

618.17  
TAU  
h e 1



**HUBUNGAN ANTARA KADAR ESTRADIOL  
DENGAN PROFIL LIPID  
PADA WANITA MENOPAUSE**

**Oleh :**

**Sri Widyayati Taufik K**

**BAGIAN PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG  
2001**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ESTROGEN  
DENGAN PROFIL LIPID  
PADA WANITA MENOPAUSE**

**Karya Ilmiah Akhir  
Untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan  
Dokter Spesialis Patologi Klinik**

**Oleh :**

**Sri Widyayati Taufik K**

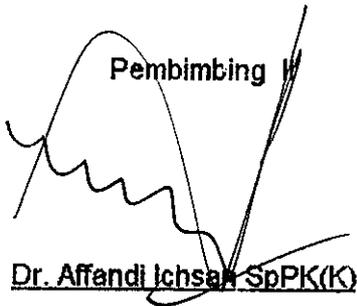
**PADA  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2001**

Karya ilmiah ini telah disetujui untuk dipertahankan di hadapan Tim Penguji

PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP

Telah disetujui

Pembimbing II



Dr. Affandi Ichsan SpPK(K)

NIP 130 368 061

Pembimbing I



Dr. Purwanto AP SpPK

NIP 131 252 963

Ketua Bagian

Patologi Klinik FK UNDIP



Dr. Purwanto AP SpPK

NIP 131 252 963

Ketua PPDS I

Patologi Klinik FK UNDIP



Dr. Lisyani Suromo SpPK(K)

NIP 130 354 869

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR LAMPIRAN .....	vi
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
KATA PENGANTAR .....	ix
ABSTRAK .....	xiii
ABSTRACTS .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang Penelitian .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Hormon Reproduksi Wanita .....	4
2.2. Estrogen dan Estradiol .....	5
2.3. Menopause .....	6
2.3.1. Definisi Menopause .....	6
2.3.2. Hubungan Menopause Dengan Penurunan Kadar Estrogen .....	8
2.4. Metabolisme Lipid .....	9
2.4.1. Fungsi Dari Apoprotein .....	10
2.4.2. Komposisi dari Lipoprotein .....	10
2.5. Dislipidemia .....	12
2.5.1. Batasan .....	12
2.5.2. Klasifikasi .....	12
2.6. Hubungan Antara Estrogen Dengan Profil Lipid .....	16
2.7. Kerangka Teori .....	18
Kerangka Konsep .....	18
Hipotesis .....	19
Variabel Penelitian .....	19

2.8. Definisi Operasional .....	19
2.8.1. Menopause .....	19
2.8.2. Estrogen .....	19
2.8.3. Profil Lipid .....	19
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	
3.1. Ruang Lingkup Penelitian .....	21
3.1.1. Lingkup Bidang Ilmu yang Diteliti .....	21
3.1.2. Lingkup Wilayah / Tempat .....	21
3.1.3. Lingkup Waktu .....	21
3.2. Rancangan Penelitian .....	21
3.3. Populasi .....	21
3.4. Subyek Penelitian .....	21
3.4.1. Jumlah Sampel .....	22
3.5. Strategi Penelitian .....	23
3.6. Bahan, Alat, dan Metode Penelitian .....	23
3.7. Pengumpulan Data .....	27
3.8. Pengolahan Data dan Analisis Data .....	27
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	29
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	36
<b>RINGKASAN</b> .....	39
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Kuesener .....	47
Lampiran 2	Hubungan Antara Kadar Estrogen Dengan Profil Lipid .....	50
Lampiran 3	Hasil Penelitian .....	53
Lampiran 4	Hasil Statistik .....	54

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Gejala Menopause .....	8
Tabel 1	Karakteristik Subyek Penelitian Profil Lipid, Estradiol ( n = 45 ) .....	29
Tabel 3	Rasio Prevalensi Dari Kadar Estradiol $\geq$ 12 pg/ml atau < 12 pg/ml dan Profil Lipid ( Kolesterol Total, Trigliserid, LDL, HDL, Rasio Aterogenik ) .....	31

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Rumus Bangun Macam-macam Estrogen .....	5
Gambar 2	Skema Periode Klimakterium .....	7

## KATA PENGANTAR

Berkat rahmat Tuhan Yang Maha Esa, akhirnya selesailah penyusunan laporan penelitian ini. Laporan penelitian ini disusun sebagai karya tulis akhir untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian dalam bidang Ilmu Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Dengan selesainya penulisan karya akhir ini, ingin saya sampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Purwanto AP Sp PK dan Dr. Affandi Ichsan Sp PK (K) selaku pembimbing saya, yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dari awal penelitian ini hingga selesainya karya tulis akhir ini. Tanpa bimbingan dan dorongan yang diberikan, akan mustahil karya tulis akhir ini dapat diselesaikan.
2. Dr. Lisyani Suromo Sp PK (K), Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik (PPDS I) Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang , atas segala bimbingan dan petunjuk yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan keahlian Ilmu Patologi Klinik.
3. Dr. Purwanto AP Sp PK, Kepala Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, nasihat, petunjuk yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Ilmu Patologi Klinik.

4. Dr. Sabardiman. Sp PK (K), Dr. Bambang Sutrisno Sp PK (K) (alm), Dr. AP Pradana Sp PK (K), semua sesepuh di Bagian Ilmu Patologi Klinik / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan, nasihat, dan petunjuk selama saya mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Patologi Klinik.
5. Dr. Sri Latijani Djamil Sp PK (K), Kepala Instalasi Patologi Klinik, yang telah memberi kesempatan, serta fasilitas untuk melaksanakan PPDS I Patologi Klinik.
6. Segenap staf senior di bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang tiada henti-hentinya membimbing dan mendorong saya dalam mempelajari Ilmu Patologi Klinik.
7. Segenap tim penguji Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Undip Semarang.
8. Dr. Anggoro D.B Sachro, DTM & H, Sp A (K), Dekan Fakultas Kedokteran Undip atas kesempatan serta fasilitas yang diberikan kepada saya dalam rangka penyelesaian program PPDS I Patologi Klinik.
9. Dr. H. Gatot Suharto, M Kes. MMR, Direktur RSJIP Dr. Kariadi atas kesempatan serta fasilitas yang diberikan kepad saya untuk mengikuti program PPDS I Patologi Klinik.
10. Dr. Hardian, staf pengejar dibagian Ilmu Fisiologi / Faal yang tanpa pamrih memberikan bantuan dan bimbingan mengenai Metodologi Penelitian.
11. Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi, Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi,

Laboratorium Bioteknologi / Gangguan akibat kekurangan Yodium  
Fakultas Kedokteran Undip, Bank darah RSUP Dr. Kariadi, PMI Cabang  
Semarang, RSUD Kodia Semarang, RSUD Tidar Magelang atas  
kesempatan mengikuti stase dalam rangka menjalankan PPDS I Patologi  
Klinik.

12. Dr. MI Tjahyati DM Sp PK dari Laboratorium GAKI yang telah mengizinkan saya memeriksa sampel penelitian di laboratorium yang Ibu-Ibu pimpin.
13. Semua teman sejawat para residen, para dokter spesialis baru di SMF / Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah banyak membantu dan bekerja sama dengan baik selama saya mengikuti pendidikan.
14. Semua staf para Anelis, staf Administrasi, karyawan/karyawati di Instalasi / Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah banyak membantu dan bekerja sama dengan saya selama mengikuti pendidikan keahlian Ilmu Patologi Klinik.
15. Kepada ayah saya Imam Djaelani (alm) dan ibu Siti Kustiyah tercinta serta mertua saya Bapak / Ibu Sardanto tercinta, serta adik-adikku yang telah mendorong dan mendoakan saya dalam menyelesaikan pendidikan ini.
16. Akhirnya saya mengucapkan terima kasih dan rasa hormat serta sayang yang sebesar-besarnya kepada suami saya Taufik Kresno Dwiyanto yang telah memberikan dukungan, doa serta perhatian dan pengertiannya.

Kepada anak-anak saya tercinta Ayu, Aca dan Cita atas keceriaan, kelucuan dan kenakalan-kenakalannya membuat semangat serta mendorong ibumu untuk menyelesaikan pendidikan ini dengan selamat.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan karunia dan rahmat-Nya kepada semua yang telah membantu saya selama ini. Amien.

Semarang, Juni 2001.

Penulis.

## **Abstrak**

**Latar Belakang :** Menopause disebabkan oleh karena hilangnya fungsi ovarium yang akan menyebabkan berkurangnya sampai hilangnya hormon estrogen yang diproduksi. Kehilangan estradiol ini akan menimbulkan perubahan metabolisme lipid. Dengan demikian akan menggambarkan suatu keadaan dislipidemia yaitu suatu kenaikan salah satu atau lebih dari profil lipid, antara lain kolesterol total, trigliserid, HDL, LDL, akan disertai HDL yang menurun, yang akan menjadi suatu risiko terhadap PKV (Penyakit Kardio Vaskuler).

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara estrogen dengan profil lipid (kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, rasio aterogenik) pada wanita menopause dan mengetahui adanya resiko dislipidemia.

**Bahan dan Metode :** Empat puluh lima wanita menopause diperiksa profil lipid dan estradiol yang memenuhi "kriteria inklusi dan eksklusi". Asal penderita dari rawat jalan poli RSUP DR. Kariadi. Perhitungan statistik dilakukan uji korelasi untuk hubungan antara estradiol dengan profil lipid sedangkan menghitung risiko menggunakan rasio prevalen untuk mengetahui apakah estradiol yang rendah menyebabkan adanya dislipidemia.

**Hasil Penelitian :** Dari seluruh responden yang diperiksa, didapatkan hubungan antara estradiol dengan profil lipid (kolesterol  $r = -0,452$   $p = 0,002$ , LDL  $r = -0,453$   $p = 0,002$ , HDL  $r = -0,309$   $p = 0,039$ ), untuk rasio aterogenik dan trigliserid dengan estradiol tidak terdapat hubungan bermakna.

**Kesimpulan :** Terdapat hubungan negatif bermakna antara estradiol dengan profil lipid pada wanita menopause, kolesterol dengan  $r = -0,452$   $p = 0,002$ ; LDL  $r = -0,453$   $p = 0,002$ ; HDL  $r = -0,309$   $p = 0,039$ , untuk rasio aterogenik dan trigliserid dengan estradiol tidak terdapat hubungan bermakna, sedangkan estradiol yang turun merupakan risiko terjadinya dislipidemia.

