

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR PROFIL LIPID PERIMENOPAUSE DAN
PASCAMENOPAUSE BERDASARKAN INDEKS MASSA TUBUH**

***COMPARISON OF PERIMENOPAUSE AND POSTMENOPAUSE LIPID
PROFILE BASED ON BODY MASS INDEX***

Yuliati



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**PERBANDINGAN KADAR PROFIL LIPID PERIMENOPAUSE DAN
PASCAMENOPAUSE BERDASARKAN INDEKS MASSA TUBUH**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

YULIATI

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS
PERBANDINGAN KADAR PROFIL LIPID PERIMENOPAUSE DAN
PASCAMENOPAUSE BERDASARKAN INDEKS MASSA TUBUH

Disusun dan diajukan oleh :

YULIATI

Nomor Pokok: C055172006

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 30 Juli 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp.OG(K)

Ketua

Dr. dr. Nasrudin A. M, Sp.OG(K), MARS

Anggota

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Nugraha U.P., Sp.OG(K)

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.Ed

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Yuliati
No. Pokok : C055172006
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1
Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juni 2021

Yang menyatakan,



Yuliati

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena hanya dengan rahmat-Nyalah tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Adapun judul penelitian ini adalah “Perbandingan Kadar Profil Lipid Perimenopause dan Pascamenopause berdasarkan Indeks Massa Tubuh” yang merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan suatu hasil bimbingan, kerja keras, kerja sama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat teratasi dengan baik.

Penyusunan tesis ini adalah hasil kolaborasi dari bimbingan dan kerjasama dari semua pihak yang terlibat sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Segala kendala dan rintangan yang dihadapi selama pembuatan tesis ini juga menjadi lebih mudah dan mampu diatasi karena bantuan dari semua pihak yang terkait.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp.OG(K), Dr. dr., Sp.OG(K), dan Dr. dr. Nasrudin A. M, Sp.OG(K), MARS** sebagai pembimbing yang tiada henti memberikan bantuan dan bimbingan mulai dari usulan tema penelitian pada penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis haturkan kepada **dr. Eddy Hartono, Sp.OG(K) dan dr. Umar Malinta, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang sudah memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh staf puskesmas Tamalanrea Jaya atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pengumpulan dan pengambilan sampel dan para petugas BBLK yang ikut berkontribusi membantu saat pengambilan sampel hingga pemeriksaan laboratorium sampel.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Eddy R. Moeljono, Sp.OG(K)** yang selalu membimbing dan memberikan dukungan serta arahan dalam mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
4. PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi angkatan Januari 2018 sebagai teman angkatan yang selalu bersama-sama dalam suka dan duka selama menjalani pendidikan spesialis.
5. Seluruh peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi sebagai rekan sejawat selama sekolah yang sudah bekerja sama dan saling memberikan bantuan dan bimbingan selama menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua, bapak **Abdul Radjab** dan ibu **Nurlailah K** yang begitu tulus memberikan support dan doa beserta suami **dr. Syarifudin Sp.P** dan kedua anak penulis **Faizan Hanif Abqary** dan **Nabila Izza Salimah** yang selalu sabar dan mengerti serta tidak henti-hentinya memberikan dukungan kepada penulis selama mengikuti program spesialis Obstetri dan Ginekologi.

7. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang turut serta membantu dari awal hingga akhir penyusunan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Penulis berharap semoga tesis ini bisa bermanfaat bagi pembaca dan penelitian selanjutnya.

Makassar, Juni 2021



Yuliati

ABSTRAK

YULIATI. Perbandingan Kadar Profil Lipid Perimenopause dan Pascamenopause berdasarkan Indeks Massa Tubuh **(dibimbing oleh A. Mardiah Tahir, Nasrudin A. M, Isharyah Sunarno, Eddy Hartono, Umar Malinta)**

Pendahuluan : Menopause adalah kondisi dimana wanita tidak mengalami menstruasi selama 12 siklus berturut-turut. Pada masa menopause terjadi perubahan siklus reproduksi wanita dimana estrogen menurun dan status lipid berubah. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil lipid pada wanita dengan indeks massa tubuh (IMT) normal (18,9-24,9 kg/m²) dan *overweight* (25-29,9kg/m²) pada kelompok perimenopause dan pascamenopause.

Metode : Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di Puskesmas Tamalanrea Jaya Makassar untuk mengkaji kadar profil lipid pada 100 wanita usia 40-55 tahun yang dibagi menjadi kelompok perimenopause dan pascamenopause berdasarkan indeks massa tubuh. Penelitian dilakukan selama 6 bulan mulai bulan Juli hingga Desember 2020. Pengukuran terhadap total kolesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL), low density lipoprotein (LDL), trigliserida (TG) dengan metode kalorimetri enzimatik.

Hasil : Didapatkan hasil kadar serum TC ($p < 0,018$) dan TG ($p < 0,048$) secara signifikan lebih tinggi pada wanita pascamenopause dibandingkan kelompok perimenopause dengan IMT normal. Tidak ada perbedaan profil lipid yang signifikan pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita perimenopause dengan IMT *overweight* ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan bermakna profil lipid (total kolesterol dan trigliserida) antara kelompok perimenopause dibandingkan dengan kelompok pascamenopause dengan IMT normal.

Kata kunci : *Perimenopause, Pascatmenopause, IMT, Profil Lipid, Estrogen*



ABSTRACT

YULIATI. Comparison of Perimenopause and Postmenopause Lipid Profile Based on Body Mass Index (**supervised by A. Mardiah Tahir, Nasrudin A. M, Isharyah Sunarno, Eddy Hartono, Umar Malinta**)

Background : Menopause is a condition where women had not experienced menstruation for 12 consecutive cycles. At menopause period, there is alteration in women reproductive cycle where estrogen decreased and lipid status altered. This study was aimed to compare the lipid profile in women with normal body mass index (BMI) (18.9-24.9kg/m²) and overweight (25-29.9kg/m²) in both peri and postmenopausal group.

Methods: This study was an observational study with cross-sectional design underwent in Tamalanrea Jaya Public Health, Makassar to examine lipid profile level in 100 women aged between 40-55 years old where divided into perimenopause and postmenopause based on body mass index. The study was conducted for 6 months starting from June until December 2020. Measurement of total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG) by enzymatic calorimetric method.

Results: Our study revealed that serum levels of TC ($p < 0,018$) and TG ($p < 0,048$) were significantly higher in post-menopausal women in comparison perimenopausal group in normal BMI. No significant different lipid profile in postmenopausal women compared with perimenopausal women with overweight ($p > 0.05$).

Conclusions: There were significant differences in lipid profiles (total cholesterol and triglycerides) between perimenopause and postmenopausal in normal BMI.

