

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

Premenopause merupakan salah satu periode dalam siklus kehidupan perempuan yang terjadi pada usia 40 – 55 tahun. Pada masa premenopause terjadi peningkatan penyakit kardiovaskuler dan metabolik. Hal ini dihubungkan dengan terjadinya penurunan fungsi organ tubuh salah satunya adalah penurunan produksi hormon estrogen oleh ovarium. Penurunan hormone estrogen berhubungan dengan peningkatan penyakit kardiovaskuler dan metabolik (de Kat *et al.*, 2017; Ley *et al.*, 2017).

Pada fase menopause terjadi peningkatan prevalensi penyakit degeneratif yang signifikan. Penelitian *cross-sectional comparative* yang dilakukan pada masyarakat India menyimpulkan bahwa kejadian penyakit kardiovaskuler lebih tinggi pada perempuan menopause dibanding premenopause pada usia yang sama. Penyakit ini berhubungan dengan peningkatan obesitas sentral dan dislipidemia pada menopause. Hal ini dikaitkan dengan penurunan kadar hormon estrogen pada masa menopause (Dosi *et al.*, 2014). Hal ini didukung oleh hasil penelitian prospektif *Nurse Health Study* (NHS) yang menyatakan bahwa usia reproduksi yang pendek berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler. Artinya, semakin cepat seorang perempuan mengalami menopause, maka semakin tinggi resiko menderita penyakit kardiovaskuler (Ley *et al.*, 2017). Walaupun hasil sebuah penelitian besar diketahui bahwa usia kronologis dan estrogen

masing-masing berhubungan secara independen dengan kejadian penyakit kardiovaskuler (de Kat *et al.*, 2017).

Pada umumnya, onset penyakit kardiovaskuler 10 tahun lebih lambat pada perempuan dibanding laki-laki. Peningkatan penyakit kardiovaskular ini berhubungan dengan penurunan produksi estrogen (Newson, 2018). Premenopause merupakan waktu yang paling tepat untuk menilai risiko penyakit kardiovaskuler. Beberapa sumber menyebutkan bahwa perempuan yang mengkonsumsi *hormone replacement therapy* (HRT) lebih awal akan mendapatkan perlindungan maksimal dari risiko penyakit kardiovaskuler. Namun, HRT ini mempunyai banyak efek samping, diantaranya meningkatkan risiko kanker payudara (Pizot *et al.*, 2016), kanker kolorektal (Gilligan *et al.*, 2017) walaupun hasil penelitian sebelumnya masih menyatakan hal yang berlawanan (Thorbjarnardottir *et al.*, 2014).

Semua perempuan akan mengalami suatu keadaan yang disebut dengan premenopause. Hal ini ditandai dengan menurunnya kadar hormon estrogen ovarium. Umumnya premenopause terjadi pada wanita berusia di atas 40 tahun. Kadar estrogen 2 (estradiol) pada perempuan premenopause adalah 15 – 350 pg/mL, sedangkan pada perempuan menopause jauh lebih rendah lagi yaitu <10 pg/mL (MFMER, 2016). Seiring dengan penurunan kadar hormon estrogen ini maka proses pemendekan telomer semakin cepat, sehingga proses penuaan terjadi lebih cepat. Proses penuaan yang menjadi lebih cepat akan menyebabkan meningkatnya penyakit degeneratif pada perempuan premenopause. Penurunan kadar estrogen pada postmenopause menyebabkan pemendekan telomer lebih

cepat sehingga perempuan postmenopause mempunyai telomer yang lebih pendek (Shin and Lee, 2016).

Sekuen telomer terdiri dari urutan basa nukleotida berulang pada ujung kromosom dengan susunan TTAGGG. Telomer berfungsi untuk menjaga stabilitas genom. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa panjang telomer dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya usia, jenis kelamin, ras, genetik dan gaya hidup, termasuk asupan makanan, stress dan aktivitas fisik serta kebiasaan merokok. Proses pemendekan telomer terjadi terus menerus disepanjang usia, semakin tua usia seseorang maka akan semakin pendek telomernya. Pemendekan telomer lebih cepat terjadi pada laki-laki dibanding perempuan (Ren *et al.*, 2009).

