

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kolesterol**

##### **1. Definisi kolesterol**

Kolesterol adalah zat alami dengan formula steroid yang memiliki sifat fisik lemak. Tubuh menggunakan kolesterol untuk membuat hormon seks, anak ginjal, vitamin D, dan asam empedu, serta bahan isolasi sekitar serat saraf dan membran sel. Mengonsumsi secara berlebihan dapat menyebabkan peningkatan kolesterol yang dikenal *hiperkolesterolemia* dan bahkan kematian jangka panjang. Pada orang yang kelebihan berat badan dan tidak aktif berolahraga, kadar kolesterol darah akan meningkat.

Kolesterol ditemukan bersama dengan asam lemak seperti ester kolesterol. Sekitar 70% kolesterol dalam lipoprotein plasma berbentuk. Kolesterol adalah komponen penting sebagai zat pembangun membran sel dan lapisan luar lipoprotein plasma. Dalam pengangkutan balik, kolesterol bebas yang sudah dikeluarkan dari jaringan oleh HDL akan diangkut menuju hati dimana dirubah menjadi asam empedu. Asam empedu meningkatkan pencernaan dan penyerapan lemak. Kolesterol bersama dengan fosfolipid berfungsi di sel otak untuk proses penguatan (Putri, 2015).

##### **2. Jenis-jenis kolesterol**

Kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas adalah komponen lemak darah. Tiga komponen lemak pertama terikat dengan apoprotein yang merupakan kompleks lipid-protein atau lipoprotein.

Lipoprotein terbagi menjadi empat fraksi sesuai dengan berat jenisnya yang dibedakan dengan cara :

a. *High Density Lipoprotein (HDL)*

Banyak orang menyebutnya kolesterol baik. Tubuh mendapatkan manfaat dari HDL, karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah ke hati untuk dibuang sehingga mencegah dinding pembuluh darah menebal atau terjadi arterosklerosis. Resiko untuk menderita arterosklerosis meningkat dengan peningkatan kadar HDL dalam darah, sebaliknya dengan penurunan kadar HDL (Sinulingga, 2020).

Selain itu, HDL dapat mengeluarkan darah kotor dan lemak yang tidak dapat digunakan tubuh untuk diproses kembali, membantu tubuh menghindari kolesterol berlebih. Meskipun demikian, mengonsumsi makanan yang berlebihan dapat membahayakan kesehatan tubuh. Kilomikron kolesterol diserap oleh usus dan dibawa ke hati untuk dimetabolisme menjadi asam empedu, yang kemudian diekskresikan oleh usus. Kolesterol baik juga disebut memiliki kemampuan untuk mengikat LDL dan memobilisasi endapan kolesterol dalam pembuluh darah. HDL adalah protein yang kaya. Kolesterol HDL mengambil kolesterol berlebih dari sel jaringan dan kemudian kembali ke hati untuk diproses. Selain itu, HDL memiliki kemampuan untuk membersihkan darah kotor dan lemak yang tidak lagi digunakan (Darni dkk., 2022).

b. *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Ini merupakan senyawa lipoprotein dengan berat jenis rendah. Lipoprotein ini terdiri dari inti berupa 1500 molekul kolesterol yang

terbungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol non-esterifikasi. (Raditya dkk., 2018).

Penyakit jantung koroner (PJK) dan hipertensi dapat disebabkan oleh LDL karena kolesterol menumpuk di pembuluh darah, menyebabkan penyumbatan yang menutupi dinding sel darah, dengan menyebabkan aterosklerosis. Jika sel tubuh tersumbat, jantung harus terus memompa darah. (Darni dkk., 2022).

c. *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*

VLDL adalah lipoprotein yang membawa kolesterol dari hati ke jaringan perifer. Ini terdiri dari 10-15% kolesterol dan 60% trigliserida. VLDL diproduksi di hati dan berasal dari karbohidrat makanan. Tingginya kadar VLDL dalam darah disebabkan karena terlalu banyak mengonsumsi makanan berkalori tinggi, dalam hal ini serum mengandung banyak trigliserida yang menyebabkan lebih banyak lipoprotein VLDL yang beredar di aliran darah.

d. Kilomikron

Kilomikron, yang memiliki banyak trigliserida dan protein terendah, adalah lipoprotein terbesar. Kilomikron terbentuk dari triasilgliserol. Dalam sirkulasi kilomikron, triasilgliserol dihidrolisis enzim lipoprotein lipase, akibatnya residu kolesterol yang banyak terbentuk dan dibawa ke hati.

