HbA_{1c}, memiliki prevalensi retinopati yang lebih besar, sehingga *American Diabetes Association* (ADA) *committee report* mengusulkan HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ digunakan untuk diagnosis diabetes melitus (Gomez, dkk, 2010 dalam Nuning, 2017).

f. HbA_{1c} sebagai skrining risiko Diabetes

Data NHANES 1999-2004 menunjukkan bahwa HbA_{1c} sebagai tes skrining memiliki validitas prediksi yang tinggi pada subyek dengan faktor risiko diabetes. Penelitian berbasis populasi di Swedia menunjukkan bahwa kombinasi HbA_{1c}, glukosa puasa dan IMT lebih sensitif dan spesifik dibandingkan tes HbA_{1c} saja dan memiliki nilai prediksi yang lebih tinggi untuk skrining diabetes tipe 2. Penelitian di Korea dan Cina juga menunjukkan bahwa kombinasi HbA_{1c} dan glukosa puasa dapat mendeteksi kasus baru diabetes lebih banyak dibandingkan jika tes tersebut digunakan sendiri-sendiri. Departemen Kesehatan di Inggris merekomendasikan pemeriksaan HbA_{1c} dan tes toleransi glukosa oral untuk skrining diabetes. Individu dengan nilai HbA_{1c} 6%-6,4% sebaiknya melakukan tes toleransi glukosa untuk memastikan adanya diabetes (Papatungan & Sanusi, 2014).

g. Kelebihan dan kekurangan pemeriksaan HbA_{1c}

Menurut Lippi, dkk (2010 dalam Papatungan & Sanusi, 2014) pemeriksaan HbA_{1c} memiliki kelebihan dan kelemahan, yaitu :

- 1) Kelebihan pemeriksaan HbA_{1c} yaitu
 - a) Terstandardisasi sesuai *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT); sedangkan pengukuran glukosa kurang terstandar
 - b) Memiliki indeks paparan glukosa keseluruhan yang lebih baik dan dapat menilai komplikasi jangka panjang

- c) Memiliki variabilitas biologis yang rendah (<2% dari hari ke hari untuk HbA_{1c} dibandingkan dengan glukosa puasa yang memiliki variabilitas 12-15%)
 - d) Memiliki instabilitas preanalitik yang rendah
 - e) Relatif tidak terpengaruh oleh keadaan akut (misalnya stres atau penyakit yang terkait)
 - f) Dapat digunakan untuk petunjuk terapi dan penyesuaian terapi
 - g) Tidak dipengaruhi oleh variasi akibat pembebanan jumlah glukosa yang sama pada individu dengan ukuran tubuh yang berbeda seperti pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)
 - h) Dapat dilakukan kapan saja dan tidak membutuhkan puasa atau tes khusus
 - i) Memiliki variasi diurnal yang rendah
 - j) Tidak atau kurang dipengaruhi oleh obat-obat yang mempengaruhi metabolisme glukosa
 - k) Satu jenis pemeriksaan yang dapat digunakan untuk diagnosis dan penilaian kontrol glikemik.
- 2) Kelemahan pemeriksaan HbA_{1c} yaitu pada beberapa keadaan, HbA_{1c} tidak dapat mencerminkan kontrol glukosa darah. Hal ini penting diketahui karena dapat menyebabkan *under* atau *over treatment*.
- h. Faktor yang mempengaruhi nilai HbA_{1c}

Menurut Gomez, dkk (2010 dalam Nuning, 2017) hal-hal yang dapat menurunkan kadar HbA_{1c} dari nilai sebenarnya adalah setelah transfusi darah, setelah vena seksi, kehilangan darah, *sickle cell*

disease, haemolytic anemia, post transplant anemia, thalassemia, penyakit ginjal, hemolisis dan perdarahan gastrointestinal, penyakit hati, obat-obat yang dapat menyebabkan anemia berat atau yang mempengaruhi pergantian sel darah merah, misalnya eritropoetin, beberapa obat antivirus, penggunaan opioid jangka panjang, dan penggunaan antioksidan (vitamin C, E), HbC, HbS, Dapson, kehamilan trimester ketiga, dan infeksi HIV.

