

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Menopause

1. Definisi Menopause

Menopause secara etimologis berasal dari bahasa Yunani, yaitu kata *menos* yang berarti “bulan” dan *pausis* yang berarti “berhenti,” sehingga secara harfiah diartikan sebagai berhentinya haid atau menstruasi (Suparni, 2016). Secara fisiologis, menopause merupakan proses alami ketika aktivitas folikel ovarium menurun hingga berhenti, disertai penurunan produksi hormon estrogen dan progesteron yang andil besar bagi pengaturan siklus menstruasi. Perubahan tersebut menyebabkan berhentinya menstruasi secara permanen dan menandakan berhentinya fase terminasi masa subur seorang wanita (Saputra, 2024).

Seorang wanita dikategorikan telah memasuki masa menopause jika siklus haid terhenti selama 12 bulan penuh secara kontinu tanpa adanya faktor patologis lain. Fase ini merupakan transisi biologis yang disertai berbagai perubahan hormonal yang dapat memengaruhi kesehatan fisik maupun psikologis, termasuk keluhan vasomotor, perubahan metabolik, dan gangguan kenyamanan hidup (Widjayanti et al., 2016)

2. Periode Menopause Dalam Fase Klimakterium

Menopause adalah proses biologis alami yang terjadi pada wanita sebagai bagian dari transisi akhir masa reproduktif. Perubahan fisiologis yang dialami wanita menjelang dan setelah akhir masa reproduktif berlangsung secara bertahap sehingga proses ini tidak terjadi dalam satu fase tunggal. Menopause biasanya dibagi ke dalam beberapa fase, antara lain:

a. Premenopause

Premenopause merupakan transisi dari fase reproduktif ke non-reproduktif berawal pada rentang usia 40-48 tahun. Fase premenopause ini ialah tahapan saat sebelum masa haid berhenti (Sari et al., 2024).

b. Perimenopause

Masa antara atau disebut juga dengan masa perimenopause merupakan fase yang terjadi sebelum menopause (Bakri et al., 2023). Proses perubahan ini

merupakan keadaan alami yang dialami setiap wanita, di mana ovarium secara bertahap menurunkan produksi hormon estrogen dan jumlah sel telur berkurang secara signifikan. Kondisi tersebut menyebabkan siklus menstruasi menjadi tidak teratur (Passe, Janwar, & Wahyuningsih, 2023). Perimenopause dapat terjadi pada usia yang bervariasi, umumnya 40-55 tahun dan dapat terjadi mendahului usia rata-rata karena adanya faktor seperti riwayat keluarga menopause dini, kemoterapi, histerektomi, pengangkatan ovarium, kebiasaan merokok, maupun stres berkepanjangan (Hayati et al., 2024).

c. Menopause

Menopause adalah salah satu fase dalam kehidupan wanita yang ditandai dengan berhentinya siklus haid secara permanen dan ditetapkan ketika seorang wanita tidak mengalami haid selama 12 bulan berturut-turut tanpa ada sebab medis lain. Proses ini umumnya berlangsung pada rentang umur 45 sampai 55 tahun (Wati & Kusmawati, 2025).

d. Pascamenopause

Pascamenopause adalah fase yang berlangsung setelah seorang wanita melewati masa menopause dan memasuki periode dengan kadar estrogen yang sangat rendah dan stabil. Pada tahap ini, perubahan fisiologi yang bersifat jangka panjang mulai lebih nyata termasuk meningkatnya risiko gangguan metabolik, penurunan kepadatan tulang, serta keluhan nyeri sendi mulai dirasakan (Kamallia et al., 2021).