Faktor ras berpengaruh terhadap panjang telomer, namun masih menjadi kontroversi. Penelitian Chae pada laki-laki ras Afrika-Amerika mendapatkan panjang telomer berkisar antara 4,80 kbp sampai 6,44 kbp dengan rata-rata panjang telomer 5,54 (0,38) kbp (Chae *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan pada 46 orang perempuan kulit hitam dan kulit putih, hamil tunggal, yang diperiksa panjang telomer plasentanya memperkuat pernyataan bahwa ras mempengaruhi panjang telomer. Penelitian prospektif ini menyimpulkan bahwa telomer pada plasenta ras kulit hitam jauh lebih pendek dibanding kulit putih (Jones *et al.*, 2016). Namun hal ini tidak sejalan dengan penelitian di Cina dimana tidak terdapat perbedaan panjang telomer antara etnik Tibet dan Han (Ren *et al.*, 2009).

Telomer perempuan lebih panjang dibanding laki-laki. Panjang telomer perempuan adalah 7,01 kbp sedangkan panjang telomere laki-laki 6,87 kbp. Penelitian di Cina menyatakan bahwa telomer perempuan lebih panjang dari pada

laki-laki pada etnik Tibet dan Han di Cina, namun tidak terdapat perbedaan panjang telomere kedua etnik tersebut (Ren *et al.*, 2009). Penelitian longitudinal selama 12 tahun yang dilakukan pada 405 perempuan dan 329 laki-laki menyimpulkan bahwa pemendekan telomer pada perempuan dipengaruhi hormonal (Dalgard *et al.*, 2015). Hormon seks bisa berinteraksi dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mempengaruhi produksi dan regulasinya. Estrogen dapat menekan produksi ROS dan berfungsi sebagai regulator gen antioksidan. Pada laki-laki terdapat hormon testosteron yang tidak mempunyai sifat tersebut sehingga dapat meningkatkan kerentanan telomer terhadap stress oksidatif (Barrett and Richardson, 2011).

Faktor internal yang sangat berpengaruh terhadap proses pemendekan telomer pada perempuan adalah kadar hormon estrogen. Estrogen memegang peranan yang sangat penting dalam mengatur proliferasi sel dalam jaringan secara spesifik. Estrogen secara langsung mengaktifkan promotor telomerase dan secara tidak langsung juga mempengaruhi perbaikan *deoxy nucleotide acid* (DNA) melalui jalur P53 dan aktivasi promotor melalui jalur *phosphoinositol-3-kinase* (PI-3K) /Akt dan nitrit oksida. Hal inilah yang menyebabkan aktivitas telomerase lebih tinggi pada perempuan, sehingga perempuan mempunyai telomer yang lebih panjang dibanding laki-laki (Barrett and Richardson, 2011). Kekurangan estrogen dapat mempercepat proses penuaan dan atropi di sejumlah organ seperti uterus, payudara dan otak. Estrogen mengatur proses proliferasi sel diduga melalui *proto oncogen c-myc* dan merangsang aktivitas enzim telomerase serta meningkatkan ekspresi dari gen *Telomerase Reverse Transcriptase* (TERT). Telomerase diperlukan untuk menjaga struktur telomer melalui interaksi telomerase dengan

DNA telomerik dan telomer akan mengikat protein lain untuk memperpanjang telomer (Lu *et al.*, 2013).

Pengaruh estrogen terhadap panjang telomer telah dibuktikan oleh penelitian yang menyimpulkan bahwa perempuan postmenopause yang menggunakan terapi pengganti hormone, mempunyai telomer yang lebih panjang dibanding yang tidak diterapi (Lin *et al.*, 2011).

Selain penurunan kadar estrogen, pola makan yang tidak seimbang, komposisi tubuh dan aktivitas fisik yang dilakukan secara tidak benar diprediksi dapat mempercepat penuaan individu. Aktivitas fisik mempengaruhi panjang telomere. Oliveira *et al* menyimpulkan bahwa aktivitas fisik dengan intensitas sedang dapat mempertahankan panjang telomer. Namun, kurang aktivitas fisik atau aktivitas fisik berat justru mempercepat pemendekan telomer. Hal ini disebabkan karena aktivitas fisik berat menggunakan energi dari metabolisme anaerob yang menyebabkan timbulnya radikal bebas, sehingga meningkatkan terjadinya stres oksidatif (Mundstocka *et al.*, 2015).

