

BAB 1

PENDAHULUAN

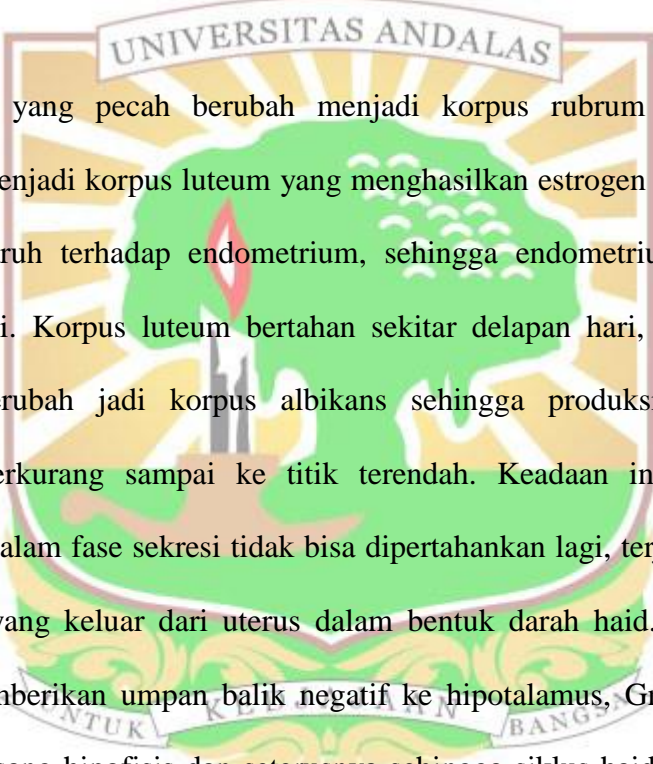
1.1 Latar Belakang

Angka harapan hidup (AHH) manusia pada saat ini semakin panjang, baik dinegara maju maupun di negara berkembang. Di Amerika pada tahun 2000, terdapat 35 juta (sekitar 12% dari total populasi) berusia 65 tahun keatas dan pada tahun 2030 diperkirakan populasi lansia di Amerika akan mencapai 70 juta (Fritz and Speroff, 2011). Di Indonesia, diperkirakan tahun 2020 akan terdapat 27.08 juta penduduk berusia 60 tahun keatas (KEMENKES RI, 2017). Peningkatan populasi orangtua ini berdampak pada penurunan proses biologis, dimana pada wanita hal ini berdampak pada sistem reproduksi disamping sistem yang lainnya. Salah satu dampaknya adalah timbulnya menopause dengan segala akibatnya.

Menopause adalah keadaan di mana seorang wanita tidak mengalami haid sebanyak 12 siklus secara berturut-turut. Rentang waktu terjadinya bervariasi pada setiap waktunya dimana rentang waktu ini berkisar dari umur 45 sampai 55 tahun. Menopause terjadi karena sekurang-kurangnya ada salah satu tahapan dalam mekanisme pengaturan haid yang tidak berjalan lancar (International menopause society, 2016; Fritz and Speroff, 2011).

Haid terjadi dari komunikasi hipotalamus-hipofise-ovarium-uterus yang berjalan harmonis dan efektif. Hipotalamus menghasilkan *Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)* yang memicu hipofise menghasilkan dua *Gonadotropin Hormone (Gn)* yakni *Follicle Stimulating Hormone (FSH)* dan *Luteinizing Hormone (LH)*. *Follicle Stimulating Hormone (FSH)* merangsang pematangan folikel primer sehingga berkembang menjadi folikel de Graf. Proses pematangan

folikel menghasilkan estrogen yang makin lama makin banyak. Hormon estrogen merangsang proliferasi endometrium. Hormon estrogen juga memberikan umpan balik negatif ke hipotaamus sehingga produksi GnRH ditekan. Pada suatu saat terjadi LH *surge* sehingga terjadi perubahan rasio FSH/LH yang mendadak. Kondisi ini menjadikan kekuatan dinding folikel terganggu dan bersamaan dengan makin meningkatnya tekanan dari cairan intrafolikel yang semakin banyak maka folikel pecah dan ovum terlempar keluar (terjadi ovulasi) (Fritz and Speroff, 2011).



Folikel yang pecah berubah menjadi korpus rubrum dan kemudian berubah lagi menjadi korpus luteum yang menghasilkan estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap endometrium, sehingga endometrium tetap dalam stadium sekresi. Korpus luteum bertahan sekitar delapan hari, kemudian akan atropi dan berubah jadi korpus albicans sehingga produksi estrogen dan progesteron berkurang sampai ke titik terendah. Keadaan ini menyebabkan endometrium dalam fase sekresi tidak bisa dipertahankan lagi, terjadi deskuamasi endometrium yang keluar dari uterus dalam bentuk darah haid. Estrogen yang berkurang memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus, GnRH dihasilkan, GnRH merangsang hipofisis dan seterusnya sehingga siklus haid berulang (Fritz and Speroff, 2011).