Menurut Nuning (2017) faktor-faktor yang mempengaruhi HbA_{1c} adalah :

1) Anemia defisiensi besi

Anemia defisiensi besi adalah salah satu anemia paling umum di antara anemia gizi . Dalam kekurangan zat besi, produksi sel darah merah menurun, akibatnya usia rata-rata sel darah merah yang beredar pada akhirnya menyebabkan tingkat HbA₁ meningkat. Hasil penelitian Christy, dkk (2012) didapatkan hasil peningkatan HbA_{1c} ($6,8 \pm 1,4\%$) pada individu yang kekurangan zat besi dengan diabetes. Anemia defisiensi besi meningkatkan kadar HbA_{1c} pada individu diabetes dengan kadar glukosa plasma terkontrol. Elevasi lebih pada pasien yang memiliki kadar glukosa plasma antara 100 sampai 126 mg / dl. Oleh karena itu, sebelum mengubah rejimen pengobatan untuk diabetes, anemia defisiensi besi harus dipertimbangkan.

2) Usia

Usia mempengaruhi hampir semua komponen kondisi fisik. Hasil penelitian Acar, Unubol dan Senel (2014) di Turki,

didapatkan hasil Usia rata-rata adalah $55,9 \pm 13,78$ pada pasien dengan nilai <7 HbA_{1c} dan $58,39 \pm 11,4$ pada kasus dengan > 7 HbA_{1c}. Perbedaan ini signifikan ($p < 0,001$). Nilai rata-rata HbA_{1c} adalah $6,19 \pm 0,45$ untuk pasien dengan HbA_{1c} <7 ($n = 693$) dan $9,46 \pm 2,09$ untuk kasus HbA_{1c} > 7 ($n = 907$). Korelasi positif yang kuat terdeteksi antara usia dan HbA_{1c} ($P < 0,001$, $r = 0,089$). Korelasi kuat antara usia dan HbA_{1c} mungkin merupakan peningkatan gangguan komorbid, aplikasi rumah sakit yang berkurang di usia yang lebih tua dan penurunan kepatuhan terapeutik.

3) Kehamilan Trimester kedua

Kehamilan dapat mempengaruhi kadar HbA_{1c} dan fruktosamin. HbA_{1c} secara signifikan menurun pada awal kehamilan dan selanjutnya menurun pada akhir kehamilan. Hasil penelitian Hashimoto (2008 dalam Nuning, 2017) menyatakan terjadi peningkatan kadar pada kehamilan trimester kedua yang terkait dengan anemia defisiensi besi.

4) Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Hasil penelitian Ahmeed, dkk (2008 dalam Nuning, 2017) di California didapatkan hasil konsumsi alkohol secara signifikan ($p < 0,001$) terkait dengan A1C, konsumsi alkohol reguler dan moderat oleh penderita diabetes juga meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan kontrol glikemik. Jika ini masalahnya,

mungkin akan terjadi bahwa efeknya akan lebih besar di antara pasien diabetes tipe 2, karena mereka biasanya memiliki resistensi insulin jauh lebih besar daripada diabetes tipe 1.

5) Penyakit ginjal

Gagal ginjal kronis terjadi pada banyak pasien diabetes. Hubungan antara resistensi insulin dan CKD sangat kompleks. Hasil Penelitian Kang, dkk (2015) telah menunjukkan bahwa resistensi insulin mungkin merupakan faktor etiologis terkait yang paling penting untuk CKD. HbA1c adalah indikator yang memprediksi resistensi insulin. Tingkat HbA1c tinggi pada pre-diabetes dikaitkan dengan resistensi insulin atau sindrom metabolik, yang dapat menyebabkan perkembangan dan perkembangan CKD. Hasil penelitian Kang dkk (2015) menunjukkan bahwa HbA1c tinggi terutama terkait dengan resistensi insulin, yang dapat menyebabkan perkembangan CKD. Namun, CKD menyebabkan gangguan jalur pensinyalan intraselular yang dimulai oleh insulin, yang menghasilkan resistensi insulin

6) Penyakit hati

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu *gluconeogenesis* sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver meningkat dan menyebabkan peningkatan kadar insulin yang dapat mempengaruhi HbA1C. Hasil penelitian Christman, dkk (2011) didapatkan HbA1c < 4,0% sangat

terkait dengan alanine aminotransferase yang meningkat (OR 3,62 [95% CI 1,09-12,02]) dan aminotransferase aspartat (6,80 [2,99-15,43]). Sehingga Nilai HbA1c berhubungan dengan enzim hati dan steatosis.