### **3. Metabolisme kolesterol**

Metabolisme kolesterol dibagi tiga jalur yaitu metabolisme eksogen, metabolisme endogen dan *reverse cholesterol transport*. :

a. Jalur metabolisme eksogen

Trigliserida dan kolesterol adalah komponen makanan berlemak. Kolesterol dalam usus terdiri dari kolesterol hati yang dikeluarkan dari usus halus melalui empedu. Lemak yang berasal dari hati dan usus halus kecil yang berasal dari makanan disebut lemak eksogen. Enterosit mukosa usus halus akan menyerap trigliserida dan kolesterol. Trigliserida diserap sebagai asam lemak bebas (*FFA-non-esterified fatty acid*, NEFA), bukan kolesterol. Kolesterol diesterifikasi menjadi kolesterol ester, dan asam lemak bebas diubah kembali menjadi trigliserida di dalam usus halus. Selanjutnya, keduanya bergabung dengan fosfolipid dan apolipoprotein untuk membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron.

Kilomikron ini memasuki kelenjar getah bening saluran limfe dan kemudian masuk ke aliran darah melalui saluran toraks. Kilomikron trigliserida dihidrolisis menjadi FFA oleh enzim protein lipase dari endotelium. Sebagian besar FFA diambil oleh hati untuk membentuk trigliserida hati ketika disimpan kembali di jaringan adiposa. Kilomikron yang telah kehilangan sebagian besar trigliserida dikonversi menjadi sisa kilomikron yang mengandung kolesterol ester dan akan berakhir di hati (Rampengan, 2015).

#### b. Jalur metabolisme endogen

Hati menghasilkan trigliserida dan kolesterol yang kemudian dilepaskan ke aliran darah sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein B100 adalah apolipoprotein yang ditemukan di VLDL. Di dalam aliran darah, VLDL dan enzim lipoprotein lipase (LPL) diubah menjadi IDL yang kemudian dihidrolisis dan menjadi LDL. Beberapa ester kolesterol termasuk VLDL,

IDL, dan LDL dikembalikan ke hati. LDL adalah lipoprotein tingkat kolesterol paling tinggi. Beberapa kolesterol di LDL sampai ke hati melalui jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor untuk kolesterol LDL. Reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag mengambil beberapa kolesterol LDL dan mengubahnya menjadi sel busa (*foam cell*) (Rampengan, 2015).

c. Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

Apolipoprotein (apo) A, C, dan E bersama dengan (HDL *nascent*) dilepaskan dalam bentuk partikel kecil yang mengandung kolesterol. HDL *nascent* yang mengandung Apo A1 dibuat oleh hati berbentuk pipih dan usus halus. Untuk mengambil kolesterol yang disimpan dalam makrofag, HDL yang dihasilkan akan mendekat dan menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. *Adenosin triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC 1) harus masuk ke membran makrofag untuk mengambil kolesterol bebas, atau HDL yang baru lahir.

*Enzim Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) mengesterifikasi kolesterol bebas dari makrofag menjadi kolesterol ester. Beberapa kolesterol ester diangkut oleh HDL melalui dua jalur. *Scavenger receptor class B type 1* (SR-B1) menangkap jalur pertama ke hati. Kolesterol ester HDL ditukar dengan trigliserida dari VLDL dan IDL melalui *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) di jalur kedua (Rampengan, 2015).

