

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Kolesterol

2.1.1 Definisi Kolesterol

- a. Kolesterol adalah senyawa alisiklik dengan struktur dasar terdiri dari inti perhydrocyclopentanophenanthrene yang tersusun atas 4 cincin karbon (Lieberman & Marks, 2009).
- b. Kolesterol merupakan senyawa prekursor semua steroid lain di dalam tubuh, misalnya kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D, serta peran strukturalnya pada membran sel dan di lapisan luar lipoprotein. Sebagian besar kolesterol dalam tubuh berasal dari biosintesis (sekitar 700mg/hari), sisanya berasal dari bahan makanan hewani misalnya kuning telur, daging, hati, dan otak. Kolesterol yang disintesis dari tubuh manusia terutama oleh hepar dan usus yang menyumbang sekitar 10% dari seluruh jumlah yang disintesis. Kolesterol mampu disintesis pada hampir seluruh jaringan yang mengandung sel berinti, prosesnya berlangsung di retikulum endoplasma (Mayes, & Botham, 2009).
- c. Kolesterol adalah lipida struktural (pembentuk struktur sel) yang berfungsi sebagai komponen yang dibutuhkan dalam kebanyakan sel tubuh. Kolesterol merupakan bahan yang mempunyai lilin, sekitar 8% dari kolesterol diproduksi oleh hati dan selebihnya diperoleh dari

makanan yang kandungan kolesterol seperti daging, telur dan produk berbahan dasar susu. Kolesterol sangat berguna dalam membantu pembentukan hormon, vitamin D, lapisan pelindung sel syaraf, membangun sel pelarut vitamin (A,D,E,K) dan mengembangkan jaringan otak pada anak-anak (Silalahi, 2006).

Dari pengertian diatas dapat disimpulkan bahwa kolesterol merupakan senyawa prekursor semua steroid lain di dalam tubuh, dimana kolesterol berfungsi membantu pembentukan hormon, vitamin D, lapisan pelindung sel syaraf, membangun sel pelarut vitamin (A,D,E,K) dan mengembangkan jaringan otak pada anak-anak

2.1.2. Macam-Macam Kolesterol

a. HDL (high density lipoprotein)

HDL adalah salah satu lipoprotein yang merupakan bagian dari 6 hasil sentrifusi (Fernandez & Wecc, 2008). Kolesterol HDL disintesis dan disekresikan terutama oleh hati dan sebagian kecil diepitel usus selama absorpsi lemak dari usus. Kolesterol HDL mengandung konsentrasi protein yang tinggi kira-kira 50% protein dengan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid lebih kecil (Guyton & Hall, 2005).

High Density Lipoprotein (HDL) adalah lipoprotein berdensitas tinggi, terutama mengandung protein. HDL diproduksi di hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada di dalam darah dan menyerahkannya ke lipoprotein lain untuk diangkut

kembali atau dikeluarkan dari tubuh (Muray, 2009). Guna menilai tinggi rendahnya HDL, digunakan angka standar dari NCEP ATP III yaitu kadar HDL rendah, < 40 mg/dl dan kadar HDL tinggi, ≥ 60 mg/dl. HDL kolesterol adalah lipoprotein yang mengandung banyak protein dan sedikit lemak. HDL bertindak seperti vacuum cleaner yang menghisap sebanyak mungkin kolesterol berlebih. HDL memungut kolesterol ekstra dari sel-sel dan jaringan-jaringan untuk kemudian dibawa ke hati, dan menggunakannya untuk membuat cairan empedu atau mendaur ulangnya.

Kolesterol HDL berfungsi sebagai tempat penyimpanan apo C dan E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL. Konsentrasi kolesterol HDL berbanding lurus dengan aktivasi lipoprotein lipase dan terbalik terhadap konsentrasi trigliserol plasma. HDL adalah partikel lipoprotein yang terkecil, memiliki densitas yang paling tinggi karena lebih banyak mengandung protein dibandingkan kolesterol. Kandungan apolipoprotein terbanyaknya adalah Apo A-I dan Apo A-II. Hati mensintesis lipoprotein sebagai kompleks dari apolipoprotein dan fosfolipid, yang membentuk partikel kolesterol bebas, kompleks ini mampu mengambil kolesterol yang dibawa secara internal dari sel melalui interaksi dengan ATP-binding cassette transporter AI (ABCA1). Suatu enzim plasma yang disebut Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) mengkonversi kolesterol bebas menjadi kolesterol ester (bentuk yang lebih hidrofobik dari kolesterol), yang

kemudian tersekuestrasi kedalam inti dari partikel lipoprotein, akhirnya menyebabkan HDL yang baru disintesis berbentuk bulat. Partikel HDL bertambah besar karena mereka beredar melalui aliran darah dan memasukkan lebih banyak kolesterol dan molekul fosfolipid dari sel dan lipoprotein lainnya, misalnya dengan interaksi dengan transporter ABCG1 dan Phospholipid Transport Protein (PLTP) (Murray, 2009).

HDL mengangkut kolesterol sebagian besar ke hati atau organ steroidogenik seperti adrenal, ovarium, dan testis oleh kedua jalur langsung dan tidak langsung. HDL akan dibersihkan oleh reseptor HDL seperti Scavenger Reseptor BI (SR-BI), yang memediasi penyerapan selektif kolesterol dari HDL. Pada manusia, mungkin jalur yang paling relevan adalah yang tidak langsung, yang dimediasi oleh kolesterol ester transfer protein (CETP). Protein ini merubah trigliserida dari VLDL terhadap ester kolesterol HDL. Sebagai hasilnya, VLDL diproses untuk LDL, yang dibuang dari sirkulasi oleh reseptor LDL jalur. Trigliserida tidak stabil dalam HDL, tetapi terdegradasi oleh hepatic lipase sehingga, akhirnya, partikel HDL kecil yang tersisa, yang akan memulai kembali penyerapan kolesterol dari sel. Kolesterol yang ditranspor ke hati akan dieksresikan ke empedu usus baik secara langsung maupun tidak langsung setelah konversi menjadi asam empedu. Pengiriman kolesterol HDL ke adrenal,

ovarium, dan testis penting untuk sintesis hormon steroid (Murray, 2009).

Beberapa langkah dalam metabolisme HDL dapat berpartisipasi dalam transportasi kolesterol dari lemak-sarat makrofag arteri aterosklerotik, yang disebut sel busa, ke hati untuk sekresi ke dalam empedu. Jalur ini telah disebut transportasi kolesterol terbalik dan dianggap sebagai fungsi pelindung klasik HDL terhadap aterosklerosis. Namun, HDL membawa banyak lemak dan protein, beberapa di antaranya memiliki konsentrasi yang sangat rendah, tetapi secara biologis sangat aktif. Misalnya, HDL dan protein dan konstituen lipid membantu untuk menghambat oksidasi, peradangan, aktivasi endothelium, koagulasi, dan agregasi platelet. Semua sifat ini dapat berkontribusi pada kemampuan HDL untuk melindungi dari aterosklerosis, dan belum diketahui mana yang paling penting (Daniil dkk., 2011).

Metabolisme HDL yaitu dengan dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E: dan disebut HDL nascent. HDL nascent berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag. HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol (kolesterol

bebas) dibagian dalam dari makrofag harus dibawa kepermukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1 atau disingkat ABC-1 (Adam, 2009).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim LCAT. Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh reseptor SR-B1. Jalur kedua dari VLDL dan LDL dengan bantuan CETP. Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyiap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan LDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2009)

b. LDL (low density lipoprotein)

LDL merupakan senyawa lipoprotein berat jenis rendah, LDL mempunyai density yaitu 1.019-1063 g/ml. LDL mempunyai diameter antara 20-25 mikron (Murray, dkk, 2009). Lipoprotein ini disusun oleh berupa 1500 molekul kolesterol yang dibungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol tidak teresterifikasi. Bagian hidrofilik molekul terletak disebelah luar, sehingga menentukan LDL larut dalam darah atau cairan ekstraseluler. Protein berukuran besar disebut apolipoprotein B-100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yaang mempunyai peranan

penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol. Protein utama pembentuk LDL adalah Apo B (Apolipoprotein-B). Kandungan lemak jenuh tinggi membuat LDL mengambang di dalam darah. LDL dapat menyebabkan penempelan kolesterol di dinding pembuluh darah. Trigliserida dan kolesterol disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL dengan apolipoprotein B-100. Dalam sirkulasi, trigliserida di VLDL mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) berubah menjadi IDL yang mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Dalam sirkulasi trigliserida yang banyak di VLDL bertukar dengan kolesterol ester dari LDL yang kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserida di dalam LDL yang kecil tetapi padat yang dikenal dengan small LDL (Adam, 2009).