Keyword : Perimenopause, Postmenopause, BMI, lipid profile, Estrogen



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiviii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan	7
D. Manfaat Penelitian	8
BAB II	9
TINJAUAN PUSTAKA	9
A. Definisi Menopause	9
B. Fisiologi Menopause	10
C. Tanda dan Gejala Menopause	15
D. Pengaruh Menopause terhadap Profil Lipid	18
E. Faktor yang Mempengaruhi Kadar lipid pada Wanita masa Menopause	20
F. Indeks Massa Tubuh (IMT)	23

G. Kerangka Teori	29
H. Kerangka Konsep	30
I. Hipotesis Penelitian	30
J. Defenisi Operasional	31
BAB III	33
METODE PENELITIAN	33
A. Rancangan Penelitian	33
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	33
C. Populasi dan Sampel Penelitian	33
D. Kriteria Sampel Penelitian	35
E. Alat dan Bahan	36
F. Teknik Pengumpulan Data	36
G. Alur Penelitian	37
H. Analisis Data	38
I. Aspek Etik Penelitian	38
J. Rekapitulasi Waktu Penelitian	39
K. Personalia Penelitian	39
L. Anggaran Penelitian	40
BAB IV	41
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	41
A. Hasil	41
1. Karakteristik sampel penelitian	41
2. Perbandingan Profil lipid pada kelompok perimenopause dan pascamenopause berdasarkan IMT	42
B. Pembahasan	44
BAB V	55
SIMPULAN DAN SARAN	55
DAFTAR PUSTAKA	56

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kadar optimal profil lipoprotein	20
Tabel 2. Definisi Operasional	31
Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian	41
Tabel 4. Perbandingan profil lipid pada kelompok perimenopause dan pascamenopause berdasarkan IMT	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Transisi perimenopause (Speroff and Spritz, 2005)	12
Gambar 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi komposisi tubuh pada menopause (Kozakowski, 2017)	26
Gambar 3. Perubahan bentuk tubuh perempuan dari bentuk “pir” menjadi ‘apel”	27
Gambar 4. Kerangka teori	29
Gambar 5. Kerangka Konsep	30
Gambar 6. Alur Penelitian	37

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden	68
LAMPIRAN 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	71
LAMPIRAN 3. Formulir Penelitian	74
LAMPIRAN 4. Persetujuan Etik	78
LAMPIRAN 5. Tabel Induk Penelitian	79

DAFTAR SINGKATAN

DMPA: Depo Medroxyprogesterone Acetate

E1 : Estron

E2 : Estradiol

ER : Estrogen Receptor

FSH : Follicle-stimulating hormone

HDL : High Density Lipoprotein

IMT : Indeks Massa Tubuh

LDL : Low Density Lipoprotein

LH : luteinizing hormone

TC : Total Cholesterol

TG : Trigiliserida

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Usia harapan hidup bangsa Indonesia semakin meningkat, demikian juga dengan usia harapan hidup wanita. Data WHO tahun 2000 menunjukkan total populasi wanita yang mengalami menopause di seluruh dunia mencapai 645 juta orang, tahun 2010 mencapai 894 juta orang, dan diperkirakan nantinya di tahun 2030 jumlah perempuan di dunia yang memasuki masa menopause akan mencapai 1,2 milyar orang. Wanita yang berusia lebih dari 50 tahun di Indonesia telah memasuki menopause sebanyak 15,5 juta pada tahun 2000 dan diperkirakan pada tahun 2020 perempuan yang usianya lebih dari 50 tahun telah memasuki menopause sebanyak 30,3 juta, dan berdasarkan perkiraan Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2025, ada 60 juta wanita menopause di Indonesia. Bertambahnya populasi wanita berusia lebih dari 50 tahun menunjukkan bahwa dalam kehidupan semakin banyak wanita yang akan melewati fase menopause sehingga perlu dipikirkan untuk bisa melalui kehidupan yang bermakna dan berkualitas. Peningkatan kelompok lanjut usia secara demografi akan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan penanganan khusus (Sumoked dkk, 2016).

Salah satu masalah kesehatan selama usia menopause adalah meningkatnya angka kejadian penyakit kardiovaskular (PKV) baik di negara maju maupun di negara berkembang seperti Indonesia. Laporan di negara berkembang menyatakan bahwa penyebab kematian utama wanita diatas usia 50 tahun adalah penyakit jantung koroner (PJK) (Rymbai dkk, 2017). Angka kematian akibat PJK dilaporkan meningkat hingga 10 kali lipat pada wanita usia >50 tahun dibandingkan dengan kematian akibat kanker payudara di Amerika Serikat (de Kat dkk, 2017).

Menopause ialah hal yang fisiologis bagi wanita. Wanita dikatakan mengalami menopause bila tidak menstruasi atau mengalami amenorea sekurang-kurangnya selama satu tahun (Speroff and Fritz, 2015). Rerata usia untuk menopause 51,3 tahun. Di Indonesia, perkiraan rerata usia menopause 50-52 tahun (Sumoked dkk, 2016). Sedangkan di Makassar usia rata-rata menopause adalah 49 tahun (Josephine, 2010).

Penurunan drastis estrogen ovarium pada menopause mempengaruhi sistem kardiovaskular karena estrogen memiliki efek fisiologik yang luas di luar sistem reproduksi. Hormon estrogen terdiri dari estriol, estron dan estradiol. Bagian terbesar dari estrogen ialah estradiol (Speroff and Fritz, 2005). Berkurang sampai hilangnya hormon estradiol akibat hilangnya fungsi ovarium dapat menyebabkan penurunan fungsi alat tubuh dan gangguan penurunan metabolisme. Estrogen memiliki efek protektif pada sistem kardiovaskular karena estrogen menurunkan LDL-kolesterol dengan bekerja pada reseptor

LDL. Selain menjaga kadar profil lipid, perubahan estrogen juga mengubah tonus vaskular dengan meningkatkan produksi nitrit oksida. Estrogen menstabilkan sel endotelial, meningkatkan efek antioksidan dan mengubah protein fibrinolitik. Semua mekanisme kardioprotektif ini akan hilang selama menopause (Nigad dkk, 2017; Shenoy, 2015).

Berbagai usaha dalam bidang penelitian berusaha mencari dan mengatasi berbagai keluhan klinis yang muncul setelah menopause. Mulai dari HRT sampai fitoestrogen yang dianggap menyerupai hormone estrogen yang berasal dari tumbuh-tumbuhan yang diharapkan mampu memberikan solusi dari keluhan klinis yang muncul (Rambulangi, 2016). Namun pemberian HRT selain menghilangkan efek hipoestrogen yang ditimbulkan pascamenopause, efek samping lain juga berisiko terhadap terjadinya kanker endometrium dan kanker payudara. Fitoestrogen juga masih memberikan hasil penelitian yang bervariasi dengan tidak memberikan perubahan profil lipid setelah pemberian 12 minggu pada kelompok menopause dibandingkan pada kelompok placebo (Lasmini, 2016). Hal ini tentunya masih menjadi tantangan dalam dunia kesehatan untuk menemukan formula terbaik bagi wanita menopause dalam meningkatkan kualitas hidupnya.

Perubahan metabolisme lipid selama periode menopause akan menyebabkan penurunan aktivitas lipoprotein lipase yang menyebabkan terjadinya penumpukan lipid serta penurunan aktivitas reseptor LDL yang akhirnya menimbulkan dislipidemia. Kondisi ini ditandai dengan adanya

peningkatan kadar kolesterol total, LDL kolesterol dan atau trigliserid plasma atau kombinasi dengan atau tanpa disertai rendahnya HDL. Dislipidemia merupakan salah satu faktor yang memicu PJK (Shenoy, 2015; Zhou dkk, 2016).