7) Obat-obatan

Obat apa pun yang menyebabkan hemolisis berpotensi menurunkan HbA1c dengan mengurangi umur eritrosit, sehingga meningkatkan proporsi sel muda dalam darah. Hasil penelitian Unnikrishnan, Anjana dan Mohan (2012) di India didapatkan bahwa Dapsone, ribavirin, obat antiretroviral dan sulfonamida berpotensi menurunkan HbA1c dengan mengurangi umur eritrosit. Dapsone juga dapat meningkatkan oksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin, yang dapat mengganggu uji HPLC yang digunakan untuk mengukur HbA1c. Dapsone juga telah dipostulasikan untuk mengurangi kelangsungan hidup eritrosit yang terlepas dari efek hemolitiknya

8) Transfusi darah

Transfusi darah dapat mempersulit interpretasi nilai HbA1c pada pasien diabetes karena memperkenalkan molekul hemoglobin yang terpapar pada konsentrasi glukosa yang mungkin berbeda dari konsentrasi glukosa pada penerima transfusi diabetes. Hasil penelitian Spencer, Grossman dan Scott (2011) didapatkan nilai HbA1c pasien menurun dari 7,4% menjadi 5,4% dalam 3 hari setelah pasien menerima 3 unit sel darah merah menunjukkan bahwa

transfusi dapat menurunkan nilai Hb A 1c pada pasien diabetes. Hasil ini menunjukkan bahwa transfusi RBC akan mengurangi konsentrasi Hb A 1c pada pasien diabetes karena molekul hemoglobin yang terpapar pada konsentrasi glukosa yang mungkin berbeda dari konsentrasi glukosa pada penerima transfusi diabetes.

Menurut Puji (2021) beberapa faktor yang bisa memengaruhi hasil pemeriksaan HbA1C, yaitu:

1) Pola makan

Hasil pemeriksaan hemoglobin A1c sangat berkaitan dengan kadar gula darah normal. Bila Anda ingin hasil pemeriksaan HbA1c normal, menjaga pola makanan adalah satu caranya. Perhatikan indeks glikemik (IG) makanan karena ini bisa memengaruhi kadar gula darah. Semakin tinggi indeks glikemik, semakin cepat makanan membuat kadar gula darah melonjak naik.

2) Olahraga

Selain pola makan, menjalani aktivitas fisik atau melakukan olahraga untuk diabetes secara rutin adalah salah satu cara agar hasil pemeriksaan glikohemoglobin normal. Saat melakukan olahraga, otot-otot tubuh akan menggunakan gula darah sebagai sumber energi. Itulah sebabnya, olahraga dapat memberikan efek positif pada kadar HbA1C. Lakukan latihan aerobik sekitar 150 menit setiap minggu atau sekitar 30 menit per hari dengan jenis olah raga ringan, seperti jalan santai, yoga, berenang, atau bersepeda.

3) Disiplin menjalani pengobatan

Bagi pasien yang sudah divonis punya penyakit gula, pengobatan diabetes dapat mencegah keparahan gejala sekaligus mencegah komplikasi. Namun, pengobatan yang dilakukan perlu dievaluasi secara berkala.

i. Derajat regulasi gula darah

Derajat regulasi gula darah merupakan derajat kontrol gula darah dalam hal ini adalah kontrol gula darah HbA_{1c} karena sampai sekarang tes HbA_{1c} termasuk cara yang paling baik untuk mengetahui apakah gula darah dalam batas kontrol yang baik atau buruk. HbA_{1c} adalah suatu molekul hemoglobin yang terikat dengan glukosa. Sel darah merah dapat hidup selama 90 hingga 120 hari, sebanding dengan HbA_{1c} yang meningkat dengan kadar glukosa darah selama 120 hari terakhir. Pengukuran kadar HbA_{1c} pada tes laboratorium dapat mengetahui kadar glukosa darah secara rata-rata selama 2-3 bulan terakhir. Pasien DM tipe 2 penting untuk menjaga regulasi darah dengan kontrol glikemik yang optimal sehingga dapat membantu untuk deteksi dini kasus, pencegahan, meminimalisasi komplikasi dan perbaikan kualitas hidup pasien (Pranoto, Tamtomo, & Murti, 2017).