LDL berfungsi mengirimkan kolesterol ke jaringan ekstra hepatis, seperti sel korteks adrenal, ginjal, otot dan limfosit. Sel tersebut mempunyai reseptor LDL di permukaannya. LDL melepaskan kolesterol di dalam sel untuk pembentukan hormon steroid dan sintesis dinding sel. Sel fagosit dari sistem retikuloendotel menangkap dan memecah LDL. Bila sel-sel mati maka kolesterol terlepas dan diikat oleh HDL. Enzim *Lecithin Cholesterol Acyl transferase* (LCAT) menyebabkan kolesterol berikatan dengan asam lemak, dikembalikan ke VLDL dan LDL. Sebagian diangkut ke hati dan disekresikan ke empedu (Suryaadmaja, 2006). Sedangkan menurut Murray, 2009, LDL berfungsi membawa kolesterol dan fosfolipid ke berbagai jaringan untuk sintesa

membran sel. LDL ini diperlukan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh jaringan tubuh. LDL berinteraksi dengan reseptor pada membran sel membentuk kompleks LDL reseptor. Komplek LDL reseptor masuk dalam sel melalui proses yang khas yaitu pengangkutan aktif atau dengan endositosis. Kolesterol berasal dari LDL akan dimanfaatkan oleh jaringan. Bisa dipakai untuk membuat atau menyusun membran mensintesis hormon sterois dan apabila berlebihan akan menyebabkan penyakit aterosklerosis.

c. VLDL

VLDL sebenarnya VLDL, IDL, dan LDL mirip satu sama lain. VLDL mentranspor triasilgliserol, kolesterol dan fosfolipid ke jaringan lain. Seperti kilomikron, mereka dikonversi menjadi IDL dan LDL oleh lipoprotein lipase. Proses ini juga distimulasi oleh HDL. Sel yang memerlukan kolesterol mengikat LDL melalui interaksi antara reseptor LDL dengan ApoB-100, kemudian mengambil partikel secara keseluruhan melalui endositosis yang dimediasi oleh reseptor (Koolman dan Roehm, 2005).

VLDL adalah lipoprotein yang kaya trigliserid, meliputi 10-15% dari total serum kolesterol. Apolipoprotein utamanya adalah apo B-100, apo Cs (C-I, C-II, dan C-III) dan apo E. VLDL diproduksi di hati dan merupakan precursor dari LDL. Beberapa bentuk dari VLDL, terutama VLDL remnant, mendukung terjadinya aterosklerosis,

seperti LDL. VLDL remnant terdiri dari VLDL yang terdegradasi dan kaya ester kolesterol. Sebenarnya IDL termasuk dalam lipoprotein remnant, walaupun dalam prakti sklinis ia termasuk dalam fraksi LDL (Grundy. et al., 2002).

2.1.3. Transpor Kolesterol

Kolesterol yang dihasilkan hepar didistribusikan ke seluruh tubuh dengan bantuan lipoprotein terutama VLDL (*very low density lipoprotein*), IDL (*intermediate density lipoprotein*), dan LDL (*low density lipoprotein*), yang mengangkut kolesterol ester ke jaringan yang membutuhkan kolesterol untuk sintesis membran sel, hormon steroid, dan vitamin D. Sedangkan lipoprotein HDL (*high density lipoprotein*) berfungsi mengangkut kolesterol kembali ke hepar untuk proses metabolisme (Lieberman & Marks, 2009).

Transportasi kolesterol terdiri dari 3 jalur utama yaitu, jalur eksogen, jalur endogen, dan *reverse cholesterol transport*. Pada siklus eksogen, triasilgliserol dan kolesterol yang berasal dari makanan yang mengandung lemak diserap di usus halus dan dibawa dalam bentuk kilomikron, selanjutnya masuk ke sirkulasi limfe, dari ductus toracicus ke sirkulasi darah dan dihidrolisis oleh LPL (lipoprotein lipase) menjadi FFA (*free fatty acid*) yang kemudian diserap oleh jaringan. Lipoprotein lipase suatu enzim yang dominan terdapat di jaringan adiposa dan musculoskeletal (Mayes & Botham, 2009).

Kilomikron menjadi chylomicron remnant (kilomikron sisa) karena kehilangan sebagian triasilgliserolnya. Chylomicron remnant dapat disintesis menjadi kilomikron ester yang disimpan di hepar, menjadi kilomikron bebas yang akan digunakan oleh hepar untuk membentuk membran sel, hormon, mielin, dan sebagainya. Kilomikron bebas juga menjadi asam empedu yang akan dieksresikan ke feses, dan menjadi lipoprotein endogen yang dikeluarkan menuju plasma (Mayes & Botham, 2009).

Pada jalur endogen, di dalam hepar terjadi sintesis VLDL dari triasilgliserol dan kolesterol. Saat di hepar VLDL dapat diubah menjadi IDL dan LDL oleh LPL. Setelah dari hepar, VLDL menuju jaringan adiposa, yang kemudian dihidrolisis oleh LPL adiposa menjadi IDL. Di dalam sirkulasi darah VLDL dihidrolisis oleh LPL endotel pembuluh darah menjadi IDL, kemudian dipecah lagi menjadi LDL. Hepar dan jaringan steroidogenik yang mempunyai reseptor LDL dioksidasi dan ditangkap oleh makrofag menjadi sel busa (foam cell) (Lieberman & Marks, 2009).

Terakhir, jalur *reverse cholesterol transport* adalah membawa kolesterol untuk dikembalikan ke hepar dengan bantuan HDL yang merupakan hasil esterifikasi pre- β -HDL oleh LCAT (*lecithin cholesterol acyl transferase*). Sistem reseptor scavenger kelas B tipe 1 /SR-B1 (*scavenger receptor B class type 1*) atau melalui bantuan CETP (*cholesterol ester transfer protein*) menukar kolesterol ester HDL dengan triasilgliserol

pada VLDL dan LDL untuk kembali ke hepar melalui reseptor LDL (Lieberman & Marks, 2009).

2.3.4 Sintesis Kolesterol

Kolesterol disintesis dari asetil-KoA dengan 4 enzim kunci yang meregulasi proses sintesis tersebut. Biosintesis kolesterol dibagi menjadi 5 tahap, yaitu sebagai berikut:

- a. mevalonat yang merupakan senyawa enam-karbon, disintesis dari asetil-KoA.

Dua reaksi pertama dalam sintesis kolesterol menyebabkan produksi mevalonat dari tiga asetat. Pada reaksi pertama 3-hidroksi-3-metilglutarin-KoA disintesis oleh kondensasi asetil KoA dan asetoasetil-KoA. Reaksi ini dikatalisis oleh sintase hidrosime-triglutarin-KoA. 3-hidroksi-3-metilglutarin-KoA dapat dibelah dalam mitokondria untuk menghasilkan asetil KoA dan asetat untuk produksi energi, kemudian direduksi dalam sitosol untuk menghasilkan mevalonat. Langkah reduksi ini dikatalisis oleh reduktase hidrosimetilglutaril-KoA yang merupakan langkah pelaksanaan sintesis kolesterol

- b. Unit isoprenoid

Pada seri reaksi selanjutnya, mevalonat digunakan untuk sintesis dua kunci prekursor isoprenoid dari kolesterol. Kedua reaksi pertama adalah fosforilasi yang memerlukan ATP, reaksi yang pertama dikatalisis oleh

mevalonat kinase untuk menghasilkan 5-fos-fomevalonat dan reaksi oleh fosfomevalonat kinase untuk menghasilkan 5 pirofosfomevalonat dekaroksilase untuk melengkapi derivat isoprenoid 3 isoprenil pirofosfat. Dalam reaksi kompleks ini gugusan hidroksil dari pirofosfomevalonat mula-mula difosforilasi (ATP sebagai donor fosfat) untuk menghasilkan perantara 3 fosfo 5 pirofosfomevalonat, yang kemudian mengalami dekarboksilasi dan defosforilasi untuk menghasilkan 3 isopentenin pirofosfat. Unit isoprenoid dibentuk dari mevalonat dengan menghilangkan CO₂.

c. Sintesis Skualen

Enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk skualen. Reaksi ini melibatkan unit lima karbon dari dua perantara isoprenoid untuk menghasilkan skualen. Dalam dua reaksi yang dikatalisis oleh dimetilalil transferase ke isopentenilpirofosfat (C₁₀) yang kemudian ditransfer ke isopentil pirofosfat untuk mensintesis farnesil pirofosfat, suatu perantara C₁₅. Dua farnesil pirofosfat kemudian berkondensasi, dalam suatu mekanisme dua langkah, menghasilkan skualen (C₃₀). Hasil dari reaksi pertama dikatalisis oleh sintase preskualen, yang merupakan preskualen yang kemudian direduksi dan disusun kembali oleh sintase skualen (NADPH) sebagai koenzim untuk menghasilkan molekul skualen simetris.

- d. Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol.