Beberapa penelitian telah menjelaskan adanya perbedaan profil lipid selama periode perimenopause. Penelitian Rymbai dkk melaporkan adanya peningkatan signifikan kadar kolesterol total dan LDL kolesterol pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita perimenopause sementara kadar HDL kolesterol ditemukan menurun secara signifikan (Rymbai dkk, 2017). Mohammed dkk tidak menemukan adanya perbedaan kadar kolesterol total namun menemukan adanya perbedaan signifikan kadar trigliserida antara wanita peri dan pascamenopause ($p < 0,05$). Sementara itu, kadar HDL menurun secara signifikan pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita perimenopause. Kadar LDL ditemukan meningkat secara signifikan pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita perimenopause. Penelitian Shenoy melaporkan adanya peningkatan kadar kolesterol total, serum trigliserida, serum LDL dan serum VLDL pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita perimenopause, namun tidak ditemukan perbedaan kadar fraksi HDL yang signifikan diantara kedua kelompok (Shenoy, 2015; Telly, 2010).

Penelitian sebelumnya tidak mempertimbangkan indeks massa tubuh (IMT) padahal risiko PJK sangat dipengaruhi oleh berat badan (Suliga dkk,

2016). Sebuah penelitian oleh Bade dkk menemukan adanya perbedaan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL kolesterol antara wanita pre dan pascamenopause terlepas dari status IMT. Sementara itu kadar HDL kolesterol dilaporkan lebih rendah pada wanita pascamenopase dengan IMT yang sebanding. Penelitian ini menyimpulkan bahwa perubahan status hormonal itu sendiri yang menyebabkan perubahan profil lipid, tidak terpengaruh oleh IMT (Bade dkk, 2014). Hal yang berlawanan ditemukan dalam sebuah studi prospektif oleh Derby dkk, mereka menemukan bahwa ada interaksi antara berat badan dan status menopause dengan profil lipid. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL kolesterol lebih tinggi pada wanita yang lebih gemuk. Meskipun wanita yang memiliki berat badan berlebih dan obesitas lebih berisiko mengalami peningkatan kadar lipid, wanita yang bertubuh kurus mengalami peningkatan LDL kolesterol tertinggi selama periode perimenopause (Derby, 2009).

Sindrom metabolik sebagian disebabkan oleh faktor keturunan, namun berhubungan kuat dengan obesitas dan aktivitas fisik yang kurang. Penelitian di Amerika menunjukkan bahwa prevalensi sindrom metabolik lebih tinggi pada wanita (24%) dan prevalensinya semakin meningkat seiring dengan usia (40% di usia 60 tahun). Prevalensi sindrom metabolik juga meningkat seiring dengan peningkatan berat badan, dari 5% pada individu dengan berat badan normal menjadi 60% pada wanita obesitas (Speroff, 2005). Prevalensi ini didukung

oleh penelitian Yamamoto dkk yang menemukan bahwa kadar serum kolesterol pada wanita yang bertubuh kurus (IMT normal) lebih rendah dibandingkan dengan wanita bertubuh gemuk. IMT <23 kg/m² diperlukan untuk menjaga kadar kolesterol tetap <220 mg/dL (Yamamoto et al., 1999).

Akumulasi lemak pada tubuh merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) pada wanita dan berhubungan positif dengan kondisi hormon androgen, hipertensi, dan gangguan lipid dan metabolisme karbohidrat. Distribusi lemak sentral pada wanita telah diketahui berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL-kolesterol serta berhubungan negatif dengan HDL-kolesterol. Peningkatan berat badan pada wanita usia pertengahan merupakan komponen penting untuk memicu PJK. Peningkatan berat badan selama menopause tidak disebabkan oleh perubahan hormonal, namun dipengaruhi oleh diet, olahraga dan usia (Speroff, 2005).

Sampai saat ini belum ada penelitian terkait profil lipid wanita perimenopause dan pascamenopause yang memiliki IMT normal dan *overweight*. Hasil penelitian dengan topik yang serupa juga masih memberikan hasil yang bervariasi. Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti ingin mengetahui apakah terdapat hubungan antara profil lipid dan status menopause berdasarkan IMT normal dan *overweight*.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan kadar profil lipid perimenopause dan pascamenopause berdasarkan indeks massa tubuh?

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara profil lipid pada perimenopause dan pascamenopause berdasarkan IMT normal dan *overweight*.

Tujuan Khusus

- a. Membandingkan profil lipid pada perimenopause dan pascamenopause dengan IMT normal
- b. Membandingkan profil lipid pada perimenopause dan pascamenopause dengan IMT *overweight*.
- c. Menganalisis hubungan profil lipid pada perimenopause dan pascamenopause dengan IMT normal dan *overweight*.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang perbandingan profil lipid perimenopause dan pascamenopause yang memiliki IMT normal dan *overweight*.
2. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya tentang perbandingan profil lipid perimenopause dan pascamenopause yang memiliki IMT normal dan *overweight*.
3. Memberikan informasi ilmiah dalam proses pemberian promosi kesehatan kepada wanita perimenopause maupun pascamenopause.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Menopause

Menopause yang merupakan peristiwa kehidupan normal didefinisikan sebagai tidak adanya periode menstruasi selama 12 bulan berturut-turut terkait dengan keadaan hipergonadotropik. Usia timbulnya menopause terkait dengan faktor genetik, perilaku, dan lingkungan. Telah ditunjukkan bahwa pada populasi pasien dan etnis yang berbeda, usia median menopause berkisar antara 49 hingga 52 tahun. Dalam sebuah studi *World Health Organization* terhadap 18.997 wanita dari Asia, Australia, Afrika, Eropa, dan Amerika Utara dan Selatan, usia rata-rata periode menstruasi akhir adalah 50 tahun. Namun, baik penelitian cross sectional dan prospektif pada populasi yang beragam di Amerika Serikat secara konsisten menunjukkan usia rata-rata periode menstruasi akhir adalah antara 51 dan 52 tahun (Perlman dkk, 2018).

Menurut *Study of Women's Health Across the Nation*(SWAN), dari 14.620 wanita yang berbeda secara etnis antara usia 40 dan 55 tahun, menemukan bahwa usia rata-rata periode menstruasi akhir adalah 51,4 tahun. SWAN juga menunjukkan perbedaan usia menopause berdasarkan ras, dengan wanita Jepang yang mengalami menopause alami lebih lambat

daripada wanita Kaukasia, Afrika Amerika, Hispanik, atau Cina, yang tidak menunjukkan perbedaan usia saat menopause (Perlman dkk, 2018).

