

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Paritas dengan Usia *Menopause*

##### 6.1.1 Paritas dengan Usia *Menopause* Secara Umum

Pada penelitian ini didapatkan bahwa paritas secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause*, dimana semakin tinggi jumlah anak/paritas, maka akan semakin lama memasuki usia *menopause*, dibuktikan dengan nilai p sebesar 0.001. Hal ini sesuai dengan teori yang sudah ada bahwa adanya hubungan antara jumlah paritas dengan usia *menopause*. Keveenaar (2007) menjelaskan bahwa adanya hubungan antara jumlah paritas dengan usia *menopause* ini dimungkinkan oleh karena keterlibatan *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) yang dikenal dengan sebagai AMHR2-482A>G. AMH sendiri pada dasarnya adalah suatu hormon yang berfungsi untuk menghambat proses *initial recruitment*, yaitu suatu proses aktivasi folikel primordial menjadi *growing follicle pool* yang akan mengalami degradasi (peluruhan) pada setiap siklus menstruasi jika tidak terjadi proses fertilisasi. Seiring dengan peningkatan jumlah paritas, gen AMHR2-482A>G akan mengalami aktivasi akibat pengaruh fluktuasi hormon progesteron selama kehamilan. Aktivasi gen ini akan mengakibatkan terjadinya proses *up regulation* reseptor AMH sehingga meningkatkan efek AMH terhadap folikel dalam ovarium wanita. Dengan terjadinya peningkatan efek AMH tersebut, maka proses *initial recruitment* akan diinhibisi sehingga jumlah folikel dalam ovarium yang mengalami degradasi juga akan lebih sedikit. Keseluruhan proses ini pada akhirnya akan memperlambat habisnya persediaan folikel dalam ovarium wanita yang dengan demikian juga akan memperlambat usia *menopause* wanita tersebut. Sehingga teori ini diterima pada penelitian ini.

### 6.1.2 Paritas dengan Usia *Menopause* Berdasarkan Etnis

Pada penelitian ini didapatkan bahwa paritas pada Etnis Jawa secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause*, dimana semakin tinggi jumlah anak/paritas, maka akan semakin lama memasuki usia *menopause*, dibuktikan dengan nilai p sebesar 0.010. Hal ini sesuai dengan teori yang sudah ada bahwa adanya hubungan antara jumlah paritas dengan usia *menopause* yang telah dijelaskan sebelumnya oleh Kevenaar.

Dibandingkan dengan penjelasan yang dikemukakan oleh Kevenaar (2007) pada pembahasan sebelumnya, pada etnis Arab dan Cina didapatkan hasil yang tidak signifikan antara paritas terhadap usia *menopause*. Murray (2011) menjelaskan, bahwa dalam penelitiannya dia menemukan adanya 4 SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) pada : rs2244715 kromosom 5 (posisi 176 436 169), rs9379896 kromosom 6 (posisi 10 994 935), rs4806660 kromosom 19 (posisi 60 516 446), dan rs16991615 kromosom 20 (posisi 5 896 227) menggunakan teknik GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Pada hasil penelitiannya, ditemukan bahwa rs4806660 pada kromosom 19 yang terletak di dalam atau di sekitar gen BRSK1 memiliki efek yang paling besar terhadap penurunan usia *menopause*, yaitu 3 bulan (0,257 tahun), kemudian penurunannya meningkat menjadi 11 bulan (0,924 tahun) per alel secara berturut-turut. Gen yang muncul di dalam otak manusia pada struktur presinaptik neuron ini kemungkinan dapat mempengaruhi sekresi GnRH dari hipotalamus yang mempengaruhi kontrol dari sumbu hipofisis-hipotalamus-ovarium, sehingga dapat mempengaruhi siklus menstruasi dan usia *menopause* seseorang.