Pada dua reaksi selanjutnya, skualen diubah menjadi suatu konfigurasi steroidal tetrasiklik. Enzim pertama, skualen monooksigenase dalam suatu reaksi memerlukan NADPH dan oksigen molekular menghasilkan lanosterol yaitu sterol pertama yang dibentuk. Siklisasi ini dikatalisis oleh siklase skualen epoksida merupakan reaksi yang paling tidak biasa, karena disamping menimbulkan gerakan elektron yang tertata juga melibatkan migrasi dua gugusan metil. Seri reaksi yang mensintesis kolesterol dari lanosterol mengkatalisis penjenuhan ikatan ganda pada rantai samping, pengangkatan tiga gugusan metil (dua dari C4 dan satu dari C 14), dan pergeseran ikatan ganda dari C-8,9 ke C-5,6. Konversi tidak harus berlangsung melalui suatu set reaksi yang tertur contohnya penjenuhan ikatan ganda pada rantai samping dapat terjadi pada setiap stadium sintesis. Namun, prekursor langsung langsung utama dari kolesterol adalah 7 dehidrokolesterol dan desmosterol. Sintesis kolesterol dari 7 dehidrokolesterol memerlukan reduksi ikatan ganda C-7,8 dan dari desmosterol, reduksi ikatan ganda C24,25. (Mayes,& Botham, 2009).

2.3.5 Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol

Kadar kolesterol total dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai sebab, diantaranya:

a. Usia

Semakin tua seseorang maka terjadi penurunan berbagai fungsi organ tubuh sehingga keseimbangan kadar trigliserida darah sulit tercapai akibatnya kadar trigliserida cenderung lebih mudah meningkat (Guyton, 2007).

b. Penyakit hati

Menimbulkan kelainan pada trigliserida darah karena hati merupakan tempat sintesis trigliserida sehingga penyakit hati dapat menurunkan kadar trigliserida. Vitamin niasin dosis tinggi, menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL (Ganong, 2008).

c. Gaya hidup

Kurangnya aktifitas olahraga, kurang minum air yang mengandung mineral, nikotin asap rokok, alkohol serta makan yang kurang teratur akan mengakibatkan meningkatnya kadar asam lemak bebas menjadi lebih tinggi. Akibat dari meningkatnya kadar asam lemak bebas juga akan meningkatkan kadar LDL (Murray dkk, 2009).

d. Kadar Hormon dalam darah

Hormon tiroid menginduksi peningkatan asam lemak bebas dalam darah, namun menurunkan kadar trigliserid darah. Hormon insulin menurunkan kadar trigliserid darah, karena insulin akan mencegah

26 hidrolisis trigliserid (Guyton, 2007). Hormon estrogen mampu menurunkan LDL dan meningkatkan HDL (Ganong, 2008).

e. Diet tinggi lemak

Lemak yang diserap makanan akan di sintesis oleh hati dan jaringan adiposa yang nantinya harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan dan di simpan. Lemak merupakan komponen yang terdapat dalam lipid terutama dalam bentuk triasilgliserol. Lipid memiliki sifat umum yang tidak larut dalam air, sehingga pengangkutan lipid dalam darah melalui lipoprotein yang merupakan kombinasi antara lipid dan protein. Lipoprotein memerantai siklus ini dengan mengangkut lipid dari usus sebagai kilomikron yang berasal dari penyerapan triasilgliserol dan dari hati sebagai VLDL (Very Low Density Lipoproteins). Terjadinya gangguan metabolisme lipoprotein akibat konsumsi lemak yang berlebihan akan mengakibatkan penumpukan VLDL. Di dalam hati VLDL dengan bantuan enzim lipoprotein lipase akan mengalami hidrolisis menjadi partikel yang lebih kecil yaitu IDL. IDL adalah zat perantara yang terjadi saat VLDL dikatabolisme menjadi LDL. Sebagian VLDL, IDL, LDL akan mengangkut kolesterol ester ke hati. Komponen lipoprotein yang paling banyak mengangkut kolesterol adalah LDL. Peningkatan kadar LDL pada manusia akan menyebabkan hiperkolesterolemia (Murray dkk , 2009).

f. Diet Tinggi Protein

Banyak dari asam amino yang akan diubah menjadi Asetil Ko-A kemudian menjadi asil Ko-A. Asil Ko-A akan berikatan dengan gliserol 3-fosfat akan membentuk fosfatidat. Fosfatidat dibantu fosfatidat fosfohidrolase menjadi 1,2 diasilgliserol. 1,2 diasilgliserol dibantu Diasil Gliserol Asil Transferase (DGAT) akan diubah menjadi trigliserid. Asetil Ko-A yang terbentuk juga berpengaruh terhadap sintesis kolesterol yang akan menghasilkan kolesterol pada proses terakhirnya (Murray dkk, 2009).

g. Diet Tinggi Karbohidrat

Glukosa dengan bantuan insulin akan memasuki sel adiposa dan sel hepar. Kekurangan glukosa dalam sel adiposa sangat mengurangi ketersediaan α -gliserofosfat. Apabila jumlah karbohidrat yang dikonsumsi berlebihan maka α -gliserofosfat akan berikatan dengan FFA (Free Fatty Acid) dan menghasilkan Trigliserid (Guyton, 2007).

2.3.6 Produksi Hormon Steroid Dari Kolesterol

Hormon steroid dihasilkan adrenal, ovarium, testis, plasesenta dan pada tingkat tertentu jaringan perifer. Steroid berdasarkan dari kolesterol yang dihasilkan melalui sintesis de nova atau diambil dari LDL melalui reseptor LDL. Terdapat sejumlah cadangan kolesterol dalam ester kolesterol sel-sel steroidogenik. Jika kelenjar penghasil steroid dirangsang, kolesterol ini dibebaskan melalui stimulasi dan erase kolesterol dan sejumlah kolesterol

tambahan dihasilkan melalui stimulasi sintesis kolesterol yang diinginkan merupakan mekanisme yang utama untuk meningkatkan steroidogenesis. Kelenjar-kelenjar ini mempunyai konsentrasi reseptor LDL yang tinggi yang akan lebih meningkat oleh rangsangan steroidogenik seperti hormon tropik. Hal ini sebagian disebabkan oleh habisnya kolesterol intraseluler. Penurunan ini juga mempermudah steroidogenesis. Produksi steroid setelah rangsangan seperti ini dapat sepuluh kali lebih banyak dari produksi basal.

Langkah ini membatasi kecepatan dalam produksi hormon steroid adalah pembelahan dari kolesterol untuk membentuk pregnenolon melalui kerja dari suatu enzim pemotong sisi kolesterol P450 sitokrom (P450_{scc}) yang terletak pada membrane mitokondria bagian dalam, Enzim ini menggunakan suatu flavoprotein, suatu protein sulfur besi, NADPH dan oksigen, Kolesterol dihidroksilasi pada C22 dan kemudian pada C17 dan produk ini dibelah untuk menghasilkan pregnenolon ditambah isokaproaldehyd. Aktivitas langkah ini diatur oleh rangsang tropik utama (ACTH, FSH, LH, CG) pada seluruh jaringan steroidogenik.

Kemudian pregnenolon bergerak ke luar dari mitokondria ke retikulum endoplasmik, yang akan mengalami serangkaian modifikasi. Gerakan prekursor seperti ini antara mitokondria dan retikulum endoplasmik dapat dipermudah oleh protein karier sterol atau gerakan pada permukaan membran.

Dalam zona fasikulata adrenokortikal dan zona retikularis, pregnolon secara berurutan diubah menjadi 17α -OH-Pregnenolone oleh sitokrom P450c17), 17β -OH progesteron oleh kompleks enzim 3β -hidroksisteroid dehidrogenase- $\Delta^{4,5}$ -isomerase, yang mengubah ikatan ganda 5,0 menjadi -4,5-), dan 11-deosikortisol (oleh sitokrom P450c21). Produksi 17α -OH-pregnenolon dari pregnenolon disebut sebagai lintasan Δ^5 karena ikatan ganda-5,6 dilestraikan. Kemudian 11-deoksikortisol mengalir kembali ke dalam mitokondria dimana kortisol, produk akhir yang aktif dibentuk melalui 11β -hidrosilasi melalui kerja sitokrom P-150c11. Enzim ini tidak ditemukan dalam gonad yang tidak menghasilkan kortisol dan aldosteron.

Glomerulosa adrenal menghasilkan progesteron dari pregnenolon melalui kerja dari 3β -hidroksisteroid dehidrogenase - $\Delta^{4,5}$ -isomerase. Hal ini disebut lintasan Δ^4 . Granulosa tidak memiliki sitokrom P450c17 dan secara unik mengandung suatu P450c 11AS (oksidase metil kortikosteron), progesteron dihidrosilasi pada C₂₁ oleh P450c21 pada C11 untuk menghasilkan kortikosteron yang diubah menjadi aldosteron melalui penambahan dari suatu gugusan aldehid pada posisi 18 melalui aktivasi dari P45011AS. Untuk produksi androgen dan estrogen, rantai samping pada posisi 17 dari 17β -OH pregnenolon atau 17α -OH-progesteron diangkat oleh aktivasi C17,20-liase (terkandung dalam sitokrom P450c17) untuk masing-masing menghasilkan dehidropiandrosteron (DHEA) dan androstenedion. Produksi DHEA merupakan lintasan utama dalam adrenal maupun gonad dan melebihi produksi dari estrogen dari androstenedion. Langkah

selanjutnya, yang menimbulkan produksi dari progesteron estradiol utama dan androgen testoteron terjadi didalam gonad tetapi hanya dalam jumlah yang kecil diadrenal.