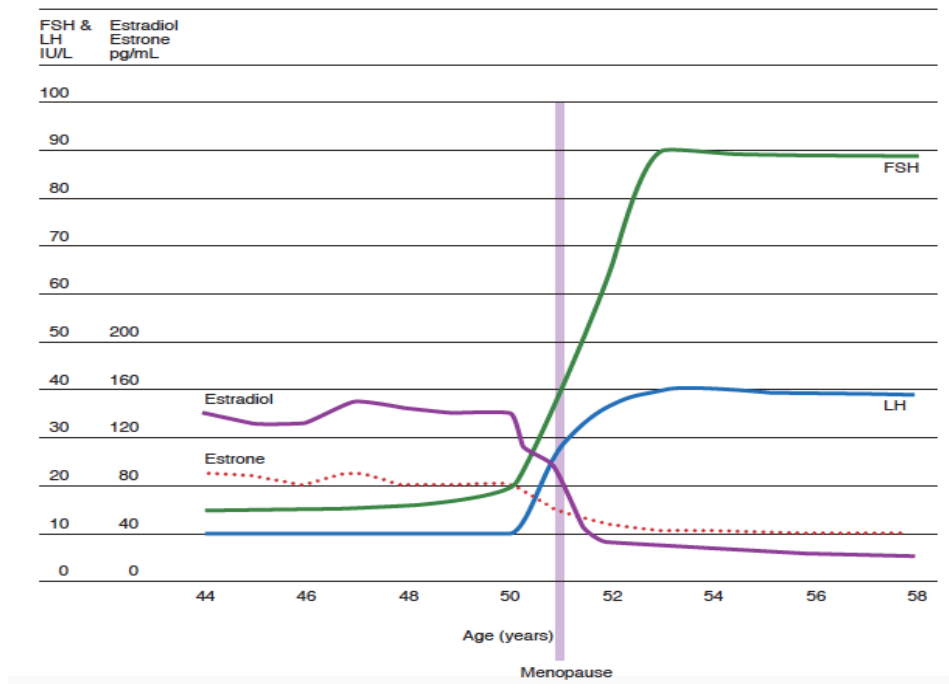
Masa transisi disebut sebagai perimenopause yang terjadi sebelum usia rata-rata periode menstruasi akhir. Panjang masa perimenopause sangat bervariasi antara individu dan dalam studi yang berbeda, sebagian karena heterogenitas dalam definisi yang digunakan untuk perimenopause. Namun sebagian besar penelitian sepakat bahwa sekitar setengah dari wanita akan mencapai menopause dalam waktu 4 tahun setelah timbulnya ketidakteraturan menstruasi. Sebagian besar perempuan membutuhkan antara 2 dan 6 tahun untuk mencapai menopause, dengan minoritas selama 8 tahun (Perlman dkk, 2018).

B. Fisiologi Menopause

Menopause didahului oleh suatu periode kegagalan ovarium progresif yang ditandai oleh peningkatan daur ireguler dan kemerosotan kadar estrogen. Periode transisi keseluruhan dari kematangan seksual hingga terhentinya kemampuan reproduksi ini dikenal sebagai klimakterik atau perimenopause. Produksi estrogen ovarium menurun dari sebanyak 300 mg per hari menjadi hampir nol. Namun, perempuan pascamenopause bukannya tidak memiliki estrogen sama sekali, karena jaringan lemak, hati,

dan korteks adrenal terus menghasilkan hingga 20 mg estrogen per hari (Sherwood, 2009).

Menopause disebabkan oleh hilangnya sensitivitas ovarium terhadap stimulasi gonadotropin, yang secara langsung berkaitan dengan atresia folikel. Oosit dalam ovarium menjalani atresia sepanjang siklus hidup wanita, yang mengakibatkan penurunan kuantitas dan kualitas folikel. Siklus anovulasi terjadi karena pola gonadotropin dan produksi hormon steroid yang sangat bervariasi, ketidakpekaan estrogen, kegagalan lonjakan *luteinizing hormone* (LH), terjadinya periode menstruasi akhir, dan amenore permanen. Fluktuasi hormon mungkin tidak selamanya berhubungan dengan perdarahan yang tidak teratur selama periode ini. Oleh karena itu, patologi pelvis (seperti fibroid uterus, polip uterus, hiperplasia endometrium, atau kanker endometrium) yang lebih sering selama masa ini harus disingkirkan melalui pengambilan sampel endometrium (biopsi endometrium atau dilatasi dan kuretase) (Coney, 2018)



Gambar 1. Transisi perimenopause (Speroff and Spritz, 2005)

Seiring waktu, karena folikel yang menua menjadi lebih resisten terhadap stimulasi gonadotropin, kadar FSH dan LH yang bersirkulasi meningkat. Peningkatan kadar FSH dan LH menyebabkan stimulasi stroma pada ovarium, dengan hasil peningkatan kadar estron dan penurunan kadar estradiol. Inhibin adalah peptida dari superfamili β *transformator growth factor* (TGF) dan diproduksi oleh sel granulosa folikel ovarium pada tahap akhir perkembangan. Tingkat inhibisi juga turun selama waktu ini karena umpan balik negatif dari kadar FSH yang meningkat. Dengan dimulainya menopause dan hilangnya folikel yang berfungsi, perubahan paling signifikan dalam profil hormon adalah penurunan estradiol yang bersirkulasi, yang dengan cepat

menurun selama 4 tahun (mulai 2 tahun sebelum periode akhir menstruasi dan stabil sekitar 2 tahun setelah periode terakhir). Tanpa sumber folikel, proporsi yang lebih besar dari estrogen pascamenopause berasal dari stroma ovarium dan sekresi androstenedion adrenal, yang beraromatisasi menjadi estrone dalam sirkulasi perifer (Coney,2018).

Faktor hipotalamus dan penuaan ovarium (*ovarianageing*), lingkungan, genetik serta gaya hidup berkontribusi terhadap penurunan fungsi ovarium yang kemudian menyebabkan menopause. *Hypothalamic aging* menyebabkan desinkronisasi produksi GnRH dan gangguan pelepasan lonjakan LH dari kelenjar pituitari. Perubahan sistem saraf pusat ini disertai *ovarian aging* menurunkan maturasi folikel, produksi hormon (inhibin B, anti-Mullerian hormone (AMH), estradiol) dan ovulasi. Kondisi ini menyebabkan up-regulasi FSH sehingga menstruasi tidak teratur (Davis et al., 2015).

Produksi rata-rata estrogen pascamenopause sekitar 45 mg/24 jam di mana sebagian besar estrogen dihasilkan dari konversi androgen perifer. Rasio androgen/estrogen berubah drastis setelah menopause karena lebih banyak ditandai penurunan estrogen. Produksi estrogen oleh ovarium terhenti setelah menopause. Akan tetapi, kadar estrogen pada pascamenopause dapat meningkat signifikan terutama karena konversi ekstrasgladular androstenedione dan testosteron menjadi estrogen. Dampak klinis estrogen ini bervariasi di antara perempuan wanita menopause yang tergantung pada tingkat produksi ekstrasgladular yang dimodifikasi oleh berbagai faktor.

Persentase konversi androstenedione menjadi estrogen berkorelasi dengan berat badan karena aromatisasi androgen oleh lemak. Dengan penambahan usia, kontribusi prekursor adrenal untuk produksi estrogen terbukti tidak memadai. Pada tahap akhir ketersediaan estrogen ini, kadarnya tidak cukup untuk mempertahankan jaringan seks sekunder (Fritz and Speroff, 2011).

Estrogen mempengaruhi banyak sistem neurotransmitter dan reseptor saraf. Neurotransmitter dan reseptor berperan penting dalam regulasi mood dan diatur oleh estrogen. Estrogen terbukti meningkatkan 5-hydroxytryptamine (5-HT) dengan mengurangi ekspresi monoamine oksidase, enzim yang bertanggung jawab untuk degradasi 5-HT dan monoamina lainnya (seperti NE). Selain itu, estrogen meningkatkan aktivitas hidrosilase triptofan yaitu enzim pembatas laju yang terlibat dalam sintesis 5-HT sehingga meningkatkan ketersediaan 5-HT secara keseluruhan (Pecins-Thompson, 1996; Bethea, 2000; Gundlah, 2002; Walf, 2007). Subtipe reseptor 5-HT diketahui terlibat dalam gangguan mood (Enoch et al., 1999). Fluktuasi atau perubahan hormon sebagai karakteristik masa transisi menopause merupakan pemicu endokrin terhadap depresi perimenopause yang dialami beberapa wanita (Schmidt, 2009).

