

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Laju Endap Darah

Laju Endap Darah atau *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR) merupakan pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menilai kecepatan pengendapan eritrosit dalam plasma selama satu jam pada kondisi antikoagulasi. Pemeriksaan ini termasuk parameter nonspesifik yang sering digunakan untuk mendeteksi adanya proses inflamasi dalam tubuh. Nilai LED meningkat akibat perubahan protein plasma, terutama peningkatan fibrinogen dan globulin, yang mempercepat pembentukan agregat eritrosit (*rouleaux formation*) (Tishkowski & Gupta, 2023).

Menurut Walle et al., (2024) LED masih menjadi uji klinik penting untuk pemantauan penyakit inflamasi kronis maupun akut karena prosedurnya sederhana, murah, dan dapat dilakukan di fasilitas Kesehatan dasar. Pemeriksaan LED sering digunakan berdampingan dengan *C-reactive Protein* (CRP) untuk menilai tingkat inflamasi.

Nilai LED dipengaruhi oleh banyak faktor seperti umur, jenis kelamin, hematokrit, viskositas plasma, dan morfologi eritrosit. Pada wanita, nilai LED umumnya lebih tinggi dibandingkan pria, terutama meningkat setelah menopause akibat perubahan hormonal dan peningkatan protein fase akut (Huang et al., 2019).

Keterbatasan LED antara lain dipengaruhi oleh posisi tabung, suhu ruangan, dan waktu pengukuran. Oleh sebab itu, Lorubbio et al., (2024) menegaskan bahwa metode LED harus dilakukan sesuai prosedur standar untuk menghasilkan hasil yang akurat dan konsisten antar laboratorium.

B. Metode Laju Endap Darah

1. Metode Westergren

Metode Westergren merupakan metode referensi internasional yang direkomendasikan oleh *Internasional Council for Standardization in Hematology*. Prinsipnya adalah mengukur jarak endapan eritrosit dalam darah yang telah dicampur antikoagulan natrium sitrat 3,8% setelah didiamkan dalam posisi vertikal selama 60 menit (Lorubbio et al., 2024).

Metode Westergren memiliki keunggulan dalam sensitivitas tinggi dan hasil yang stabil dibanding metode Wintrobe. Namun, kekurangannya adalah waktu tunggu yang relatif lama dan dipengaruhi faktor pra-analitik seperti posisi tabung dan suhu ruang. Dalam penelitian klinis, metode Westergren tetap dipakai karena memiliki konsistensi hasil yang baik dan memungkinkan perbandingan dengan studi lain. Oleh karena itu, pemilihan metode ini dalam penelitian di puskesmas sangat sesuai dengan standar ilmiah terkini (Walle et al., 2024).

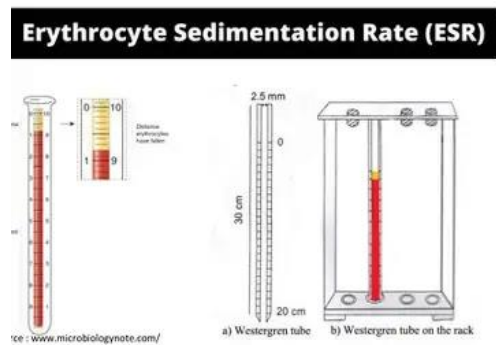
Alat dan Bahan:

- a) Westergren tube (200 mm panjang) atau kit Westergren standar
- b) Antikoagulan Sodium Citrate 3,8% atau 4% (sesuai SOP kit)
- c) Syringe/venipuncture set
- d) Pipet pengukur
- e) Rak vertikal
- f) Termometer/ruang stabil suhu (18-25 °C)
- g) Stopwatch/penanda waktu

Prosedur Kerja:

- a) Ambil darah vena sesuai SOP (biasanya 4 bagian darah: 1 bagian sodium citrate jika menggunakan tabung pengencer).
- b) Isi tabung Westergren sampai tanda standar (pastikan tidak ada gelembung).
- c) Letakkan tabung vertikal pada rak di permukaan yang tidak bergetar, catat waktu mulai.
- d) Setelah 60 menit, ukur tinggi kolom plasma (mm) dari permukaan plasma sampai batas atas kolom eritrosit; catat sebagai mm/jam.
- e) Laporkan hasil dan catat kondisi preanalitik (waktu dari pengambilan, suhu, dan posisi tabung).