#### **4. Faktor-faktor yang memengaruhi kadar kolesterol**

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar profil lipid khususnya kadar kolesterol, antara lain :

a. Usia

Proses penuaan melibatkan kenaikan kadar kolesterol. Oleh karena itu semakin bertambah usia seseorang, semakin buruk fungsi berbagai organ tubuh sehingga sulit untuk mencapai keseimbangan kadar profil lipid yang membuat kolesterol lebih mudah meningkat, hal ini dikarenakan semakin bertambahnya usia, semakin berkurang juga aktivitas reseptor LDL (Putri, 2015).

b. Merokok

Merokok menyebabkan kadar kolesterol LDL tinggi dan menekan kolesterol HDL. Nikotin dapat menaikkan lemak dalam darah dan merusak lapisan pembuluh darah, menyebabkan darah menggumpal, dan menyebabkan ritme jantung menjadi tidak teratur. Merokok menyebabkan tubuh menghasilkan radikal bebas. Dengan merusak fungsi biologis tubuh, radikal bebas tersebut akan menaikkan kadar *Low Density Lipoprotein* dengan merusak HDL.

c. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Kelebihan berat badan, juga dikenal sebagai obesitas adalah istilah yang mengacu pada jumlah lemak yang berlebihan di tubuh seseorang. Setiap kenaikan indeks massa tubuh (IMT) terkait dengan kolesterol. Hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh obesitas atau kelebihan berat badan yang bertahan dalam jangka waktu tertentu. IMT diukur dengan cara berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (meter) kuadrat. Umur dan jenis kelamin tidak memengaruhi nilai IMT. IMT dapat digunakan untuk mengetahui kemungkinan seseorang menderita penyakit tertentu yang

disebabkan oleh kelebihan berat badan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) membagi IMT menjadi *underweight*, *normal range*, *overweight*, dan *obese*. Risiko terkena berbagai penyakit, terutama penyakit jantung koroner, meningkat dengan indeks massa tubuh (Heriansyah, 2014).

d. Makanan

Biasanya, kolesterol berasal dari kuning telur, *seafood*, gorengan dan jeroan. Adapun berasal dari lemak hewani dan nabati, makanan yang mengandung lemak jahat seperti minyak kelapa dan santan juga mengandung kolesterol tinggi jika dikonsumsi secara berlebihan (Darni dkk., 2022).

## **5. Metode pemeriksaan kolesterol total**

a. Spektrofotometer

Spektrofotometri UV-Vis adalah metode analisis yang menggunakan panjang gelombang UV dan sinar tampak sebagai rentang untuk mendeteksi serapan suatu senyawa. Secara umum senyawa yang dapat diidentifikasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis adalah senyawa yang memiliki gugus kromofor dan gugus auksokrom. Spektrofotometer digunakan untuk mengukur substrat, produk atau Ko enzim. Aktivitas enzim diukur bersamaan dengan konsentrasi kolesterol. Baik blanko (aquadest) maupun sampel harus dipersiapkan untuk mengukur kolesterol secara enzimatik (Irawan, 2019).

b. *Point of Care Testing* (POCT)

POCT merupakan suatu alat portabel yang digunakan sebagai alat penunjang pemeriksaan laboratorium. Metode POCT dirancang untuk sampel darah dalam jumlah sedikit. POCT dapat digunakan baik pasien rawat jalan maupun rawat inap karena dapat dilakukan didekat pasien atau disamping

tempat tidur pasien dan durasi hasilnya lebih singkat daripada metode lain. Teknik pengambilan sampel pada dasarnya sama dengan pemeriksaan laboratorium yang lain. Alat ini hanya membutuhkan sampel darah kapiler.

c. Metode *Cholesterol Oxidase-Peroxide Aminoantipyrine Phenol* (CHOD-PAP)

Metode kolorimetrik enzimatik (*Cholesterol Oxidase Methode/CHOD-PAP*) juga dikenal sebagai metode oksidasi kolesterol atau CHOD PAP adalah metode berdasarkan standar WHO/IFCC. Prinsip pemeriksaan metode kolorimetrik enzimatik adalah bahwa enzim kolesterol esterase memecah kolesterol ester menjadi kolesterol asam lemak. Enzim kolesterol oksidase kemudian mengubah kolesterol menjadi *Cholesterol-3-One* dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida mengubah menjadi zat berwarna merah bersama dengan fenol dan 4-aminophenazone. Intensitas warna yang terbentuk diukur pada panjang gelombang 500 nm (Permenkes RI, 2010).