Dalam ovarium, sel-sel granulosa tidak mempunyai sitokrom P450c11. P450c17 dan P450c21 dan karena itu sebagian besar menghasilkan progesteron. Progesteron ini kemudian diambil oleh sel-sel teka yang berdekatan, yang mengubahnya menjadi andrenosteronedion, yang kemudian kembali ke sel granulosa dimana ia diubah menjadi estron oleh kerja dari aromatase. Enzim ini juga mengubah testoteron menjadi estradiol. Konsentrasi dari aromatase dalam sel granulosa sedemikian rupa sehingga hampir semua testeron diubah menjadi estradiol dan dilepaskan sedikit testoteron. Estron dan estradiol dapat juga dihasilkan dari DHEA dan andronostenedion dalam jaringan perifer seperti jaringan adiposa karena adanya aromatase.

Jika sudah disintesis, steriol yang baru disintesis dilepaskan dengan cepat. Tidak seperti pada kelas hormon lain terdapat sedikit cadangan steroid oleh kelenjar dan pelepasan steroid yang meningkat selalu mencerminkan peningkatan sintesis.

2.2 Konsep Remaja

2.2.1 Definisi Remaja

- a. Menurut Notoatmojo (2007), masa remaja merupakan salah satu periode perkembangan manusia. Masa ini merupakan masa perubahan

atau peralihan dari masa kanak-kanak ke masa dewasa yang meliputi perubahan biologis, perubahan psikologis dan perubahan sosial. Disebagian masyarakat masa remaja pada umumnya dimulai pada usia 10-13 tahun dan berakhir pada usia 18-22 tahun.

- b. Remaja merupakan periode pertumbuhan antara masa kanak-kanak dengan dewasa dengan batasan usia 10-19 tahun (BKKBN, 2013).

2.2.2 Tahapan Remaja

Menurut Gunarsa (2008), dalam proses penyesuaian diri menuju kedewasaan memiliki 3 tahap perkembangan remaja meliputi:

- a. Remaja awal (*early Adolescent*)

Seseorang remaja pada tahap ini masih terheran-heran akan perubahan yang terjadi pada tubuhnya sendiri dan dorongan-dorongan yang menyertai perubahan-perubahan itu. Mereka mengembangkan pikiran-pikiran baru, cepat tertarik pada lawan jenis dan udah terangsang secara erotis. Kepekaan yang berlebihan ini ditambah dengan berkurangnya kendali terhadap ego menyebabkan para remaja awat sulit dimengerti.

- b. Remaja Pertengahan (*Middle Adolescent*)

Pada tahap ini remaja sangat membutuhkan kawan. Ia senang kau banyak teman yang mengakuinya. Ada kecenderungan narsistis yaitu mencintai diri sendiri, dengan menyukai teman-teman yang sama dengan dirinya, selain itu ia berada dalam kondisi kebingungan

Karena tidak tahu memilih yang man peduli atau idak peduli, ramai atau sendiri, optimisik aatu pesimistik, idealis atau materialis dan sebagainya.

c. Remaja Akhir (*Late Adolescent*)

Tahap ini merupakan konsolidasi menuju periode dewasa dan ditandai dengan pencapaian lima hal yaitu minat yang makin mantap terhadap fungsi intelektual, egonya mencari kesempatan untuk bersatu dengan orang-orang lain dalam pengalaman-pengalaman baru terbentuk identitas yang sudah tetap, egosetrisme diganti dengan keseimbangan antara kepentingan diri sendiri dengan orang lain dan tumbuh pembatas yang memisahkan diri pribadinya dan masyarakat umum.

Menurut Widyastuti (2009), berdasarkan sifat atau ciri perkembangannya, masa rentang waktu remaja terdapat beberapa tahap yaitu:

a. Masa Ramaja Awal (10-12 tahun)

Remaja tampak dan memang merasa lebih dekat dengan teman sebaya, tampak dan merasa ingin bebas, serta tampak lebih banyak memperhatikan keadaan tubuhnya dan mulai berpikir yang khayal.

b. Masa Remaja Tengah (13-15 tahun)

Remaja tampak dan ingin mencari identitas diri, ada ketertarikan pada lawan jenis dan timbul perasaan cinta yang mendalam

c. Masa Remaja Akhir (16-19 tahun)

Remaja menampilkan pengungkapan kebebasan diri dalam mencari teman sebaya lebih selektif, memilih citra (gambaran keadaan peranan) terhadap dirinya, dapat mewujudkan perasaan cinta dan memiliki kemampuan berfikir khayal atau abstrak.

2.2.3 Perubaan-Perubahan pada Remaja

a. Perkembangan Fisik

Pada masa remaja, terjadilah suatu pertumbuhan fisik yang cepat disertai banyak perubahan, termasuk didalamnya pertumbuhan organ-organ reproduksi sehingga tercapai kematangan yang ditunjukkan dengan kemampuan melaksanakan fungsi reproduksi.

Perubahan yang terjadi pada pertumbuhan tersebut diikuti munculnya tanda-tanda sebagai berikut:

1) Tanda-tanda seks Primer

Semua organ reproduksi wanita tumbuh selama masa pubertas. Namun tingkat kepecepatan antara organ satu dan lainnya berbeda. Berat uterus pada anak usia 11-12 tahun kira-kira 5,3 gram pada usia 11 atau 12 tahun kira-kira 43 gram. Sebagai tanda kematangan organ reproduksi pada perempuan adalah datangnya menstruasi. Hal ini merupakan permuaan dari serangkaian pengeluaran darah, lender dan jaringan sel yang hancur dari uterus secara berkala, yang

akan terjadi kira-kira 2 hari. Hal ini terus berlangsung terus sampai menjelang masa menopause (Widyastuti, 2009).

2) Tanda-tanda seks sekunder

Menurut Widyastuti (2009), tanda-tanda seks sekunder pada wanita antara lain sebagai berikut:

a) Rambut

Rambut kemaluan pada wanita ini tumbuh setelah pinggul dan payudara mulai berkembang. Bulu ketiak dan bulu pada kulit wajah tampak setelah haid. Semua rambut kecuali rambut wajah mula-mula lurus dan berwarna terang, kemudian menjadi lebih subur, lebih kasar, lebih gelap dan agak keriting.

b) Panggul

Panggul mulai berkemang, membesar dan mulai membulat. Hal ini sebagai akibat membesarnya tulang pinggul dan berkembangnya lemak dibawah kulit

c) Payudara

Seiring pinggul membesar, maka payudara juga membesar dan puting susu menonjol. Hal ini terjadi secara harmonis sesuai pula dengan berkembang dan makin besarnya kelanjar susu sehingga payudara menjadi lebih besar dan lebih bulat.

d) Kulit

Kulit seperti halnya laki-laki juga menjadi lebih kasar, lebih tebal, pori-pori membesar. Akan tetapi berbeda dengan laki-laki kulit pada wanita tetap lebih lembut

e) Kelenjar Lemak dan Kelenjar Keringat

Kelenjar lemak dan kelenjar keringat menjadi lebih aktif. Sumbatan kelenjar lemak dapat menyebabkan jerawat. Kelenjar keringat dan baunya menusuk sebelum dan selama haid

f) Otot

Menjelang akhir masa puber, otot semakin membesar dan kuat. Akibatnya akan membentuk bahu, lengan dan tungkai kaki.

g) Suara

Suara berubah menjadi merdu

b. Perkembangan Psikis

Menurut Widyastuti (2009), menjelaskan bahwa perubahan-perubahan yang berkaitan dengan kejiwaan pada remaja adalah sebagai berikut:

1) Perubahan emosi

Perubahan emosi tersebut berupa kondisi sensitif atau peka misalnya menangis, cemas, frustrasi dan sebaliknya bisa tertawa tanpa alasan yang jelas. Biasanya sering terjadi pada remaja putri, lebih-lebih sebelum menstruasi. Selain itu biasanya mudah

berinteraksi bahkan agresif terhadap gangguan atau rangsangan luar yang mempengaruhinya, itulah sebabnya mudah terjadi perkelahian. Suka memberi perhatian dan bertindak tanpa berpikir terlebih dahulu serta ada kecenderungan tidak patuh pada orang tua dan lebih senang pergi bersama temannya dari pada tinggal dirumah.

2) Perkembangan Intelegensi

Pada perkembangan ini menyebabkan remaja cenderung mengembangkan cara berpikir abstrak, suka memberikan kritik cenderung ingin mengetahui hal-hal baru sehingga muncul perilaku ingin mencoba-coba

3) Perkembangan kognitif

Menurut Pieget dalam Santrock (2005), seorang remaja termotivasi untuk memahami dunia Karena perilaku adaptasi secara biologis mereka. Dalam pandangan Pieget remaja aktif membangun dunia kognitif mereka, dimana informasi yang didapatkan tidak langsung diterima begitu saja ke dalam kognitif mereka. Remaja telah mampu membedakan antara ide-ide yang lebih penting dibanding ide lainnya lalu remaja mampu mengolah cara berpikir merka sehingga mampu memunculkan ide baru.