Kelebihan dari Metode ini adalah Standar Internasional, rentang pengukuran yang luas, sensitif terhadap perubahan protein akut/fib. Sedangkan keterbatasannya memerlukan 60 menit, rentan dengan kesalahan preanalitik (hematokrit, pengenceran, dan waktu), *throughput* rendah, dan paparan biohazard (Kratz et al., 2017).



Gambar 2.1 Laju Endap Darah Metode Westergren

2. Metode Wintrobe

Metode Wintrobe menggunakan tabung yang lebih pendek (100 mm) dan sering bekerja langsung dengan darah yang diambil ke EDTA (daripada pengenceran sodium citrate seperti Westergren), sehingga rentang pengukuran Wintrobe lebih terbatas untuk nilai ESR tinggi dan kurang sensitif pada peningkatan ringan hingga sedang. Karena perbedaan panjang tabung dan jenis antikoagulan, hasil Wintrobe dan Westergren tidak selalu setara; koreksi/konversi kadang diperlukan jika membandingkan nilai dari kedua metode. Wintrobe tetap berguna untuk pemeriksaan cepat dan di laboratorium kecil, tetapi banyak pedoman modern merekomendasikan Westergren sebagai metode rujukan karena kemampuan deteksi rentang nilai yang lebih luas dan standar internasional (Narang et al., 2020).

Alat dan Bahan:

- Tabung Wintrobe (100mm)
- Antikoagulan EDTA (umumnya pada tabung vacutainer EDTA)
- Pipet rak vertikal
- Stopwatch

Prosedur kerja:

- Ambil sampel darah vena ke tabung EDTA sesuai volume yang dianjurkan.
- Isi tabung Wintrobe (100 mm) dan pastikan tidak ada gelembung.
- Tempatkan vertikal di rak stabil, catat waktu.
- Setelah 60 menit, ukur tinggi kolom plasma yang jernih diatas kolom eritrosit (mm).

- e) Laporkan hasil dengan catatan bahwa ini metode Wintrobe (tidak langsung setara Westergren).

Kelebihan dari metode ini adalah hematologi laboratorium kecil sering menggunakan karena lebih sederhana; mungkin cocok untuk nilai rendah-sedang. Sedangkan keterbatasannya adalah rentang terbatas (100 mm), kurang sensitif pada nilai tinggi, hasil tidak langsung sebanding dengan Westergren sehingga perlu konversi/interpretasi hati-hati bila dibandingkan (Kongros et al., 2018).



Gambar 2.2 Laju Endap Darah Metode Wintrobe

3. Metode Hematology Analyzer

Analyzer otomatis modern mengukur ESR dengan dua pendekatan utama yaitu Modifikasi metode Westergren otomatis (instrumen membaca sinyal *optic*/IR pada tabung standar/modifikasi sehingga proses lebih cepat dan tertutup), atau metode turunan/algoritmik (perkiraan ESR dihitung dari parameter CBC dan protein plasma melalui rumus). Instrumen contohnya: SFRI ESR 3000, VES-MATIC, Test 1, dan beberapa modul hematologi analyzer (Cennamo et al., 2024a)

Alat dan Bahan:

- a) Hematology Analyzer ESR Merek Caretium Type XC-A30 (ESR 30 Lubang).
- b) Mikropipet.
- c) Tabung ESR kosong.
- d) Sampel Darah Vena.
- e) Natrium Sitrat 3,8%.

Prosedur kerja:

a. Pengenceran darah EDTA

- a) Memastikan darah EDTA tercampur sempurna dengan cara membolak-balikkan tabung sebanyak 8-10 kali. Tidak menggunakan darah yang sudah lisis atau terdapat bekuan kecil.
- b) Menggunakan pengenceran darah perbandingan 4:1.
- c) 400 *microliter* atau 0,4 mL larutan pengencer Natrium Sitrat 3,8% dimasukkan kedalam tabung ESR.
- d) 1600 *microliter* atau 1,6 mL darah ke dalam tabung yang sama.
- e) Tutup tabung, lalu dihomogenkan dengan membolak-balikkan tabung sebanyak 8-10 kali.

b. Analisis pada Alat Hematology Analyzer

- a) Nyalakan alat
- b) Masukkan tabung ESR yang telah berisi sampel darah dalam lubang telah ditentukan pada alat, tunggu hingga alat mendeteksi keberadaan tabung tersebut (ditandai dengan muncul gambar tabung polos).
- c) Tekan “*Number*” pada display, lalu isilah tabung sesuai gambar tabung yang muncul.
- d) Masukkan No. ID dengan mengisi pada kolom “*Number*” (tampilan pada display gambar tabung akan terdapat kotak dibagian tengahnya).
- e) Alat akan membaca dalam waktu 30 menit, dan hasil otomatis akan tercetak pada kertas printer (dalam satuan mm/jam), (Jika sudah selesai tabung akan di blok putih dan terdapat huruf F).
- f) Catat hasil.
- g) Keluarkan tabung LED dari lubang.
- h) Matikan alat setelah selesai pengerjaan.