**Saran :** Wanita menopause diharapkan memeriksa profil lipid dan estrogen agar lebih awal mengetahui adanya faktor risiko dislipidemia. Penelitian ini bisa dilanjutkan oleh peneliti lain dengan "longitudinal study", untuk mengetahui hubungan kausatif antara wanita menopause dengan faktor-faktor penyebab dislipidemia.

## Abstracts

**Background** : Menopausal is caused by ovarium functional loss that will make estradiol hormone produced by ovarium decrease up to vanish. The loss of estradiol hormone will lead to an alteration to lipid metabolism. This will describe a dislipidemia condition that is the condition of an increase of one or more lipid profiles, some of them are cholesterol total; trigliserid; LDL; a decrease of HDL, that is one of risks.

**Purpose** : This research is intended to study the correlation between estradiol and lipid profiles (cholesterol, trigliserid, LDL, HDL, aterogenic risk) among menopause women and to study whether there is a dislipidemia risk.

**Material and Method** : 45 menopausal women, out-patients from Dr. Kariadi Central General Hospital who fulfilled inclusive and exclusive criteria were checked their lipid profile and estradiol. Statistic calculation was performed to examine the correlation between estradiol and lipid profiles. Prevalen ratio was used to check the risks to study whether low estradiol caused dislipidemia.

**Result** : From all respondent studied there was correlation between estradiol and lipid profiles (cholesterol  $r = -0,452$   $p = 0,002$ , LDL  $r = -0,453$   $p = 0,002$ , HDL  $r = -0,309$   $p = 0,039$ ). There was no signifiant correlation between aterogenic ratio and trigliserid and estradiol.

**Conclusion** : There was significant negative correlation between estradiol and lipid profiles among menopausal women, with cholesterol  $r = -0,452$   $p = 0,002$  and HDL  $r = 0,453$   $p = 0,002$ . Estradiol correlation with low negative HDL  $r = -0,309$  and  $p = 0,039$ . There was no significant corelation between estradiol with trigliserid and aterogenic ratio, while the decrease of estradiol was the risk dislipidemia occurred.

**Suggestion** : Menopausal women should check their lipid profiles and estrogen earlier to find out factors of dislipidemia risk. The research can be continued by other researchers using "longitudinal study" to study causative correlation between menopausal women and the causal factors dislipidemia.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Usia harapan hidup bangsa Indonesia semakin meningkat, demikian juga usia harapan hidup wanita. Pada tahun 2000 ini usia harapan hidup wanita diperkirakan mencapai 70 tahun. Pada tahun 1990 hanya mencapai 62,7 tahun. Sedangkan tahun 2025 jumlah wanita menopause diperkirakan akan berjumlah 35 juta orang. Sebagai konsekuensinya akan menimbulkan masalah kesehatan pada wanita menopause. (1,2)

Salah satu masalah kesehatan yang sangat penting adalah meningkatnya angka kejadian Penyakit Kardio Vaskuler (PKV) pada usia menopause, baik di negara-negara maju maupun di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Di negara-negara industri penyebab terbanyak kematian pada wanita di atas usia 50 tahun adalah akibat terkena PJK. Di Amerika Serikat kematian akibat PJK adalah 10 kali lipat dibandingkan kematian oleh karena kanker payudara. (1,3,4)

Menopause adalah berhentinya menstruasi permanen. ( 2 ). Hal ini berhubungan dengan hormon *estrogen* yang diproduksi oleh ovarium. Hormon estrogen terdiri dari *estradiol*, *estron* dan *estriol*. Estradiol mempunyai potensi estrogenik yang paling kuat dan merupakan bagian terbesar dari *estrogen*. (5,6)

Akibat hilangnya fungsi ovarium akan menyebabkan berkurangnya sampai hilangnya hormon *estradiol* yang diproduksinya. Kehilangan *estradiol* ini akan menimbulkan penurunan fungsi alat tubuh, gangguan penurunan

metabolisme diantaranya adalah metabolisme lipid.<sup>(2,6,7)</sup> Perubahan metabolisme ini akan menyebabkan peningkatan aktifitas lipoprotein lipase, sehingga akan terjadi penumpukan lipid, di samping itu juga terjadi penurunan aktifitas receptor LDL.<sup>(8,9,10)</sup>

Dengan demikian akan terdapat keadaan dislipidemia, dimana terjadi gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan tingginya kadar kolesterol total, LDL kolesterol, dan atau trigliserid plasma atau kombinasi dengan atau tanpa disertai rendahnya HDL. Keadaan dislipidemia ini adalah salah satu faktor Penyakit Jantung Koroner (PJK).<sup>(11,12)</sup>

Pendapat ini didukung oleh Penelitian Framingham Heart Study yang mengatakan bahwa wanita menopause yang tidak memakai terapi *estradiol* akan meningkat faktor risiko aterosklerosis dan PJK (Penyakit Jantung Koroner), yaitu didapatkan kenaikan kolesterol, LDL, indeks aterogenik dan penurunan HDL.<sup>(13)</sup> Pada penelitian Sullivan JM mengatakan bahwa wanita menopause yang telah mengalami sumbatan arteri koronaria dengan pemeriksaan angiografi, setelah diterapi memakai *estradiol* akan menurun kelainannya 87%.<sup>(14)</sup>

## 1.2. Perumusan Masalah

Dari latar belakang yang ada maka masalah yang akan dikaji pada penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

- Adakah hubungan antara penurunan kadar *estradiol* darah dengan profil lipid pada wanita menopause
- Adakah risiko dislipidemia pada wanita menopause

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### *1.3.1. Tujuan Umum :*

Mengetahui hubungan antara kadar *estradiol* dengan profil lipid serta mengetahui risiko dislipidemia pada wanita menopause.

#### *1.3.2. Tujuan Khusus :*

1.3.2.1. Mendeskripsikan penurunan hormon *estradiol* pada wanita menopause.

1.3.2.2. Mendeskripsikan gambaran profil lipid yaitu kolesterol total, trigliserid, HDL dan LDL..

1.3.2.3. Menjelaskan hubungan antara penurunan kadar *estradiol* dengan kadar kolesterol total, trigliserid, HDL dan LDL.

1.3.2.4. Menghitung ratio prevalensi apakah *estrogen* tersebut sebagai risiko dislipidemia.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Dengan penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1.4.1. Sebagai Informasi dalam usaha mengetahui adanya risiko dislipidemia dengan memeriksa kadar *estradiol* dan profil lipid.

1.4.2. Sebagai masukan penelitian lebih lanjut oleh karena penelitian ini adalah penelitian cross sectional dengan menggunakan data laboratoris, sedangkan untuk mengetahui faktor risiko lebih baik jika dilakukan penelitian epidemiologi yang menggunakan sampel yang lebih besar.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Hormon Reproduksi Wanita

Hormon-hormon yang dihasilkan indung telur/ovarium termasuk dalam suatu kelompok komponen kimiawi yang dikenal sebagai steroid, suatu zat dengan dasar suatu cincin siklopentanoperhidrofenantren. Hormon-hormon ovarium itu ialah *estrogen*, *progesteron* dan sedikit *androgen*. Hasil akhir steroid-steroid itu ialah perubahan menjadi komponen-komponen inaktif dan kemudian dikeluarkan dari tubuh. <sup>(15,16)</sup>

Proses metabolisme dan deaktivasi hormon-hormon tersebut berlangsung dalam hati melalui 2 cara, yaitu :

- sedikit perubahan dari struktur kimiawinya.
- konjugasi untuk membentuk glukoronat.

Komponen-komponen yang inaktif tersebut dikeluarkan kebanyakan melalui urin. Produk akhir yang inaktif ini memberikan gambaran kasar aktivitas hormon tersebut. <sup>(6,8)</sup>

#### 2.1.1. Ovarium <sup>(8,15)</sup>

Ovarium adalah salah satu organ tubuh wanita yang menghasilkan hormon reproduksi, yaitu *estrogen* dan *progesteron*. Ovarium pada bayi baru lahir sebesar 1 cm dan mengandung 1 sampai 2 juta sel *germinativum*, akan menurun jumlahnya dengan mencapai hariya 300.000 waktu berumur dewasa. Dalam kurun waktu 30 sampai 40 tahun, jumlah

*Menarche* umumnya diikuti dengan perubahan fisik maupun perubahan psikik pada wanita, sehingga wajar apabila pada saat menstruasi akan hilang, kemudian timbul perubahan fisik maupun psikik lagi. Perkembangan fisik yang dimaksud ialah : percepatan tumbuh badan, pembentukan dan kelangsungan tanda seks sekunder (wajah, rambut, payudara, pinggul dsb), perkembangan vagina (komifikasi), cervix (mukus), proliferasi endometrium dan akhirnya ovulasi. Pada tahap ini kebutuhan jaringan akan *estrogen*, khususnya dari jaringan tubuh yang tergantung pada *estrogen*.<sup>(9,18)</sup>

Dengan bertambahnya usia, kepekaan folikel untuk matang atas pengaruh *gonadotropin* (hormon dari hipofisis) mulai menurun, sehingga makin lama makin sedikit *estrogen* diproduksi yang akibatnya dapat dilihat dengan adanya perubahan siklus mensis. Penurunan terus terjadi dan akhirnya sampai pada titik di mana *estrogen* tak cukup lagi untuk menyebabkan mensis. Titik ini disebut *menopause*.<sup>(6,19)</sup>

### **2.3. Menopause.**<sup>(2,69)</sup>

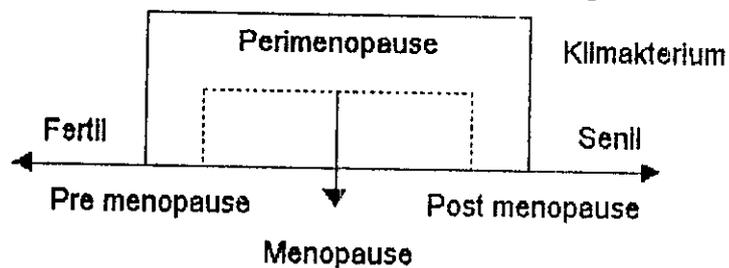
#### **2.3.1. Definisi Menopause**

Berhentinya menstruasi secara permanen yang disebabkan oleh hilangnya fungsi folikel ovarium. Secara klinis diagnosis menopause ditegakkan setelah satu tahun dari menstruasi terakhir. Menurut penelitian Prof. Samil Wishnu Wardhani dengan International Health Foundation pada tahun 1989, usia menopause di Indonesia sekitar 50 tahun, relatif sama dengan di negara-negara barat.