## 6.2 Usia *Menarche* dengan Usia *Menopause*

### 6.2.1 Usia *Menarche* dengan Usia *Menopause* Secara Umum

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa usia *menarche* secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause*, dimana kedinian *menarche* berhubungan

dengan keterlambatan usia *menopause*. Hal ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Aqila pada tahun 2010, bahwa adanya hubungan antara usia *menarche* dengan usia *menopause*. Rangsangan yang datang dari luar dan terus menerus datang ditangkap oleh panca indra, dengan makin selektif dapat lolos menuju Hipotalamus, selanjutnya menuju Hipofise anterior (depan) mengeluarkan hormon yang dapat merangsang kelenjar untuk mengeluarkan hormon spesifiknya. Hormon pertama yang akan dihasilkan adalah FSH. Hormon ini merangsang pertumbuhan folikel yang mengandung sel telur dalam indung telur. Karena terangsang oleh FSH, folikel itu pun akan menghasilkan estrogen. Peningkatan taraf estrogen dalam darah mempunyai pengaruh pada hipotalamus yang disebut *feed back negative*, ini menyebabkan berkurangnya faktor FSH. Akan tetapi juga membuat hipotalamus melepaskan zat yang kedua, yaitu hormon LH. Hormon LH menyebabkan salah satu folikel itu pecah dan akan mengeluarkan sel telur untuk memungkinkan terjadinya pembuahan. Folikel yang tersisa dikenal dengan "korpus luteum". Korpus luteum selanjutnya menghasilkan estrogen, lalu mulai mengeluarkan zat baru yang disebut "*Progesterone*". Progesteron akan mempersiapkan garis alas dari rahim untuk menerima dan memberi makanan bagi sel telur yang telah dibuahi. Apabila sel telur tidak dibuahi, taraf estrogen dan progesteron dalam aliran darah akan merosot sehingga menyebabkan garis alas menjadi pecah – pecah, proses ini akibat timbul perdarahan saat datang haid yang pertama. *Menarche* yang lebih cepat menunjukkan bahwa seorang wanita tersebut lebih cepat mendapat stimulasi sehingga akan lebih cepat merangsang hipotalamus menghasilkan GnRH yang dapat merangsang pelepasan LH dan FSH dari hipofise. Dimana LH dan FSH ini akan cepat menghasilkan estrogen dan progesteron dalam ovarium dalam waktu yang lama. Seorang wanita yang *menarchenya* terlambat menyebabkan LH dan FSH akan lambat dalam memproduksi estrogen dan

progesteron dan hanya akan diproduksi dalam waktu yang singkat sehingga cenderung *menopausenya* datang lebih awal. Sehingga teori ini diterima pada penelitian ini.

### 6.2.2 Usia *Menarche* dengan Usia *Menopause* Berdasarkan Etnis

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa usia *menarche* pada Etnis Arab secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause*, dimana kediniian *menarche* berhubungan dengan keterlambatan usia *menopause*. Hal ini sesuai dengan teori yang telah dijabarkan oleh Aqila sebelumnya.

Akan tetapi, penjelasan yang dikemukakan oleh Aqila tidak berlaku pada etnis Cina dan Jawa pada penelitian ini. Rizvanovic pada tahun 2013 menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara usia *menarche* dengan usia *menopause*. Bansal (2014) mengemukakan ada kemungkinan bahwa hasil yang tidak signifikan ini disebabkan karena adanya bias saat mengingat usia *menarche*, riwayat obstetri wanita seperti haid yang tidak teratur karena fluktuasi endokrinologis, faktor penggunaan kontrasepsi, pola diet, beban kerja, dan tingkat stres. Lain halnya dengan Bragg. Bragg dalam Anindita (2015) menjelaskan usia *menarche* yang awal menandakan bahwa seorang wanita akan memasuki usia *menopause* yang awal pula karena hal tersebut berhubungan dengan atresia folikel primordial sebelum terjadinya pubertas. Wanita yang memasuki usia *menarche* lebih awal memiliki kadar AMH yang tinggi. AMH berguna sebagai penanda cadangan ovarium karena diproduksi secara proporsional dengan jumlah folikel yang tumbuh. AMH disekresikan oleh sel-sel granulosa dalam pertumbuhan folikel primer, sekunder, dan antral, dengan sekresi tertinggi terdapat pada tahap sekunder dan antral, kemudian berakhir dengan pertumbuhan folikel lanjut. Sehingga, diperlukan penelitian lebih lanjut agar tidak terjadi perbedaan hasil kembali.