3. Aktivitas Fisik

a. Pengertian

Menurut Kemenkes (2019) aktivitas fisik merupakan setiap gerakan tubuh yang diakibatkan kerja otot rangka dan meningkatkan pengeluaran tenaga serta energi. Aktivitas ini mencakup aktivitas yang dilakukan di sekolah, di tempat kerja, aktivitas dalam keluarga/ rumah

tangga, aktivitas selama dalam perjalanan dan aktivitas lain yang dilakukan untuk mengisi waktu senggang sehari-hari. WHO (2020) mendefinisikan aktivitas fisik sebagai gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka yang memerlukan pengeluaran energi. Aktivitas fisik mengacu pada semua gerakan termasuk selama waktu senggang, transportasi ke dan dari suatu tempat, atau sebagai bagian dari pekerjaan seseorang.

b. Jenis-jenis aktivitas fisik

Menurut Kemenkes (2018) jenis aktivitas fisik yaitu :

1) Aktivitas fisik harian

Jenis aktivitas fisik sehari-hari dapat berupa kegiatan sehari-hari. Kegiatan sehari-hari dalam mengurus rumah seperti mencuci, menyapu, mengepel, membersihkan jendela, berkebun, bermain dengan anak, dan sebagainya dapat membakar kalori sebesar 50-200kcal perkegiatan.

2) Latihan fisik

Latihan fisik adalah aktivitas yang dilakukan secara terstruktur dan terencana misalnya jalan kaki, jogging, push up, peregangan, senam aerobik, bersepeda dan sebagainya. Jika dilihat dari kegiatan, latihan fisik sering dikategorikan dengan olah raga.

3) Olah raga

Olah raga adalah aktivitas yang dilakukan secara terstruktur dan terencana dengan mengikuti aturan-aturan yang berlaku dengan tujuan tidak hanya membuat tubuh bugar namun juga untuk mendapatkan

prestasi. Olahraga adalah suatu bentuk aktivitas fisik yang terencana dan terstruktur yang melibatkan gerakan tubuh berulang-ulang dan ditujukan untuk meningkatkan kebugaran jasmani.

c. Tingkat aktivitas fisik

Menurut Saputra (2018) tingkatan aktivitas fisik dapat digolongkan menjadi tiga tingkatan sebagai berikut:

1) Aktivitas Fisik Ringan.

Aktivitas fisik ringan yaitu aktivitas yang membutuhkan sedikit tenaga dan tidak menyebabkan perubahan pada pernapasan atau ketahanan (*endurance*). Aktivitas fisik dikatakan ringan apabila nilai MET (*Metabolic Equivalent*) <600 . Contoh aktivitas fisik ringan antara lain, yaitu: berjalan, menyapu, mencuci, berdandan, duduk, belajar, mengasuh anak, menonton TV, dan bermain komputer/hp.

2) Aktivitas Fisik Sedang,

Aktivitas fisik sedang yaitu aktivitas yang membutuhkan tenaga intens atau terus menerus. Aktivitas fisik sedang dilakukan minimal 20 menit per hari. Aktivitas fisik dengan intensitas sedang dilakukan minimal 5 hari dalam seminggu. Aktivitas fisik dikatakan sedang apabila nilai MET (*Metabolic Equivalent*) ≥ 600 sampai <3000 . Contoh aktivitas fisik sedang antara lain, yaitu: jogging, tenis meja, berenang, bermain dengan hewan peliharaan, bersepeda, bermain musik, dan jalan cepat.

3) Aktivitas Fisik Berat.