Selain menopause, ada istilah-istilah lain yang perlu diketahui, yaitu :

- a. Masa klimakterium adalah fase dalam kehidupan wanita, dari periode reproduktif ke periode non reproduktif.
- b. Perimenopause merupakan batasan klinis, ialah periode beberapa tahun sebelum dan beberapa tahun sesudah menopause.
- c. Pre - menopause adalah periode sebelum menopause. <sup>(10)</sup>  
Merentang waktu + 2 - 8 tahun.
- d. Pasca menopause adalah periode setelah menopause. <sup>(1)</sup>

Batasan-batasan tersebut dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 2 : Skema Periode klimakterium. <sup>(9)</sup>

Secara hormonal, menopause ditandai dengan menurunnya kadar *estrogen* darah dan mulai meningkatnya kadar gonadotropin. Pada masa premenopausal LH naik lebih tinggi dari FSH, sedangkan pada masa postmenopause kenaikan FSH naik lebih tinggi dari LH. Pengaturan oleh hipotalamus. <sup>(7,9)</sup>

Meskipun produksi *estrogen* endogen rendah, tetapi kadar dalam darah masih ada, hingga penurunan tidak terjadi secara mendadak. Hal ini disebabkan oleh karena sumbangan *estrogen* berasal dari konversi perifer dari androgen menjadi *estrogen*, andostenedion, yang dapat berubah menjadi testosteron yang

keduanya lewat aromatisasi dan demetilasi C19 menjadi estrone dan estradiol. Estron sendiri dapat berubah menjadi estradiol. (1,7,18)

### 2.3.2. Hubungan Menopause Dengan Penurunan Kadar Estrogen. (1,2,15)

Tidak semua orang mengeluh pada menopause ini. Di Eropa hanya 25% ada keluhan dan di Indonesia mungkin kurang lagi. Peristiwa ini tergantung dari :

1. Cepatnya *estrogen* turun.
2. Konstitusi tubuh dalam mengalami masalah ketuaan ini.
3. Kondisi psikik individu terhadap perubahan hidup ini.

Gejala menopause ini terdiri gangguan vasomotor, psikik serta atrofi kelenjar.

Tabel 1 : Gejala Menopause

Vasomotor	Psikik	Atrofi Kelenjar
Hot flushes	sulit tidur	dyspareunia
Keringat banyak	banyak kelelahan	hilang libido
Palpitasi	hilang konsentrasi	nyeri otot, sendi
Sakit kepala	depresi	sering kencing
	agorophobia	sering berak

Dikutip dari Speroff. L (15)

Hot flushes ini dirasakan sebagai sensasi panas yang berbangkit-bangkit timbulnya dan mulai dari dada ke arah kepala diikuti keringat banyak, lamanya dari beberapa detik sampai satu jam. Ini sangat mengganggu terutama apabila terjadi pada malam hari.

*Dyspareunia* terjadi karena adanya atrofi vagina serta *caruncula urethrae*, juga ada gatal di daerah introitus vaginae, vulva dsb. Sekresi vagina berkurang, sehingga kurang licin dan mudah infeksi.

Pada fase awal yang mencolok ialah hot flushes, palpitasi, dan reaksi emosional. Kesehatan fisik dan mental penderita sangat berpengaruh terhadap timbulnya gejala di masa ini.

Pada fase lanjut yang mencolok adalah gejala osteoporosis, yaitu berkurangnya masa tulang, sehingga struktur tulang berubah akhirnya menyebabkan tulang mudah fraktur.

#### **2.4. Metabolisme Lipid**

Lipid adalah zat organik yang tersusun terutama oleh karbon, hidrogen dan oksigen; beberapa jenis lipid juga berisi nitrogen dan fosfor. Senyawa ini tidak larut dalam air, tetapi dapat larut dalam beberapa pelarut organik. Beberapa jenis lipid penting yang terdapat dalam plasma ialah : Kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas (FFA = Free Fat Acid).<sup>(20,21)</sup>

Lipid merupakan suatu komponen penting bagi semua sel hidup, yang berguna sebagai sumber cadangan energi yang disimpan dalam bentuk trigliserida. Dalam keadaan normal fosfolipid bersama-sama dengan kolesterol terdapat dalam membran sel untuk mempertahankan keadaan hidrofobik dari sel agar fungsi dan struktur sel tetap normal.<sup>(10)</sup>

Selain sebagai sumber energi yang efisien, lipid juga berguna sebagai bahan penyekat dalam jaringan subkutan dan di sekitar organ-organ tertentu, juga pada sintesis hormon steroid dan sintesis asam empedu.<sup>(12)</sup>

Karena sifat yang tidak larut dalam air, untuk beredar dalam tubuh diperlukan suatu sistem transport yang memungkinkan lipid tersebut dapat larut dalam plasma. Untuk ini lipid membentuk suatu kompleks makromolekul bersama dengan protein khusus yang disebut *apoprotein*. Komplek yang terbentuk tersebut mempunyai berat molekul yang tinggi dan disebut *lipoprotein*. Terdiri dari 2 bagian yaitu bagian dalam (inti) yang tidak larut, terdiri dari trigliserid dan ester kolesterol, dan bagian luar yang lebih larut, terdiri dari kolesterol bebas, fosfolipid dan apoprotein. <sup>(21,23)</sup>

#### 2.4.1. Fungsi Dari Apoprotein.

Apoprotein selain berfungsi untuk melarutkan lipid dalam darah, juga bertugas untuk mengarahkan transport dan metabolisme lipid seperti lipoprotein lipase. Akhir-akhir ini diketahui bahwa Apo E memegang peranan penting dalam fungsi HDL untuk membawa kelebihan kolesterol dari perifer (termasuk sel endotel pembuluh darah) kembali ke hati. Dengan konsep ini jelas dapat dipahami mengapa HDL merupakan faktor protektor terhadap terjadinya aterosklerosis. <sup>(2,11,24)</sup>

#### 2.4.2. Komposisi Dari Lipoprotein

Sebagaimana sudah disebutkan bahwa lipoprotein adalah kompleks makromolekul yang bertugas untuk mengangkut lipid yang tidak larut dalam air dan membawanya ke tempat metabolisme di seluruh tubuh. <sup>(22)</sup>

Lipoprotein dibagi menjadi beberapa jenis sesuai dengan berat jenisnya, yang ditentukan dengan cara *ultrasentrifugasi*. <sup>(17,20,24,25)</sup>

Berat jenis itu berkisar antara 0,9 sampai dengan 1,28 yaitu :

a. Kilomikron.

Trigliserida yang diabsorbsi dari makanan melalui usus halus akan diangkut dalam bentuk kilomikron (trigliserida eksogen) sedang yang berbentuk endogen diangkut dalam bentuk VLDL-Kolesterol. Komposisi yang utama dari kilomikron adalah trigliserida kurang lebih 85 - 95% apoprotein terutama Apo B dan beberapa Apo A dan Apo C.

b. VLDL (Very Density Lipoprotein) - Kolesterol

Mengandung 60 - 70% trigliserida endogen, 10 - 15% kolesterol, 10 - 15% fosfolipid dan 10% apoprotein (40% Apo B, 50% Apo C dan 10 - 15% Apoprotein lainnya).

c. IDL (Intermediate Density Lipoprotein) - Kolesterol

Lipoprotein ini sering disebut sebagai VLDL sisa (remnant VLDL) yang merupakan bentuk transisi dari VLDL sebelum berubah menjadi LDL-Kolesterol dan dalam keadaan normal sulit untuk menentukan kadarnya dalam plasma oleh karena bentuk ini sangat cepat sekali berubah menjadi LDL-Kolesterol.

Umurnya hanya berkisar antara 2 - 6 jam. IDL-Kolesterol mengandung 40% trigliserida, 30% kolesterol, 20% fosfolipid serta 7% apoprotein.

d. LDL (Low Density Lipoprotein) - Kolesterol

Merupakan 50% dari lipoprotein total dalam plasma dengan komposisi 45% kolesterol, 20 - 30% fosfolipid, 5 - 10% trigliserida. Lebih dari 95% LDL-Kolesterol mengandung Apo B dan hanya sebagian kecil saja Apo C.

e. HDL ( High Density Lipoprotein ) - Kolesterol

HDL-Kolesterol dapat dibagi lagi menjadi HDL 2, HDL 3 dan VLDL. Mengandung 20% kolesterol, 30% fosfolipid dan 50% Apoprotein terutama 90 - 95% Apo A dan hanya 5 - 10% Apo C.

## 2.5. Dislipidemia

### 2.5.1. Batasan

Dislipidemia adalah kelainan atau gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan lipid darah, dapat berupa hiperkolesterolemia, hiper LDL-emia dan atau hipertrigliseridemia atau kombinasi dan atau disertai rendahnya HDL. <sup>(11,12,26)</sup>

### 2.5.2. Klasifikasi. <sup>(27)</sup>

Ditinjau dari penyebabnya ada 2 jenis dislipidemia/hiperlipidemia, yaitu :

a. *Dislipidemia Primer*

Dislipidemia primer mempunyai sifat herediter / familial. Dislipidemia primer adalah keadaan peningkatan kadar lipid darah yang tidak ada hubungannya dengan penyakit lain, kecuali herediter. Biasanya pada dislipidemia ini selain peningkatan kadar lipid darah juga ditemukan adanya xantomatosis yang khas.

b. *Dislipidemia sekunder.*

Hampir 40% gangguan metabolik lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar lipid merupakan dislipidemia sekunder. Oleh karena itu perlu mencari sebab primernya terlebih dahulu, sebelum memutuskan bahwa itu adalah dislipidemia sekunder Dislipidemia

sekunder biasanya ditimbulkan oleh penyakit organik atau metabolik tertentu, misalnya DM, hipertensi.

Peranan berbagai profil lipid (Trigliserid, kolesterol, LDL dan HDL) dalam tubuh sebagai berikut :

1. Trigliserida. <sup>(10,20)</sup>

Merupakan simpanan yang utama pada manusia dan merupakan 95% jaringan lemak tubuh. Di dalam plasma, trigliserida terdapat dalam berbagai konsentrasi di berbagai fraksi lipoprotein. Secara umum dapat dikatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi trigliserida, maka semakin rendah kepadatan (densitas) dari lipoprotein. Pembawa utama trigliserida dalam plasma adalah kilomikron dan VLDL.

