

**HUBUNGAN KADAR HORMON ESTRADIOL DENGAN
FUNGSI SEKSUAL PADA PEREMPUAN PREMENOPAUSE
DAN POSTMENOPAUSE**

*RELATIONSHIP OF ESTRADIOL HORMONE LEVEL
WITH SEXUAL FUNCTION ON PREMENOPAUSE
AND POSTMENOPAUSE WOMEN*

**INDRAYANI IRWAN
C105215205**



**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

TESIS

**HUBUNGAN KADAR HORMON ESTRADIOL DENGAN
FUNGSI SEKSUAL PADA PEREMPUAN PREMENOPAUSE
DAN POSTMENOPAUSE**

*RELATIONSHIP OF ESTRADIOL HORMONE LEVEL
WITH SEXUAL FUNCTION ON PREMENOPAUSE
AND POSTMENOPAUSE WOMEN*

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan
dokter spesialis dan mencapai gelar spesialis

Disusun dan diajukan oleh

INDRAYANI IRWAN

C105215205



**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)
HUBUNGAN KADAR HORMON ESTRADIOL DENGAN
FUNGSI SEKSUAL PADA PEREMPUAN PREMENOPAUSE
DAN POSTMENOPAUSE

Disusun dan diajukan oleh:

INDRAYANI IRWAN

Nomor pokok: C105215205

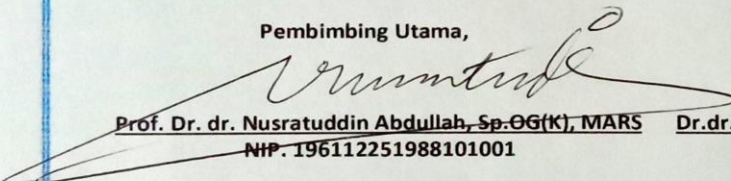
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri
dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 23 April 2020

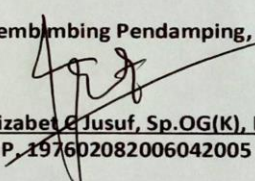
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama,


Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp. OG(K), MARS
NIP. 196112251988101001

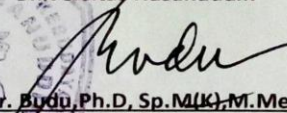
Pembimbing Pendamping,

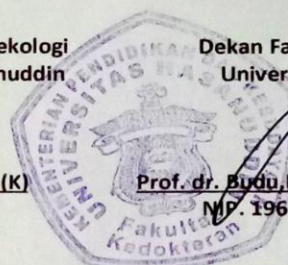

Dr. dr. Elizabet Jusuf, Sp. OG(K), M.Kes
NIP. 197602082006042005

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG (K)
NIP. 196809042000032001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Indrayani Irwan**

No. Pokok : C105215205

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

HUBUNGAN KADAR HORMON ESTRADIOL DENGAN FUNGSI SEKSUAL PADA PEREMPUAN PREMENOPAUSE DAN POSTMENOPAUSE

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur – unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 27 Februari 2020



Yang menyatakan

Indrayani Irwan

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah *Subhaanahu Wata'ala*, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar hormon estradiol dengan fungsi seksual pada perempuan premenopause dan postmenopause yang dapat memberi manfaat aplikatif klinis dan menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K)MARS** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Elizabet C Jusuf, SpOG(K).MKes** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. St. Nur Asni. Sp.OG** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr.dr.Eddy R. Moeljono, Sp.OG(K)** dan **Dr. dr. Abdul Rahman, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** ;Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr.dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf Sp.OG(K)** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua,saudara,anak,dan keluarga besar penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.

6. Para Ibu yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Februari 2020

Indrayani Irwan

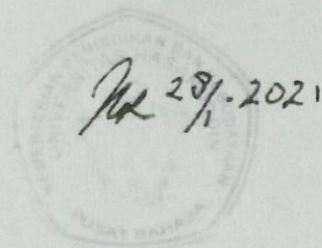
ABSTRAK

INDRAYANI IRWAN. *Hubungan Kadar Hormon Estradiol dengan Fungsi Seksual pada Perempuan Premenopause dan Postmenopause* (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah, Elizabet C. Jusuf, St. Nur Asni) Departemen Obstetri

Penelitian ini bertujuan menilai hubungan kadar hormon estradiol dengan fungsi seksual pada perempuan premenopause dan perempuan postmenopause.

Metode: Penelitian yang digunakan adalah potong lintang ini dilakukan di rumah sakit pendidikan bagian obstetri dan ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makassar selama Februari-Juli 2019. Sampel penelitian adalah wanita berusia 40-60 tahun yang memiliki pasangan dan pernah melahirkan serta organ genitalia utuh. Gangguan fungsi seksual dinilai dengan kuesioner *Female Sexual Function Index* (FSFI). Kadar estradiol dianalisis dari sampel darah vena. Analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak SPSS menggunakan Uji *Chi Square*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Hasil: Kadar estradiol wanita premenopause adalah $69,54 + 125,27$, sedangkan pada wanita post menopause $32,29 + 67,63$. Rerata skor FSFI pada kelompok premenopause adalah $23,73 + 6,90$ sedangkan pada wanita post menopause $17,45 + 7,16$. Terdapat perbedaan signifikan kadar estradiol dan skor FSFI antara kelompok wanita premenopause dan post menopause ($p = 0,000$). Korelasi antara kadar hormon estradiol dengan fungsi seksual pada wanita premenopause lemah ($r = 0,011$) dan tidak signifikan ($p = 0,947$). Arah hubungan adalah positif, yang berarti semakin tinggi kadar estradiol maka skor FSFI akan meningkat. Pada wanita post menopause korelasi antara kadar hormon estradiol dengan fungsi seksual pada wanita post menopause lemah ($0,006$) dan tidak signifikan ($P = 0,973$) dengan arah hubungan adalah positif, yang berarti semakin rendah kadar estradiol maka skor FSFI akan menurun. Dengan demikian hormon estradiol memengaruhi fungsi seksual pada perempuan premenopause dan postmenopause.

Kata kunci: Disfungsi Seksual, Estradiol, FSFI, Premenopause dan Postmenopause.



ABSTRACT

INDRAYANI IRWAN. *Correlation Between Estradiol Hormone Level and Sexual Function in Pre-menopause and the Ones in Post-menopause Women* (supervised by **Nusratuddin Abdullah, Elisabeth C. Jusuf, and St. Nur Asni**)

The aim of this study is to assess the correlation between estradiol hormone level and sexual function in pre-menopause and the ones in post-menopause women.

This research was a cross sectional study conducted at Obstetricians and Gynecology Unit of Medicine Faculty, Hasanuddin University, Makassar from February 2019 to July 2019. The samples were women aged ranging from 40 to 60 years having partners and giving birth as well as intact genital organ. Sexual disfunction was assessed by a female sexual function index questionnaire. Estradiol level was analyzed based on venous blood sample. Statistical analysis was performed with SPSS software using Chi Square test. P value < 0.05 was considered significant.

The results of the research indicate that the estradiol level in pre-menopause women is 69.54 ± 125.27 , while the one in post-menopause women is 34.29 ± 67.63 . The mean score for pre-menopause women is 23.73 ± 6.90 , while the one for post-menopause women is 17.45 ± 8.59 . There are significant differences between the score of estradiol level and FSFI score in pre-menopause women and the one in post-menopause women ($p=0.000$). Correlation between the estradiol hormone level and sexual function in pre-menopause women is weak ($r=0.011$) and not significant ($p=0.947$), while the direction of the correlation is positive meaning that the higher the estradiol level is, the score of FSFI is more increasing. Meanwhile, the correlation between the estradiol hormone level and sexual function in post-menopause women is weak ($r=0.006$) and not significant ($p=0.973$), while the direction of the correlation is positive meaning that the lower the estradiol level is, the score of FSFI is more decreasing in FSFI score.