Penurunan drastis estrogen ovarium pada menopause mempengaruhi sistem tubuh lain, terutama tulang dan sistem kardiovaskular karena estrogen memiliki efek fisiologik yang luas di luar sistem reproduksi. Estrogen membantu pembentukan tulang yang kuat, melindungi perempuan

premenopause dari osteoporosis yang menyebabkan penipisan tulang. Penurunan estrogen pascamenopause meningkatkan aktivitas osteoklas pelarut tulang dan menurunkan aktivitas osteoblast penghasil tulang. Akibatnya adalah berkurangnya kepadatan tulang dan meningkatnya insidens fraktur tulang (Sherwood, 2009).

C. Tanda dan Gejala Menopause

Selama beberapa tahun masa menopause, sebagian besar perempuan mengalami gejala yang bervariasi. Perbedaan reaksi dari gejala yang dirasakan oleh perempuan menopause ada yang tidak bergejala, minimal, atau bahkan sampai berat yang bisa mempengaruhi kualitas hidupnya (Speroff and Spritz, 2005).

Gejala vasomotor yang biasa dirasakan disebut "hot flashes" yang digambarkan sebagai rasa panas tiba-tiba pada daerah kulit kepala, leher, dan dada yang diiringi dengan peningkatan denyut jantung dan peningkatan suhu tubuh. Dalam survei-survei cross-sectional, sekitar 40 persen perempuan perimenopause merasakan gejala ini dan 85 persen pada perempuan menopause. Penyebab pastinya belum diketahui pasti, namun diyakini bahwa penurunan kadar estrogen dan peningkatan kadar FSH menjadi penyebab dari gejala vasomotor ini (Speroff, 2005).

Sekitar 85 persen perempuan perimenopause merasakan gangguan mood (gangguan cemas, nervous, palpitasi, insomnia, depresi dan sakit kepala). Hal ini banyak dikaitkan dengan gangguan vasomotor dan beberapa penelitian yang menghubungkan dengan psikis wanita yang masih sulit menerima fase menopause yang dialaminya. Terdapat 3 penyebab yang mendasari gangguan mood ini yaitu (Speroff, 2005):

1. Penurunan kadar hormon estrogen berefek pada neurotransmitter yang mengatur regulasi mood
2. Dipengaruhi oleh perubahan vasomotor
3. Psikis yang belum siap menerima keadaan menopause.

Perubahan hormonal selama menopause juga bisa mempengaruhi fungsi kognitif dan pada sebagian wanita berkembang menjadi penyakit Alzheimer. Wanita berisiko tiga kali menderita Alzheimer dibandingkan pria. Keberadaan estrogen mampu melindungi susunan saraf pusat terhadap sitotoksik yang diinduksi oleh oksidasi, mampu mengurangi kadar komponen amyloid peptida (glikoprotein yang ditemukan pada penyakit Alzheimer), dan merangsang pertumbuhan sinaps dan neuron (Speroff, 2005).

Gejala berikutnya adalah atrofi mukosa vagina yang berlanjut menjadi vaginitis, pruritus, dispareuni, dan stenosis. Akibat penurunan hormon estrogen, mukosa vagina menjadi kehilangan lapisan kolagen, jaringan adiposa, dan kemampuan untuk mempertahankan air. Dispareuni kadang-

kadang disertai dengan perdarahan pasca senggama sebagai akibat dari atrofi vagina dan hilangnya lubrikasi (Speroff, 2005).

Penyakit kardiovaskuler menjadi penyebab utama kematian pada wanita menopause di Amerika setelah penyakit serebrovaskuler dan kanker. Penyebab utama penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis pada pembuluh darah besar. Pria usia 40 tahun berisiko dua kali mengalami penyakit kardiovaskuler dibandingkan wanita. Wanita pada usia ini masih terlindungi oleh pengaruh hormon estrogen, namun seiring pertambahan umur, efek hormon estrogen mulai menghilang dan penyakit kardiovaskuler dapat menjadi penyebab utama kematian baik pria maupun wanita. Penyakit kardiovaskuler khususnya aterosklerosis adalah akibat dari perubahan sebagai berikut :

1. Perubahan sirkulasi profil lipid
2. Oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) menghasilkan LDL termodifikasi yang bersifat kemotaktik terhadap monosit dan menghambat pergerakan makrofag sehingga terperangkap dalam tunika intima pembuluh darah, menyebabkan kerusakan sel dan kematian endotel pembuluh darah
3. Kerusakan dan disfungsi endotel berefek pada produksi nitrit oksida prostasiklin
4. Fungsi dan migrasi makrofag, dipengaruhi oleh *growth factor* dan sitokin
5. Vasokonstriksi dan peningkatan trombogenik

Remodelling pembuluh darah arteri koronaria yang baru membuat kemampuan peningkatan diameter untuk menjaga aliran darah dan mencegah sumbatan menjadi terhambat (Speroff, 2005).

Gejala menopause yang lain adalah Osteoporosis yang menjadi penyebab utama penyakit tulang di masa tua. Osteoporosis ditandai dengan osteoklas meningkat (resorpsi tulang) dan pembentuk tulang (osteoblast) menurun. Jumlah penderita osteoporosis di seluruh dunia pada tahun 2010 diperkirakan sekitar 52 juta orang (35 juta perempuan). Ketika kadar estrogen menurun, reabsorpsi terhadap tulang meningkat. Estrogen meningkatkan reseptor vitamin D pada osteoblast.

D. Pengaruh Menopause terhadap Profil Lipid

Penelitian oleh Bade melaporkan terjadinya perubahan kadar lipid bukan karena perbedaan IMT, tetapi karena perbedaan status hormonal pada wanita (Bade, 2014). Peningkatan tekanan darah saat menopause mungkin merupakan konsekuensi dari penuaan daripada perubahan status hormonal. Kelebihan berat badan dan kelebihan lemak perut memiliki korelasi positif dengan peningkatan tekanan darah (Sumoked dkk, 2016).

Telah terbukti bahwa menopause menyebabkan peningkatan serum kolesterol. Estrogen memberikan aksi kardioprotektif dengan mempertahankan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kolesterol LDL serta trigliserida. Hilangnya perlindungan setelah terjadi menopause bertanggung

jawab terhadap peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada wanita pascamenopause (Hoffman dkk, 2016).

Konversi ini dikatalisis oleh enzim yaitu lipase trigliserida sensitive hormon (hormone sensitive trigliserid lipase). Olahraga juga meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase lapisan endotelium kapiler. Dengan demikian, olahraga dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan VLDL sementara pengurangan aktivitas fisik selama periode pascamenopause dapat meningkatkan kadar tersebut. Olahraga juga membantu meningkatkan kadar kolesterol HDL pada pascamenopause dan mengurangi kadar lipid lainnya sedangkan korteks adrenal dan gonad sangat aktif pada degradasi LDL. Berbagai studi menunjukkan bahwa sirkulasi lipid dan lipoprotein dipengaruhi oleh hormon gonad. Menurunnya aktivitas gonad selama menopause dapat meningkatkan kadar LDL (Sumoked dkk,2016).