Pemikiran mereka semakin abstrak daripada anak-anak, logis (mulai menyusun rencana-rencana untuk memecahkan masalah-masalah), idealis (sering berpikir tentang apa yang

mungkin), lebih mampu menguji pemikiran diri sendiri, pemikiran orang lain dan apa yang orang lain pikirkan tentang diri mereka, serta cenderung menginterpretasikan dan memantau dunia sosial.

4) Perkembangan Emosi

Menurut Ali (2006), yang dapat mempengaruhi perkembangan emosi remaja adalah perubahan jasmani perubahan pola interaksi dengan orang tua perubahan pola interaksi dengan teman sebaya perubahan pandangan luar dan perubahan interaksi dengan sekolah.

2.3 Konsep Menstruasi

2.3.1 Definisi Menstruasi

- a. Menstruasi merupakan perdarahan secara periodik dan siklik dari uterus yang disertai pelepasan dinding endometrium (Winkjosastro, 2010)
- b. Menstruasi adalah situasi pelepasan endometrium dalam bentuk serpihan dan perdarahan akibat pengeluaran hormone estrogen dan progesteron yang turun dan berhenti sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah yang diikuti vasodilatasi (Manuaba, 2009).

2.3.2 Hormon – hormon saat Menstruasi

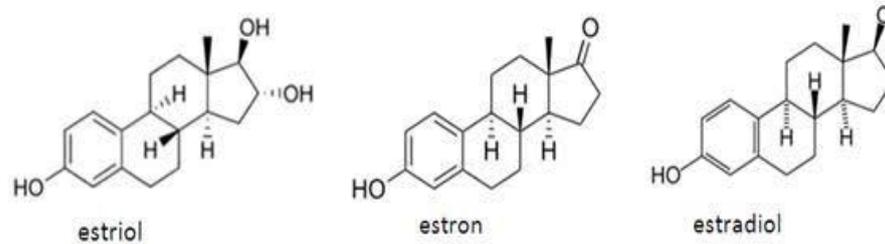
- a. Estrogen

Estrogen dihasilkan oleh ovarium. Ada banyak jenis dari estrogen tapi yang paling penting untuk reproduksi adalah estradiol.

Estrogen berguna untuk pembentukan ciri-ciri perkembangan seksual pada wanita yaitu pembentukan payudara, lekuk tubuh, rambut kemaluan. Estrogen juga berguna pada siklus menstruasi dengan membentuk ketebalan endometrium, menjaga kualitas dan kuantitas cairan cerviks dan vagina sehingga sesuai untuk penetrasi sperma.

Estrogen dikenal sebagai hormon wanita yang utama bersama dengan progesteron, karena mempunyai peranan penting dalam pembentukan tubuh wanita dan mempersiapkan fungsi wanita secara khusus seperti terjadinya kehamilan, juga pertumbuhan payudara dan panggul. Disisi lain, vagina, uterus dan organ wanita lainnya sangat tergantung keberadaan estrogen pada tubuh sampai usia dewasa. Pengaturan estrogen membuat terjadinya perubahan setiap bulannya dan mempersiapkan uterus untuk terjadinya kehamilan.

Estrogen merupakan hormon steroid dengan 10 atom C dan dibentuk terutama dari 17-ketosteroid androstendion. Estrogen alamiah yang terpenting adalah estradiol (E2), estron (E1), dan estriol (E3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Perbandingan khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut E2 : E1 : E3 = 10 : 5 : 1. Potensi estradiol 12 kali potensi estron dan 8 kali estriol sehingga estradiol dianggap sebagai estrogen utama (Speroff et al., 2005)



Gambar 2.1
Ikatan Estrogen
Sumber: www.people.vcu.edu

Keuntungan penting yang lain dari estrogen adalah merangsang pertumbuhan tulang dan membantu mempertahankan kesehatan tulang, juga melindungi jantung dan pembuluh darah dengan meningkatkan kolesterol baik (HDL), serta menurunkan kolesterol jahat (LDL).

Estrogen disekresikan pada awal siklus menstruasi oleh karena respon dari LH dan FSH. Sintesis estrogen menempati perkembangan folikel ovarium, baik sel teka dan sel granulosa. Akibat rangsangan LH, sel-sel teka akan mengubah kolesterol menjadi androgen yang kemudian berdifusi ke dalam sel-sel granulosa melalui dasar membran. Sel-sel granulosa, karena dirangsang oleh FSH akan mengaktifkan enzim aromatase untuk mengubah androgen menjadi estrogen. Sebagian estrogen tetap berada di folikel ovarium untuk membentuk antrum, sedangkan sebagian lainnya disekresikan ke

dalam darah untuk mengikat SHBG dan albumin yang bekerja melalui reseptor intraseluler menuju sel target (Speroff et al., 2005).

b. Progesteron.

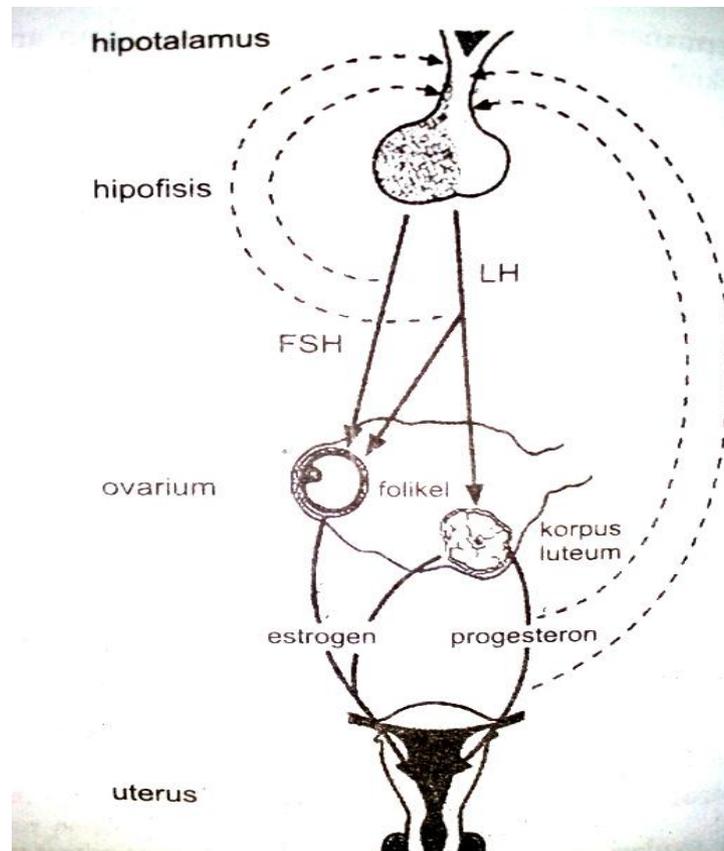
Hormon ini diproduksi oleh korpus luteum. Progesteron mempertahankan ketebalan endometrium sehingga dapat menerima implantasi zygot. Kadar progesteron terus dipertahankan selama trimester awal kehamilan sampai plasenta dapat membentuk hormon HCG.

c. GnRH

GnRH merupakan hormon yang diproduksi oleh hipotalamus di otak. GnRH akan merangsang pelepasan FSH (Folicle Stimulating Hormon) di hipofisis. Bila kadar estrogen tinggi, maka estrogen akan memberikan umpan balik ke hipotalamus sehingga kadar GnRH akan menjadi rendah, begitupun sebaliknya.

GnRH akan merangsang pelepasan FSH di hipofisis. Dimana FSH akan menyebabkan pematangan folikel dan selanjutnya akan menghasilkan ovum. LH mempertahankan korpus luteum untuk tetap menghasilkan ovarium. Dibawah pengaruh LH, korpus luteum mengeluarkan estrogen dan progesteron, dengan jumlah progesteron jauh lebih besar. Kadar progesteron meningkat dan mendominasi dalam fase luteal, sedangkan estrogen mendominasi fase folikel. Walaupun estrogen kadar tinggi merangsang sekresi LH, progesteron dengan kuat akan menghambat sekresi LH dan FSH. Dibawah

pengaruh progesteron akan mempertahankan sekresi endometrium, sedangkan estrogen pada pertumbuhan organ (Szar, 2007).



Gambar 2.2 Aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium-uterus

Sumber: Winkjosastro, 2010: 132

2.3.3 Fase-fase haid

Menurut Winkjosastro (2010), Fase dalam siklus menstruasi terbagi atas dua siklus, yaitu siklus ovarium dan siklus uterus. Pada siklus ovarium terbagi atas beberapa fase yaitu sebagai berikut:

a. Fase folikuler

Fase folikuler terjadi pada hari ke 1 sampai dengan hari ke 14, dimana pada hari ke 1-8 pada awal siklus, kadar FSH dan LH relatif dan memicu perkembangan 10-20 folikel dengan satu folikel dominan. Folikel dominan tersebut nampak pada fase *mid follicular*. Sisa folikel akan mengalami atresia. Relatif tingginya kadar FSH dan LH merupakan *trigger* turunnya estrogen dan progesteron pada akhir siklus. Selama dan segera setelah haid kadar estrogen relatif rendah tapi mulai meningkat karena terjadi perkembangan folikel.