Aktivitas fisik berat seringkali dihubungkan dengan olahraga yang membutuhkan kekuatan (*strength*). Aktivitas fisik dengan intensitas berat setidaknya dilakukan selama 7 hari dan dapat dikombinasikan dengan aktivitas fisik ringan dan sedang. Aktivitas fisik dikatakan berat apabila nilai MET (*Metabolic Equivalent*) ≥ 3000 . Contoh aktivitas fisik berat antara lain, yaitu: berlari, sepak bola, aerobik, bela diri, dan outbond.

d. Manfaat aktivitas fisik

Menurut Kemenkes (2018) manfaat aktivitas fisik adalah menjaga kesehatan agar terhindar dari penyakit, meningkatkan kekuatan otot dan daya tahan tubuh, meningkatkan kualitas hubungan suami istri, membakar kalori sehingga mencegah kelebihan berat badan, meningkatkan rasa percaya diri, mengurangi stres dan emosional, membuat tidur lebih nyenyak, membuat wajah dan tubuh lebih segar.

Manfaat aktivitas fisik menurut Ramadhanisa (2013) adalah :

1) Mengatur kadar gula darah

Olahraga intensitas sedang pada pasien dengan DM tipe 2 biasanya dikaitkan dengan penurunan glukosa darah ke batas normal. Olahraga ini dapat digunakan oleh pasien untuk membantu mengatur kadar glukosa darah pada sehari-hari dan mungkin sebuah mekanisme dari latihan fisik yang rutin akan meningkatkan kontrol diabetes dalam jangka waktu yang lebih lama. Selain dapat menurunkan glukosa darah dengan cepat pengaruh latihan telah

diakui selama bertahun-tahun dapat dikaitkan dengan penurunan konsentrasi glukosa darah puasa dan postprandial serta peningkatan sensitivitas insulin. Hal ini mungkin disebabkan karena peningkatan glukosa transporter- 4 (GLUT-4) yang merupakan efek setelah latihan.

2) Mengurangi faktor risiko kardiovaskular

Manfaat dari olahraga teratur adalah pengurangan faktor risiko kardiovaskular melalui peningkatan profil lipid dan penurunan tekanan darah. Latihan fisik dikaitkan dengan penurunan konsentrasi serum trigliserida, terutama very-low-density lipoprotein (VLDL), dan peningkatan high-density lipoprotein-2 (HDL2). Ada juga sedikit penurunan low-density lipoprotein (LDL) akibat dari latihan. Studi pada hasil latihan fisik menyatakan VLDL menurun dan peningkatan konsentrasi HDL2 telah menunjukkan bahwa otot rangka yang terlatih telah meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase dibandingkan dengan otot yang tidak terlatih. Hal ini menyebabkan ekstraksi lebih besar pada sirkulasi VLDL dan peningkatan pelepasan dari HDL2 dihasilkan dari transfer permukaan protein VLDL ke partikel HDL3. Perbaikan dari profil lipid ini dengan latihan fisik dapat diamati dengan berjalan minimal 10 sampai 12 mil per minggu dan peningkatan secara bertahap sampai dengan jarak sekitar 40 mil per minggu .

3) Menurunkan tekanan darah

Efek lain dari latihan fisik adalah penurunan tekanan darah dari sedang sampai ringan. Penurunan berat badan atau perubahan

komposisi tubuh terjadi dengan sendirinya dan dapat mengakibatkan penurunan tekanan darah baik sistolik dan diastolik dari 5 sampai 10 mm Hg, hal ini berhubungan dengan penurunan insulin serum dan konsentrasi trigliserida dan mungkin berhubungan dengan memgembalikan efek hiperinsulinemia kronis pada retensi natrium ginjal. Bukti menunjukkan bahwa latihan fisik memicu pelepasan oksida nitrat dengan meningkatkan aktivitas oksida nitrat sintase.