Key words: estradiol, FSFI, pre-menopause, post-menopause, sexual disfunction


2021

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Menopause.....	6
a. Definisi.....	6
b. Tahapan	7
c. Perubahan Masa Transisi.....	11
B. Hormon Estrogen	18
C. Fungsi Seksual Pada Perempuan	24
D. Pengukuran Fungsi Seksual Pada Perempuan	34
E. Female Sexual Function Index	36
BAB III. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	40
A. Kerangka Teori	40
B. Kerangka Konsep.....	41
C. Hipotesis Penelitian.....	41
D. Definisi Operasional	41
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	45
A. Desain Penelitian.....	45
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	45
C. Populasi Penelitian.....	45
D. Sampel Penelitian	44
E. Besar Sampel Penelitian.....	46
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	47

G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	47
H. Cara Kerja Penelitian.....	48
I. Alur Penelitian.....	50
J. Waktu Penelitian.....	50
K. Personalia Penelitian.....	51
L. Anggaran Penelitian.....	51
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	52
A. Hasil	52
B. Pembahasan.....	59
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	73
A. Simpulan.....	73
B. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Domain Scoring.....	38
2. Konsensus Sistem Klasifikasi Disfungsi Seksual Perempuan.....	38
3. Karakteristik Subjek Penelitian	53
4. Perbandingan Hormon Estradiol Dan domain FSFI Antara Perempuan Premenopause dan Postmenopause.	57
5. Korelasi Antara Kadar Hormon Estradiol Dengan Fungsi seksual Perempuan Premenopause dan postmenopause.....	58

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Model kerja proses penuaan ovarium selama masa transisi menopause.....	13
2. Hipotesis Inhibin.....	14
3. Mekanisme Biosintesis Steroid.....	18
4. Skematik Mekanisme Konvensional Dimana Estradiol Memediasi KerjaBiologisnya.....	20
5. Struktur Kimia Estradiol.....	24
6. Respon Seksual Perempuan.....	25
7. Model Respon Seksual Perempuan	30
8. Siklus Respon Seksual Perempuan	32
9. Diagram Perbandingan Kadar estradiol dan FSFI Pada perempuan Premenopause dan PostMenopause.....	55
10. Diagram Perbandingan Domain FSFI Pada perempuan Premenopaus dan Postmenopause.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor

1. Lembar Penjelasan Kepada Calon Subyek Penelitian
2. Lembar Persetujuan Setelah Penjelasan Subyek Penelitian
3. Kuesioner FSFI
4. *Dummy Table*
5. Rekomendasi persetujuan etik
6. Surat keterangan pemeriksaan Laboratorium Prodia Makassar
7. Tabel sampel perempuan premenopause
8. Tabel sampel perempuan postmenopause
9. Kegiatan pengisian kuisener

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
COMT	<i>Catechol-O-methyltransferase</i>
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EMA	Endometrioid Adenokarsinoma
ER	<i>Esterogen Receptor</i>
ERE	<i>Esterogen Receptor Element</i>
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estron
FMP	<i>Final Menstrual Period</i>
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
FSH	<i>Folicle Stimulating Hormone</i>
IGF	<i>Insulin-Like Growth Factor</i>
INH-B	Inhibin-B
IU	<i>International Unite</i>

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
LH	<i>Luteneizing Hormon</i>
ml	mililiter
pg	pikogram
pH	Derajat keasaman
VIP	<i>Vasoactive intestinal polypeptide</i>
WISHeS	<i>Women's International Survey on Health and Sexuality</i>
SPEQ	<i>Short Personal Experiences Questionnaire</i>
SWAN	<i>Study of Women's Health Across the Nation</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Menopause bukanlah merupakan kejadian yang tiba tiba tetapi merupakan hasil kumulatif dari kejadian-kejadian yang panjang sebelumnya, mulai dari janin, pubertas, kehamilan, dan menopause. Menopause merupakan kondisi biologis yang akan dialami oleh setiap perempuan. Perempuan yang mengalami menopause pada usia lebih lanjut cenderung memiliki sikap lebih negatif dibandingkan dengan perempuan yang berusia lebih dini. Sikap negatif ini sering dipengaruhi karena informasi negatif atau tidak lengkap dari berbagai media. Oleh karena itu, sebaiknya setiap perempuan mengetahui perubahan yang akan terjadi dan cara mengatasinya sehingga setiap perempuan dapat menjalani kehidupan pada masa perimenopause secara berkualitas. Pada periode ini perempuan akan mengeluhkan sejumlah ketidaknyamanan seperti menstruasi tidak teratur, *hot flushes*, mudah lelah, depresi, sakit kepala, mudah marah dan insomnia. Gejala gejala tersebut sering disebut dengan sindrom klimakterium, namun gejala tersebut tidak selalu muncul pada setiap orang. Sebagian perempuan tidak merasakan keluhan tersebut (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia,2010).

Survei demografi kependudukan Indonesia tahun 2012 menyatakan bahwa menopause dalam survei diartikan sebagai proporsi perempuan

umur 30 tahun atau lebih yang tidak dalam masa nifas, tidak sedang hamil dan tidak mendapat haid selama enam bulan atau lebih sebelum survey atau menyatakan bahwa mereka sudah berhenti haid. Menopause meningkat seiring dengan meningkatnya umur. Menopause meningkat dari 11% pada perempuan umur 30-34 tahun menjadi 23% pada perempuan umur 44-45 tahun dan menjadi 44 %pada perempuan umur 48-49 tahun (Badan Pusat Statistik, 2012).

Ministeri Kesehatan Republik Indonesia melalui Surat Keputusan No.229 tahun 2010 tentang pedoman asuhan kebidanan masa perimenopause melakukan upaya untuk meningkatkan kualitas kesehatan yang difokuskan untuk melindungi kelompok masyarakat resiko tinggi, perempuan yang menghadapi menopause termasuk dalam kelompok resiko karena pada kelompok ini terjadi perubahan yang drastis secara fisik, psikis, dan sosial budaya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010).

Oleh karena itu seiring visi misi kementerian kesehatan untuk meningkatkan kualitas hidup perempuan menopause dengan berbagai masalah termasuk masalah fungsi seksual yang dihadapi, maka kami melakukan penelitian ini untuk mengetahui salah satu masalah perempuan menopause yaitu adanya gangguan fungsi seksual dalam kehidupannya. Penelitian ini akan mengambil sampel perempuan premenopause usia 40-50 tahun dan perempuan postmenopause usia

51-60 tahun dan akan dilakukan pemeriksaan hormon estradiol serta pengisian kuesioner FSFI (*Female Sexual Function Index*).

Gangguan seksual pada perempuan memiliki angka kejadian sekitar 40 persen. Gangguan ini dapat menjadi masalah karena dapat terjadi kapan saja. Semua dapat dideteksi dengan upaya pencegahan dan melalui usaha pengobatan awal terhadap masalah yang ada. Kondisi seks berbeda pada tiap orang tergantung dari kehidupan pribadi, moral, dan hubungan dengan pasangan. Pada tahun 1966, Master dan Johnson menggambarkan hubungan antara psikologis dan respon seks. Perubahan awal pada saraf dan organ seks perempuan. Seorang perempuan menggambarkan melalui gambar, ide, fantasi, bebauan, dan kenangan. Reseptor estrogen, progesteron, dan androgen pada hipotalamus mengontrol perasaan dan respon seksual (Soares, C. N, *et al* 2001).

Perempuan pada masa menopause mengalami defisiensi estrogen. Fluktuasi kadar estrogen dan progesteron dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya sejumlah gejala. Gejala menopause sangat beragam antara perempuan menopause. Beberapa gejala menimbulkan ketidaknyamanan sehingga diperlukan konseling sehingga perempuan menopause dapat menerima perubahan yang timbul pada masa menopause (Soares, C. N, *et al* 2001).

Hal ini yang mendasari kami untuk melihat bagaimana hormon estradiol memberikan pengaruh terhadap fungsi seksual pada perempuan premenopause dan postmenopause. *Female Sexual Function Index* (FSFI) merupakan alat ukur yang akan kami gunakan dan merupakan alat ukur yang valid dan akurat terhadap fungsi seksual perempuan. Kuesioner terdiri dari 19 pertanyaan yang terbagi dalam enam subskor yang terdiri dari hasrat seksual, rangsangan seksual, lubrikasi, orgasme, kepuasan dan rasa nyeri. FSFI digunakan untuk mengukur fungsi seksual termasuk hasrat seksual dalam empat minggu terakhir (Basson, R. *et al* 2004).

B. RUMUSAN MASALAH

Apakah kadar hormon estradiol memberikan pengaruh terhadap fungsi seksual pada perempuan premenopause dan perempuan postmenopause.

C. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Menilai hubungan kadar hormon estradiol dengan fungsi seksual pada perempuan premenopause dan perempuan postmenopause .

Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar hormon estradiol pada perempuan premenopause
- b. Mengetahui kadar hormon estradiol pada perempuan postmenopause

- c. Membandingkan kadar hormon estradiol perempuan premenopause dan postmenopause
- d. Mengetahui korelasi antara kadar hormon estradiol terhadap fungsi seksual pada perempuan premenopause dan postmenopause.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh hormon estradiol terhadap fungsi seksual perempuan premenopause dan perempuan postmenopause berdasarkan skoring FSFI.
2. Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. MENOPAUSE

a. Definisi Menopause

Menopause menurut WHO berarti berhentinya siklus menstruasi untuk selamanya bagi perempuan yang sebelumnya mengalami menstruasi setiap bulannya, yang disebabkan oleh jumlah folikel yang mengalami atresia meningkat sampai tidak tersedia lagi folikel serta selama 12 bulan terakhir mengalami amenorea dan bukan disebabkan oleh keadaan patologis. Menopause adalah berhentinya secara fisiologis siklus menstruasi yang berkaitan dengan tingkat lanjut usia perempuan. Istilah dari menopause ini berarti perempuan yang mengalami berhenti dari menstruasi dan merupakan tanda akhir dari periode reproduksi. Ketika menopause sudah mendekat, siklus dapat terjadi dalam waktu yang tidak menentu dan bukan hal yang aneh jika menstruasi tidak datang. Hal ini merupakan akhir dari proses biologis dari siklus menstruasi yang dikarenakan perubahan hormon yaitu penurunan hormon estrogen yang dihasilkan oleh ovarium (Haryono.R, 2016,Mulyana, N, 2013).

Seseorang akan dihadapkan pada masa premenopause yang terjadi 3-5 tahun sebelum menopause sebenarnya. Pada tahap ini keluhan klimakterium mulai berkembang. Selanjutnya diikuti pada tahap menopause sampai akhirnya postmenopause yaitu tahap awal setelah 12

bulan tidak haid. Klimakterium merupakan suatu masa peralihan dari kehidupan seorang perempuan yang berawal sejak fungsi indung telur berkurang hingga beberapa waktu sampai berhentinya haid. Masa ini biasa terjadi pada usia 45-60 tahun. Kondisi yang demikian ini jika terjadi pada rentang usia di bawah 45 tahun termasuk kondisi menopause dini (Haryono.R, 2016).

b. Tahapan Menopause

Penurunan fungsi generatif dari ovarium menyebabkan peralihan dari fase reproduksi menuju fase klimakterium, disebut juga fase peralihan antara pramenopause dan pascamenopause. Perempuan yang mengalami klimakterium akan mengalami penurunan produksi hormon estrogen. Tahapan dalam menopause sebagai berikut.

1. Premenopause

Tahapan ini biasanya dimulai 4-5 tahun sebelum menopause, ketika produksi estrogen ovarium secara bertahap mulai berkurang. Premenopause berlangsung sampai menopause, yaitu titik ketika ovarium berhenti melepaskan sel telur. Dalam 1-2 tahun saat perimenopause, penurunan estrogen akan semakin cepat. Keluhan yang timbul misalnya rasa panas membakar pada wajah yang timbul pada malam hari, kekeringan pada vagina atau tanpa perubahan lainnya. Perimenopause biasanya dimulai pada usia 45-47 tahun dan rata-rata 4 tahun sampai menopause. Waktu dari menopause dipengaruhi oleh beberapa faktor

yang berbeda seperti kebiasaan merokok, kebiasaan hidup, dan riwayat depresi. Secara umum, perimenopause terjadi dengan ditandai siklus menstruasi yang tidak teratur, ketika siklus amenorea memendek atau memanjang memberikan pengaruh terhadap sekresi estrogen. Perubahan hormonal pada perimenopause akan meningkatkan pengaruh pada hormon FSH. Kenaikan FSH disebabkan sensitivitas dari folikel selama menjelang menopause (Haryono.R, 2016, Winkjosastro, H. 2005)

Premeopause adalah masa sekitar usia 40 tahun dengan dimulainya siklus haid yang tidak teratur, memanjang, sedikit atau banyak, yang kadang-kadang disertai dengan rasa nyeri. Pada beberapa perempuan telah muncul keluhan vasomotorik atau keluhan sindrom prahaid (Winkjosastro, H. 2005).

Dari hasil analisa hormonal dapat ditemukan kadar FSH dan estrogen yang tinggi atau normal. Kadar FSH yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya stimulasi ovarium yang berlebihan (hiperstimulasi), sehingga kadang-kadang dijumpai kadar estrogen yang tinggi. Keluhan yang muncul dapat disebabkan karena hormon yang normal maupun tinggi. Sedangkan keluhan yang muncul pada masa pascamenopause disebabkan karena kadar hormon yang rendah (Baziad.A. 2008 Winkjosastro, H. 2005).

2. Menopause

Setelah memasuki masa menopause selalu ditemukan kadar FSH yang tinggi (> 35 mIU/ml). Bilaperempuan tidak haid selama 12 bulan dan ditemukan kadar FSH >35 mIU/ml dan kadar estradiol (<30 pg/ml), maka perempuan tersebut dapat dikatakan mengalami menopause (Winkjosastro, H, 2005)

3. Postmenopause

Post menopause merupakan masa 3-5 tahun setelah menopause. Fase ini setelah menopause sampai senium yang dimulai setelah 12 bulan amenorea. Kadar FSH dan LH sangat tinggi dan kadar estradiol yang rendah mengakibatkan endometrium menjadi atropi sehingga haid tidak mungkin terjadi lagi. Hampir semua perempuan postmenopause umumnya mengalami berbagai macam keluhan yang diakibatkan oleh rendahnya estrogen (Haryono, 2016).

Pascamenopause adalah masa setelah menopause sampai senium yang dimulai setelah 12 bulan tidak dapat haid (amenorea). Pada saat ini kadar FSH dan LH sangat tinggi (> 35 mIU/ml) dan kadar estradiol sangat rendah (<30 pg/ml). Rendahnya kadar estradiol mengakibatkan endomerium menjadi atropi sehingga haid tidak terjadi lagi (Baziad.A, 2008)

4. Senium

Masa senium bila seorang perempuan memasuki usia pascamenopause lanjut sampai usia >65 tahun. Proses menjadi tua sudah mulai pada umur 40 tahun. Jumlah folikel pada ovarium sewaktu lahir ± 750.000 buah; pada waktu menopause hanya tersisa beberapa ribu buah. Tambahan pula folikel yang tersisa ini rupanya juga lebih resisten terhadap rangsangan gonadotropin. Dengan demikian, siklus ovarium lambat laun terhenti. Pada perempuan di atas 40 tahun, 25% siklus haid tidak disertai ovulasi, jadi bersifat ovulatoar. Sebelum haid terhenti, sebenarnya pada seorang perempuan telah terjadi berbagai perubahan pada ovarium seperti sklerosis pembuluh darah, berkurangnya jumlah folikel, dan menurunnya sintesis steroid seks. Penurunan fungsi ovarium itu menyebabkan berkurangnya kemampuan ovarium untuk menjawab rangsangan gonadotropin. Keadaan ini akan mengakibatkan terganggunya interaksi antara hipotalamus-hipofisis (Pitkin, A, et al 2003).

Pertama-tama terjadi kegagalan fungsi korpus luteum. Kemudian, turunnya produksi steroid ovarium menyebabkan berkurangnya reaksi umpan balik negatif terhadap hipotalamus. Keadaan ini meningkatkan produksi FSH dan LH. Dari kedua gonadotropin itu, ternyata yang paling mencolok peningkatannya adalah FSH. Oleh karena itu, peningkatan kadar FSH merupakan petunjuk hormonal yang paling baik untuk mendiagnosis sindrom klimakterik (Winkjosastro, H, 2005)

Secara endokrinologis, masa premenopause ditandai oleh turunnya kadar estrogen dan meningkatnya pengeluaran gonadotropin. Gambaran klinis dari defisiensi estrogen dapat berupa gangguan neurovegetatif, gangguan psikis, gangguan somatik dan gangguan siklus haid (Pitkin, A, et al 2003, Cunningham *et al.*, 2014).