Komponen toksik sebagai hasil metabolik dari zat gizi makro merupakan paparan yang akan meningkatkan ROS, sehingga diperlukan antioksidan untuk menetralsirnya. Penelitian yang dilakukan pada 56 orang laki – laki dan perempuan sehat menyatakan bahwa asupan tinggi sayuran berhubungan dengan panjang telomer, dan terdapat hubungan yang bermakna antara asupan antioksidan khususnya betakaroten dengan panjang telomer. Antioksidan berfungsi untuk melindungi telomer dari kerusakan oksidatif (Marcon *et al.*, 2012). Begitu juga dengan penelitian pada 2.284 perempuan, juga menyimpulkan bahwa asupan tinggi serat berhubungan dengan panjang telomer (Cassidy *et al.*, 2010).

Fitoestrogen merupakan senyawa yang memiliki sifat seperti estrogen yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Sumber dari fitoestrogen adalah kacang-kacangan, biji-bijian, buah-buahan dan sayuran. Fitoestrogen dapat digolongkan menjadi isoflavonstilbene, komestan dan lignan (Poluzzi *et al.*, 2014; Sirotkin and Harrath, 2014). Di Indonesia, fitoestrogen utama adalah isoflavon yang berasal dari kedelai dan produknya. Penelitian yang dilakukan pada suku Minang dan suku Jawa mendapatkan rata-rata konsumsi isoflavon sekitar 118,9 mg per minggu (Mulyati *et al.*, 2006), namun diperkirakan konsumsinya akan meningkat sekitar 2,1% per tahun (Aldillah, 2015). Menurut data Badan Pusat Statistik (BPS), konsumsi kedelai, tahu dan tempe masyarakat Indonesia adalah 0,27 kg/kapita/minggu pada tahun 2015 (BPS, 2016).

Penelitian eksperimental *in vitro* pada kultur sel yang mengalami stress oksidatif menyimpulkan bahwa fitoestrogen (genistein) meningkatkan ekspresi reseptor estrogen beta (Handayani *et al.*, 2010). Kandungan fitoestrogen ini berhubungan dengan panjang telomer. Penelitian yang dilakukan pada 4676 perempuan sehat berusia 30 – 55 tahun menyatakan bahwa diet Mediterania berhubungan dengan telomer yang lebih panjang. Diet Mediterania yang mempunyai ciri khas yaitu mengonsumsi banyak sayuran, buah-buahan dan kacang-kacangan (Crous-Bou *et al.*, 2014). Hasil penelitian lain juga menyatakan bahwa asupan sayuran berhubungan positif dengan panjang telomer, sedangkan asupan tinggi lemak, tinggi lemak jenuh, sedikit buah-buahan berhubungan terbalik dengan panjang telomere (Tiainen *et al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan di China pada 4000 laki-laki dan perempuan menyatakan bahwa konsumsi teh berhubungan dengan panjang telomere pada

laki-laki, sedangkan konsumsi lemak dan minyak berhubungan terbalik dengan panjang telomer perempuan. Teh mengandung polifenol, karotenoid, tokoferol, asam askorbat, dan beberapa fitokimia yang berfungsi sebagai antioksidan (Chan *et al.*, 2010).

Hasil penelitian mengenai hubungan asupan zat gizi dengan panjang telomer masih kontroversi. Hal ini dikaitkan dengan adanya polimorfisme gen yang mengatur regulasi telomer, salah satunya gen *TERT*. Gen *TERT* merupakan gen yang berperan dalam menjaga telomer dari pemendekan yang progresif. Gen *TERT* terletak pada 5p15.33 yaitu pada lengan pendek (p) kromosom 5 pada posisi 15,33. Gen *human-TERT* (*hTERT*) terdiri dari 16 ekson dan 15 intron dengan panjang sekitar 35 kb (Cong *et al.*, 1999). Polimorfisme gen *TERT* dapat menyebabkan gangguan fungsi gen *TERT* sehingga pemendekan telomer terjadi lebih cepat (Ledwon *et al.*, 2013; Savage *et al.*, 2007).