4) Mendukung diet mengurangi berat badan

Selain mengurangi risiko kardiovaskular, latihan fisik secara teratur dapat menjadi pendukung diet mengurangi berat badan. Dikombinasikan dengan pembatasan kalori, olahraga telah terbukti mengakibatkan pengurangan yang lebih besar dari massa jaringan adiposa dan menjaga tubuh tetap ramping.

e. Rekomendasi WHO tentang aktivitas fisisk pada orang dewasa dan penderita penyakit kronis (hpertensi, diabetes tipe 2, HIV dan Kanker)

Menurut WHO (2020) rekomendasi tentang aktivitas fisik

- 1) Orang dewasa berusia 18-64 tahun sebaiknya melakukan setidaknya 150 menit aktivitas fisik dengan intensitas sedang sepanjang minggu, atau lakukan setidaknya 75 menit aktivitas fisik intensitas kuat sepanjang minggu, atau kombinasi antara intensitas sedang dan kuat. Untuk manfaat kesehatan tambahan, orang dewasa harus meningkatkan aktivitas fisik intensitas sedang hingga 300 menit per minggu dan aktivitas penguatan otot harus dilakukan

dengan melibatkan kelompok otot utama selama 2 hari atau lebih dalam seminggu.

- 2) Dewasa berusia 65 tahun keatas sebaiknya lakukan setidaknya 150 menit aktivitas fisik dengan intensitas sedang sepanjang minggu, atau setidaknya 75 menit aktivitas fisik intensitas kuat sepanjang minggu, atau kombinasi antara intensitas sedang dan intensitas kuat. Untuk manfaat kesehatan tambahan, mereka harus meningkatkan aktivitas fisik dengan intensitas sedang hingga 300 menit per minggu. Mereka yang memiliki mobilitas buruk harus melakukan aktivitas fisik untuk meningkatkan keseimbangan dan mencegah jatuh, 3 hari atau lebih per minggu. Aktivitas penguatan otot harus dilakukan dengan melibatkan kelompok otot utama selama 2 hari atau lebih dalam seminggu. Intensitas berbagai bentuk aktivitas fisik bervariasi antar manusia. Agar bermanfaat bagi kesehatan semua aktivitas harus dilakukan dalam durasi minimal 10 menit dalam sehari.
- 3) Pada penderita penyakit kronis (hipertensi, diabetes tipe 2, HIV dan Kanker) adalah melakukan setidaknya 150-300 menit aktivitas fisik aerobik intensitas sedang atau 75-150 menit aktivitas fisik aerobik intensitas tinggi selama seminggu, melakukan aktivitas penguatan otot intensitas sedang yang melibatkan kelompok otot utama pada 2 hari atau lebih dalam seminggu.

Dewi (2014) mengemukakan bahwa :

- a) Olah raga aerobik adalah olah raga yang bertujuan menguatkan kerja jantung dan paru-paru untuk meningkatkan kebutuhan oksigen. Latihan aerobik melatih penggunaan otot besar. Bentuk latihan aerobik antara lain berjalan, berenang, bersepeda, berlari dan sebagainya. Silakukan sekurangnya 30 menit dengan intensitas sedang selama 5 hari dalam seminggu atau 20 menit intensitas tinggi selama 3 hari dalam seminggu atau kombinasi dengan intensitas sedang 2 hari dalam seminggu.
 - b) Latihan penguatan otot adalah aktivitas yang memperkuat dan menyokong otot dan ajringan ikat. contohnya adalah angkat beban, gerakan melawan gravitasi, dan lain-lain. Latihan ini setidaknya dilakukan 2 hari dalam seminggu dengan istirahat diantara sesi untuk masing-masing kelompok otot.
- f. Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas fisik

Menurut *British Heart Foundation* (BHF) (2014 dalam Sumarta, 2020) faktor yang mempengaruhi aktivitas fisik adalah:

- 1) Faktor Biologis
 - a) Usia Semakin bertambahnya usia, maka semakin berkurang aktivitas fisik yang dapat dilakukan.
 - b) Jenis Kelamin Laki-laki lebih aktif dalam beraktivitas fisik daripada perempuan.
- 2) Faktor Demografis
 - a) Status Sosial Ekonomi Seseorang dengan status sosial ekonomi yang tinggi lebih aktif daripada yang memiliki

status sosial ekonomi yang rendah. Sekitar 10% perbedaan diantara keduanya.