2. Kolesterol. <sup>(17,20)</sup>

Kolesterol adalah alkohol steroid yang strukturnya mempunyai inti *siklopentanoperhidrofenantren*.

Dalam tubuh manusia sterol ini merupakan kunci yang memperantai berbagai biosintesa sterol antara lain asam empedu, hormon adrenokortikal, androgen dan *estrogen*.

Dalam tubuh manusia kolesterol terdapat dalam bentuk bebas (tidak teresterifikasi) dan dalam bentuk kolesterol ester (esterifikasi).

Dalam keadaan normal sekitar dua pertiga kolesterol total plasma terdapat dalam bentuk ester. Sekitar 60 - 75% Kolesterol

diangkut oleh LDL dan dalam jumlah yang lebih sedikit tetapi sangat bermakna (15 - 25%) diangkut oleh HDL.

### 3. HDL. <sup>(22)</sup>

Komplek lipid ini berasal dari asam fosfatidat. Dalam plasma fosfolipid yang utama adalah *sflingomielin, fosfatidil kolin atau lesitin, fosfatidil etanolamin dan fosfatidil serin*. Kedua fosfolipid terakhir ini sering disebut sebagai *sefalin*. Berbagai konsentrasi fosfolipid terdapat dalam berbagai fraksi lipoprotein, yang terbanyak terdapat dalam HDL (sekitar 30% massa ) dan pada LDL (sekitar 20 - 25% massa).

Pada tahun 1951 dikemukakan bukti bahwa manusia yang mempunyai kadar HDL yang meningkat sulit / kecil kemungkinan menderita aterosklerosis. Juga wanita sebelum mengalami menopause memperlihatkan kadar HDL yang lebih tinggi daripada pria dengan usia sebaya. Perbedaan ini yang dijumpai secara hormonal, melindungi wanita sebelum menopause terhadap kemungkinan aterosklerosis. Penemuan mengenai HDL yang berguna ini diabaikan selama 25 tahun sementara para peneliti klinik lebih berkonsentrasi pada penyakit-penyakit yang disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi lipoprotein plasma, hiperlipoproteinemia. Akan tetapi pada tahun 1976, pengaruh perlindungan oleh HDL ditemukan kembali. Penelitian epidemiologik menyatakan bahwa manusia dengan tingkat HDL tinggi terhindar dari aterosklerosis.

#### 4. LDL. <sup>(21)</sup>

Merupakan bagian kecil asam lemak plasme yang tidak teresterifikasi oleh gliserol sehingga sering disebut juga sebagai asam lemak bebas (FFA = Free Fatty Acid).

Dalam tubuh diangkut dalam kompleks dengan albumin. Dalam keadaan puasa didapat sebagai hasil hidrolisis dari trigliserida pada jaringan lipid dan dalam jumlah yang lebih sedikit lagi dari hidrolisis lipoprotein yang kaya trigliserida di dalam sirkulasi. Pada keadaan setelah makan sumber utama NEFA adalah kilomikron dan VLDL.

Sekitar 75% kolesterol dalam LDL ada dalam bentuk ester kolesterol. Satu apoprotein, apo-B, terdiri dari 98% protein ada dalam LDL. LDL terbentuk dalam plasma selama katabolisme VLDL sehingga dapat dianggap sebagai sisa VLDL. Saat ini timbul pertanyaan apakah semua LDL yang terkandung dalam plasma manusia adalah produk katabolik yang diturunkan dari VLDL. Pada beberapa keadaan metabolik tertentu, seperti misalnya bila makanan mengandung kolesterol dalam jumlah terlalu banyak, ada kemungkinan bahwa beberapa LDL disekresi langsung oleh hati. Orang yang dalam plasma mereka mempunyai konsentrasi LDL tinggi menanggung risiko lebih besar menderita aterosklerosis.

## 2.6. Hubungan Antara Estrogen Dengan Profil Lipid

Estrogen merupakan hormon steroid derivat kolesterol yang disintesis di ovarium. Kolesterol disintesis di dalam kelenjar atau diambil dari plasma. Kajian dengan sel-sel adrenal menunjukkan bahwa HDL adalah komponen plasma akan memberikan kolesterol pada kelenjar. Bila tidak segera digunakan untuk sintesis hormon steroid, kolesterol disimpan di dalam kelenjar sebagai ester kolesterol.<sup>(18)</sup> Dalam keadaan normal sekitar 2/3 kolesterol total plasma terdapat dalam bentuk ester. Sekitar 60 - 75% kolesterol diangkut oleh LDL dan dalam jumlah yang lebih sedikit, tetapi sangat bermakna (15 - 25% ) diangkut oleh HDL. Dengan demikian HDL ini membawa kelebihan kolesterol dari perifer (termasuk sel endotel pembuluh darah kembali ke hepar).<sup>(21,24)</sup>

Dengan konsep ini jelas dapat dimengerti mengapa HDL merupakan faktor protektif terhadap terjadinya Penyakit Kardio Vaskuler (PKV)<sup>(28,29)</sup> dan kemudian kolesterol LDL membawa kolesterol ke jaringan perifer untuk disimpan dan diubah menjadi steroid.<sup>(30,31)</sup>

Kadar tinggi HDL, kadar rendah LDL, Kolesterol Total, trigliserid bersifat kardioprotektif. Peningkatan kejadian dislipidemia / PKV yang terjadi pada wanita menopause kemungkinan disebabkan oleh karena hilangnya proteksi *estrogen* yang berdampak pada kadar lipoprotein (a) dan kolesterol.<sup>(2,15,30)</sup>

Dari studi-studi kohort prospektif dilaporkan adanya penurunan relatif penyakit kardiovaskuler pada wanita yang mendapatkan terapi *estrogen*. Studi Boston Nurse Healthy mengikutsertakan lebih 100 tahun wanita yang diobservasi di antara 32.317 wanita pasca menopause dengan penyakit jantung permulaan

dan pernah mendapat terapi *estrogen* menunjukkan penurunan 50% kematian akibat penyakit kardio vaskuler. <sup>(31,34)</sup>

*Estrogen* mempunyai efek langsung pada pembuluh darah dengan meningkatkan " *Nitric oxyd* " dan vasodilatasi serta efek jangka panjang dengan meningkatkan pertumbuhan sel endotel, menurunkan aterosklerosis dan kerusakan vaskuler. <sup>(30)</sup>

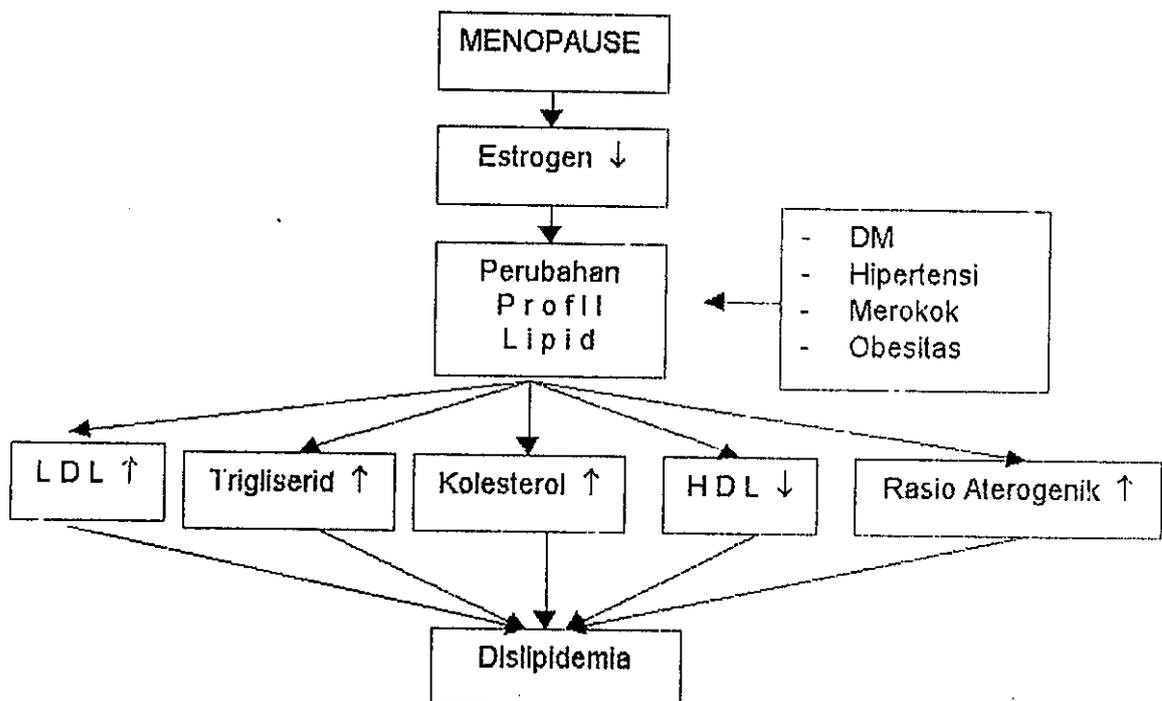
Pada wanita menopause hormon estrogennya menurun sampai menjadi kurang 12 pg/ml. <sup>(9,15)</sup> Di samping hormon *estrogen* tersebut, profil lipid pada menopause juga akan memberi gambaran sebagai dislipidemia. Gambaran tersebut merupakan risiko PKV untuk wanita yang menopause. Faktor risiko ini akan menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi ini terutama oleh karena timbunan LDL kolesterol yang akan menyebabkan kerusakan toksik sel endotel.