d. Metode *Liebermann Burchard*

Prinsip metode ini yaitu bahwa dalam lingkungan bebas air warna hijau-biru terbentuk sebagai hasil reaksi kolesterol dengan asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat akibat pembentukan polimer hidrokarbon tak jenuh. protonasi hidroksi dalam kolesterol memulai reaksi warna yang menghasilkan pelepasan air untuk membentuk ion karbon 3,5 kolestadiena, yang selanjutnya mengoksidasi ion sulfat untuk menghasilkan senyawa kromofor asam kolestaheksaena sulfonat selanjutnya absorbansi warna yang terbentuk kemudian ditentukan oleh absorbansi fotometer.



## 6. Kadar kolesterol total dalam darah

Klasifikasi NCEP ATP III adalah klasifikasi yang paling umum digunakan untuk menentukan batas kadar kolesterol total. Hasil pengukuran kadar kolesterol total dinyatakan satuan (mmol/l) atau (mg/dl).

Tabel 1 Kategori Kolesterol Total Berdasarkan klasifikasi NCEP-ATP III

Kadar Kolesterol Total (mg/dl)	Kategori
<200 mg/dl	Normal
200-239 mg/dl	Ambang batas atas
≥240 mg/dl	Tinggi

## B. Menopause

### 1. Definisi menopause

Menopause berasal dari bahasa Yunani yaitu kata “*men*” yang berarti bulan dan “*peuseis*” penghentian sementara. Menopause adalah masa transisi atau peralihan dari tahun sebelum haid terakhir ke tahun berikutnya. Menopause merupakan berakhirnya masa reproduksi wanita dan biasanya terjadi pada wanita antara usia 45 dan 55 tahun, dengan rata-rata usia 51 tahun. Menopause adalah ketika seorang wanita mengalami amenore (tidak adanya menstruasi) selama setidaknya satu tahun (Hanasiwi dan Pertiwi, 2015). Menopause umumnya dapat dianggap sebagai masa ketika seorang wanita mengalami “perubahan”. Ini menggambarkan periode perubahan dan tahapan sosial, fisiologis, dan psikologis yang berlangsung dari bulan ke dekade atau lebih.

## 2. Periode menopause

### a. Pre menopause

Ini adalah periode yang terjadi antara premenopause dan postmenopause. Munculnya siklus menstruasi yang tidak teratur adalah tanda fase ini. Sebagian besar wanita memiliki siklus menstruasi yang lebih dari 38 hari, dan yang kurang dari 18 hari. Wanita yang mengalami periode anovulasi sekitar 40%. Gejala premenopausen wanita dengan menopause dini, baik premenopause maupun postmenopause, dan yang mempunyai masa transisi atau masa peralihan. Tahapan ini disebut klimakterik. Menopause ini juga disebut masa kritis, ditandai dengan sensasi terbakar, menstruasi tidak teratur, jantung berdebar, dan nyeri saat buang air kecil karena pelepasan hormon dari ovarium semakin berkurang, menstruasi menjadi tidak teratur. Perubahan sistem hormonal ini memengaruhi seluruh konstitusi tubuh (mental dan fisik) sehingga terjadi proses kemunduran. Banyaknya perubahan dan kemunduran tersebut menimbulkan krisis dalam kehidupan psikis pribadi yang bersangkutan.