Kelebihan dari metode ini adalah *throughput* tinggi, TAT singkat, sistem tertutup (mengurangi paparan biohazard), integrasi dengan CBC, dan kemampuan pengolahan otomatis. Sedangkan keterbatasannya adalah beberapa instrument memberi nilai yang berbeda pada rentang ekstrem atau pada kondisi hematologi abnormal (anemia berat, sel abnormal) sehingga harus di validasi lokal; vendor to vendor variability ada

(rekomendasi ICSH menuntut verifikasi sebelum implementasi klinis) (Cennamo et al., 2024b).

C. Nilai Normal Laju Endap Darah

Nilai rujukan LED (ESR) tergantung metode pemeriksaan dan populasi, sehingga laboratorium sebaiknya menetapkan nilai normal sendiri berdasarkan data lokal. Namun, menurut pedoman dan literatur klinis internasional, rentang referensi umum dengan metode Westergren adalah ≤ 20 mm/jam untuk wanita di bawah 50 tahun; sedangkan pada usia lebih tua, batas dapat meningkat menjadi hingga 30 mm/jam. Beberapa faktor memengaruhi nilai LED normal, termasuk usia (nilai ESR umumnya meningkat seiring penuaan) (Alende-Castro et al., 2019).

Karena nilai referensi bisa berbeda-beda antar laboratorium (misalnya populasi, metode, peralatan), sangat penting dalam penelitian untuk menyatakan nilai referensi yang di gunakan di laboratorium sampel penelitian dan bila mungkin, melakukan verifikasi nilai normal pada populasi setempat (Nuraeni et al., 2023a).

Berdasarkan nilai rujukan yang digunakan oleh Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara, nilai normal LED pada wanita adalah 0-15 mm/jam.

D. Lama Menopause

1. Pengertian Lama Menopause

Menopause merupakan kondisi berhentinya menstruasi secara permanen selama 12 bulan berturut turut yang terjadi akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium. Menopause umumnya terjadi pada wanita usia 45-55 tahun dan ditandai dengan penurunan produksi hormon estrogen dan progesteron. Lama menopause adalah rentang waktu yang dihitung sejak seorang wanita mengalami menopause hingga saat dilakukan pengumpulan data penelitian. Lama menopause dapat digunakan untuk menggambarkan durasi seorang wanita berada dalam kondisi pascamenopause yang ditandai oleh perubahan hormonal yang berlangsung secara terus-menerus (El Khoudary et al., 2019).

2. Klasifikasi Lama Menopause

Dalam penelitian ini, lama menopause dapat dikelompokkan berdasarkan waktu sejak terjadinya menopause menjadi:

Lama Menopause	Frekuensi
1-4 tahun	...
5-8 tahun	...
9-12 tahun	...
13-16 tahun	...
17-22 tahun	...

Pengelompokan ini bertujuan untuk memudahkan penggambaran karakteristik responden berdasarkan durasi menopause yang dialami.

3. Hubungan Lama Menopause dengan Laju Endap Darah

Laju endap darah merupakan salah satu parameter hematologi yang digunakan sebagai indikator inflamasi nonspesifik. Peningkatan nilai LED terjadi akibat perubahan komposisi protein plasma, terutama peningkatan protein fase akut seperti fibrinogen dan immunoglobulin yang menyebabkan eritrosit lebih mudah membentuk rouleaux dan mengendap lebih cepat (Rodak, 2020).

Pada wanita menopause terjadi penurunan kadar hormon estrogen akibat menurunnya fungsi ovarium. Estrogen diketahui memiliki efek antiinflamasi dan berperan dalam regulasi sistem imun. Penurunan kadar estrogen pada masa pascamenopause dapat menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan berbagai mediator inflamasi lainnya (El Khoudary et al., 2019).