Selain lipid, masih ada faktor-faktor risiko lain, misalnya diabetes melitus, hipertensi, dan obesitas, akan tetapi khusus untuk lipid, nilai rujukan yang dipakai adalah nilai Kolesterol Total < 200 mg/dl, Triglisericid < 200 mg/dl, HDL > 35 mg/dl, LDL < 130 mg/dl. Risiko sedang memberi gambaran Kolesterol Total 200 - 239 mg/dl, Triglisericid 200 - 399 mg/dl, HDL 35 - 45 mg/dl, LDL 130 - 159 mg/dl. Bilamana risiko tersebut adalah risiko yang berat akan memberi gambaran bahwa jumlah Kolesterol Total > 240 mg/dl, Triglisericid > 400 mg/dl, HDL < 35 mg/dl, dan LDL > 160 mg/dl. Akan tetapi ada kesetaraan antara kadar kolesterol total dengan kolesterol LDL sebagai berikut : Kolesterol Total 240 mg/dl setara dengan LDL 160 mg/dl, kolesterol total 200 mg/dl setara dengan LDL 130 mg/dl, sedangkan kolesterol total 155 mg/dl setara dengan LDL 100 mg/dl. <sup>(27)</sup>

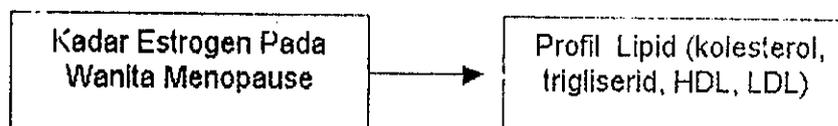
Indeks / rasio aterogenik juga ikut membantu untuk meramalkan/menilai risiko dislipidemia atau Penyakit Jantung Koroner. <sup>(12)</sup>

Indeks/rasio aterogenik adalah perbandingan kolesterol total dengan HDL. Akan mempunyai risiko tinggi bila indeks/rasio aterogenik  $\geq 5$ , risiko sedang bila indeks/rasio aterogenik  $< 4,5$  dan akan berisiko ringan bila indeks/rasio  $\leq 3$ . <sup>(34,35)</sup>

## 2.7. Kerangka Teori



### 2.7.1. Kerangka Konsep



### **2.7.2. Hipotesis**

- Adanya hubungan antara *Estrogen* darah dengan perubahan profil lipid.
- Adanya risiko dislipidemia pada wanita menopause.

### **2.7.3. Variabel Penelitian :**

Variabel bebas : Kadar estrogen berdasarkan skala numerik.

Variabel tergantung : Profil lipid ( Kolesterol, Triglisericid, HDL, LDL ).

## **2.8. Definisi Operasional**

### **2.8.1. Menopause**

Menopause didefinisikan sebagai berhentinya menstruasi permanen, kurun waktu 1 tahun dari menstruasi terakhir, ditentukan berdasarkan wawancara.

2.8.2. Estradiol : Hormon estrogen yang dihasilkan oleh ovarium, dimana estradiol tersebut mempunyai estrogenik paling kuat. Dalam darah diperiksa dengan metode RIA dengan nilai rujukan  $< 12$  pg/ml

### **2.8.3. Profil Lipid**

Profil lipid adalah bagian-bagian lipid yang ditampilkan dalam bentuk kolesterol total, triglisericid, LDL dan HDL kolesterol, indeks aterogenik dengan nilai rujukan sebagai berikut :

Hiper Kolesterolemia, bila Kolesterol darah  $\geq 200$  mg / dl .

Hiper trigliseridemia, bila Trigliserid darah  $\geq 200$  mg / dl.

Hiper LDL emia , bila LDL  $\geq 130$  mg / dl.

Hipo HDL emia , bila HDL  $< 35$  mg / dl.

Rasio Kolesterol Total / HDL  $> 5$ .

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1. Ruang Lingkup Penelitian**

##### **3.1.1. Lingkup bidang ilmu yang diteliti**

Bidang ilmu yang diteliti adalah Ilmu Patologi Klinik dengan titik berat pada cabang Kimia Klinik dan Endokrinologi.

##### **3.1.2. Lingkup wilayah / tempat**

Di Laboratorium / Instalasi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

##### **3.1.3. Lingkup waktu**

Waktu penelitian dari tanggal 1 Januari sampai 30 Maret 2001.

#### **3.2. Rancangan Penelitian**

Rancangan yang dipakai pada penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang.

#### **3.3. Populasi**

- Populasi target : Wanita menopause.
- Populasi terjangkau : Penderita rawat jalan yang telah menopause yang memeriksakan profil lipid, gula darah, di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi Semarang.

### **3.4. Subyek Penelitian**

Subyek penelitian adalah penderita rawat jalan yang telah menopause yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **Kriteria inklusi :**

1. Tidak ada riwayat sakit Diabetes Melitus ( DM ).
2. - Tidak ada riwayat sakit jantung. (CM dan anamnesis)  
- Tidak ada riwayat keluarga dengan penyakit jantung

3. Tidak hipertensi.

4. Tidak merokok.

5. Tidak obesitas.

#### **Kriteria eksklusi :**

1. Minum obat hormonal / obat lipid.

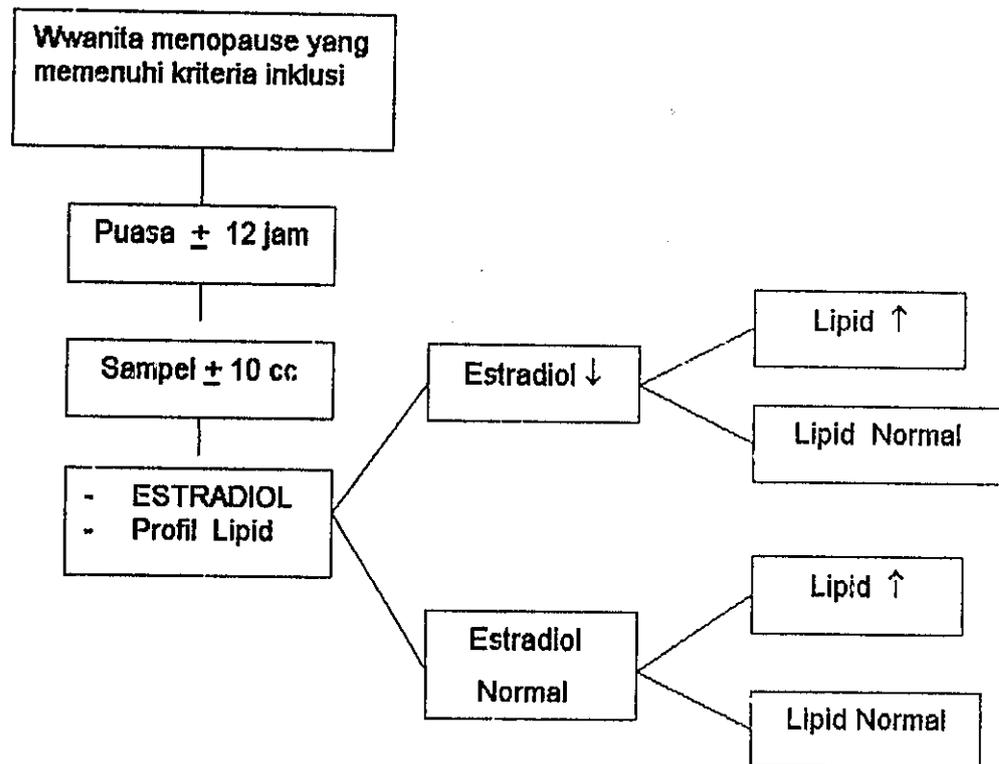
2. Menolak ikut penelitian.

3. Perokok pasif.

#### **3.4.1. Jumlah sampel**

Jumlah sampel adalah 45 orang dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.5. Strategi Penelitian



### 3.6. Bahan, Alat dan Metode Pemeriksaan

#### 3.6.1. Pemeriksaan Lipid dan Estradiol

##### *Bahan Pemeriksaan :*

Serum diperoleh dari darah yang diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 10 cc dan dipisahkan dengan cara pemusingan. Subyek berpuasa kurang lebih 12 jam, tidak melakukan aktivitas.

##### *Alat / Instrumentasi :*

- Tabung (botol) dan jarum disposibel.
- Kaps dan alkohol 76 %.

- Pembendung yang dapat digunakan dan mudah dilepas.
- Tabung pemeriksaan.
- Sentrifuge.
- Label nama.
- Spektrofotometer, RIA, Automatic Chemistry Analyzer, ( Hitachi 7050 ).
- Pipet otomatis.

*Reagen yang dibutuhkan :*

- Kolesterol dan Triglisericid memakai reagen siap pakai.

### 3.6.2. Estradiol <sup>(35)</sup>

*Prinsip Pemeriksaan :*

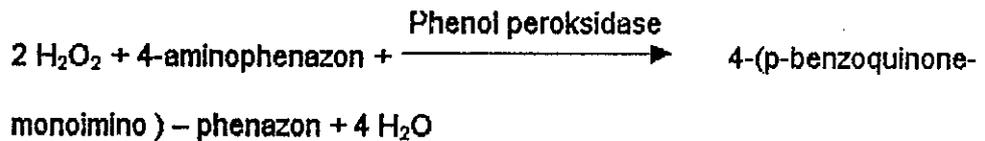
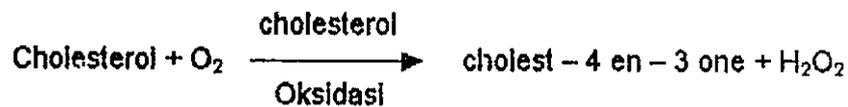
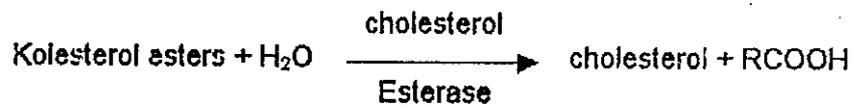
Tabung yang sudah diberi antibodi coated, kemudian I <sup>125</sup> yang berlabel estradiol sebagai reagen berkompetitif dengan estradiol sampel pasien. Hasil terukur adalah I <sup>125</sup> estradiol ( dan hasilnya akan berbanding terbalik ).

### 3.6.3. Kolesterol. <sup>(36)</sup>

*Prinsip Pemeriksaan :*

Metode yang digunakan adalah CHOD – PAP dengan menggunakan alat Automatic Clinical Chemistry Analyzer (Hitachi 7050) dengan metode "enzymatic colorimetric". Kolesterol dan ester-esternya dibebaskan dari lipoprotein melalui proses hidrolisa oleh *Kolesterol esterase*.

Kolesterol yang terbentuk dioksidasi dengan Kolesterol oksidase menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Selanjutnya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bereaksi dengan 4 - amino antipyrine ( 4 - AA ) dan phenol dalam reaksi yang dikatalisis oleh peroksidase menghasilkan quinonimine yang menghasilkan warna yang akhirnya diukur dengan fotometer dengan panjang gelombang 500 nm.