### 6.3 Penggunaan Kontrasepsi dengan Usia *Menopause*

#### 6.3.1 Penggunaan Kontrasepsi dengan Usia *Menopause* Secara Umum

Penggunaan kontrasepsi secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause* pada penelitian ini. Hasil ini sesuai dengan teori yang diungkap oleh Masruroh (2012) bahwa kandungan hormon estrogen dan progesteron yang ada pada kontrasepsi hormonal berdampak pada keterlambatan usia *menopause*. Karena tubuh terus menerus diberikan maka merangsang hipofisis tidak memproduksi kedua hormon tersebut sehingga hormon estrogen dan progesteron tidak diproduksi. Perubahan hormon tersebut menyebabkan perubahan haid, ada yang tidak teratur bahkan ada yang mundur, seperti diketahui menstruasi terjadi karena adanya hormon estrogen dan progesteron yang secara stimulant merangsang pembentukan endometrium. Pembentukan hormon-hormon tersebut dilakukan oleh kedua indung telur. Perangsangan dari terbentuknya hormon tersebut karena adanya FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*). Pengaruh negatif dari ketidakseimbangan hormon ini bisa menyebabkan mundurnya siklus menstruasi. Selain itu, Harianto dan Mutiara (2005) juga mengemukakan bahwa kontrasepsi hormonal mengandung kombinasi hormon yaitu estrogen dan progesteron yang menekan fungsi indung telur sehingga tidak memproduksi sel telur dan mencegah ovulasi. Hormon estrogen dan progesteron memberikan umpan balik terhadap kelenjar hipofise melalui hipotalamus sehingga terjadi hambatan terhadap perkembangan folikel dan proses ovulasi. Cara kerja kontrasepsi hormonal yang menekan fungsi indung telur sehingga tidak memproduksi sel telur maka tidak terjadi pengurangan sel telur sehingga masa menstruasi lebih panjang sampai sel telur tersebut habis. Sehingga teori ini diterima pada penelitian ini.

### 6.3.2 Penggunaan Kontrasepsi dengan Usia *Menopause* Berdasarkan Etnis

Penggunaan kontrasepsi pada Etnis Arab secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause* pada penelitian ini. Hasil ini sesuai dengan teori yang diungkap oleh Masruroh (2012) dan Harianto (2005) sebelumnya, dimana penggunaan kontrasepsi hormonal berdampak pada keterlambatan pada usia *menopause*. Namun, penjelasan yang dikemukakan oleh Harianto (2005) dan Masruroh (2012) tidak berlaku pada etnis Cina dan Jawa. Vries (2000) mengungkapkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dengan dosis tinggi  $\geq 50\mu\text{g}$  dalam jangka waktu  $\geq 3$  tahun meningkatkan resiko 1,12 kali lebih besar dalam mempercepat usia *menopause*. Ada kemungkinan hal tersebut juga dipengaruhi oleh fluktuasi endokrinologis dan bias yang lain seperti faktor nutrisi sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil tersebut.

### 6.4 Keteraturan Siklus Haid dengan Usia *Menopause*

Keteraturan siklus haid tanpa melihat sisi Etnis, secara signifikan berhubungan dengan usia *menopause*. Penelitian yang dilakukan pada tahun 1992, menunjukkan bahwa wanita dengan usia *menopause* yang lebih tua memiliki panjang siklus menstruasi yang lebih panjang daripada mereka yang mendapatkan *menopause* lebih dini. Namun, pada wanita-wanita yang memiliki siklus menstruasi lebih panjang tidak berarti semuanya memiliki siklus menstruasi yang tidak teratur.