- b) Ras Golongan kulit putih cenderung aktif daripada etnis lain.
- c) Tingkat Pendidikan Tingkat pendidikan yang rendah mempengaruhi tingkat rendahnya aktivitas fisik.

3) Faktor Sosial Partisipasi aktivitas fisik dipengaruhi oleh faktor pendukung sosial dan orang-orang terdekat seperti teman, guru, ahli kesehatan, pelatih olahraga profesional atau instruktur

4) Faktor Lingkungan: Faktor lingkungan yang mampu memberikan efek yang positif dalam aktivitas fisik, diantaranya:

- a) Akses untuk program dan fasilitas tersedia seperti, lapangan, taman bermain dan area untuk aktivitas fisik
- b) Adanya area berjalan dan jalan bersepeda
- c) Adanya waktu untuk bermain di tempat terbuka
- d) Perbedaan struktur bangunan yang secara tidak langsung mempengaruhi kebiasaan aktivitas fisik di perkotaan dan pedesaan.

g. Pengukuran aktivitas fisik

Pengukuran aktivitas fisik dapat dilakukan menggunakan *Baecke Questionnaire*. Menurut Baecke (1982 dalam Azizah, 2016), untuk mengukur tingkat aktivitas fisik seseorang diperlukan indeks bekerja, indeks berolahraga, dan indeks waktu luang. Namun dalam penelitian ini, yang digunakan hanya 2 indeks yaitu indeks aktivitas fisik saat berolahraga dan indeks aktivitas fisik saat waktu luang. Hal

ini. Kuesioner ini terdiri dari 14 pertanyaan, yaitu pertanyaan nomor 1, 2a, 2a1, 2a2, 2a3, 2b1, 2b2, 2b3, 3, 4, dan 5 merupakan pertanyaan untuk aktivitas saat olahraga sedangkan pertanyaan nomor 6, 7, 8, dan 9 merupakan pertanyaan untuk aktivitas saat waktu luang. Untuk penilaian jawaban dari masing-masing pertanyaan disajikan dalam tabel 2.2 sebagai berikut :

Tabel 2.2
Skor penilaian jawaban aktivitas fisik

Pilihan Jawaban	Skor
Intensitas rendah	0,76
Intensitas sedang	1,26
Intensitas tinggi	1,76
< 1 jam	0,50
1 – 2 jam	1,50
2 – 3 jam	2,50
3 – 4 jam	3,50
> 4 jam	4,50
< 1 bulan	0,04
1 – 3 bulan	0,17
4 – 6 bulan	0,42
7 – 9 bulan	0,67
> 9 bulan	0,92

Penilaian untuk pilihan jawaban nomor 3, memiliki skor:

- a) Jauh lebih sedikit : 1
- b) Lebih sedikit : 2
- c) Sama : 3
- d) Lebih banyak : 4
- e) Jauh lebih banyak: 5

Pilihan jawaban nomor 4, 5, 6, 7, dan 8 memiliki skor:

- a) Tidak pernah : 1
- b) Jarang : 2

c) Kadang-kadang : 3

d) Sering : 4

e) Sangat sering : 5

pilihan jawaban nomor 9 memiliki skor :

a) < 15 menit : 1

b) 5 – 15 menit : 2

c) 15 – 30 menit : 3

d) 30 – 45 menit : 4

e) > 45 menit : 5

Untuk menghitung skor aktivitas fisik dihitung dengan rumus :