3. Fisiologis Menopause

Menopause bermula dari penipisan cadangan folikel ovarium yang terjadi sepanjang kehidupan reproduksi seorang wanita. Saat lahir ovarium mengandung jutaan oosit namun jumlah folikel menurun secara bertahap karena ovulasi. Ketika jumlah folikel tersisa terlalu sedikit, kemampuan ovarium untuk menghasilkan estrogen dan progesteron menurun drastis. Proses penipisan folikel inilah yang menjadi dasar biologis yang menyebabkan kegagalan fungsi ovarium pada akhir masa reproduksi (Romadhona, 2022)

Penurunan produksi estrogen mengganggu sistem umpan balik antara ovarium, hipotalamus, dan kelenjar hipofisis. Normalnya estrogen memberi sinyal

negatif ke hipofisis untuk mengatur pelepasan FSH dan LH namun ketika estrogen turun, hipofisis meningkatkan sekresi FSH dan LH untuk merangsang ovarium. Namun pada ovarium yang telah kehilangan cadangan folikel yang fungsional, respons terhadap FSH dan LH menjadi tidak efektif sehingga ovulasi jarang atau tidak terjadi (anovulasi). Ketiadaan ovulasi inilah yang membuat siklus menstruasi semakin jarang dan akhirnya berhenti (Olfah, 2023).

B. Asam Urat

1. Definisi Asam Urat

Asam urat didefinisikan sebagai produk akhir dari metabolisme purin yang merupakan bagian asam nukleat yang terdapat di dalam inti sel tubuh. Purin sendiri merupakan turunan protein yang berasal dari tubuh maupun dari konsumsi pangan (Jalana et al., 2018). Asam urat telah dikenal sejak lebih dari dua milenium silam, menjadikannya sebagai salah satu penyakit tertua yang menyerang manusia. Dahulu, hal ini dikenal sebagai “penyakit para raja” sebab sering dikaitkan dengan pola konsumsi makanan dan minuman yang tinggi kandungan purin. Asam urat merupakan produk metabolisme tubuh yang kadarnya perlu dijaga agar tidak melebihi batas normal (Nasir, 2017).

Dalam tubuh manusia, sebagian asam urat diproduksi secara endogen (melalui pemecahan sel-sel tubuh), sementara sebagian lagi berasal dari purin eksogen (makanan) (Priyoto & Wahyuning, 2019). Dalam kondisi normal, tubuh manusia mampu mengeluarkan sekitar 700 miligram asam urat setiap hari melalui urine. (Nuraeni et al., 2022). Pengaturan kadar asam urat bergantung pada keseimbangan antara produksi dan pembuangan. Pembuangan utama dilakukan melalui ginjal serta sebagian kecil melalui saluran pencernaan. Sekitar 70% dari asam urat yang dihasilkan dari proses ekskresi urine, sedangkan sisanya melalui sistem gastrointestinal (Sahay, 2023).

2. Fungsi Asam Urat

Asam urat tidak sekedar menjadi hasil akhir metabolisme purin, melainkan juga memiliki fungsi fisiologis yang penting khususnya sebagai agen antioksidan utama di dalam plasma. Senyawa ini menyumbang sebagian besar kapasitas

antioksidan plasma yang berfungsi menangkap radikal bebas dan spesies oksigen reaktif seperti peroksinitrit sehingga membantu dalam memproteksi sel-sel tubuh dari kerusakan. Di samping itu, berbagai literatur memperlihatkan bahwa kadar asam urat yang cukup dalam tubuh terkait dengan fungsi otak yang lebih baik pada lansia, kemungkinan karena kemampuannya melindungi sistem saraf dari kerusakan akibat radikal bebas (El & Tallima, 2017).

3. Metabolisme Asam Urat

Asam urat terbentuk sebagai hasil akhir dari pemecahan senyawa purin di dalam tubuh. Purin sendiri bersumber dari pemecahan nukleotida atau komponen penyusun asam nukleat dalam sel. Proses pembentukan asam urat terutama terjadi di hati (El & Tallima, 2017). Pembentukan purin yang kemudian bermuara pada asam urat diawali oleh senyawa PRPP (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate) yang berasal dari ribosa-5-fosfat. Reaksi kimia antara PRPP dan glutamin membentuk fosforibosilamin sebagai cikal bakal cincin purin, dan proses tersebut dikendalikan oleh enzim PRPP glutamil amidotransferase dan dapat dihambat oleh nukleotida IMP, AMP, dan GMP agar produksi purin tidak berlebihan. IMP didefinisikan sebagai nukleotida purin pertama yang terbentuk dan menjadi titik percabangan pembentukan AMP dan GMP. AMP dihasilkan dari IMP dengan memanfaatkan penambahan gugus amino yang berasal dari aspartat, sedangkan GMP terbentuk melalui penambahan gugus amino dari glutamin (menggunakan ATP). Selanjutnya, AMP dan GMP dipecah menjadi inosin dan guanosin, lalu diubah menjadi hipoksantin dan guanin (Anggraini, 2022).