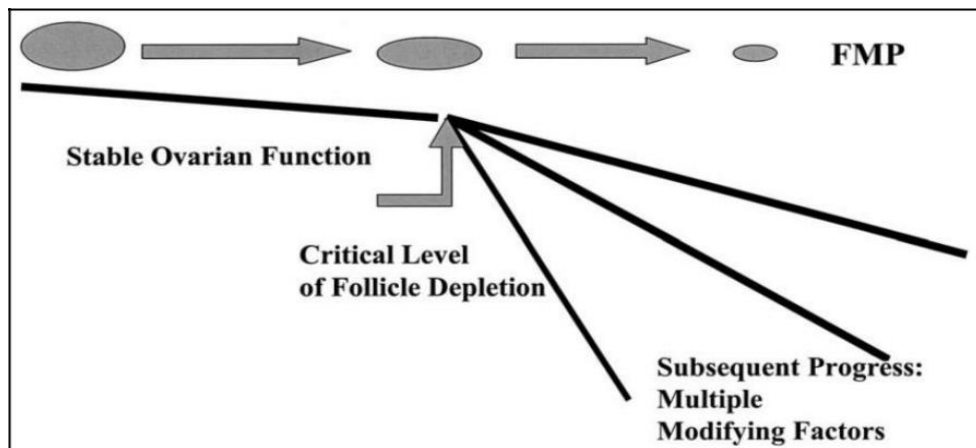
c. Perubahan Masa Transisi

Transisi menopause dimulai saat onset menstruasi irregular pertama, atau terlambat mens, dan berakhir dengan periode menstruasi terakhir (*Final Menstrual Period, FMP*). Usia rata-rata saat onset dimulainya iregularitas menstruasi adalah 47 tahun, dengan usia rata-rata FMP pada 51,4 tahun. Walaupun sebelumnya dipercaya bahwa transisi menopause adalah waktu perubahan progresif produksi hormon, transisi menopause diketahui dapat ditandai dengan adanya fluktuasi hormon reproduksi dan gejala-gejala intermitten. Secara umum, menopause adalah habisnya suplai folikel ovarium. Walaupun isi oosit tidak memiliki dampak negatif bagi perempuan postreproduksi, hilangnya folikel ovarium mengakibatkan ovarium tidak dapat memproduksi hormon setelah menopause (Santoro, N, 2005).

Hormon tersebut mencakup estrogen dan androgen. Sel-sel granulosa dalam folikel akan memproduksi estrogen, dan ketika folikel tersebut berkembang, sel akan mengambil sel lain di sekitarnya (theca) untuk memproduksi androgen. Hilangnya estrogen dan androgen dapat

terjadi karena saat folikel hilang, tidak terjadi pengambilan sel theca. Terdapat bukti penguat dari penelitian immunohistokimia dan penelitian hibridisasi terhadap sisa-sisa jaringan ovarium setelah menopause, dimana tidak ditemukan enzim steroidogenik pada ovarium postmenopause; namun, ukuran sampel dari penelitian tersebut masih kecil. Seiring dengan penurunan cadangan ovarium selama masa reproduksi, jumlah folikel yang tersisa dapat dinilai untuk mengetahui jumlah folikel preovulasi (Gambar 1). Sebagai respon penurunan cadangan ovarium tersebut, input *follicle-stimulating hormone* (FSH) akan meningkat. Peningkatan FSH monotropik adalah ciri kardinal endokrin masa perimenopause, pertama kali dijelaskan oleh Sherman dan Korenman pada tahun 1975, dan oleh Sherman et al. pada tahun 1976, dihubungkan dengan penurunan relatif inhibin selama masa reproduksi (Santoro, N, 2005.).

Semua penelitian epidemiologi besar lanjutan dalam bentuk kohort mengenai masa transisi menopause mengonfirmasi bahwa terjadi peningkatan progresif sirkulasi FSH selama masa transisi menopause. Penurunan progresif fungsi ovarium juga terjadi seiring pertambahan usia.

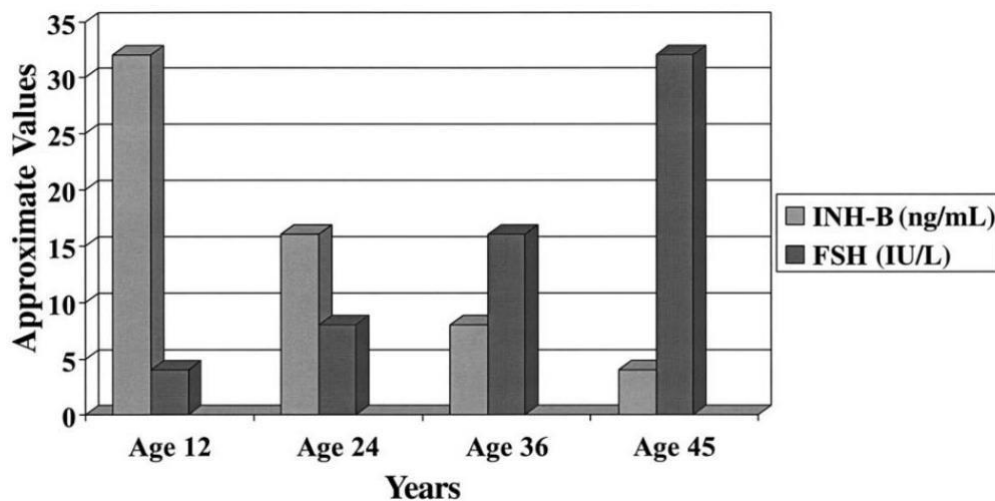


Gambar 1. Model Kerja Proses Penuaan Ovarium Selama Masa Transisi Menopause (Santoro, N. 2005)

Dari Gambar 1, tampak cadangan ovarium terus menyusut selama masa hidup dan mencapai kadar batas kritis saat insepasi menopause. Di titik ini, perempuan pertama kali mengetahui masa lewat periode menstruasinya. Selanjutnya, penurunan cadangan ovarium dapat mengikuti beberapa alur waktu (diindikasikan dengan garis menurun), tergantung dari faktor-faktor perancu seperti keadaan kesehatan umum perempuan, status merokok, serta ciri genetik (Santoro, N. 2005).

Progresi perempuan melalui masa transisi saat ini paling baik diestimasi dengan menggunakan karakteristik siklus menstruasi. Ini menjadi dasar klasifikasi perempuan dalam penelitian epidemiologis. Seorang perempuan dianggap telah memasuki masa transisi “dini” jika telah melewati 1 periode menstruasi atau telah terjadi iregularitas siklus menstruasi selama > 7 hari. Definisi tersebut dapat digunakan selama perempuan tidak mengalami amenore selama 3 bulan berturut-turut. Setelah 3 bulan dan hingga 11 bulan amenore, perempuan dianggap

masuk ke dalam transisi “akhir”; perempuan dianggap telah postmenopause jika tidak menstruasi selama 12 bulan penuh. Perempuan yang telah amenore selama ≥ 3 bulan sangat mungkin (95%) mengalami postmenopause dalam 4 tahun berikutnya. Data model kalender menstruasi terbaru pada perempuan yang sedang dalam transisi menopause menunjukkan lama siklus yang > 45 hari juga sensitif terhadap impending FMP (Santoro, N. 2005).



Gambar 2. Hipotesis inhibin. Seiring dengan penurunan cadangan ovarium selama siklus reproduksi, inhibin-B (INH-B), sebuah produk pertumbuhan folikel kecil, akan menurun. Bersamaan dengan penurunan relatif INH-B tersebut, fase folikular follicle-stimulating hormone (FSH) turut meningkat berkali-kali lipat (Santoro, N. 2005).

Peningkatan FSH monotropik yang menjadi karakteristik transisi menopause awalnya dihipotesiskan terjadi karena penurunan produksi inhibin, sebuah hormon protein nonsteroid yang ditemukan dalam cairan folikular, dan dianggap sebagai produk pertumbuhan folikel. Inhibin merupakan regulator umpan balik negatif FSH. Pengukuran inhibin A dan

B lanjutan mendukung bahwa hilangnya cadangan folikular yang terjadi bersamaan dengan proses penuaan akan menyebabkan hilangnya hambatan inhibin terhadap FSH. Penurunan inhibin dan peningkatan FSH tersebut kemungkinan terjadi selama siklus reproduksi perempuan, namun hanya tampak jelas saat transisi menopause (Gambar 2) (Santoro, N. 2005).