Pada saat menopause terjadi perubahan pada sistem reproduksi wanita. Fungsi ovarium akan menurun akibat penuaan. Hal ini ditandai dengan berkurangnya jumlah folikel, adanya sklerosis pembuluh darah dan menurunnya sintesis steroid seks (estrogen). Penurunan fungsi ovarium akan menyebabkan berkurangnya kemampuan ovarium untuk menjawab rangsangan gonadotropin

sehingga mengakibatkan terganggunya interaksi hipotalamus-hipofisis-ovarium. Keadaan ini akan meningkatkan kadar FSH dan LH. Selain itu endometrium akan menjadi atrofi karena berkurangnya kadar estrogen (Sarwono, 2009). Akibat dari perubahan yang terjadi akan timbul keluhan pada wanita menopause seperti gangguan vasomotor, keluhan somatik berupa dispareunia, rambut rontok, vagina kering, nyeri sendi, berdebar-debar, dan psikis berupa gangguan tidur dan insomnia, perubahan mood, serta gangguan kognitif (Siregar, 2014; Dennerstein *et al.*, 2000; Nelson, *et al.*, 2005; Cohen *et al.*, 2006).

Gangguan vasomotor didefinisikan sebagai rasa panas atau *hot flushes* dan berkeringat yang terjadi secara tiba-tiba. Terdapat 11-60% wanita pada masa transisi menopause mengalami hal ini. Pada studi kesehatan wanita di Massachusetts insiden *hot flushes* meningkat dari 10 persen selama periode premenopause menjadi 50% setelah berhenti menstruasi (Schorge *et al.*, 2008).

Rasa panas umumnya berlangsung selama 1 sampai 5 menit dan suhu tubuh dapat meningkat yang disebabkan oleh vasodilatasi perifer. Perubahan ini khususnya terlihat pada jari dan kaki dimana suhu meningkat sebesar 10 sampai 15 derajat celsius. Sebagian besar wanita menopause merasakan panas dan keringat yang menyebar keseluruh tubuhnya terutama wajah dan bagian tubuh atas. Kejadian ini lebih sering terjadi malam hari saat terbangun dari tidur yang mengakibatkan wanita menopause rentan mengalami stress dan gangguan tidur (Schorge *et al.*, 2008, Fritz and Speroff L, 2011; Decherney *et al.*, 2013). *Hot flushes* terjadi akibat kurangnya estrogen. Hubungan antara onset *hot flushes* dan kurangnya estrogen secara klinis didukung oleh efektifnya terapi estrogen dan

hilangnya keluhan tersebut pada disgenesis gonad (Fritz and Speroff, 2011; Melmed *et al.*, 2016).

Follicle Stimulating Hormone (FSH) merupakan hormon yang disekresi oleh kelenjar pituitari anterior yang berperan dalam perkembangan folikel, maturasi oosit dan regulasi steroidogenesis (Richards and Pangas, 2010; Miller and Auchus, 2011; Wu *et al.*, 2013; Grigorova *et al.*, 2014). *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) menstimulasi perkembangan folikel dengan terlebih dulu berikatan dengan reseptornya *Follicle Stimulating Hormone Receptor* (FSHR) dan pada wanita diekspresikan di sel granulosa folikel (Wu *et al.*, 2013).

FSHR adalah famili dari reseptor G protein coupled dan terdiri dari 10 ekson, 9 intron dan promotor pada area kromosom 2p21 (Wu *et al.*, 2013; NCBI Gene, 2017). Kerja FSHR diatur oleh gen (gen FSHR) (Themmen and Huhtaniemi, 2000). *Follicle Stimulating Hormone Receptor* dan gen FSHR dapat mengalami berbagai variasi genetik berupa polimorfisme basa nukleotida tunggal atau *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang mempengaruhi gambaran reproduksi dan beberapa penyakit dengan memodulasi sinyal transduksi (Simoni, 2014). Terdapat dua polimorfisme FSHR yang dikenal saat ini yaitu pada domain transmembran pada kodon 307 yaitu alanine (Ala) atau Threonine (Thr) dan pada domain intraseluler pada kodon 680 yaitu Asparagin (Asn) atau Seine (Ser) (Wunsch *et al.*, 2007; Wahyono, 2005). Diduga terjadinya rentang waktu menopause dipengaruhi oleh polimorfisme gen FSHR ini.