Perubahan inflamasi yang berlangsung selama periode pascamenopause dapat memengaruhi berbagai parameter laboratorium yang berkaitan dengan proses inflamasi, termasuk laju endap darah. Semakin lama seorang wanita berada dalam masa pascamenopause, semakin lama pulak tubuh terpapar kondisi defisiensi estrogen yang berpotensi menyebabkan perubahan pada respons imun dan proses inflamasi. Oleh karena itu, lama menopause menjadi salah satu

karakteristik yang dapat digunakan untuk menggambarkan variasi nilai laju endap darah pada wanita menopause (El Khoudary et al., 2019).

2. Klasifikasi Usia Menopause

Usia terjadinya menopause alami pada setiap Wanita menunjukkan variasi yang cukup besar dan dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, biologis, serta lingkungan. Dalam berbagai studi epidemiologi dan klinis berskala besar, pengelompokan rentang usia saat seseorang wanita memasuki masa menopause sangat penting dilakukan untuk memetakan stratifikasi risiko Kesehatan fisik maupun psikologis yang mungkin timbul di masa pascamenopause.

Salah satu bentuk klasifikasi yang standardisasi dan banyak diadopsi dalam riset Kesehatan global adalah pembagian usia menopause ke dalam tiga kelas utama, yaitu:

1. Menopause Dini (*Early Menopause*), yang didefinisikan bagi wanita yang mengalami penghentian siklus menstruasi pada usia dibawah 45 tahun (<45 Tahun).
2. Menopause Normal, yang merujuk pada onset rentang usia alami sebagian besar populasi wanita, yaitu antara usia 45 hingga 54 tahun (45-54 Tahun).
3. Menopause Terlambat (*Late Menopause*), yaitu kondisi dimana seorang wanita masih mengalami siklus menstruasi atau baru memasuki fase menopause pada usia 55 tahun keatas (≥ 55 Tahun).

Pembagian klasifikasi tiga kelas ini didukung oleh penelitian cross-sectional berskala besar menggunakan basis data dari (An et al., 2025)

E. Faktor-faktor yang mempengaruhi Laju Endap Darah

1. Faktor Fisiologis (Usia, jenis kelamin, kehamilan)

Nilai LED bervariasi menurut usia dan jenis kelamin, secara umum wanita memiliki nilai ESR yang sedikit lebih tinggi dibanding laki laki, dan nilai ESR cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Kehamilan dan periode menstruasi juga dikenal meningkatkan ESR secara fisiologis karena perubahan komposisi protein plasma dan volume

sirkulasi. Oleh karena itu, penetapan nilai rujukan harus mempertimbangkan kelompok umur dan jenis kelamin (Alende-Castro et al., 2019b).

2. Faktor patologis (inflamasi, infeksi, autoimun, keganasan)

Peningkatan LED paling sering mencerminkan adanya proses inflamasi atau infeksi sistemik, penyakit inflamasi (misalnya, artritis reumatoid), infeksi kronis (misalnya, tuberkulosis), dan beberapa keganasan dapat menaikkan LED melalui peningkatan protein fase akut (fibrinogen, imunoglobulin) yang memfasilitasi pembentukan rouleaux dan mempercepat sedimentasi eritrosit. Led digunakan sebagai indikator non-spesifik aktivitas penyakit inflamasi dan harus diinterpretasikan bersama temuan klinis dan marker lain (misalnya CRP) (Alende-Castro et al., 2019b).

3. Komposisi dan bentuk eritrosit (Hematokrit, morfologi sel)

Hematokrit dan bentuk eritrosit mempunyai pengaruh kuat pada ESR. Hematokrit tinggi (polisitemia) cenderung menurunkan kecepatan sedimentasi karena pengurangan ruang plasma, sedangkan anemia (hematokrit rendah) cenderung meningkatkan ESR. Perubahan morfologi eritrosit (misalnya sferosit, sel sabit) menghambat pembentukan rouleaux sehingga menurunkan ESR. Beberapa penelitian dan perbaikan metode menyarankan koreksi terhadap hematokrit saat menginterpretasi ESR (Schapkaitz et al., 2019).

4. Peran protein plasma & viskositas (fibrinogen, globulin, albumin)

Konsentrasi protein fase akut, terutama fibrinogen dan beberapa kelas globulin meningkatkan kecenderungan eritrosit untuk beragregasi (rouleaux), sehingga mempercepat sedimentasi. Sebaliknya peningkatan albumin relatif dapat menurunkan ESR. Viskositas plasma yang berubah juga memodulasi laju endapan, hubungan ini menjadi dasar mengapa ESR sering berkorelasi dengan fibrinogen/CRP pada kondisi inflamasi (Alende-Castro et al., 2019b).