Pada hari ke 9-14 saat ukuran folikel meningkat lokalisasi akumulasi cairan tampak sekitar sel granulosa dan menjadi konfluen, memberikan peningkatan pengisian cairan diruang sentral yang disebut atrum yang merupakan transformasi folikel primer menjadi sebuah grafian folikel dimana oosit menempati posisi eksentrik, dikelilingi oleh 2 sampai 5 lapis sel granulosa yang disebut kumulus ooforus.

Terjadinya perubahan hormon ada hubungannya dengan pematangan folikel. Adanya kenaikan yang progresif dalam produksi estrogen terutama estradiol oleh sel granulosa dari folikel yang berkembang. Mencapai puncak 18 jam sebelum ovulasi. Karena kadar estrogen meningkat, pelepasan kedua gonadotropin ditekan (umpan balik yang negatif) yang berguna untuk mencegah hiperstimulasi dari ovarium dan pematangan folikel.

b. Ovulasi

Terjadi pada hari ke 14 siklus haid. Ovulasi merupakan pembesaran folikel secara cepat yang diikuti dengan protrusi dari permukaan korteks ovarium dan pecahnya folikel dengan ekstrusinya oosit yang ditemplei oleh komulus ooforus. Pada fase ovulasi ini perubahan hormon yaitu meningkatnya sekresi LH (melalui hipotalamus) yang mengakibatkan meningkatnya produksi androgen dan estrogen yang merupakan umpan balik positif. Segera sebelum ovulasi terjadi penurunan kadar estradiol yang cepat dan peningkatan produksi progesteron.

c. Fase Luteal

Fase Luteal terjadi pada hari ke 15-28 . Dimana pada fase ini sisa folikel tertahan dalam ovarium dan dipenitiasi oleh kapiler dan fibroblas dari teka. Sel granulosa mengalami luteinisasi menjadi korpus luteum. Korpus luteum merupakan sumber utama hormon steroid seks, estrogen dan progesteron disekresi oleh ovarium pada fase pasca ovulasi. Korpus luteum meningkatkan produksi progesteron dan estradiol. Kedua hormon tersebut diproduksi dari prekursor yang sama.

Menurut Sherwood (2011), Siklus Endometrium terdiri dari tiga yaitu fase haid, fase proliferasi, dan fase sekretorik atau progesteron.

a. Fase Haid

Fase Haid adalah fase yang paling jelas, ditandai oleh pengeluaran darah dan sisa endometrium dari vagina. Hari pertama haid dianggap sebagai permulaan siklus baru. Saat ini bersamaan dengan pengakhiran fase luteal ovarium dan dimulainya fase folikuler. Sewaktu korpus luteum berdegenerasi karena tidak terjadi fertilisasi dan implantasi ovum yang dibebaskan selama siklus sebelumnya, kadar hormon ovarium juga dapat merangsang pembebasan suatu prostaglandin uterus yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh-pembuluh endometrium, menghambat aliran darah ke endometrium. Penurunan penyaluran oksigen yang terjadi yang terjadi kemudian menyebabkan kematian endometrium, termasuk pembuluh darahnya.

Perdarahan yang terjadi melalui kerusakan pembuluh darah ini memblas jaringan endometrium yang mati ke lumen uterus. Sebagian besar lapisan dalam uterus terlepas selama haid kecuali sebuah lapisan dalam tipis berupa sel epitel dan kelenjar, yang sama juga merangsang kontraksi ringan myometrium uterus. Kontraksi ini membantu mengeluarkan darah dan sisa endometrium dari rongga uterus keluar melalui vagina sebagai darah haid.

Haid biasanya berlangsungnya selama lima sampai tujuh hari setelah degenerasi korpus luteum bersamaan dengan bagian awal fase

folikuler ovarium. Penghentian efek progesterone dan estrogen, akibat degenerasi korpus luteum menyebabkan terkelupasnya endometrium (haid) dan terbentuknya folikel-folikel baru di ovarium dibawah pengaruh hormon gonadotropik yang kadarnya meningkat. Turunnya sekresi hormon gonad menghilangkan pengaruh inhibitor dari hipotalamus dan hipofisis anterior sehingga sekresi FSH dan LH meningkat dan fase folikuler baru dapat dimulai. Setelah lima tujuh hari di bawah pengaruh FSH dan LH, folikel-folikel yang baru berkembang telah menghasilkan cukup estrogen untuk mendorong perbaikan dan pertumbuhan endometrium.

b. Fase Proliferasi

Setelah darah haid berhenti dan fase proliferasi siklus uterus dimulai bersamaan dengan bagian terakhir fase folikuler ovarium ketika endometrium mulai memperbaiki diri dan berproliferasi dibawah pengaruh estrogen dari folikel-folikel yang baru berkembang.

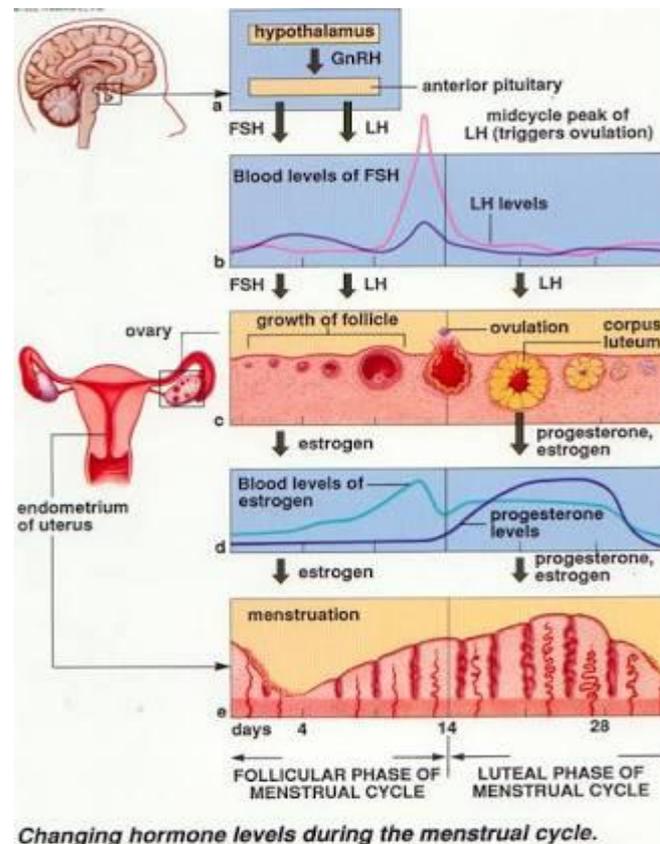
Saat aliran darah haid berhenti, yang tersisa adalah lapisan endometrium tipis dengan ketebalan kurang 1 mm. Estrogen merangsang proliferasi sel epitel, kelenjar dan pembuluh darah di endometrium, meningkatkan ketebalan lapisan ini menjadi 3 sampai 5 mm. Fase proliferasi yang didominasi oleh estrogen ini berlangsung dari akhir hingga ovulasi. Kadar puncak estrogen memicu lonjakan LH yang menjadi penyebab ovulasi.

Setelah ovulasi, ketika terbentuk korpus luteum baru, uterus masuk ke fase sekretorik atau progestasional yang bersamaan waktunya dengan fase luteal ovarium. Korpus luteum mengeluarkan sejumlah besar progesterone dan estrogen. Progesteron mengubah endometrium tebal yang telah dipersiapkan estrogen menjadi jaringan kaya vaskuler dan glikogen.

c. Fase Sekretorik atau Progestasional

Setelah ovulasi, ketika terbentuk korpus luteum baru, uterus masuk ke fase sekretorik atau progestasiona yang bersamaan waktunya dengan fase luteal ovarium. Korpus luteum mengeluarkan sejumlah besar progesterone dan estrogen. Progesteron mengubah endometrium tebal yang telah dipersiapkan estrogen menjadi jaringan kaya vaskuler dan glikogen.

Periode ini disebut fase sekretorik, karena kelenjar endometrimaktif mengeluarkan glikogen atau fase progestasional (sebelum kehamilan), merujuk kepada lapisan subur endometrium yang mampu menopang kehidupan mudigah. Jika pembuahan dan implantasi terjadi maka korpus luteum berdegenerasi dan fase folikuler dan fase haid baru dimulai kembali.



Gambar 2.3
Perubahan Hormon, siklus ovarium dan siklus endometrium
 Sumber: www.hadijah-arsyad.blogspot.co.id.

2.4 *Pre Menstrual Syndrome*

2.4.1 *Definisi Premenstrual syndrome*

- a. *Premenstrual syndrome* adalah kondisi yang dialami oleh wanita sebelum datangnya siklus menstruasi, dimana kondisi tersebut dapat mengganggu fungsi dan aktifitas sehari-hari, gejala-gejala tersebut akan menghilang saat menstruasi tiba (Cunningham, 2006).