Untuk membedakan dan membandingkan siklus perempuan usia reproduksi lanjut, regulasi FSH selama siklus menstruasi reproduksi akan dijelaskan secara singkat. Selama fase awal folikular, kadar estradiol dan progesterone rendah, dan FSH mencapai kadar maksimal. Hal ini akan membuka jalur umpan balik yang menginduksi pertumbuhan folikular. Saat fase mid-folikular, estradiol dan juga inhibin-B meningkat, menunjukkan adanya seleksi dan pertumbuhan folikel antral kecil. Sebuah folikel dominan akan dipilih. Hal ini memulai umpan balik sentral oleh inhibin-B dan estradiol untuk mengurangi sekresi FSH. Saat akhir fase folikular, folikular dominan mensekresi inhibin A dan estradiol dalam jumlah maksimal. Konsentrasi puncak inhibin A tercapai pada pertengahan siklus dan saat fase mid-luteal. Estradiol mendahului *Luteinizing Hormone (LH) surge*, memberikan umpan balik positif ke hipotalamus dan hipofisis untuk ovulasi folikel dominan. Fase luteal dicirikan dengan kadar inhibin A tinggi, disekresikan oleh korpus luteum, yang dipertahankan hingga luteolisis saat akhir fase luteal. Konsentrasi FSH luteal sangat rendah, dipertahankan oleh umpan balik negatif

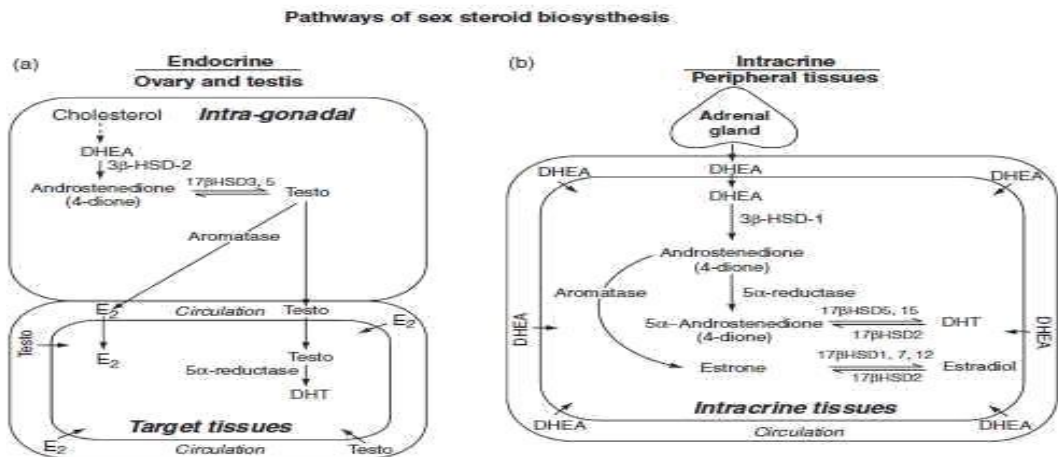
peningkatan estradiol, progesteron, dan inhibin A. Konsentrasi inhibin A berkurang setelah luteolisis, melepaskan hambatan terhadap sekresi FSH; FSH kemudian meningkat selama transisi luteal-folikular hingga memulai rangkaian proses folikel preantral berikutnya (Santoro, N. 2005).

Transisi menopause dikarakteristikkan oleh kadar estrogen yang berfluktuasi, siklus menstruasi yang tidak regular, dan kadang-kadang terdapat gabungan manifestasi klinis kelebihan dan defisiensi estrogen. Karena itu, selama satu minggu perempuan bisa mengeluh mastalgia dan perdarahan yang parah dan minggu berikutnya, mengalami gejala klinis vasomotor, gangguan tidur dan kelelahan sebagai akibat dari insufisiensi estrogen. Perubahan hormonal ini memiliki dampak pada hasrat seksual perempuan dan kapasitas untuk mencapai orgasme. Selama masa perimenopause, perempuan biasanya mengeluhkan kekeringan vagina berhubungan dengan aktifitas seksual. Tanda ini merupakan tanda dari kegagalan untuk orgasme dan lubrikasi, tetapi bukan karena insufisiensi estrogen (Kaiser, F. E. 2003).

Kita ketahui bahwa pada saat premenopause terjadinya penurunan jumlah folikel ovarium, sehingga menyebabkan penurunan produksi estrogen. Terjadi peningkatan serum Gonadotropin yang menyebabkan FSH dan LH meningkat juga. Peningkatan FSH ini akan terjadi beberapa tahun sebelum terjadinya menopause. Peningkatan FSH akan menurunkan Inhibin B sehingga dapat menurunkan jumlah folikel di ovarium. Estrogen tidak akan hilang sampai akhir dari masa

perimenopause dan hal ini merupakan suatu respon dari peningkatan konsentrasi FSH. Akibat dari fluktuatifnya hormon selama periode transisi ini, yaitu dari premenopause sampai menopause maka, pengukuran untuk FSH dan estradiol tidak memiliki nilai yang reliabel dalam pada penentuan status menopause. Berlawanan dengan penurunan estrogen selama masa menopause, kadar testosteron tidak berubah tiba-tiba selama masa transisi menopause, tetapi menurun secara progresif seiring dengan usia dari tahun pertengahan reproduksi. Setelah menopause hormon yang mengalami perubahan terdiri dari empat, yaitu androgen, estrogen, progesteron dan gonadotropin. Sekitar 50% androstenedion yang beredar mengalami penurunan. Androgen adrenal akan berkurang sebanyak 60-80% sesuai dengan umur. Penurunan testosteron lebih minimal. Terjadi konversi dari androstenedion sebanyak 14%, tetapi mayoritas diproduksi oleh sel stroma hilar dan terluteinisasi di dalam ovarium yang berespon terhadap meningkatnya gonadotropin (Baziad.A. 2008)

Peningkatan relatif terjadi pada testosteron dibandingkan androgen lain. Peningkatan relatif testosteron dibandingkan androgen lain mungkin menyebabkan berkurangnya garis rambut, suara dan rambut di wajah kadang-kadang dapat dilihat pada perempuan-perempuan yang lebih tua.



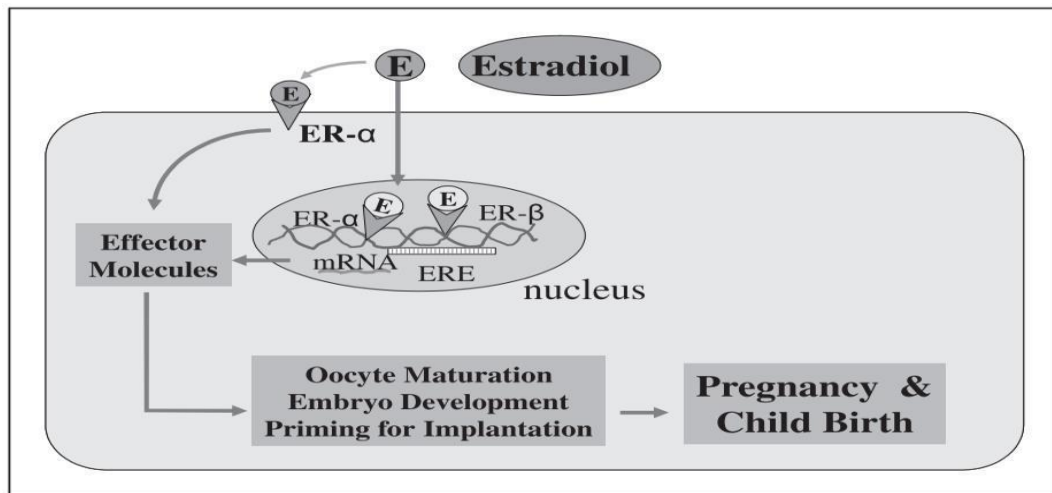
Gambar 3. Mekanisme Biosintesis Steroid (Luu-The, V., & Labrie, F. 2010).

B. Hormon Estrogen

Hormon estradiol ovarium berperan penting dalam proses reproduksi utama seperti perkembangan oosit, fertilisasi, implantasi dan perkembangan embrio. Walaupun efek biologis estradiol dimediasi melalui reseptor estrogen (ER) α atau β , penemuan terbaru memberikan bukti-bukti bahwa juga terdapat efek independen ER. Estradiol *in vivo* dimetabolisme menjadi berbagai metabolit biologis aktif. Oleh karena itu, *catecholestradiols* (contohnya 2-hidroksiestradiol) dan metoksiestradiol (misalnya 2-metoksiestradiol), metabolit estradiol endogen mayor yang tidak memiliki afinitas terhadap ER merupakan molekul sinyaling yang poten, kami menghipotesiskan bahwa konversi estradiol menjadi *catecholestradiols* dan metoksestradiol oleh sitokrom P450 (CYP450) dan *catechol-O-methyltransferase* (COMT) memiliki peranan dasar dalam mengatur biologi serta fisiologi reproduksi. Selain itu, abnormalitas

metabolisme estradiol baik genetik atau yang didapatkan juga berhubungan dengan patologi reproduksi serta infertilitas. Dalam review ini, kami akan menilai apakah metabolit endogen estradiol (*catecholestradiols* dan metoksiestradiol) tanpa afinitas terhadap ER dapat memodulasi fungsi reproduksi dengan mempengaruhi proses selular utama untuk keberhasilan reproduksi (Rosselli, M., & R. K. Dubey. 2006.).