5. Faktor teknis dan pre-analitik (metode, antikoagulan, posisi tabung, dan waktu baca)

Hasil ESR sangat dipengaruhi oleh aspek teknis, yaitu jenis metode (Westergren, Wintrobe dan Analyzer otomatis), jenis antikoagulan (Sodium citrate, EDTA pada metode tertentu), volumetric pengisian tabung, posisi vertikal tabung, getaran/meja tidak stabil, serta waktu pembacaan (harus tepat 60 menit pada metode standar) (Tishkowski & Gupta, 2023). Rekomendasi ICSH, (2017) menekankan standarisasi dan verifikasi metode baru terhadap metode referensi Westergren untuk mengurangi bias pre-analitik dan inter-metode.

6. Suhu dan kondisi lingkungan laboratorium

Suhu lingkungan mempengaruhi viskositas plasma dan kecepatan sedimentasi, pengukuran ESR idealnya dilakukan pada rentang suhu yang terkontrol (biasanya sekitar 18-25 °C). Fluktuasi temperature dapat menyebabkan variasi hasil sehingga kondisi lingkungan harus dicatat pada penelitian yang melaporkan ESR (Kumar et al., 2020).

7. Obesitas, gaya hidup, dan kondisi metabolic

Faktor gaya hidup dan kondisi metabolik (misalnya obesitas, sindrom metabolic, dan merokok) dapat berhubungan dengan peningkatan ESR karena status inflamasi kronis ringan yang menyertai kondisi-kondisi tersebut. Beberapa studi epidemiologis modern menghubungkan BMI, tekanan darah, dan profil metabolik dengan variasi ESR pada populasi dewasa (Alende-Castro et al., 2019b).

8. Obat-obatan yang memengaruhi ESR

Berbagai obat dapat mengubah nilai ESR, baik menaikkan maupun menurunkan melalui modulasi respons inflamasi atau protein plasma. Contoh, terapi hormon (kontrasepsi), beberapa obat antipsikotik, atau agen immunomodulator dapat berpengaruh, disisi lain obat antiinflamasi/NSAID mungkin menurunkan ESR. Karena itu, Riwayat obat pasien harus dicatat saat melakukan studi ESR (Tishkowski & Gupta, 2023).

F. Menopause dan Perubahan Fisiologis

Menopause merupakan fase fisiologis yang menandai berakhirnya menstruasi secara permanen akibat berhentinya fungsi ovarium, yang menyebabkan penurunan kadar hormon estrogen dan progesteron (Davis et al., 2023)

Estrogen memiliki peran protektif terhadap sistem kardiovaskular dan imunologis melalui cek antiinflamasi. Penurunan kadar estrogen meningkatkan aktivitas sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang berkontribusi terhadap peningkatan *C-reaktive protein* (CRP) dan fibrinogen dalam plasma (Zhang et al., 2024a).

Zhang et al., (2024a) menyebutkan bahwa perubahan hormon pascamenopause menyebabkan peningkatan risiko inflamasi kronik tingkat rendah (*low-grade inflammation*), yang ditandai dengan naiknya LED. Setelah itu, perubahan viskositas plasma dan komposisi protein turut mempercepat pengendapan eritrosit.

G. Hubungan Menopause dengan Peningkatan LED

Penurunan kadar estrogen berhubungan langsung dengan peningkatan LED melalui peningkatan kadar fibrinogen dan CRP. Estrogen berfungsi mengatur respons imun; Ketika hormon ini menurun, protein fase akut meningkat, menyebabkan eritrosit lebih mudah beragregasi dan mengendap cepat (Gori et al., 2024).

Penelitian oleh Nuraeni et al., (2023a) menunjukkan bahwa wanita menopause di Indonesia memiliki LED lebih tinggi dibanding wanita pramenopause akibat penurunan estrogen dan peningkatan fibrinogen plasma. Hal ini sejalan dengan temuan Daraghmeh et al., (2023) yang menemukan korelasi positif antara penurunan kadar estrogen dan peningkatan LED pada wanita pascamenopause.

Selain faktor hormonal, aktivitas fisik yang rendah dan kondisi gizi juga memperparah inflamasi pada kelompok lansia (Çakır Güngör & Candevir, 2025).

H. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini menggambarkan hubungan antara menopause, perubahan hormonal, dan peningkatan LED pada wanita menopause di Puskesmas.