Purin yang telah dipecah kemudian mengalami konversi menjadi xantin, yang kemudian menjadi asam urat melalui proses katalisis enzim xanthine oxidase (El & Tallima, 2017). Asam urat tidak dapat dimetabolisme lebih lanjut karena ketiadaan enzim urikase aktif pada manusia, yang idealnya mengubah asam urat menjadi allantoin agar lebih mudah di ekskresikan. Ketidakaktifan dari urikase inilah yang menjadi faktor pemicu asam urat mudah menumpuk dalam sistem biologis manusia (Anggraini, 2022). Asam urat dikeluarkan terutama melalui ginjal (70%) serta sebagian kecil diekskresikan melalui saluran pencernaan (30%). Di ginjal, asam urat difiltrasi di glomerulus, sebagian besar direabsorpsi kembali di

tubulus proksimal, serta hanya sebagian kecil yang disekresikan ke dalam urin. Ketidakseimbangan antara pembentukan dan pengeluaran asam urat dapat memicu peningkatan kadar dalam darah yang berisiko menimbulkan hiperurisemia dan gout (Maiuolo et al., 2016).

4. Kadar Asam Urat

Kadar asam urat adalah jumlah asam urat yang terkandung dalam darah yang merupakan hasil pemecahan purin dari makanan dan sel tubuh yang seharusnya dikeluarkan oleh ginjal. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2022, kadar normal asam urat adalah 3,4-7,0 mg/dL pada pria dan 2,4-6,0 mg/dL pada wanita (Kemenkes RI, 2022).

5. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat

Proporsi asam urat dalam sirkulasi darah tidak terlepas dari berbagai faktor, baik yang tidak dapat diubah maupun yang bisa dikontrol, yaitu meliputi:

a. Usia

Kadar asam urat cenderung meningkat seiring dengan proses penuaan, tanpa memandang perbedaan gender. Seiring bertambahnya usia, fungsi ginjal cenderung menurun karena laju filtrasi glomerulus makin melemah, sehingga ginjal semakin kurang efisien dalam membuang sisa metabolisme termasuk asam urat. Untuk itu, individu lanjut usia berisiko lebih tinggi mengalami peningkatan asam urat dalam darah atau disebut hiperurisemia (Irawan & Ludong, 2020).

b. Jenis Kelamin

Jenis kelamin menentukan variasi konsentrasi asam urat karena perbedaan hormonal antara pria dan wanita. Secara umum, konsentrasi asam urat pada pria cenderung lebih tinggi daripada wanita. Pada wanita sebelum mengalami menopause, hormon estrogen memiliki efek urikosurik yang membantu proses membuang asam urat melalui ginjal sehingga konsentrasinya dalam darah relatif rendah. Namun setelah menopause, penurunan produksi hormon estrogen dan kemampuan ekskresi asam urat berkurang sehingga risiko kadar asam urat tinggi meningkat, mendekati kadar pria (Firdayanti, Susanti & Setiawan, 2019).

c. Riwayat Keturunan

Kadar asam urat bisa dipengaruhi oleh keturunan. Jika keluarga memiliki asam urat tinggi atau gout, risiko seseorang juga lebih besar. Hal ini karena beberapa gen transporter ginjal mengatur pengeluaran asam urat. Jika gen ini kurang efektif, terjadi penurunan klirens renal dalam mengeliminasi asam urat yang berakibat meningkatkan risiko hiperurisemia (Reginato et al., 2016).

d. Pola Makan

Asupan makanan tinggi purin misalnya dari daging merah, makanan laut, jeroan atau protein hewani lainnya dapat meningkatkan pembentukan asam urat secara internal sehingga kadar asam urat dalam darah cenderung lebih tinggi. Sebaliknya, membatasi makanan tinggi purin dan memperhatikan pola makan mampu meregulasi dalam mengontrol kadar asam urat tidak melampaui nilai rujukan (Muladi & Setiawati, 2019).