Hormon ovarium berperan dalam memfasilitasi proses-proses reproduksi. Walaupun ovarium diketahui menghasilkan beberapa hormon, produksi estradiol serta progesteron siklik dan *time-dependent* merupakan kunci utama pengaturan proses reproduksi dari perkembangan oosit hingga fertilisasi, implantasi serta perkembangan embrio (Gambar 1). Telah diketahui bahwa estradiol memediasi efek pro-reproduksinya melalui kerja berbagai organ reproduksi (ovarium, oviduk, uterus, pembentukan plasenta) dan juga proses biokimia. Berdasarkan mekanisme kerja konvensional, estradiol dianggap berikatan dengan reseptor estrogen dalam organ reproduksi dan memicu pembentukan faktor autokrin serta parakrin (faktor pertumbuhan dan sitokin seperti *transforming growth factor β* , *leukemia inhibitory factor*, endotelin-1, *nitric oxide*, dll) yang akan memfasilitasi perkembangan oosit, fertilisasi, dan juga perkembangan embrio (Rosselli, M., & R. K. Dubey. 2006)



Gambar 4. Skematik yang menggambarkan mekanisme konvensional dimana estradiol memediasi kerjanya biologisnya (E, Estradiol; Er, Reseptor Estrogen) (Rosselli, M., & R. K. Dubey. 2006)..

Telah diketahui bahwa efek biologis estradiol dimediasi oleh reseptor estrogen (ER) intraselular afinitas tinggi dalam sel target. Seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 4, kompleks reseptor hormon nukleus berikatan dengan chromatin pada daerah spesifik DNA elemen respon estrogen (ERE), dan interaksi ini mengaktifkan ER dimana ERE menstimulasi atau menghambat ekspresi gen dan sintesis protein tertentu. Perubahan pembentukan protein intraselular memicu serangkaian kejadian yang mempengaruhi proses metabolik serta mengubahnya menjadi pertumbuhan dan diferensiasi selular. Telah diketahui dengan baik bahwa estradiol menginduksi pertumbuhan uterin (hipertrofi dan hiperplasia) serta ekspresi protoonkogen, yang akan berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi sel yang dimediasi oleh estradiol. Dalam sel uterus, terapi dengan estradiol akan meningkatkan ekspresi N-myc, c-myc, c-ras, dan c-fos mRNA. Selain itu, ER akan meningkatkan sintesis

faktor pertumbuhan seperti *epidermal growth factor* (EGF) dan *insulin-like growth factor* (IGF) serta menstimulasi kadar *peptide growth-promoting* yang dapat bekerja sebagai autokrin untuk menginduksi pertumbuhan sel ER α dan β fungsional terekspresi pada organ reproduksi (ovarium, uterus, oviduk, dll), selain itu, penelitian yang dilakukan dalam laboratorium kami memberikan bukti bahwa melalui ER, estradiol meregulasi produksi regulator pertumbuhan dan faktor diferensiasi seperti LIF, endotelin, dan *transforming growth factor- β* dalam oviduk. Masih tidak diketahui apakah ER α dan β memiliki peranan yang sama atau berbeda dalam memediasi efek fisiologis estradiol. Namun, didapatkan adanya perbedaan ekspresi ER- α dan ER- β dalam beberapa jaringan, yang menunjukkan adanya perbedaan fisiologis antar reseptor tersebut. Terkait hal tersebut, jika dibandingkan dengan ER- α , ER- β mRNA lebih banyak jumlahnya dalam ovarium janin, testis, adrenal, serta limpa pada janin manusia saat pertengahan masa gestasi. Selain itu, perbedaan aktivasi oleh ligan ER- α dan ER- β terjadi pada daerah AP-1, dan xenoestrogen memiliki aktivasi ERE yang berbeda ketika berligan/berikatan dengan ER- α atau ER- β . Karena efek biologis estradiol berhubungan dengan ekspresi ER, adanya perubahan pada ekspresi ER dapat mengganggu kerja biologisnya (Rosselli, M., & R. K. Dubey, 2006)

Estrogen memiliki pengaruh penting terhadap kesuburan maupun ketidaksuburan pada manusia. Estrogen merupakan hormon steroid yang dihasilkan oleh sel gonad dan plasenta. Tapi dapat ditemukan juga pada

jaringan lain termasuk payudara, tulang, kulit, pembuluh darah, lemak dan bagian otak. Hormon ini dipengaruhi oleh umpan balik positif dan negatif poros hipotalamus–hipofisis. Bekerja pada target organ seperti uterus, hipotalamus, hipofisis, tulang, payudara dan hati, sama juga pengaruhnya pada sel gonad (Findlay, J.K.S.H, *et al*, 1999).

Pada perempuan dengan siklus haid yang normal, estrogen terbesar adalah estradiol yang berasal dari ovarium. Di samping estradiol terdapat pula estron yang berasal dari konversi androstenedion di jaringan perifer. Selama siklus haid pada masa reproduksi, kadar estradiol di dalam darah bervariasi. pada awal fase folikuler kadar estradiol berkisar 40-80 pg/ml, pada pertengahan fase folikuler berkisar 60-100 pg/ml, pada akhir fase folikuler berkisar 100-400 pg/ml dan pada fase luteal berkisar 100-200 pg/ml. kadar rata rata estradiol selama haid normal 80 pg/ml sedangkan kadar estron berkisar antara 40-400 pg/ml (Speroff L, *et al* 2011).

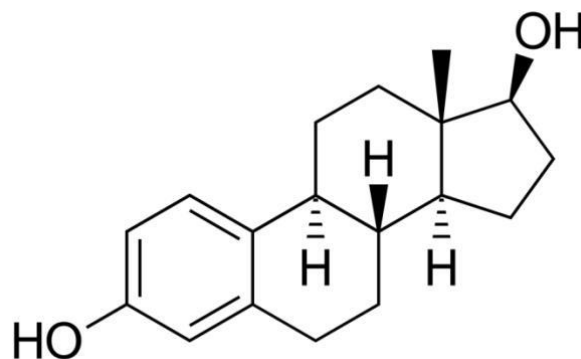
Perempuan pada masa menopause mengalami defisiensi estrogen. Fluktuasi kadar estrogen dan progesteron dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya sejumlah gejala. Gejala menopause sangat beragam antara perempuan menopause. Beberapa gejala menimbulkan ketidaknyamanan sehingga diperlukan konseling sehingga perempuan menopause dapat menerima perubahan yang timbul pada masa menopause (Soares, C. N, *et al* , 2001).

Ovulasi yang berhenti mengakibatkan produksi hormon estrogen oleh aromatisasi androgen di stroma ovarium dan di tempat-tempat ekstragonad masih berlanjut, tanpa berlawanan dengan produksi progesterone dari korpus luteum. Kadar estradiol menurun secara signifikan karena penurunan produksi folikel pada menopause. Aromatisasi androgen menjadi estrogen dapat terjadi di jaringan adiposa, otot, hati, tulang, sumsum tulang, fibroblas dan akar rambut (Speroff L, *et al* 2011)

Perempuan yang memasuki usia 40 tahun sudah memasuki fase tua. Perubahan usia seorang perempuan disertai dengan berkurangnya jumlah folikel dalam ovarium yang dapat menurunkan kemampuannya untuk merespon rangsangan hormon-hormon hipofisis terutama hormon steroid. Pada saat dilahirkan, seorang perempuan mempunyai sekitar 750.000 folikel primordial, lalu mengalami penurunan pada usia 40-44 tahun sampai 8.300 buah. Penurunan jumlah folikel primordial ini disebabkan oleh 2 hal yaitu proses ovulasi setiap siklus (menstruasi setiap bulan) dan adanya apoptosis (folikel primordial yang mati). Proses tersebut terjadi terus menerus selama kehidupan seorang perempuan, hingga pada usia sekitar 50 tahun (Speroff L, *et al* 2011)

Hormon estrogen terdiri dari estron (E1), estradiol (E2) dan estriol (E3). Estron (E1) adalah senyawa hormon estrogen dan gugus kimiawi $C_{18}H_{22}O_2$ yang dijumpai pada tubuh sebagai metabolit estradiol, yang juga disekresikan terutama pada ovarium. Estradiol (E2) adalah hormon

estrogen alamiah dengan gugus kimiawi *phenolic alcohol* $C_{18}H_{24}O_2$ yang secara umum disekresi oleh ovarium. Estriol (E3) adalah hormon estrogen alami dengan struktur kimiawi glikol $C_{18}H_{24}O_3$ dijumpai pada tubuh sebagai metabolit estradiol, dan merupakan estrogen utama yang disekresikan oleh plasenta selama kehamilan dan umumnya di jumpai pada urin ibu hamil. Estradiol mempunyai potensi estrogenik yang paling kuat dan merupakan bagian terbesar dari estrogen. Estradiol (E2 atau 17β -estradiol) adalah hormon steroid yang berasal dari kolesterol dengan target pada berbagai jaringan di organ reproduksi perempuan. Pada perempuan, estradiol disintesis secara primer oleh testostosterone pada folikel ovarium sedangkan pada pria, estradiol diproduksi oleh testis dan konversi androgen ekstrasgladular.