Usia dimana berhentinya menstruasi selamanya bagi seorang wanita bisa menjadi penanda status hormon atau mengalami perubahan secara dini. Studi penelitian yang dilakukan kepada sejumlah wanita kulit putih antara umur 20 dan 35 tahun yang berpendidikan, yang mempunyai panjang siklus menstruasi kurang dari 26 hari mendapatkan usia *menopause* alami 1,4 tahun lebih muda

dari wanita yang panjang siklus haidnya antara 26 dan 32 hari. Sehingga teori ini diterima pada penelitian ini.

### 6.5 Etnis dengan Usia *Menopause*

Pada penelitian ini didapatkan bahwa etnis tidak berhubungan dengan usia *menopause*. Gold, Ellen, et al (2013) mengemukakan bahwa 5 ras atau etnis yang diteliti pada penelitian kohort yang besar, tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan usia *menopause*, dengan memperhatikan beberapa faktor, di antara faktor sosio demografi, gaya hidup, dan faktor kesehatan. Gold mengatakan bahwa usia *menopause* memiliki mekanisme hubungan yang cukup rumit dengan faktor lingkungan.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sneider (1998) sebagian besar *menopause* dipengaruhi oleh faktor genetik. Penelitian sebelumnya menyatakan ada hubungannya dengan kegagalan prematur ovarium dan gen yang menyebabkan terjadinya galaktosemia, selain itu adanya kesalahan pada kromosom X yang menyebabkan terjadinya *menopause* dini pada seorang wanita. Kemudian, studi yang dilakukan oleh Cramer dan Torgerson menyatakan bahwa riwayat keluarga menjadi prediktor utama usia *menopause*, tetapi kita tetap harus mengingat adanya bias yang bisa mempengaruhi hasil. Berbeda dengan hasil temuan Murray (2011), Murray (2011) menjelaskan, bahwa dalam penelitiannya dia menemukan adanya 4 SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) pada : rs2244715 kromosom 5 (posisi 176 436 169), rs9379896 kromosom 6 (posisi 10 994 935), rs4806660 kromosom 19 (posisi 60 516 446), dan rs16991615 kromosom 20 (posisi 5 896 227) menggunakan teknik GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Pada hasil penelitiannya, ditemukan bahwa rs4806660 pada kromosom 19 yang terletak di dalam atau di sekitar gen BRSK1 memiliki efek yang paling besar terhadap penurunan usia *menopause*, yaitu 3 bulan (0,257 tahun), kemudian penurunannya meningkat menjadi 11 bulan

(0,924 tahun) per alel secara berturut-turut. Gen yang muncul di dalam otak manusia pada struktur presinaptik neuron ini kemungkinan dapat mempengaruhi sekresi GnRH dari hipotalamus yang mempengaruhi kontrol dari sumbu hipofisis-hipotalamus-ovarium, sehingga dapat mempengaruhi siklus menstruasi dan usia *menopause* seseorang.

### 6.6 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang dapat dijadikan acuan atau saran guna perbaikan penelitian berikutnya. Keterbatasan tersebut diantaranya :

1. Penelitian ini hanya meneliti faktor resiko dan efek pada satu waktu, sehingga penjelasan mengenai hubungan sebab akibat sangat kecil.
2. Penelitian ini hanya membahas variabel riwayat *obstetri* (paritas, usia *menarche*, penggunaan kontrasepsi, dan keteraturan siklus haid) dan etnis (etnis Arab, Cina, dan Jawa).
3. Perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor lain yang ikut mempengaruhi, seperti status nutrisi, beban pekerjaan, stress, dan genetik.