Etnik Minangkabau merupakan masyarakat di Sumatera Barat yang memiliki pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah sayuran serta buah-buahan yang merupakan sumber antioksidan dan fitoestrogen, dibanding etnik lain di Indonesia (Hatma, 2011). Pola makan tidak seimbang, jumlah obesitas yang tinggi serta tingkat aktivitas fisik yang rendah dan tidak teratur akan mempercepat proses pemendekan telomer pada perempuan premenopause. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan penyakit degeneratif. Sampai saat ini belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme gen *TERT* dan asupan fitoestrogen dengan panjang telomer pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau.

1.2.Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat polimorfisme gen *TERT* pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?
2. Bagaimanakah kadar estradiol pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?
3. Bagaimanakah asupan fitoestrogen pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?
4. Berapa panjang telomer pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?
5. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *TERT* dengan panjang telomer pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?
6. Apakah terdapat hubungan antara kadar estradiol dengan panjang telomer pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?
7. Apakah terdapat hubungan antara asupan fitoestrogen dengan panjang telomer pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang?

1.3.Tujuan Penelitian

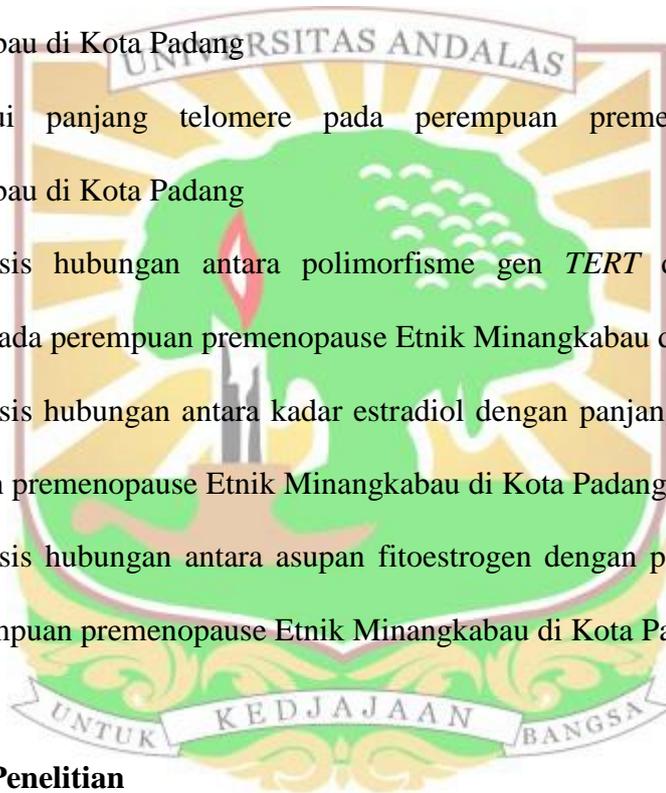
1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen *Telomerase Reverse Transcriptase (TERT)* dan asupan fitoestrogen dengan panjang telomer perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui polimorfisme gen *TERT* pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang
2. Mengetahui kadar estradiol pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang
3. Mengetahui jumlah asupan fitoestrogen pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang
4. Mengetahui panjang telomere pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang
5. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *TERT* dengan panjang telomere pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang
6. Menganalisis hubungan antara kadar estradiol dengan panjang telomere pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang
7. Menganalisis hubungan antara asupan fitoestrogen dengan panjang telomere pada perempuan premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang



1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan konsep baru dalam upaya memperlambat penuaan dan memberikan informasi mengenai asupan fitoestrogen, kadar estradiol, polimorfisme gen *TERT* dan panjang telomer perempuan premenopause etnik Minang. Dari penelitian ini juga dapat diketahui faktor yang

mempengaruhi panjang telomer perempuan premenopause etnik Minangkabau.

Data awal untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2. Bagi Institusi / pembuat kebijakan

Memberikan masukan tentang faktor yang mempengaruhi penuaan pada perempuan premenopause sebagai upaya preventif untuk mencegah penyakit tidak menular.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Masyarakat bisa memahami faktor yang mempengaruhi penuaan terutama pada perempuan premenopause dan mengetahui upaya preventif untuk memperlambat penuaan biologis.