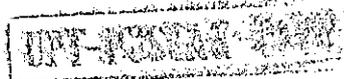
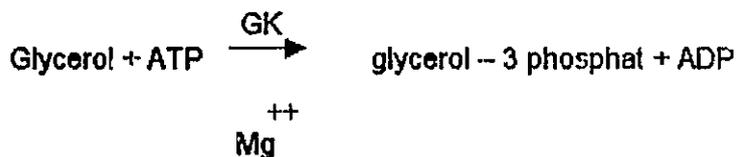
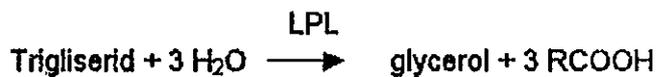


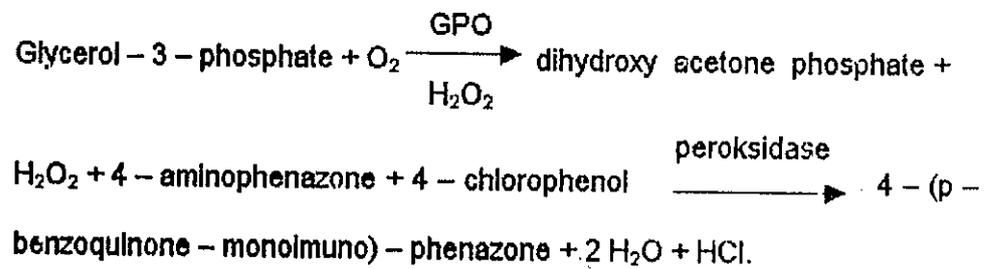
#### 3.6.4. Trigliserid. <sup>(37)</sup>

*Prinsip Pemeriksaan :*

Metode yang digunakan : GPO - PAP .

Alat yang digunakan : Hitachi 7050 , suatu alat Automatic Clinical Chemistry Analyzer dengan " enzymatic colorimetric test ".





### 3.6.5. HDL (High Density Lipoprotein) <sup>(38)</sup>

Pemeriksaan HDL memakai metode CHOD - PAP.

Prinsip : Penambahan suatu bahan yaitu asam tungstat dan ion Mg, sehingga terpisah antara HDL dengan fraksi lipid lain dengan cara centrifuge → sehingga terbentuk supernatan yang berisi HDL saja.

Memakai manual dengan spektrofotometer pada panjang gelombang tentu 540 / 546 nm.

### 3.6.6. LDL (Low Density Lipoprotein)

Low Density Lipoprotein dihitung dengan cara tidak langsung, yaitu :

$$\text{LDL} = \text{Total Kolesterol} - \overline{\text{Trigliserid}} - \text{HDL kolesterol}$$

5

Keterbatasan penelitian dengan memakai rumus Friedewald dan rumus ini berlaku bila kadar Trigliserid ≤ 400 mg / dl.

### 3.7. Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer, dengan cara anamnesis / wawancara secara langsung, pemeriksaan fisik (vital sign, BB, TB, tensi,

pemeriksaan laboratorium, gula darah, lipid) sebagai data sekunder diperoleh dari catatan medik ( CM ) dari poliklinik URJ ruang 156 / 158, untuk menentukan kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.8. Pengolahan Data dan Analisa Data. <sup>(39)</sup>

Pengolahan data dan analisa data menggunakan komputer program SPSS (*Statistical Package for The Social Sciences*). Uji statistik yang dipakai adalah "deskriptif analitik" dengan menggunakan *Uji Korelasi Pearson*.

Analisa data meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisa deskriptif data akan ditampilkan sebagai rerata dan simpang baku, nilai minimal, dan nilai maksimal.

Uji hipotesis akan dilakukan dengan menghitung besar koefisien korelasi dari Pearson ( R ). Uji korelasi Pearson dipilih karena variabel bebas dan terikat berskala numerik.

Koefisien korelasi = r

0.8 - 1 : korelasi amat baik.

0.6 - 0.79 : korelasi baik.

0.4 - 0.59 : korelasi sedang.

< 0.39 : korelasi lemah.

Besarnya risiko akan dinyatakan dengan Rasio Prevalen (RP) oleh karena penelitian ini menggunakan desain belah lintang.

Penghitungan RP =	$\frac{a}{a + b}$	a = estrogen ↓ dislipidemia positif
	$\frac{c}{c + d}$	b = estrogen ↓ dislipidemia negatif
		c = estrogen N dislipidemia positif
		d = estrogen N dislipidemia negatif

Untuk menghitung Rasio Prevalen menggunakan tabel 2 x 2.

**BAB IV**  
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada periode penelitian bulan Januari sampai dengan bulan Maret 2001 bertempat di laboratorium URJ (Unit Rawat Jalan), didapatkan jumlah subyek penelitian 52 wanita menopause yang diperiksa kadar lipid (Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, dan rasio aterogenik) serta kadar estradiol. Sedangkan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ada 45 subyek. 7 subyek droup out. Analisis hasil penelitian mencakup karakteristik subyek penelitian, pemeriksaan kadar profil lipid (kolesterol total, trigliserid, LDL, HDL rasio aterogenik), estradiol dan umur menopause. Selanjutnya data tersebut ditampilkan dalam hasil penelitian hubungan antara dua variabel yaitu (estradiol dan profil lipid : kolesterol total, trigliserid, HDL, LDL, rasio aterogenik).

Didapatkan hasil sebagai berikut :

**Tabel 2 : Karakteristik Subyek Penelitian Profil Lipid, Estradiol ( n = 45 )**

Parameter	Rerata	SB	Minimum	Maksimum
Umur saat menopause (th)	50,02	1,67	47	58
Lama menopause (th)	5,87	4,49	1	16
Estradiol (pg/ml)	9,77	8,57	3,7	42
Kolesterol (mg/dl)	247,09	45,81	170,00	352,00
Trigliserid (mg/dl)	156,78	55,22	73,00	323,00
HDL (mg/dl)	45,43	9,32	32,00	68,00
LDL (mg/dl)	170,30	38,52	102,00	242,00
RASIO (kolesterol/HDL)	5,58	1,15	3,28	8,25

Dari tabel 2 usia menopause terendah yang ditemukan adalah 47 tahun, sedangkan umur tertinggi menopause adalah 58 tahun dengan rata-rata usia pada saat menopause adalah 50,02 tahun (SD) = 1,67 tahun.

Dari tabel 2 juga didapatkan hasil kadar estradiol rata-rata adalah 9,8 pg/ml (SD) = 8,6 sedangkan kadar estradiol terendah 3,7 pg/ml dan hasil tertinggi adalah 42 pg/ml. Kolesterol total rata-rata yang didapat 247 mg/dl dengan (SD) = 45,8. Nilai minimal 170 mg/dl dan nilai maksimal adalah 352 mg/dl.

Kadar trigliserid rata-rata yang didapat pada penelitian ini adalah 156,8 mg/dl, (SD) = 55,22 ; nilai minimum 73 mg/dl dan nilai maksimumnya 323 mg/dl. HDL nilai minimum 32 mg/dl, maksimum 68 mg/dl, sedangkan nilai rata-rata untuk HDL 45,4 mg/dl (SD) = 9,3 dan LDL pada penelitian ini dengan nilai rata-rata 170,3 mg/dl (SD) = 38,5 dengan nilai terendah LDL 102 mg% dan nilai tertinggi 242,6 mg%.

Rasio aterogenik yaitu Total Kolesterol / HDL rata-ratanya 5,57 (SD) = 1,15 ; nilai terendah 3,3 dan nilai tertinggi 8,3.

Dari data / hasil penelitian ini akan terlihat bahwa wanita menopause akan mempunyai kadar estrogen yang menurun. Dengan adanya kadar estradiol yang menurun ini kemungkinan menyebabkan suatu keadaan dislipidemia.

**Tabel 3 : Rasio Prevalensi dari Kadar Estradiol  $\geq 12$  pg/ml atau  $< 12$  pg/ml dan Profil Lipid ( Kolesterol total, trigliserid, LDL, HDL, rasio aterogenik)**

Profil Lipid	Kadar Estradiol		RP (95/CI)
	$< 12$ pg / ml	$\geq 12$ pg / ml	
1. Kolesterol total			
• $\geq 200$ mg	n = 25 (83,3%)	n = 10 (66,7%)	1,4 (0,7 s/d 2,7)
• $< 200$ mg	n = 5 (16,7%)	n = 5 (33,3%)	
2. Trigliserid			
• $\geq 200$	n = 9 (30,0%)	n = 1 (6,7%)	1,5 (1,1 s/d 2,1)
• $< 200$	n = 21 (70,0%)	n = 14 (93,3%)	
3. LDL			
• $\geq 130$	n = 27 (90,0%)	n = 10 (66,7%)	2,0 (0,8 s/d 4,9)
• $< 130$	n = 3 (10,0%)	n = 5 (33,3%)	
4. HDL			
• $\geq 35$	n = 28 (93,3%)	n = 11 (73,3%)	0,5 (0,2 s/d 1,5)
• $< 35$	n = (6,7%)	n = 4 (21,7%)	

Hasil hubungan antara estradiol dengan profil lipid (kolesterol total, trigliserid, LDL, HDL, rasio aterogenik) dan risiko dislipidemia didapatkan hasil sebagai berikut :

**Kolesterol Total :**

Dari hasil uji korelasi Pearson didapatkan hubungan yang bermakna ( $p = 0,002 / p < 0,05$ ) antara estradiol dengan kolesterol, hubungan tersebut berderajat sedang ( $r = - 0,452$ ) yang artinya sebagai berikut : ada

hubungan negatif (-) antara estradiol dengan kolesterol, dimana estrogen yang rendah pada menopause terjadi kenaikan kadar kolesterol dalam darah.

Pada *estradiol*  $\geq 12$  pg/ml didapatkan :

5 subyek dengan kolesterol total  $< 200$  mg/dl = 33,3 %.

10 subyek dengan kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl = 66,7 %.

Pada *estradiol*  $< 12$  pg/ml didapatkan :

5 subyek dengan kolesterol  $< 200$  mg/dl = 16,7 %.

25 subyek dengan kolesterol  $\geq 200$  mg/dl = 83,3 %.

Dengan 95 % interval kepercayaan.

Rasio Prevalen ( RP = 1,4 ).

Rasio Prevalen (RP) = 1,4 dengan (95 % confidence interval 0,8 sampai dengan 4,9).

Artinya bahwa estradiol yang rendah belum mempunyai risiko terhadap kolesterol total yang meninggi 1,4 kali daripada estradiol yang normal..

**LDL :**

Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan, hubungan bermakna (  $p = 0,002 / p < 0,05 ; r = - 0,453$  ) antara estradiol dengan LDL. Hubungan tersebut adalah hubungan negatif (-) antara estradiol dengan LDL, yaitu estrogen yang turun pada menopause akan berakibat kenaikan kadar LDL kolesterol.