- b. *Premenstrual syndrome* merupakan kumpulan gejala fisik, psikologis, dan emosi yang terkait dengan siklus menstruasi yang berhubungan dengan siklus saat ovulasi dan menstruasi (Suparman, 2012).
- c. Pada remaja umumnya sindrom premenstruasi mulai dialami sekitar usia 14 tahun atau 2 tahun setelah menarche dan akan berlanjut sampai menopause (Zaka dan Mahmood, 2012).

Dari Pengertian diatas dapat disimpulkan bahwa *Premenstrual syndrome* merupakan kondisi yang dialami wanita sebelum menstruasi dengan gejala fisik, psikologis dan emosi yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari.

2.4.2 Etiologi

Keluhan *pre menstrual syndrome* terjadi sekitar beberapa hari sebelum bahkan sampai saat menstruasi berlangsung. Penyebab yang jelas tidak diketahui tetapi terdapat dugaan bahwa ketidakseimbangan antar estrogen dan progesterone. Dikemukakan bahwa dominasi estrogen pada fase luteal dan kekurangan produksi progesterone. Akibat dominansi estrogen terjadi retensi air dan garam dan edema pada beberapa tempat (Manuaba, 2010). Penyebab dari *premenstrual syndrome* adalah sebagai berikut:

- a. Kurangnya hormon progesterone

Sebagian wanita yang menderita *Premenstrual syndrome* pun mengalami penurunan kadar progesteron. Salah satu untuk penyembuhan kekurangan hormone progesteron ini yaitu dengan

penambahan hormone progesterone, tetapi hal ini tidak menuntut kemungkinan karena wanita yang mengalami *Premenstrual syndrome* hebat dalam keadaan progesterone normal.

b. Meningkatnya kadar estrogen dalam darah

Kadar esterogen yang meningkat dalam darah menyebabkan gejala-gejala depresi dan khususnya ganggun mental. Kadar estrogen yang meningkatkan dapat mengganggu proses kimia tubuh termasuk vitamin B6 (pirodoksin) yang berfungsi mengontrol produksi serotonin. Serotonin sangat penting bagi otak dan syaraf, dan kurangnya persediaan zat ini dalam jumlah cukup dapat mengakibatkan depresi. Vitamin B6 mempunyai pengaruh positif pada sejumlah gejala yang timbul akibat *Premenstrual syndrome*. Batas tertentu estrogen menyebabkan retensi garam dan air serta berat badannya bertambah. Mereka yang mengalami akan menjadi mudah tersinggung, tegang, perasaan tidak enak.

c. Hormon prolactin

Hormon prolactin dihasilkan oleh kelenjar hipofisis dan dapat mempengaruhi jumlah estrogen dan progesterone yang dihasilkan setiap siklus. Wanita yang mengalami *Premenstrual syndrome* mempunyai kadar prolactin yang lebih tinggi didalam darah. Jumlah prolactin yang terlalu banyak dapat mengganggu keseimbangan mengkanisme tubuh yang mengontrol produksi kedua hormon

tersebut. Selain itu, dapat mempengaruhi jaringan pada buah dada akan membesar, bengkak dan terasa sakit.

d. Kekurangan asam lemak esensial (ALE) didalam tubuh

Kekurangan asam lemak esensial (ALE) didalam tubuh ini dapat mengakibatkan efek yang sama seperti pada kenaikan kadar prolactin. Gangguan metabolisme dapat terjadi karena ketidak seimbangan estrogen dan progesteron. Kadar prolactin itu sendiri normal, tetapi karena kekurangan ALE maka tubuh hipersensitif terhadap kadar normal prolaktin yang ada. Terlalu menyimpan prolactin, wanita akan terlalu sensitif terhadap hormon ini. Ketidakstabilan hormon didalam tubuh disebabkan kurang zat asam lemak esensial (ALE) didalam tubuh.

Menurut Wiknjastro (2006), terjadinya *Premenstrual syndrome* berhubungan dengan beberapa faktor yaitu sebagai berikut:

a. Faktor hormonal

Hormon merupakan senyawa khas yang dihasilkan oleh organ yang bekerja dalam memacu fungsi organ tubuh tertentu sehingga akan terlihat hasilnya (Sherwood, 2011). Kadar estrogen yang meningkat dalam darah menyebabkan gejala-gejala depresi dan khususnya gangguan mental. Kadar estrogen yang meningkatkan dapat mengganggu proses kimia tubuh termasuk vitamin B6 (pirodoksin) yang berfungsi mengontrol produksi serotonin. Vitamin B6 mempunyai pengaruh positif pada sejumlah gejala yang timbul akibat

Premenstrual syndrome. Batas tertentu estrogen menyebabkan retensi garam dan air serta berat badannya bertambah. Mereka yang mengalami akan menjadi mudah tersinggung, tegang, perasaan tidak enak.

b. Faktor Kimiawi

Faktor kimiawi juga berhubungan dengan kejadian *Premenstrual syndrome*. Zat kimia tertentu seperti serotonin dan endorfin dapat mengalami perubahan selama siklus menstruasi (Winkjosastro, 2006). Serotonin merupakan suatu zat kimia yang diproduksi tubuh secara alami, yang dapat berguna untuk kualitas tidur yang normal. Hal ini dikarenakan zat ini sangat mempengaruhi suasana hati seseorang yang berhubungan dengan gejala depresi, kecemasan ketertarikan kelelahan perubahan pola makan kesulitan untuk tidur agresif dan peningkatan selera (Lau, 2011).

Sedangkan endorfin merupakan senyawa kimia mirip opium yang dibuat didalam tubuh yang terlibat dalam sensasi euphoria dan persepsi nyeri. Endorfin dibebaskan selama olahraga berkepanjangan dan mungkin menimbulkan *runner high* (rasa nikmat). Hormon ini dapat turun kadarnya pada fase luteal dalam siklus menstruasi, karena itu pada fase luteal ini wanita merasa kurang mood dan timbul nyeri seperti nyeri haid atau sakit kepala (Winkjosastro, 2006).

c. Faktor Genetik

Faktor genetik dapat dilihat dari riwayat keluarga dimana seseorang yang memiliki ibu atau saudara kandung perempuan dengan kejadian premenstruasi sindrom lebih banyak yang menderita sindrom menstruasi dibandingkan seseorang tidak mempunyai saudara yang mengalami premenstruasi sindrom (Amjad, 2014).

d. Faktor psikologi

Faktor stress akan memperberat gangguan sindrom premenstruasi. Hal ini sangat mempengaruhi kejiwaan dan coping seseorang dalam menyelesaikan masalah. Stres merupakan predisposisi pada timbulnya beberapa penyakit sehingga diperlukan kondisi fisik dan mental yang baik untuk menghadapi dan mengatasi serangan stress tersebut. (Maulana, 2008).

e. Faktor gaya hidup

Faktor kebiasaan makan seperti tinggi gula garam, kopi, teh, coklat minuman bersoda, makanan olahan memperberat gejala pre menstruasi sindrom. Penurunan asupan garam dan karbohidrat dapat mencegah edema pada beberapa wanita. Penurunan konsumsi kafein juga dapat menurunkan ketegangan kecemasan dan insomnia (Maulana, 2008).

Olah raga merupakan aktivitas fisik terencana, terstruktur dan berkesinambungan yang melibatkan gerakan tubuh berulang-ulang dengan aturan-aturan tertentu yang ditujukan untuk meningkatkan kebugaran jasmani dan prestasi (Depkes, 2015). Olahraga mengurangi

faktor yang dapat mengurangi rasa sakit akibat sindrom premenstruasi, sehingga apabila olahraga rendah dapat meningkatkan keparahan dari *Premenstrual syndrome* (Harber dan Sutto, 2005).

2.4.3 Gejala-Gejala Premenstrual Syndrome

Gejala-gejala yang terjadi dapat tetap sama atau bervariasi dari bulan ke bulan. Pada dasarnya gejala yang datang merupakan manifestasi dari produksi dari produksi hasil progesteron pada bagian akhir siklus menstruasi, seseorang yang lebih dekat dengan datangnya masa menstruasi. Gejala-gejala *premenstrual syndrome* menurut Winkjosastro (2010) adalah sebagai berikut:

a. Perubahan fisik

Perubahan yang terjadi seperti sakit punggung, perut kembung, perubahan nafsu makan, daerah panggul terasa berat tertekan, mual, muntah, penambahan berat badan, kram abdominal, payudara terasa penuh, bengkak, mengeras, dan nyeri kulit wajah, leher dada tampak merah dan terasa terakar, kelainan kulit (jerawat), pusing sakit kepala tidak bertenaga, kelelahan, nyeri sendi dan kejang otot.

b. Perubahan suasana hati

Mudah marah, cemas depresi mudah tersinggung gelisah agresif tertekan gugup hipersensitivitas secara emosional, kemurungan.

c. Perubahan mental

Kalut bingung sulit berkonsentrasi dan pelupa

d. Perubahan tingkah laku

Perubahan libido, pola tidur dan nafsu makan.