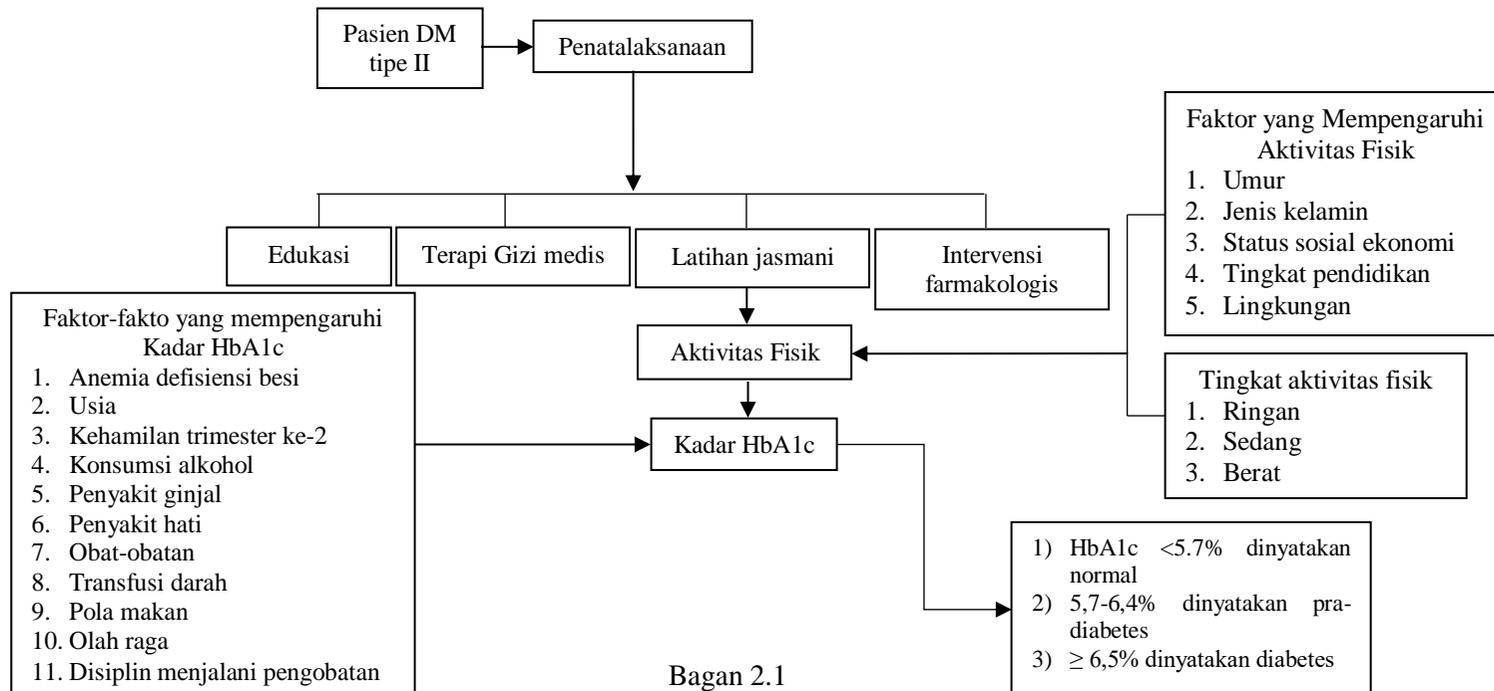
$$\text{Olah raga} = \frac{\{(P2a1 \times P2a2 \times P2a3) + (P2b1 \times P2b2 \times P2b3)\} + P3 + P4 + P5}{4}$$

$$\text{Waktu luang} = [(6 - P6) + \sum (P7 + P8 + P9)]$$

Kalkulasi skor aktivitas fisik = Indeks olah raga + indeks waktu luang

Kemudian hasil skor dikategorikan menjadi : aktivitas fisik ringan jika skor < 5,6 aktivitas fisik sedang jika skor 5,6 – 7,9 dan aktivitas fisik berat jika skor > 7,9. *Baecke* Questionnaire untuk mengukur aktivitas fisik tidak perlu lagi dilakukan uji instrumen (validitas dan reliabilitas) karena sudah teruji secara internasional dan sudah banyak digunakan oleh peneliti untuk mengukur aktivitas fisik.

B. KERANGKA TEORI



Bagan 2.1
Kerangka Teori Penelitian

Sumber : WHO (2011), Christy, dkk (2012), Ramadhanisa (2013), Acar, Unubol & Senel (2014), Dewi (2014), Ya'kub, Partan, & Habib (2014), Papatungan & Sanusi (2014), Perkeni (2015), Azizah (2016), Nuning (2017), Smeltzer & Bare (2017), Amran & Rahman (2018), Kemenkes RI (2018), Saputra (2018), Kemenkes (2019), Perkeni (2019), Sumarta (2020), WHO (2020), Puji (2021)