Setelah menopause, berkurangnya produksi estrogen dari ovarium mengakibatkan gangguan profil lipoprotein, perubahan yang merugikan pada metabolisme glukosa dan insulin, distribusi lemak tubuh, koagulasi dan fibrinolisis dan disfungsi endotel pembuluh darah. Estrogen memiliki beberapa mekanisme kardio-protektif yang mengubah tonus pembuluh darah dengan meningkatkan produksi nitrooksida. Estrogen menstabilkan sel-sel endotel, mereka meningkatkan efek anti-oksidan dan mengubah protein fibrinolitik. Semua ini adalah mekanisme pelindung jantung yang hilang dengan timbulnya menopause. Sebagai lipid plasma dapat dibagi menjadi lipoprotein

proatherogenik dan HDL anti-atherogenik. Penilaian proporsi relatif kolesterol dalam dua fraksi ini bisa berharga daripada pengukuran lipid individu (Kilim, 2013). Nilai optimal profil lipoprotein yang memberi efek protektif terhadap penyakit kardiovaskuler ditunjukkan dalam table 1.

Tabel 1. Kadar optimal profil lipoprotein

Profil lipoprotein	Kadar optimal (mg/dL)
Kolesterol total	<200
HDL-kolesterol	>50
LDL-kolesterol	<100
Trigliserida	<150

Speroff, 2005

E. Faktor yang Mempengaruhi Kadar lipid pada Wanita masa Menopause

Penelitian oleh Yang et al menyatakan bahwa terdapat pengaruh rokok terhadap masa menopause. Faktor durasi, jumlah rokok, dan kebiasaan merokok mempengaruhi risiko untuk terjadi menopause dini sehingga penurunan estrogen lebih cepat pada perempuan yang merokok. Hal ini menyebabkan pada wanita yang merokok kemungkinan memiliki kadar lipid yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan yang tidak merokok. Satu hipotesis menyatakan bahwa zat hidrokarbon polisiklik dalam rokok dapat menurunkan tingkat estrogen secara *in vivo* yang langsung bekerja pada ovarium dan sel folikel. Selain itu percobaan *in vitro* telah menunjukkan bahwa

senyawa alkaloid dalam rokok seperti nikotin atau kotinin menghambat konversi androstenedion menjadi estrogen (Yang et al, 2015; Jurisicova et al, 2007).

Survei yang dilakukan oleh National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) memperlihatkan kadar profil lipid wanita dengan merokok dan tidak merokok. Didapatkan prevalensi kadar HDL yang abnormal atau rendah pada perokok 8,3% lebih tinggi dibandingkan bukan perokok. Prevalensi kadar TG yang abnormal atau meningkat adalah 3,7% lebih tinggi di kalangan perokok dibandingkan bukan perokok (NHANES, 2012).

Wanita setelah menopause memiliki nilai IMT yang lebih tinggi dan jaringan adiposa subkutan visceral yang lebih besar. Chae dan Derby menunjukkan bahwa perubahan proatherogenik pada profil lipid dan apolipoprotein pada masa menopause dikaitkan dengan penuaan ovarium dan penurunan kadar estrogen sedangkan faktor risiko terkait penyakit kardiovaskular disebabkan oleh merokok, usia, aktivitas fisik, usia (48-52 tahun) dan IMT (Chae dan Derby 2011).

Penelitian oleh Mesalic tidak menunjukkan adanya perubahan pengaruh kontrasepsi estrogen pada profil lipid dan lipoprotein. Sintesis Lp (a) ditentukan secara genetik dan berbeda dengan lipoprotein lain yang konsentrasinya tidak dipengaruhi oleh diet, olahraga, atau obat-obatan yang

menurunkan konsentrasi lipid (Mesalic, 2008). Rerata kadar kolesterol total pada akseptor DMPA lebih tinggi dibandingkan dengan akseptor KB pil kombinasi namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor yang mempengaruhi diantaranya kandungan hormon kontrasepsi, peningkatan berat badan, asupan makanan dan pola makan. Hormon yang terkandung dalam pil kombinasi dapat meningkatkan natrium dan cairan sedangkan hormon yang terkandung dalam DMPA dapat meningkatkan nafsu makan dan lapisan lemak sehingga mengakibatkan peningkatan berat badan. Peningkatan berat badan ini akan mempengaruhi HMG-KoA reduktase yang merangsang peningkatan pembentukan kolesterol total (Adam, 2006; Bahri, 2006).

Penelitian Suliga menyatakan bahwa konsumsi alkohol yang lebih tinggi pada wanita perimenopause dan pascamenopause berhubungan dengan adipositas (lipid profile) yang lebih rendah dengan konsentrasi HDL yang lebih tinggi dan konsentrasi trigliserida yang lebih rendah setelah menopause, tetapi meningkatkan kadar gula darah. Mereka berpendapat bahwa konsumsi alkohol dalam jumlah sedang (rata-rata setara dengan 2,32 g etanol per hari) dapat melindungi terhadap peningkatan massa tubuh dan meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL (Suliga, 2016; Sayon-Oreal et al, 2011).

F. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh (IMT) didefinisikan sebagai berat tubuh individual (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter). Penggunaan rumus ini hanya dapat diterapkan pada seseorang berusia antara 19 hingga 70 tahun, berstruktur tulang belakang normal, bukan atlet atau binaragawan, dan bukan ibu hamil atau menyusui. Pengukuran IMT ini dapat digunakan terutama jika pengukuran tebal lipatan kulit tidak dapat dilakukan atau nilai bakunya tidak tersedia. Penelitian menunjukkan nilai *cut-point* IMT 30 kg/m^2 bukan indikator tepat untuk status obesitas yang tepat bagi wanita pascamenopause (Banack, 2018). Rumus untuk menghitung IMT telah dikembangkan selama lebih dari 100 tahun yang lalu oleh ahli matematika asal Belgia, Lambert Adolphe Quetelet. Quetelet yang menyebut IMT sebagai Quetelet Index of Obesity menerapkan konsep regular bell-shaped statistical distribution pada fisika dan fitur dari tingkah laku manusia.

IMT berdasarkan klasifikasi World Health Organization (WHO) terdiri dari normal ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) dan obesitas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (World Health Organization, 1998). Kelebihan utama dari IMT adalah perhitungannya yang sederhana dan juga sebagai prediktor kuat untuk semua penyebab mortalitas (Whitlock et al., 2009). Studi kohort berskala besar menunjukkan hubungan antara peningkatan IMT dan semua penyebab

mortalitas serta studi ini juga mengindikasikan IMT antara 20-24,9 kg/m² berkorelasi dengan rendahnya penyebab kematian baik pada laki-laki maupun perempuan (Berrington de Gonzalez et al., 2010).