### b. Menopause

Jumlah folikel dengan atresia meningkat. Hingga suatu hari folikel tersebut menghilang. Produksi estrogen menurun dan menstruasi tidak kembali. Itu berakhir dengan dimulainya menopause tingkat FSH yang tinggi ( $>35$  mIU/ml) sering diamati setelah awal menopause. Perubahan mental dan keluhan lebih sering terjadi juga secara fisik. Terjadi pada usia antara usia 56 dan 60 tahun. Secara fisik terdapat siklus haid yang tidak teratur, gejala panas (*hot flushes*), vagina kering, perubahan kulit, keluar keringat di malam

hari, susah tidur, perubahan mulut, tulang rapuh, dan penyakit lainnya mulai muncul. Dalam psikologi akan terjadi ingatan yang buruk, kecemasan, lekas marah, stres, depresi. Menopause terjadi pada usia antara 56 dan 60 tahun. Tanda-tanda menopause termasuk pendarahan, gejala panas (*hot flashes*), keringat di malam hari, kesulitan buang air kecil, perubahan suasana hati, dan perubahan fisik lainnya.

c. Pasca menopause

Penuaan dimulai setelah menopause 12 bulan amenore. Kadar FSH dan LH sangat tinggi ( $>35$  mIU) dan kadar estradiol sangat rendah ( $<30$  pg/mL). Kadar estradiol rendah menyebabkan endometrium mengalami atrofi dan mencegah terjadinya menstruasi.

### **3. Faktor yang memengaruhi menopause**

a. Usia pertama haid (*menarche*)

Jumlah waktu yang dibutuhkan seorang wanita untuk mencapai menopause berkorelasi positif dengan awal menstruasi. Wanita akan mulai menopause lebih awal jika mereka mulai menstruasi pada usia 15 atau 17 tahun.

b. Usia melahirkan

Sebuah studi yang dilakukan *Beth Israel Deaconess Medical Center* di Boston menemukan bahwa wanita yang memiliki anak setelah usia 40 tahun lebih tua saat menopause karena kehamilan dan persalinan memengaruhi fungsi organ reproduksi yang pada akhirnya memperlambat sistem penuaan tubuh.

c. Merokok

Wanita yang merokok akan menopause lebih cepat. Merokok menghentikan tubuh untuk menghasilkan atau mengeluarkan hormon estrogen. Selain itu, beberapa peneliti percaya bahwa bahan seperti tembakau juga dapat membunuh telur.

d. Pemakaian kontrasepsi hormonal

Dalam kasus ini, kontrasepsi hormonal digunakan. Ini karena kontrasepsi menekan indung telur atau fungsinya. Kontrasepsi hormonal memperlambat menopause wanita.

e. Diabetes

Penyakit autoimun seperti diabetes melitus menyebabkan terjadinya menopause dini. Antibodi yang terbentuk pada penyakit autoimun akan menyerang FSH.

#### **4. Tanda dan gejala menopause**

Secara medis, penurunan kadar estrogen ditandai dengan masa menopause yang menyebabkan jadwal menstruasi tidak teratur, kemerahan, dan rasa kering divagina. meningkatnya kadar hormon perangsang (*follicle stimulating hormon*) yang menyebabkan perubahan perasaan seperti kecenderungan untuk tersinggung, mudah sedih, dan perubahan mood. Ini adalah tanda dan gejala lain yang disebabkan oleh hal ini. Perubahan yang dirasakan oleh wanita tersebut adalah :

a. Rasa panas (*hot flush*)

Gejala ini dapat dirasakan mulai dari wajah hingga seluruh tubuh selain sensasi panas juga disertai kulit kemerahan dan berkeringat. Rasa panas ini memengaruhi ritme tidur wanita menopause yang akan berakibat

kekurangan tidur. *Hot flushes* berlangsung antara 30 detik sampai 5 menit. Keluhan semburan panas akan berkurang saat tubuh menyesuaikan diri dengan kadar estrogen yang rendah.

b. Keluar keringat di malam hari

Keringat di malam hari disebabkan oleh *hot flushes*. Semua wanita menopause akan mengalami gejala panas ini. Gejala panas mungkin sangat ringan dan sama sekali tidak terlihat oleh orang lain. Panas ini tidak berbahaya dan cepat berlalu. Sisi buruknya adalah tidak nyaman tetapi tidak disertai rasa sakit.

c. Susah tidur (insomnia)

Pada malam hari, wanita yang telah mencapai menopause terbangun dan sulit untuk tidur kembali. Wanita juga dapat dibangunkan dari tidur oleh semburan panas. Selain itu, rendahnya kadar serotonin yang disebabkan oleh kadar endorfin juga dapat menyebabkan gangguan tidur. Berkurangnya jumlah estrogen menyebabkan penurunan kadar serotonin, yang menyebabkan insomnia. Suasana hati seseorang dipengaruhi oleh serotonin, penurunan kadar serotonin dalam tubuh dapat menyebabkan depresi dan sulit tidur.