Gambar 5. Struktur Kimia Estradiol (Speroff L, *et al* 2011)

C. Fungsi Seksual Pada Perempuan

Suatu Penelitian pertama yang dilakukan oleh Master dan Johnson tahun 1960 tentang fungsi seksual dan gangguan fungsi seksual.

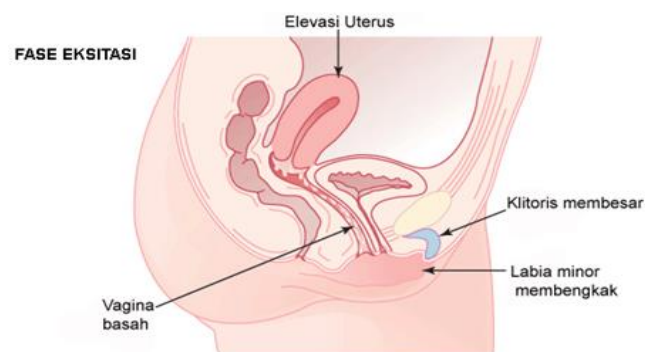
Pembahasan tentang respon seksual manusia dijelaskan ada empat fase dalam siklus respon seksual manusia yaitu eksitasi,plateu,orgasme dan resolusi. Pada dasarnya dorongan seksual (*sexual desire*) pria dan perempuan sama saja, yaitu dipengaruhi oleh hormon seks, faktor psikis, rangsangan seksual yang diterima, dan pengalaman seksual sebelumnya. Kalau faktor-faktor tersebut bersifat positif maka dorongan seksual muncul dengan baik. Sebaliknya, bila faktor tadi bersifat negatif, maka dorongan seksual menjadi terhambat. Jadi, bukan semata-mata jenis kelamin pria atau perempuan yang menentukan perbedaan dorongan seksual (Kamerrer, D,2008)

Siklus reaksi seksual dibagi dalam empat fase, yaitu fase rangsangan (*excitement phase*), fase datar (*plateu phase*), fase orgasme (*orgasm phase*), dan fase resolusi (*resolution phase*) (Grant, A., Annamarie, P. C,*et al* 2010)

1. Fase Eksitasi

Respon seksual pada perempuan dapat timbul atau dimulai dengan hal-hal sederhana, seperti tatapan mata yang penuh arti, kata-kata yang manis dan menyenangkan, suasana romantis yang menimbulkan hasrat (*desire*). Tahapan selanjutnya adalah perangsangan (*arousal*). Pada tahapan ini semua rangsangan baik berupa sentuhan, ciuman, maupun bisikan dapat menyebabkan tegangnya klitoris dan membesarnya vagina bagi perempuan. Rangsangan seksual akan mengakibatkan pelepasan

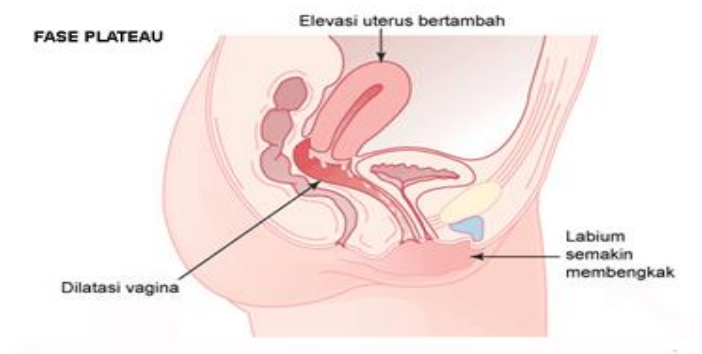
Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) yang akan meningkatkan aliran darah ke vagina, dan peningkatan tekanan hidrostatik sehingga terjadi proses transudasi dimana cairan masuk ke ruangan interstisial dan terjadi lubrikasi vagina. Fase perangsangan pada perempuan sangat variatif dan biasanya membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan fase perangsangan pada pria (Ottesen B *et al*, 1987, Widjanarko, B 2018).



Gambar 6a:Fase eksitasi

2. Fase Plateau :

Fase selanjutnya, terdapat peningkatan konsentrasi darah vena dalam sepertiga luar lorong vagina dan perangsangan seksual lebih hebat. Keadaan ini meningkatkan hasrat hingga mencapai puncak gairah yang disebut *plateau*. Ot ot-otot vagina akan berkontraksi, membuat klitoris semakin tegang dan kelenjar Bartolin mensekresi cairan sehingga dinding vagina menjadi basah. Bersamaan dengan itu payudara pun membesar dan menegang, sementara rangsangan terasa menjalar ke seluruh bagian tubuh. Ini adalah tahapan terakhir sebelum tercapainya orgasme (Widjanarko, B, 2018).

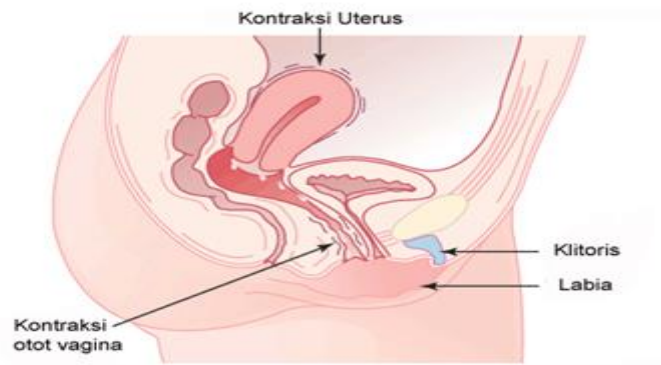


Gambar 6b : Fase plateau

3. Fase Orgasme

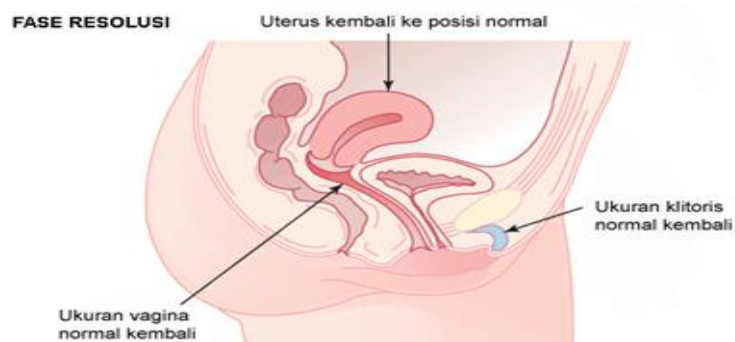
Fase berikutnya adalah fase orgasme yang sangat singkat dibandingkan fase perangsangan dan plateau. Fase ini merupakan pelepasan dari ketegangan seksual. Perlu diketahui bahwa fase orgasme ini dapat berlangsung tanpa adanya stimulasi fisik yang nyata, misalnya melalui berbagai bentuk fantasi seksual. Fase ini terpusat di daerah klitoris, vagina, dan uterus. Pada puncak fase gairah otot-otot sekitar vagina, uterus, perut bagian bawah, dan anus mengalami kontraksi secara ritmik dan menyebabkan terjadinya sebuah sensasi yang menyenangkan. Biasanya terjadi lima sampai dua belas kontraksi yang sinkron dengan jeda masing-masing kontraksi sekitar satu detik. Kontraksi pada detik-detik pertama sangat kuat dan jeda yang sangat singkat. Tekanan darah, frekuensi nadi, dan frekuensi pernafasan mencapai puncaknya dan kendali tonus otot-otot bergaris menjadi hilang (beberapa perempuan secara tidak sadar meluruskan jari-jari kakinya). Inilah yang disebut sebagai suatu *sexual climax* atau orgasme. Seorang perempuan dapat

mengalami orgasme berulang kali sebelum masuk ke dalam fase resolusi (Windhu, S. C. 2009,Widjanarko,2018).