6. Dampak Klinis Peningkatan Kadar Asam Urat

Dampak klinis peningkatan kadar asam urat meliputi beberapa penyakit yang berhubungan dengan pembekuan kristal asam urat di berbagai jaringan tubuh.

a. Arthritis Gout

Arthritis gout merupakan dampak klinis utama dari hiperurisemia yang disebabkan oleh menggembungnya kristal monosodium urat pada persendian, memicu peradangan akut dengan gejala nyeri hebat, pembengkakan, kemerahan pada sendi terutama jempol kaki, lutut, dan pergelangan tangan (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2024). Jika tidak diatasi arthritis gout akut dapat berulang menjadi kronis gout dengan inflamasi persisten, destruksi sendi, dan pembentukan tophi (benjolan kristal keras) yang merusak jaringan sekitar serta menurunkan kualitas hidup secara signifikan.

b. Batu Ginjal

Peningkatan kadar asam urat dapat menyebabkan supersaturasi zat urat pada plasma darah sekaligus filtrat urine, yang memicu kristalisasi asam urat terutama garam monosodium urat di saluran kemih. Ketika kristal-kristal ini mengendap di ginjal atau saluran kemih, bisa terbentuk batu ginjal asam urat

(nefrolitiasis) sehingga menghambat aliran urine dan menyebabkan nyeri hebat, hematuria, atau komplikasi pada fungsi ginjal (Mantiri & Wowor, 2017).

c. Nefropati Asam Urat

Peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia) menyebabkan akumulasi kristal urat terutama garam monosodium urat, tidak hanya di sendi tetapi juga di ginjal yang dapat memicu nefropati asam urat (nefropati gout). Endapan kristal tersebut di tubulus atau interstitium ginjal dapat menimbulkan inflamasi, kerusakan struktur ginjal, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan progresivitas menuju Penyakit Ginjal Kronik (PGK). Selain itu, pada populasi dengan hiperurisemia, ginjal akan bekerja lebih keras untuk mengekskresi asam urat, yang bila berlangsung lama dapat memperburuk fungsi ginjal dan menyebabkan penurunan status kesehatan secara keseluruhan termasuk menurunnya kemampuan ginjal membuang produk sisa metabolisme (Adna et al., 2025).

7. Pemeriksaan Asam Urat

Pemeriksaan kadar asam urat dapat dilakukan menggunakan beberapa metode yang memiliki kelebihan dan keterbatasan yang berbeda.

a. Metode Enzimatik (Uricase)

Metode enzimatik (uricase) adalah teknik pemeriksaan kadar asam urat di darah yang dilakukan secara kimia-enzimatik menggunakan enzim spesifik yaitu uricase. Metode ini dianggap sebagai metode baku karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi sehingga cocok untuk pemeriksaan klinis rutin. Pada praktiknya, metode ini menggunakan alat fotometer atau spektrofotometer untuk mengukur perubahan absorbansi secara kuantitatif (Sayekti, 2021).

b. Metode Point of Care Testing (POCT)

Metode POCT untuk pemeriksaan asam urat adalah cara pemeriksaan dengan menggunakan alat portable dan darah kapiler, tanpa perlu proses pemisahan serum atau plasma. Karena sifatnya yang praktis dan cepat, POCT sering dipakai untuk skrining massal atau pemeriksaan di lapangan untuk mendeteksi kemungkinan hiperurisemia dalam waktu singkat (Mus & Agustina, 2023).

c. Metode Kromatografi HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Metode kromatografi HPLC biasanya digunakan untuk penelitian bukan untuk pemeriksaan laboratorium rutin. Metode ini merupakan salah satu pendekatan analisis yang akurat dan sensitif, di mana sampel seperti serum atau plasma dipisahkan berdasarkan interaksi dengan fase diam dan fase gerak. Metode ini menawarkan keunggulan seperti selektivitas tinggi, presisi baik, linieritas luas, serta batas deteksi rendah dibandingkan metode enzimatik yang lebih sederhana (Utami, 2016).