Angka kematian karena kelebihan berat badan atau obesitas diperkirakan 2,8 juta orang setiap tahunnya. Kegemukan dan obesitas menyebabkan efek metabolik merugikan pada tekanan darah, kolesterol, trigliserida dan resistensi insulin. Risiko penyakit jantung koroner, stroke iskemik dan diabetes mellitus tipe 2 meningkat terus menerus dengan meningkatnya IMT. IMT yang meningkat juga meningkatkan risiko kanker payudara, usus besar, prostat, endometrium, ginjal, dan kandung empedu. Angka kematian meningkat dengan meningkatnya derajat kelebihan berat badan, yang diukur dengan IMT (Global Health Observatory (GHO) Data, 2019).

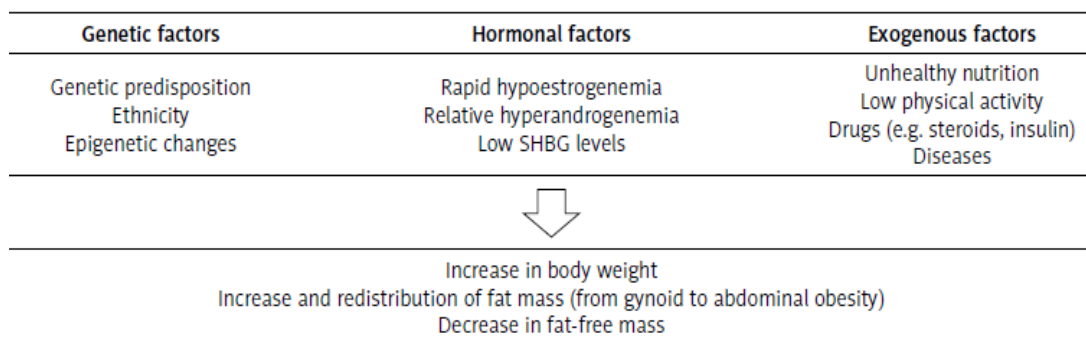
Prevalensi overweight dan obesitas berdasarkan wilayah oleh WHO menunjukkan penduduk Amerika 62% menderita overweight dan 26% menderita obesitas, baik laki-laki dan perempuan sedangkan prevalensi terendah terdapat di Asia Tenggara (14% menderita *overweight* dan 3% menderita obesitas, baik laki-laki dan perempuan). Prevalensi kenaikan IMT meningkat pada negara-negara berpendapatan tinggi dan menengah ke atas. Prevalensi *overweight* di negara-negara berpenghasilan tinggi dan menengah atas lebih dari dua kali lipat dari negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Untuk obesitas, perbedaannya lebih dari tiga kali lipat dari 7%

obesitas pada kedua jenis kelamin di negara berpenghasilan menengah ke bawah sampai 24% di negara berpenghasilan menengah ke atas. Obesitas pada perempuan secara signifikan lebih tinggi daripada pria, tidak termasuk perempuan di negara-negara berpenghasilan menengah ke bawah. Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, obesitas pada perempuan kira-kira dua kali lipat dibandingkan laki-laki (Global Health Observatory (GHO) Data, 2019).

Obesitas dan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas seperti DM tipe 2, penyakit kardiovaskuler dan hipertensi merupakan epidemi di seluruh dunia dengan persentase lebih besar pada negara-negara maju. Faktor-faktor yang menentukan patofisiologi akumulasi lemak tubuh meliputi regulasi hormonal terhadap nafsu makan dan rasa kenyang, kadar glukosa tubuh, laju metabolisme tubuh, faktor-faktor yang mengontrol jumlah, disposisi, dan distribusi sel-sel lemak (adiposit), modulator untuk diferensiasi sel-sel progenitor dan faktor genetik. Adiposit juga meregulasi produksi sitokin-sitokin yang mengontrol rasa kenyang dan pusat lapar di sistem saraf pusat dan memodulasi pengeluaran energy pada jaringan lainnya (Lizcano, 2014).

Peningkatan wanita menopause yang *overweight* dan obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting (Awa et al., 2012; Wietlisbach et al., 2013). Prevalensi obesitas di Amerika meningkat signifikan pada wanita setelah usia 40an, prevalensi mencapai 65% antara 40-59 tahun dan 73,8% pada usia >60 tahun (Wietlisbach et al., 2013). Alasan

meningkatnya wanita menopause yang obesitas masih tidak jelas. Penelitian menunjukkan berkurangnya estrogen sebagai faktor utama pemicu obesitas (Clegg, 2012). Dengan meningkatnya usia harapan hidup di negara-negara maju maka sebagian besar perempuan menghabiskan paruh kedua hidupnya dalam keadaan defisiensi estrogen. Penyebab utama perubahan komposisi tubuh yang berhubungan dengan menopause ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi komposisi tubuh pada menopause (Kozakowski, 2017).



Gambar 3. Perubahan bentuk tubuh perempuan dari bentuk "pir" menjadi "apel" karena redistribusi massa lemak yang mendukung distribusi android tubuh.

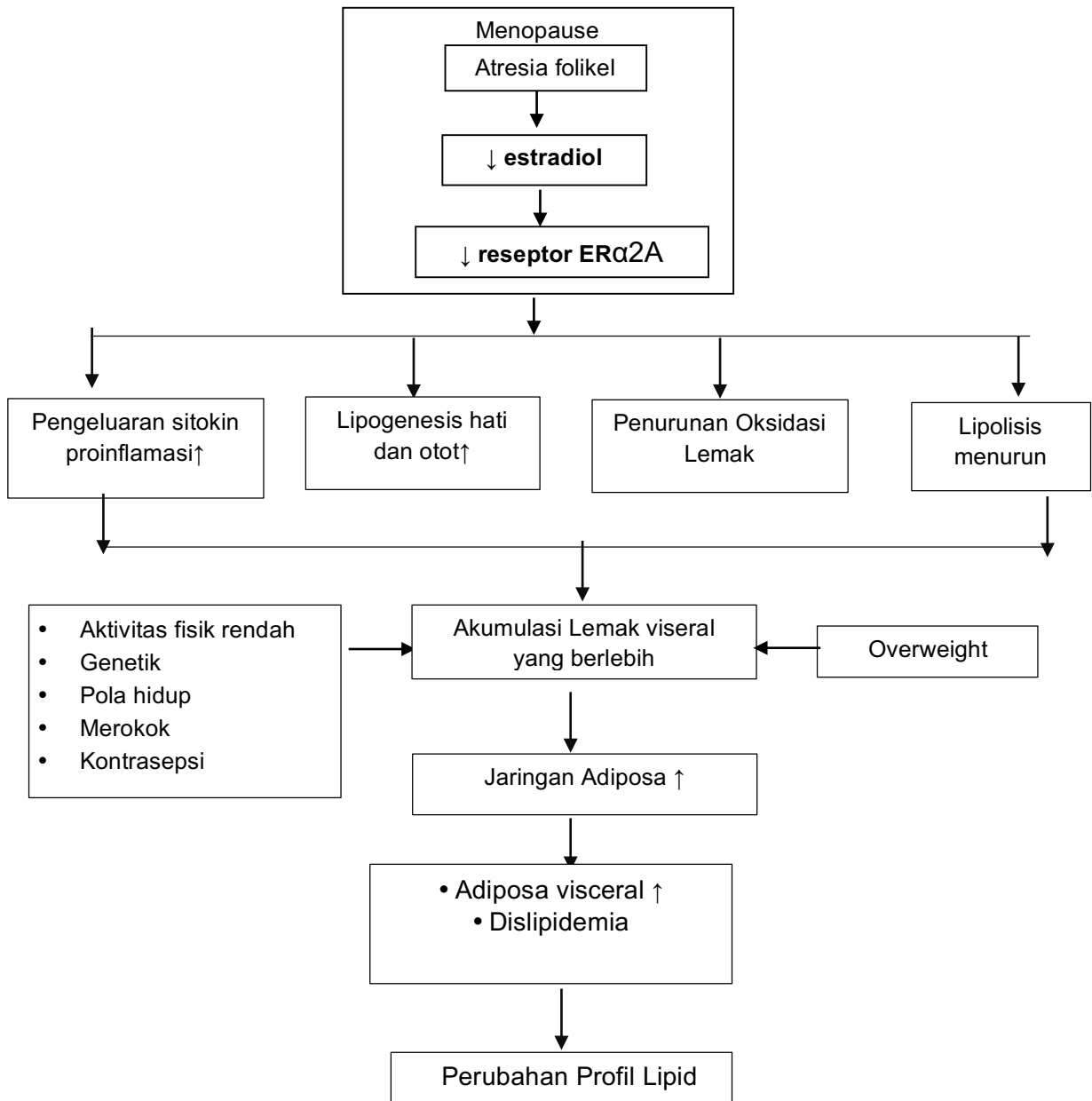
Periode menopause berkorelasi dengan dengan cepatnya peningkatan massa lemak disertai redistribusinya dari subkutaneus ke visceral sehingga bentuk tubuh perempuan berubah dari bentuk "pir" menjadi bentuk "apel" (gambar 3). Prevalensi obesitas abdominal sekitar hampir dua kali lipat dari obesitas umum dan terjadi pada 73,8% pada perempuan usia 60 tahun atau wanita pascamenopause (Lumsden, 2015). IMT tinggi pada wanita perimenopause meningkatkan risiko kanker payudara dan pada wanita pascamenopause yang tidak menggunakan terapi sulih hormon (TSH) risiko kanker payudara meningkat (Calle, 2004). Penelitian lainnya menunjukkan IMT tinggi terdapat pada wanita menopause karena operasi (histerektomi) dibandingkan menopause alami atau spontan tetapi tidak terdapat perbedaan rerata IMT