Pada *estradiol*  $\geq 12$  pg/ml didapatkan :

5 subyek dengan *LDL*  $\leq 130$  mg/dl = 33,3 %.

10 subyek dengan *LDL*  $> 130$  mg/dl = 66,7 %.

Pada estradiol < 12 pg/ml didapatkan :

3 subyek dengan  $LDL \leq 130$  mg/dl = 10 %.

27 subyek dengan  $LDL > 130$  mg/dl = 90 %.

Didapatkan RP = 2,0.

(95 % confidence interval 0,8 sampai dengan 4,9).

Hal ini berarti bahwa estradiol yang rendah belum bisa diartikan berisiko terhadap dislipidemia (hiperLDL-emia) 2 kali dibandingkan *estradiol* normal.

#### **HDL :**

Seperti halnya kolesterol total dan LDL, HDL dan estradiol terdapat hubungan bermakna ( $p = 0,039 / p < 0,05$ ). Hubungan ini berderajat lemah ( $r = - 0,309$ ). Hubungan ini adalah hubungan negatif, yang seharusnya bila estradiol darah menurun akan terjadi penurunan HDL.

Pada *estradiol* yang  $\geq 12$  pg/ml didapatkan :

11 subyek dengan *HDL* kolesterol  $\geq 35$  mg/dl = 73,3 %.

4 subyek dengan *HDL* kolesterol  $< 35$  mg/dl = 26,7 %.

Pada *estradiol* < 12 pg/ml didapatkan :

28 subyek dengan *HDL* kolesterol  $\geq 35$  mg/dl = 93,3 %.

2 subyek dengan *HDL* kolesterol  $< 35$  mg/dl = 6,7 %.

Didapatkan Rasio Prevalen (RP) = 0,5

(95 % confidence interval 0,2 sampai dengan 1,5)

Artinya bahwa estrogen rendah terhadap HDL yang normal / tinggi belum mempunyai faktor proteksi 2 kali daripada HDL yang rendah.

### **Trigliserid :**

Berbeda dengan hasil analisis kolesteroi total, LDL dan HDL. Untuk hasil trigliserid, tidak terdapat hubungan bermakna antara estradiol dengan trigliserid. Sedangkan untuk hasil analisis rasio aterogenik yaitu perbandingan kolesterol dibagi HDL tidak didapatkan hubungan bermakna antara estradiol dengan rasio aterogenik.

Pada *estradiol* yang  $\geq 12$  pg/ml didapatkan :

14 subyek dengan trigliserid  $\leq 200$  mg/dl = 93,3 %.

1 subyek dengan trigliserid  $> 200$  mg/dl = 6,7 %.

Pada *estradiol*  $< 12$  pg/ml didapatkan :

21 subyek dengan trigliserid  $\leq 200$  mg/dl = 70 %.

9 subyek dengan trigliserid  $> 200$  mg/dl = 30 %.

Didapatkan Rasio Prevalen (RP) = 1,5

(95 % confidence interval 1,1 sampai dengan 2,1).

Artinya bahwa trigliserid adalah suatu risiko.

### **Rasio aterogenik :**

Pada *estradiol*  $\geq 12$  pg/ml didapatkan :

5 subyek dengan rasio aterogenik  $< 5$  = 33,3 %.

10 subyek dengan rasio aterogenik  $\geq 5$  = 66,7 %.

Pada *estradiol*  $< 12$  pg/ml didapatkan :

10 subyek dengan rasio aterogenik  $< 5$  = 33,3 %.

20 subyek dengan rasio aterogenik  $\geq 5$  = 66,7 %.

Didapatkan  $RP = 1$ .

(95 % confidence interval 0,7 sampai dengan 1,6).

Estradiol yang rendah maupun yang normal pada wanita menopause tidak ada perbedaan.

Hasil-hasil profil lipid pada menopause ini pernah dilaporkan pada penelitian Stevenson JC<sup>(10)</sup> yang menyatakan bahwa pada wanita post menopause akan didapatkan hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, hiperLDL-emia, dan hipo HDL-emia. Pada penelitian ini didapatkan hasil kenaikan kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserid tidak sesuai dengan penelitian Stevenson JC<sup>(10)</sup>. Estrogen yang rendah mempunyai risiko terhadap kenaikan kolesterol, LDL, trigliserid, dan penurunan HDL, rasio aterogenik tidak menunjukkan risiko. Hasil HDL dan trigliserid ini kemungkinan disebabkan oleh diet di negara barat dan di Indonesia berbeda, di samping itu fungsi dan mutunya memadai karena masih banyak faktor-faktor penyebab dislipidemia belum disingkirkan pada penelitian ini, dan penelitian ini adalah cross sectional bukan longitudinal study seperti di negara-negara barat tersebut.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan :

- 45 wanita menopause terdiri dari 15 subyek ( 33,3% ) dengan *estradiol* normal.
- Terjadi perubahan profil lipid : kolesterol total ↑, HDL dan trigliserid dalam batas normal.
- *Estradiol* pada wanita menopause ini tedapat hubungan negatif sedang dan bermakna dengan kolesterol total, LDL, dengan HDL tedapat hubungan negatif lemah, sedangkan *estradiol* dengan trigliserid dan rasio aterogenik tidak tedapat hubungan yang bermakna.
- *Estradiol* yang turun belum merupakan risiko terhadap dislipidemia yaitu kolesterol, LDL, dan HDL. Sedangkan *estradiol* yang turun merupakan risiko terhadap trigliserid yang meninggi 1,5 kali daripada *estradiol* normal, sedangkan rasio aterogenik walaupun mempunyai nilai yang lebih, bukan suatu risiko karena tidak ada perbedaan antara *estradiol* yang rendah atau *estradiol* yang normal.

#### 5.2. Saran :

- Pada wanita menopause diharapkan untuk memeriksa profil lipid dan estrogen agar lebih awal mengetahui adanya faktor risiko dislipidemia pada usia  $\pm$  40 tahun ( untuk premenopause 5 tahun sekali ) kecuali bila pada umur

premenopause tersebut sudah terdapat kelainan dislipidemia bisa kontrol dalam waktu lebih pendek.

- Penelitian ini diharapkan bisa dilanjutkan oleh peneliti-peneliti lain dengan penelitian longitudinal study, yaitu dengan memperhatikan faktor-faktor penyebab dislipidemia dapat diketahui hubungan kausatif antara faktor-faktor tersebut dengan dislipidemia.

## RINGKASAN

### Pendahuluan :

Salah satu masalah pada menopause adalah meningkatnya angka kejadian Penyakit Kardio Vaskuler (PKV). Di Amerika Serikat kematian akibat PJK adalah 10 kali lipat dibandingkan kematian oleh karena kanker payudara.

### Tujuan penelitian :

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan antara estrogen dengan profil lipid (kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, rasio aterogenik) dan mengetahui adanya risiko dislipidemia pada menopause.

### Tinjauan pustaka :

Akibat menopause tersebut yang disebabkan oleh kurangnya hormon estrogen akan menyebabkan perubahan profil lipid / dislipidemia. Organ yang terpenting adalah ovarium sebagai penghasil estrogen, dimana estrogen yang dihasilkannya adalah estradiol, estron, estriol. *Estradiol* adalah estrogen yang paling poten dan jumlahnya banyak berada di darah.

Menopause adalah berhentinya haid secara permanen. Hilangnya estrogen karena menopause ini akan terjadi gangguan metabolisme lipid yaitu terjadi keadaan yang disebut dislipidemia, yaitu kenaikan (kolesterol, LDL, trigliserid dan atau penurunan HDL), dan kenaikan profil lipid bisa sendiri atau kombinasi.

Dislipidemia merupakan faktor risiko terpenting terjadinya PKV. Bila kita mencoba untuk menghubungkan antara estrogen dengan profil lipid kita harus mengingat bahwa

estrogen merupakan hormon steroid sebagai derivat kolesterol, sehingga akan mempunyai dampak terjadinya dislipidemia bila wanita tersebut telah menopause. Hal ini disebabkan oleh karena kolesterol tersebut sudah tidak dipakai untuk membuat estrogen. Di samping itu estrogen mempunyai efek terhadap pembuluh darah yaitu dapat mencegah terjadinya aterosklerosis. Hormon estrogen tersebut mempunyai efek langsung terhadap pembuluh darah, sedangkan sel endotelial pembuluh darah tersebut memproduksi senyawa tertentu seperti zat anti agregasi, prostasiklin sebagai vasodilator, endotelin, sebagai zat relaksasi otot pembuluh darah.

Estrogen juga mempunyai efek langsung pada pembuluh darah dengan meningkatkan nitric oxyd dan vasodilatasi serta efek jangka panjang dengan meningkatkan pertumbuhan sel endotel. Dengan demikian estrogen tersebut sebagai faktor pelindung terhadap pembuluh darah.

#### Metodologi Penelitian :

Penelitian ini dilakukan di Instalasi PK dalam waktu 3 bulan, dengan pendekatan cross sectional / belah lintang.

Sampel / bahan yang dipakai adalah serum puasa 12 jam untuk diperiksa lipid (kolesterol, trigliserid, LDL, HDL) dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### Bahan dan Metode :

Dilakukan pemeriksaan profil lipid (kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, rasio aterogenik) dengan metode yang digunakan : CHOD - PAP, GPO - PAP. Sedangkan untuk LDL dipakai rumus = Kolesterol total - HDL -  $\frac{1}{5}$  trigliserid. Raso aterogenik =

Kolesterol total : HDL. Kemudian diperiksa hormon *estradiol* dengan metode DPC Coat - A Count Estradiol dengan memakai RIA.

Penderita yang dipakai sebagai subyek penelitian adalah tidak mempunyai riwayat diabetes melitus, riwayat penyakit jantung, tidak obesitas, tidak merokok, gula darah normal. Kemudian hasil tersebut ditampilkan dalam bentuk rerata dan standart deviasi.

Pengolahan data dan analisis data menggunakan komputer program SPSS, uji statistik memakai deskriptif analitik dengan menggunakan uji korelasi Pearson.