Menurut Shreeve (1989) membagi gejala psikologi menjadi lima diantaranya sebagai berikut:

a. Ketegangan

Tertimbunnya cairan dalam tubuh dapat mengakibatkan ketegangan, baik pada fisik maupun mental. Ketegangan mental dapat meningkatkan ketegangan pada otot-otot sehingga menimbulkan kekakuan, kecanggungan dan pegal pada anggota gerak serta persendian, Ketegangan otot yang meningkat merupakan salah satu aspek mekanisme reflek “lawan atau lari” dan ada hubungannya dengan makin banyaknya pengeluaran zat adrenalin oleh kelenjar adrenalin. Kadar adrenalin yang meningkat dalam darah juga bertanggung jawab atas peningkatan denyut jantung, mulut yang menjadi kering dan nafas yang terasa sesak dan cepat.

b. Rasa cepat marah

Rasa marah merupakan luapan dari kegengangan di dalam diri dan dapat membangkitkan perpecahan yang terjadi yang terjadi dimana saja dan kesengsaraan bagi diri sendiri Kemarahan dapat juga timbul dalam bentuk kekerasan fisik

c. Depresi

Depresi merupakan adalah gejala umum lain dari *premenstrual syndrome*. Ketika premenstrual sindrom terjadi, seorang wanita yang

biasanya stabi; dan bahagia dapat mengalami perubahan batin secara drastis. Depresi yang disebabkan pre menstruasi tidaklah berlangsung lama, antara dua sampai empat belas hari ssetiap bulannya. Aspek-aspek depresi yang biasanya mempengaruhi *premenstrual syndrome* adalah perasaan tidak berguna tidak ada gairah seks dan kurang percaya diri.

d. Kelesuan

Kelesuan sering dialami oleh penderita *premenstrual syndrome*, terutama mereka yang cenderung erasa depresi selama pra menstruasi. Mungkin ini karena kelusuan merupakan ciri umum pada penyakit depresi yang biasa. Sehingga sukar bagi kita kita untuk menentukan kelesuan pada *premenstrual syndrome* tersebut merupakan bagian dari depresi yang dialami atau ciri yang terpisah.

e. Berkurangnya daya konsentrasi

Kurangnya konsntrasi dan daya ingat adalah gejala yang umum dari gejala pramentrasi dan dapat disembuhkan, bila kita mengetahui dan mengobati penyebab yang mendasarinya.

Dari berbagai gejala *premenstrual syndrome* diatas dapat disimpulkan bahwa gejala *premenstrual syndrome* seperti terjadiya perubahan fisik diantaranya payudara terasa nyeri, bertambahnya berat adan, perubahan nafsu makan, mual muntah sakit kepala sakit punggung perut kembungan jerawat. Sedangkan Perubahan mental terjadinya perasaan kalut, sulit

berkonsentrasi dan pelupa. Sedangkan perubahan psikologi adanya perasaan mudah marah cemas, mudah tersinggung dan gelisah.

2.4.4 Tipe-Tipe *Premenstrual syndrome*

Menurut Suparman (2012) Tipe *premenstrual syndrome* terbagi atas beberapa tipe yaitu sebagai berikut:

a. Tipe A

Premenstrual syndrome tipe A (*Anxiety*) ditandai dengan gejala seperti rasa cemas, sensitif, saraf tegang perasaan labil. Bahkan beberapa wanita mengalami depresi ringan sampai seang saat sebelum mendapatkan menstruasi. Gejala ini timbul akibat ketidakseimbangan hormone estrogen dan progesterone, hormon estrogen terlalu tinggi dibandingkan dengan hormone progesterone.

b. Tipe H

Premenstrual syndrome tipe H (*Hyperhydrasion*) memiliki gejala cemas, perut kembung nyeri pada buah dada pembengkakan tangan dan kaki, peningkatan berat badan sebelum haid. Gejala tipe ini dapat juga dirasakan bersamaan dengan tipe *syndrome premenstruai* lain. Pembengkakan ini terjadi akibat berkumpulnya air pada jaringan diluar sel (ekstrasel).

c. Tipe C

Premenstrual syndrome tipe C (*craving*) ditandai dengan rasa lapar, ingin mengkonsumsi makanan yang manis-manis dan karbohidrat

sederhana. Rasa ingin menyantap makana manis dapat disebabkan oleh stress, tinggi garam dalam diet makanan, tidak terpenuhinya asam lemak esensial (omega 6) atau kurangnya magnesium

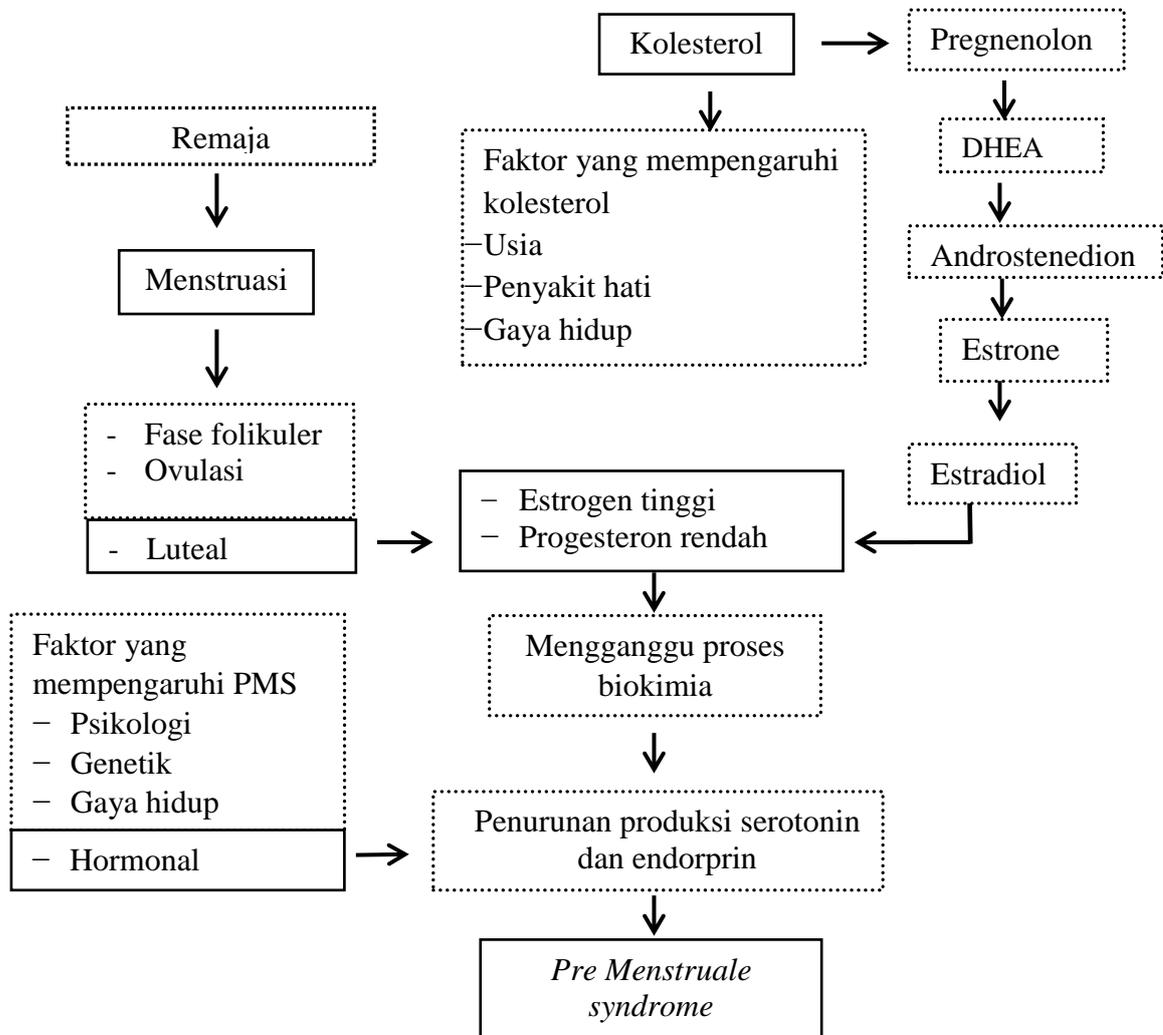
d. Tipe D

Premenstrual syndrome tipe D (*depression*) ditandai dengan gejala rasa ingin menangis lemah gangguan tidur pelupa bingung sulit dalam mengucakan kata-kata. Biasanya sindrom premenstruasi tipe D ini berlangsung dengan sindrom premenstruasi tipe A. *Premenstrual syndrome* tipe D disebabkan oleh ketidakseimbangan hormone progesterone dan estrogen, dimana hormone progesterone dalam siklus haid terlalu tinggi dibandingkan dengan hormone estrogennya.

2.5. Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menyusun teori atau menghubungkan secara logis beberapa faktor yang dianggap penting untuk masalah (Alimul. 2007)

Kerangka konsep pada penelitian ini seperti pada gambar berikut:



: yang diteliti
 : yang tidak diteliti

Gambar 2.4 Bagan kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Hipotesa dalam penelitian ini adalah tidak ada Hubungan Kadar Kolesterol dengan *Premenstrual Syndrome*.