Yan *et al.*, (2013) melaporkan hasil penelitian terhadap 450 wanita Cina yang menjalani terapi teknologi reproduksi berbantu (*assisted reproductive technology*) bahwa subjek dengan polimorfisme FSHR memiliki kadar FSH basal

yang lebih tinggi dan berhubungan dengan meningkatnya risiko respon ovarium yang buruk (Yan *et al.*, 2013). Sebelumnya penelitian Wunsch tahun 2005 terhadap 202 wanita Jerman dan 55 wanita Indonesia dengan suami infertil atau factor kelainan tuba dan sedang menjalani terapi stimulasi ovarium pada proses fertilisasi invitro menunjukkan tidak terdapat hubungan antara SNP FSHR dengan kadar serum FSH basal dan respon ovarium tapi memodulasi ekspresi gen FSHR melalui perubahan di situs pengikat factor transkripsi (Wunsch, 2005). Desai, *et al.*, (2011) melakukan penelitian terhadap 100 subjek dengan polimorfisme gen FSHR pada promotor gen FSHR posisi -29 yang sedang menjalani terapi fertilisasi in vitro menemukan hampir 72% subjek gen FSHR dengan genotip AA pada pada promotor gen FSHR posisi-29 memiliki respon ovarium yang buruk yang disebabkan berkurangnya ekspresi reseptor. Penelitian kohort lainnya yang dilakukan pada 982 pria dewasa muda di Baltic menunjukkan terdapat hubungan antara promotor gen FSHR 29-A dengan kadar serum FSH yang lebih tinggi (Gringorova, 2014).

Polimorfisme promotor gen FSHR terbukti berhubungan dengan kejadian amenore primer dan amenore sekunder (Achrekar *et al.*, 2010), dengan respon ovarium terhadap rangsangan FSH pada induksi ovulasi (Sheikhha *et al.*, 2011; Boudjenah *et al.*, 2014), dengan *polycystic ovarium* (PCO) (Xu *et al.*, 2014; Gu *et al.*, 2010), dengan anovulatori kronik (Singhasena *et al.*, 2014), dengan onset pubertas (Hagen *et al.*, 2014), dan dengan infertilitas (Wu *et al.*, 2017). Hubungan ini diterangkan dengan teori bahwa polimorfisme promotor gen FSHR menyebabkan FSH tidak efektif menstimulasi perkembangan folikel sehingga produksi estrogen akan berkurang, tidak terjadi ovulasi dan tidak terjadi haid.

Berkurangnya produksi estrogen pada periode pascamenopause membuat wanita terpapar untuk mengalami osteoporosis dengan segala akibatnya, penyakit jantung, gangguan vasomotor, gangguan psikik dan lain-lain. Terapi sulih hormon untuk wanita pascamenopause hanyalah terapi simptomatik terhadap kekurangan estrogen, sedangkan terapi kausal belum bisa dilakukan saat ini. Meski kejadian menopause dianggap sebagai proses normal di mana folikel tidak memberikan respon yang adekuat terhadap stimulasi FSH, namun belum jelas apakah polimorfisme promotor gen FSRH ikut berperan terhadap kejadian menopause, terutama menyangkut apakah datangnya menopause menjadi lebih cepat atau menjadi lebih lambat.

Berdasarkan hal diatas maka akan dilakukan penelitian mengenai hubungan antara polimorfisme gen FSHR -29G>A rs 1394205 dengan kadar FSH, kadar estrogen, usia menopause, pola haid, dan keluhan pada wanita menopause di Sumatera Barat. Penelitian ini penting dilakukan untuk membuka peluang terhadap pengobatan kausal menopause untuk mengatasi dampak jangka panjang dan jangka pendek.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat polimorfisme gen *FSHR* -29 *G>A* pada wanita menopause.
2. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 *G>A* dengan kadar FSH pada wanita menopause.

3. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan kadar estrogen pada wanita menopause.
4. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan usia menopause pada wanita menopause.
5. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan pola haid pada wanita menopause.
6. Apakah terdapat hubungan antara antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan keluhan (hot flush, insomnia, vertigo, dispareunia, artralgia, palpitasi, alopesia, kulit keriput, vagina drysiness, penurunan libido, pelupa) pada wanita menopause.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan kadar FSH, kadar estrogen, usia menopause, pola haid, dan keluhan (hot flush, insomnia, vertigo, dispareunia, artralgia, palpitasi, alopesia, kulit keriput, vagina drysiness, penurunan libido, pelupa) pada wanita menopause di Sumatera Barat.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis adanya polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A pada wanita menopause di Sumbar.
2. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan kadar FSH pada wanita menopause di Sumbar.
3. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan kadar estrogen pada wanita menopause di Sumbar.

4. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan usia menopause pada wanita menopause di Sumbar.
5. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan pola haid pada wanita menopause di Sumbar.
6. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *FSHR* -29 G>A dengan keluhan (hot flush, insomnia, vertigo, dispareunia, artralgia, palpitasi, alopesia, kulit keriput, vagina dryness, penurunan libido, pelupa) pada wanita menopause di Sumbar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan dasar manajemen gangguan fungsi haid yang didasari pemahaman mekanisme fisiologik yang terlibat dalam pengaturan siklus haid yang normal.
2. Memahami etiopatogenesis menopause berdasarkan paradigma biomedik sehingga membuka peluang untuk melakukan langkah-langkah ke arah terapi kausal.

1.4.2 Manfaat bagi Terapan

Terapan penelitian ini diharapkan dapat memberikan terapi berdasarkan kausal.