## **5. Patofisiologi menopause**

Secara alami, fungsi ovarium yang diikuti oleh penurunan produksi hormon reproduksi yang menyebabkan menopause. Seorang wanita selalu memiliki folikel atau ovarium sejak lahir. Saat folikel ini matang, saat memasuki usia pubertas ditandai dengan siklus menstruasi. Salah satu hormon reproduksi wanita yaitu estrogen secara otomatis diproduksi oleh

granulose. Sebelum itu, hormon estrogen memaksa folikel untuk melepaskan sel telur, pelepasan sel telur dari korpus luteum ini akan meningkatkan produksi estrogen dan progesteron. Progesteron menebalkan lapisan rahim untuk mempersiapkan tempat pembuahan. Lapisan dinding endometrium yang menebal akan luruh jika sel telur tidak dibuahi setiap bulan. Pengangkatan lapisan dinding endometrium dimanifestasikan dengan keluarnya darah dari lubang vagina yang dikenal sebagai perdarahan menstruasi. Seiring dengan penurunan jumlah folikel yang terbentuk, rangsangan untuk produksi hormon estrogen dan progesteron berkurang. Seperti menopause, kondisi ini secara bertahap mencapai klimakterium.

Pada wanita pascamenopause, penurunan fungsi ovarium secara bertahap mengganggu kemampuan untuk merespons rangsangan hormonal kelenjar hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid. Seorang wanita memiliki sekitar 750.000 folikel primordial saat lahir. Jumlah folikel akan berkurang seiring bertambahnya usia. Pada usia 40-44 tahun, rata-rata jumlah folikel primordial berkurang menjadi 8.300 buah, ini menunjukkan ovulasi setiap siklus dan apoptosis dimana proses folikel primordial mati dan berhenti berkembang. Proses ini berlangsung sepanjang hidup dan sekitar usia 50 tahun, fungsi ovarium mulai menurun secara drastis (Rusnaldi dkk., 2022).

## **6. Hubungan wanita menopause dengan kadar kolesterol total**

Kadar kolesterol meningkat pada wanita usia lanjut karena kadar hormon estrogen menurun akibat menopause. Kadar estrogen pada wanita berfungsi menyeimbangkan kolesterol HDL dan LDL, sehingga terjadi

kesenjangan kolesterol pada wanita menopause (Saputri dan Novitasari, 2021). Setelah menopause, kadar kolesterol wanita lebih tinggi daripada pria. Jika tubuh kehilangan hormon estrogen akan menimbulkan rasa sesak, kecemasan dan hilangnya kekuatan tulang diseluruh tubuh dalam jangka panjang. Wanita menopause lebih rentan terhadap risiko osteoporosis, kanker payudara dan penyakit kardiovaskular karena penurunan hormon estrogen. Beberapa hormon yang mengatur metabolisme menurun seperti insulin, hormone pertumbuhan dan androgen yang menurun seiring bertambahnya usia, yang menyebabkan penurunan massa lemak bebas dan peningkatan lemak tubuh. Selain itu kapasitas reseptor LDL berkurang seiring bertambahnya usia, akibatnya kadar Low Density Lipoprotein (LDL) dalam darah meningkat yang pada akhirnya berkontribusi pada pembuluh darah yang tersumbat. Reseptor LDL menghentikan pembentukan kolesterol dalam tubuh dan mengurangi aktivitas, tetapi reseptor LDL juga meningkatkan sintesis kolesterol yang menyebabkan peningkatan kadar kolesterol. Seseorang yang berusia diatas 45 tahun berisiko menglamai hiperkolesterolemia (Rosmaini dkk., 2022).