antara perempuan perimenopause dan menopause alami. Riwayat osteoporosis/osteopeni tidak berhubungan dengan IMT (Progetto Menopausa Italia Study Group, 2003).

Metabolisme jaringan lemak pada kenyataannya diatur terutama oleh sistem adrenergik. Estradiol memiliki mekanisme dalam mempengaruhi aktivasi ekspresi reseptor $\alpha 2A$ yang bekerja sebagai antilipolitik dan berkontribusi pada akumulasi lemak. Pada wanita *pascamenopause* dimana terjadi penurunan estradiol maka terjadi penurunan reseptor $\alpha 2A$ sehingga terjadi penumpukan lemak dan peningkatan berat badan (Pedersen et al, 2004).

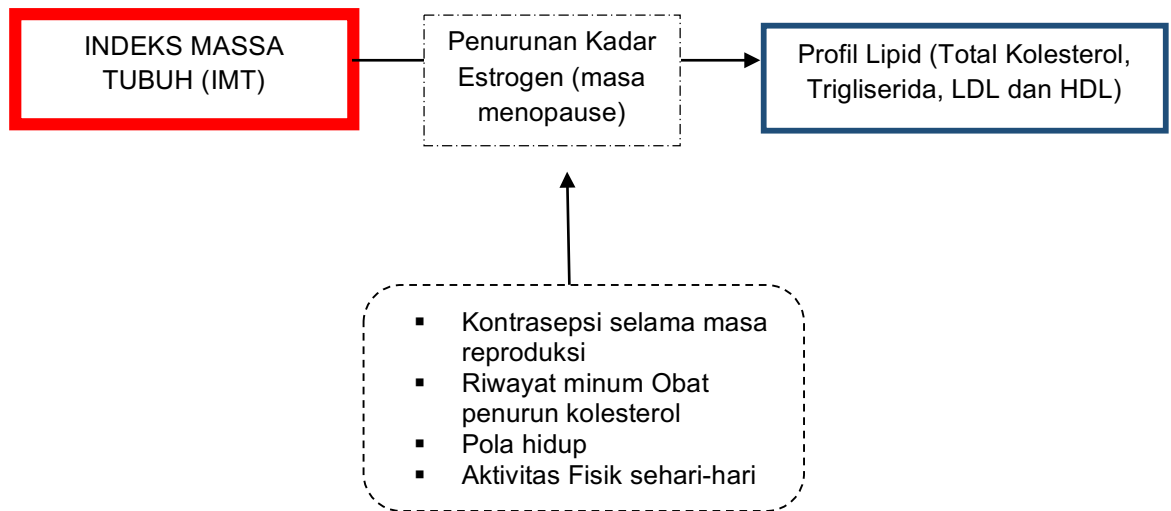
Perempuan setelah menopause memiliki nilai IMT yang lebih tinggi, dan akumulasi jaringan adiposa subkutan visceral, ketergantungan ini sebagian besar disebabkan oleh usia. Chae dan Derby menunjukkan bahwa perubahan proatherogenik pada profil lipid dan apolipoprotein pada masa menopause dikaitkan dengan penuaan ovarium dan penurunan kadar estrogen sedangkan faktor risiko terkait penyakit kardiovaskular disebabkan oleh merokok, aktivitas fisik, usia (48-52 tahun) dan IMT (Chae dan Derby 2011).

G. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

H. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

Keterangan :

Variabel bebas :

Variabel tergantung :

Variabel Antara :

Variabel perancu :

I. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan kadar profil lipid perimenopause dan pascamenopause berdasarkan indeks massa tubuh

J. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel penelitian	Defenisi operasional	Metode	Skala Ukur
Perimenopause	Usia 45 sampai 50 tahun sebelum menopause	Anamnesis	Nominal
Menopause	Amenore berturut-turut selama 12 bulan tanpa disertai penyebab patologis atau fisiologis yang jelas	Anamnesis	Nominal
Pascamenopause	Usia 51-55 tahun setelah menopause	Anamnesis	Nominal
Profil lipid	Gambaran lipid wanita perimenopause dan pascamenopause dalam penelitian ini terdiri dari kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesis ▪ Laboratorium 	Numerik
Umur	Hasil Dinyatakan dalam tahun lengkap, mulai dari saat lahir sampai dengan ulang tahun terakhir	Anamnesis	Nominal

Paritas	Jumlah anak yang viabel (berat badan bayi >1000 gram atau usia kehamilan >28 minggu) yang pernah dilahirkan baik lahir hidup atau lahir mati dengan primipara pernah melahirkan bayi sekali dan multipara pernah melahirkan bayi beberapa kali	Anamnesis	Ordinal
Indeks massa tubuh (IMT)	Berat tubuh individual (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter). IMT dikelompokkan atas normal (18,5–24,9 kg/m ²), <i>overweight</i> (25–29,9 kg/m ²) dan obesitas (≥ 30 kg/m ²) (tabel 3)	Anamnesis Pengukuran tinggi (meter) dan berat badan (kilogram)-ordinal	Ordinal