Hasil Penelitian dan Pembahasan :

Parameter	Rerata	SB	Minimum	Maksimum
Umur saat menopause (th)	50,02	1,67	47	58
Lama menopause (th)	5,87	4,49	1	16
Estradiol (pg/ml)	9,77	8,57	3,7	42
Kolesterol (mg/dl)	247,09	45,81	170,00	352,00
Trigliserid (mg/dl)	156,78	55,22	73,00	323,00
HDL (mg/dl)	45,43	9,32	32,00	68,00
LDL (mg/dl)	170,30	38,52	102,00	242,00
RASIO (kolesterol/HDL)	5,58	1,15	3,28	8,25

Profil Lipid	Kadar Estradiol		R P (95/CI)
	< 12 pg / ml	≥ 12 pg / ml	
1. Kolesterol total			
• ≥ 200 mg	n = 25 (83,3%)	n = 10 (66,7%)	
• < 200 mg	n = 5 (16,7%)	n = 5 (33,3%)	1,4 (0,7 s/d 2,7)
2. Triglisericid			
• ≥ 200	n = 9 (30,0%)	n = 1 (6,7%)	
• < 200	n = 21 (70,0%)	n = 14 (93,3%)	1,5 (1,1 s/d 2,1)
3. LDL			
• ≥ 130	n = 27 (90,0%)	n = 10 (66,7%)	
• < 130	n = 3 (10,0%)	n = 5 (33,3%)	2,0 (0,8 s/d 4,9)
4. HDL			
• ≥ 35	n = 28 (93,3%)	n = 11 (73,3%)	
• < 35	n = (6,7%)	n = 4 (21,7%)	0,5 (0,2 s/d 1,5)

Kesimpulan :

- Terdapat hubungan bermakna sedang antara *estradiol* dengan profil lipid dan hubungan lemah dengan HDL ( $r = -0,452$   $p < 0,05$ ;  $r = -0,453$   $p < 0,05$ ;  $r = -0,309$   $p < 0,05$ ).
- Tidak terdapat hubungan antara *estradiol* dengan triglisericid dan rasio aterogenik.
- Estradiol yang menurun bukan sebagai risiko terhadap dislipidemia (kolesterol, LDL, dan HDL).

- Terdapat hubungan bermakna sedang antara *estradiol* dengan profil lipid dan hubungan lemah dengan HDL ( $r = -0,452$   $p < 0,05$ ;  $r = -0,453$   $p < 0,05$ ;  $r = -0,309$   $p < 0,05$ ).
- Tidak terdapat hubungan antara *estradiol* dengan trigliserid dan rasio aterogenik.
- Estradiol yang menurun bukan sebagai risiko terhadap dislipidemia (kolesterol, LDL, dan HDL).
- *Estradiol* yang turun sebagai risiko terhadap trigliserid yang meningkat 1,5 kali daripada *estradiol* yang normal.
- Rasio aterogenik tidak ada perbedaan antara *estradiol* yang rendah / normal.

Saran :

- Pada wanita menopause diharapkan untuk memeriksa profil lipid dan estrogen agar lebih awal mengetahui adanya faktor risiko dislipidemia.
- Penelitian ini diharapkan bisa dilanjutkan oleh peneliti-peneliti lain dengan penelitian longitudinal study.
- Dengan memperhatikan faktor-faktor penyebab dislipidemia dapat diketahui hubungan kausatif antara faktor-faktor tersebut dengan dislipidemia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Baziad A, Lazuardi S, Syarif DS. Seputar Masalah Menopause. Dalam : Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia, Proseding, Jakarta, 1995.
2. Praptoharjo U. Persiapan Menghadapi Menopause. Dalam : Naskah lengkap Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia Pada Pertemuan Ilmiah Tahunan XI Semarang 1999 : 241 – 50.
3. Herminingsih S, Kaligis RWM. Pengaruh Pemberian Terapi Hormon Pengganti Estrogen Dosis Rendah Terhadap Indeks Stiffness Arteri Karotis Pada Wanita Pasca-Menopause, Dextra Media, no. 2 vol. 14, April - Juni 2001 ; 86 - 93.
4. Kalim H, Willem R, Kaligis M, The Risk Factors Profile of Coronary Heart Disease in Dyslipidemic Patients : Result from a survey in 13 cities in Indonesia. Hospital/National Cardiac Center, Jakarta Indonesia vol 10, no. 1, Med. J. Indonesia, Januari - Maret 2001 : 47 - 42.
5. O' Riordan J.L.H, malan P.G, Gould RP. Essentials of Endocrinology. Blaciwell Scientific Publications. Osney Mead, Oxford 1<sup>st</sup> ed 1982 : 98 - 109.
6. Bush TL, Connor EB, Cowan LD. Cardiovascular Mortality and Noncontraceptive Use of Estrogen in Women : Result From The Lipid Research Clinics Program Follow – up Study. Circulation 1987 : 1102 -- 09.
7. Jacob TZ, Surjana H, Endokrinologi Gynecologi, Penerbit Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia (KSERI) 1<sup>st</sup> ed. 1993 : 85 - 9.
8. Marshall. W. J. Clinical chemistry, 5<sup>th</sup> Afes, Singapore, Dec, 3, 1989 : 155-9.

9. Greenspan FS, Baxter JD. Menopause Dalam : Endokrinologi Dasar dan Klinik. Ed 4. EGC Jakarta : 2000 ; 598 – 601.
10. Voet D, Voet J. Bio Chemistry. 2<sup>nd</sup>. John Willey & sons, Toronto, 1995 : 700 - 3.
11. Stevenson JC, Crook D, Goldstein IF. Effect of Age and Menopause On Lipid Metabolism In Healthy Women Atherosclerosis. Jurnal Lancet 1993 : 98 ; 83 – 90.
12. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ. Menopause and The risk of Coronary Heart Disease In Women. N Engl J Med, 1987 ; 316 (18) : 1105 – 9.
13. Gordon T , Kannel WB. The Framingham Study : Menopause and Coronary Heart Disease. Ann Intern Med : 1991 : 89 ( 2 ) ; 161 – 157.
14. Sullivan JM, Swaag RV, Lemp GF. Postmenopausal Estrogen Use and Coronary Atherosclerosis. Annal of Int Med 1988 : 103 ; 358 – 63.
15. Speroff L., Glass RH, Kase NG. Menopause and Postmenopause Hormon Therapy. In : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5<sup>th</sup> ed. William and Wilkins: London, 1994 ; 583 – 96.
16. Scherman SK. Estrogen, Farmakologi & Therapi UI. EGC : Jakarta, 1999 ; 439 – 45.
17. Calbreath DF. Clinical Chemistry A : Fundamental. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992 : 321.
18. Montgomery R, Dreyr RI, Conway TW, Spector AA. Biokimia Suatu Pendekatan Berorientasi Kasus. Terjemahan : Ismadi M. Ed 4, Gajah Mada University, Press, Yogyakarta, 1993 : 687 – 707.

19. Pritchard. JA, Donald PC, Gant HF. Ovarium dan Ovulas. Dalam Obstetri Williams. edisi 17. Penerbit Erlangga : Surabaya. , 1984 , 42 – 53.
20. Grunn JG; Kazer RR. Hormonal Regulation of the Menstrual cycle . 3<sup>rd</sup> Plenum Medical Book Company. New York and London 1989 : 186 - 9.
21. Granner DK; Hormone of The Adrenal Cortex, in Harper's Biochemistry. Prentice - Han International Inc. 22<sup>th</sup> ed. Connetycus, 1994 ; 499 - 510.
22. Widmann FK. Tinjauan Klinis Atas hasil Pemeriksaan Laboratorium. Ed 9 EGC, 1995 ; 261 – 6, Edisi Terjemahan.
23. Sodeman WA. Sodeman Patofisiologi. 2<sup>nd</sup> ed. EGC : Jakarta; 1995 ; 747-48.
24. Slamet S. Hiperlipidemia. Dalam Buku Ilmu Penyakit Dalam. Penerbit FK UI Jakarta 1996 ; 526 – 31.
25. Stein EA, Myers G.L. Lipids apolipoproteins. In : Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 4<sup>th</sup> ed. WB. Saunders Co, Texas : 1996 ; 375 - 401.
26. Hyperlipidemia "Pathophysiologi of the Atherosclerotic Proses"  
[http : // www courses, ahc, umw; edu / pharmacy / 5822 / hipolipid.html](http://www.courses,ahc,umw;edu/pharmacy/5822/hipolipid.html)
27. Slamet Suyono; Konsensus Pengelolaan Dislipidemia Pada Diabetes Mellitus di Indonesia , dalam naskah lengkap Kongres Nasional III Persatuan Diabetes Mellitus Indonesia Surabaya, Penerbit Persatuan Diabetes Mellitus Indonesia 14 - 16; Oktober; 1995 : 109 - 114.
28. Djanggan S. Peran Endotel pada Patogenesis Penyakit Kardiovaskuler. Medika no 7.XXVI. Juli - September 2000; 432 - 44.

29. Thompson. GG. A handbook of Hyperlipidaemia, current science 2 ed, Rebecca Spencer, Dallas, Texas, 1994 : 87 - 96.
30. Mendelsohn, Karas. The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med, 1999 : 340 (23) ; 1801 - 11.
31. Deslypere J.P. Coronary Risk Factor in Post Menopause Women. Proseding Simposium Dyslipidemia - multi Risk Factors Management PAPDi Cabang Yogyakarta / RSUP Dr. Sarjito, 1997 ; 20 - 1.
32. Speroff L. Mechanism for estrogen's protection against cardiovascular disease. Dalam : Popkin DR, Peddle LJ, eds. Women's health today. New York : The Parthenon Publishing Group Inc, 1994 ; 277 - 85.
33. Larosa J.C. Women, Lipoprotein and cardiovasculair disease risk. Menopause Digest, vol 3; 1991 : 15 - 16.
34. Andi W, Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler Perspektif Baru. Forum Diagnostikum Prodia. Diagnostic Educational Service 2, 1998; hal 92 - 93
35. DPC Coat – A Count Estradiol Diagnostic Proseductur Cooperation, Los Angeles 2000 : 1 – 5.
36. Roche Diagnostic. Cholesterol CHOD - PAP. Roche Diagnostics Corporation. USA, 2000 ; 1 - 4.
37. Roche Diagnostics. Trigliserides GPO – PAP. Roche Diagnostics GMBH, Germany 1999 ; 1 – 4.
38. Roche Diagnostics. HDL - C. Cholesterol (Manual) CHOD - PAP. Roche Diagnostics GMBH Germany. 1999 : 1 – 2.

39. Sastroasmoro S. Ismail S. Dasar - Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Bina Putra Aksara. Jakarta, 1995.