C. Hubungan Menopause Dengan Asam Urat

Menopause menyebabkan penurunan drastis hormon estrogen dan perubahan ini berpengaruh langsung terhadap metabolisme serta ekskresi asam urat dalam tubuh. Estrogen diketahui memiliki efek urikosurik yaitu meningkatkan pembuangan asam urat melalui ginjal, sehingga konsentrasi asam urat relatif lebih rendah pada wanita premenopause (Lee et al., 2024). Ketika estrogen menurun pada masa pascamenopause, kemampuan ginjal untuk mengekskresikan asam urat juga berkurang karena hilangnya stimulasi hormonal tersebut. Sehingga tubuh lebih mudah mengalami penumpukan asam urat di dalam darah.

Mekanisme ini berhubungan dengan perubahan kinerja transporter asam urat pada ginjal. Transporter utama seperti URAT1 (Urate Transporter 1) dan GLUT9 (Glucose Transporter 9) terlibat aktif di proses reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal. Estrogen pada kondisi premenopause membantu menekan aktivitas URAT1 dan GLUT9 sehingga penyerapan kembali asam urat ke aliran darah berkurang dan lebih banyak dikeluarkan melalui urine (Yang et al., 2019). Namun ketika estrogen berkurang pada wanita menopause, sifat menekan ini hilang sehingga URAT1 dan GLUT9 aktif lebih tinggi yang menyebabkan lebih banyak asam urat kembali ke darah dan terjadi peningkatan kadar asam urat darah.

Selain ginjal, estrogen juga berperan dalam mengatur pembuangan asam urat melalui usus dengan mempengaruhi transporter ABCG2 (ATP-Binding Cassette Subfamily G Member 2) yang berfungsi membantu sekresi asam urat secara ekstra-renal. Pada wanita premenopause, hormon estrogen dapat meningkatkan ekspresi atau pembentukan protein transporter ABCG2 sehingga

ekskresi asam urat melalui usus berjalan optimal. Namun setelah menopause, penurunan hormon ini menyebabkan ekspresi ABCG2 menurun sehingga kapasitas tubuh untuk membuang asam urat melalui usus juga berkurang (Liu et al., 2021).

Dampak gabungan berupa menurunnya ekskresi ginjal, meningkatnya reabsorpsi melalui URAT1 dan GLUT9, serta berkurangnya sekresi usus melalui ABCG2 menjadikan wanita menopause lebih rentan mengalami peningkatan kadar asam urat.

D. Faktor Lama Menopause Terhadap Asam Urat

Lama menopause berkaitan dengan perubahan perfusi ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus atau sering disebut dengan GFR (Glomerular Filtration Rate) secara bertahap pada proses penuaan. Ketika GFR menurun, kemampuan ginjal untuk menyaring dan mengeluarkan asam urat berkurang, sehingga kadar asam urat meningkat. Proses ini bersifat progresif, semakin lama masa menopause berlangsung, semakin besar pengaruh penurunan fungsi ginjal terhadap retensi asam urat.

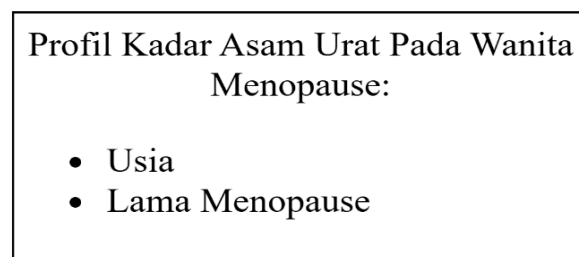
Selain mekanisme hormonal dan ginjal, lama menopause juga berkaitan dengan perubahan komposisi tubuh. Penurunan estrogen jangka panjang meningkatkan risiko akumulasi lemak visceral yang memicu resistensi insulin. Resistensi insulin mengurangi kemampuan ginjal untuk membuang asam urat melalui mekanisme transport di tubulus ginjal. Akibatnya, semakin lama seorang wanita berada dalam fase menopause maka semakin besar risiko hiperurisemia akibat kombinasi penurunan estrogen dan resistensi insulin yang meningkat bertahap (Rahmasari et al., 2024).

E. Kerangka Teori



Gambar 1 Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 2 Kerangka Konsep