Gambar 6c. Fase orgasme

4. Fase Resolusi

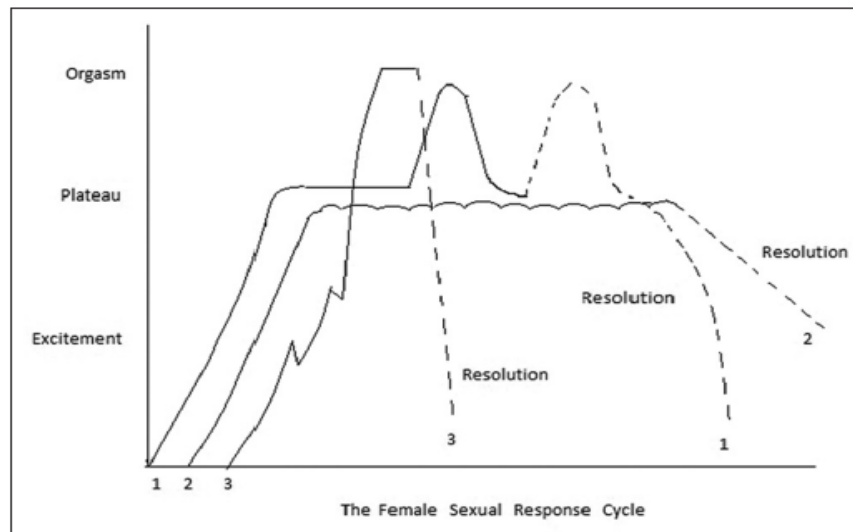


Gambar 6d. Fase resolusi

Fase selanjutnya adalah fase resolusi yaitu keadaan dimana seorang perempuan merasakan kepuasan, kebahagiaan, dan relaksasi organ seksual dan relaksasi otot. Nafas, detak jantung, dan tekanan darah menjadi

normal dan teratur kembali secara perlahan-lahan sehingga akhirnya perempuan merasa akan perasaan lega, nyaman, dan kemudian diikuti perasaan mengantuk (Windhu, S. C. 2009, Widjanarko, 2018).

Tahap Awal pada hubungan seksual adalah hasrat seksual yang terdiri dari motivasi atau rasa ingin dari suatu respon seksual. Dorongan seksual, fantasi dan keinginan dimasukkan dalam fase ini. Tahap kedua yaitu gairah seksual yang mengacu pada perasaan subjektif berupa kesenangan dan perubahan fisiologis yang menyertainya. Fase ini termasuk ereksi penis pada pria dan lubrikasi vagina pada perempuan. Selanjutnya fase plateau yang diklasifikasikan sebagai fase yang terpisah yang meliputi kegembiraan yang meningkat dicapai dengan rangsangan yang berkelanjutan. Dalam fase ini ketegangan seksual akan mengarah ke tahap orgasme. Tahap selanjutnya yaitu orgasme atau klimaks yang berarti puncak kenikmatan seksual dengan kontraksi ritmik otot genitalia pada pria dan wanita, terkait dengan terjadinya ejakulasi pada pria. Grafik 1 menunjukkan pola orgasme yang berbeda pada perempuan. Pola 1 menunjukkan banyak orgasme. Pola 2 menunjukkan gairah yang mencapai plateau tanpa orgasme (resolusi sangat lambat). Pola 3 menunjukkan beberapa saat singkat dalam fase orgasme diikuti fase resolusi. Ini adalah fase terakhir dan terjadi relaksasi. (Sathyanarana Rao, T. S., *et al*, 2015).

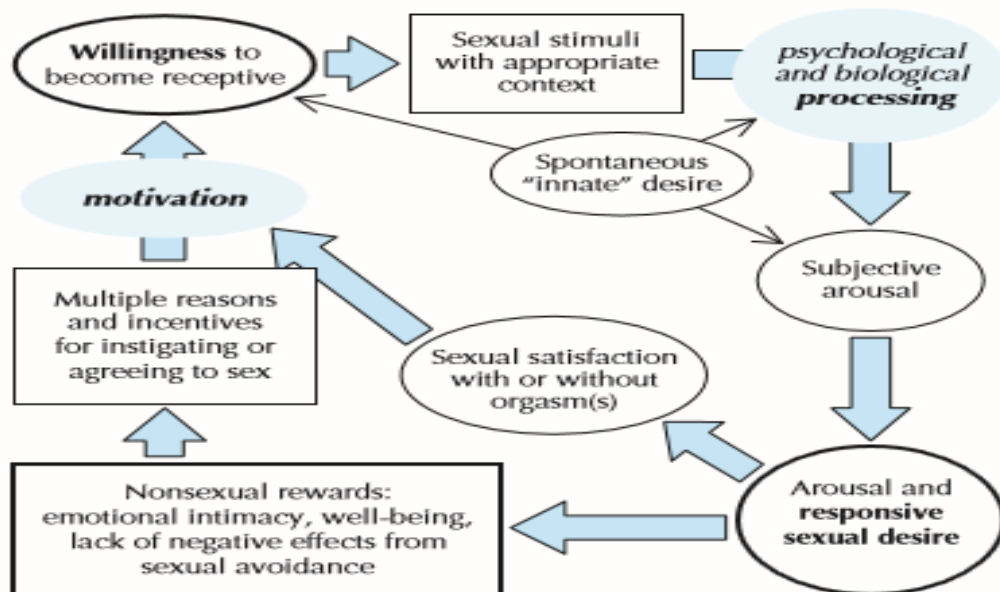


Gambar 7. Model Respon Seksual Perempuan (Sathyanarana Rao, T. S , *et al*, 2015)

Basson *et al* (2004) juga mengajukan suatu model kontemporer yang tidak linier dari respon seksual perempuan yang disebut sebagai “*sexual response circle*”. Dalam model respon seksualnya, Basson mengikutsertakan aspek psikologis dan sosial sebagai bagian dari fungsi seksual perempuan seperti keintiman dan kepuasan secara emosional, begitu juga dengan dorongan seksual dan kepuasan.

Menurut Basson (2004), fase perangsangan (*arousal*) pada perempuan tidak selalu didahului oleh hasrat (*desire*). Hasrat atau keinginan dalam berhubungan seksual timbul setelah perempuan tersebut mendapatkan atau terangsang secara seksual. Perempuan memiliki berbagai alasan untuk terlibat dalam aktifitas seksual, bukan hanya semata-mata oleh karena kebutuhan atau keinginan sebagaimana

dijabarkan dalam model tradisional dari respon seksual perempuan. Meskipun banyak perempuan mengalami keinginan dan ketertarikan spontan dalam aktifitas seksual, perempuan yang mengalami perpisahan dengan pasangannya atau dalam hubungan dengan pasangan yang sudah berlangsung lama, perempuan jarang berpikir atau mengalami keinginan yang kuat untuk aktifitas seksual secara spontan. Pada kasus ini, masih menurut Basson, kebutuhan untuk dekat secara emosional dan keintiman dapat mempredisposisikan perempuan untuk terlibat dalam aktifitas seksual. Dalam keadaan ini perempuan dapat dikatakan reseptif dalam aktifitas seksual namun tidak memulai aktifitas seksual. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya keintiman, sentuhan, percakapan, hal yang bersifat romantis atau stimulasi seksual, dapat menimbulkan rangsangan seksual bagi perempuan, dimana akibat dari rangsangan seksual ini maka muncul keinginan untuk melanjutkan aktifitas seksual tersebut. Dalam perjalanan mencapai kepuasan seksual, tujuan akhir dari aktifitas seksual pada perempuan tidak selalu semata-mata hanya orgasme, melainkan dapat berupa kepuasan personal yang dapat bermanifestasi dalam bentuk fisik atau emosional. Orgasme merupakan manifestasi secara fisik dari bentuk kepuasan seksual, sedangkan secara emosional dapat berupa perasaan lebih intim, romantis, atau lebih dekat dengan pasangan (Basson *et al*, 2005).



Gambar 8. Siklus respon seksual (Basson *et al*, 2004).

Pada perempuan menopause dirasakan adanya ketidaknyamanan, gejala yang timbul pada masa menopause yang disebabkan oleh defisiensi estrogen dapat dibedakan menjadi 3 macam yaitu:

- a. Gejala menopause yang disebabkan oleh pengaruh jangka pendek defisiensi estrogen.

- 1) *Hot flashes* atau keringat malam

Keluhan ini terutama disampaikan adanya rasa semburan panas, sering diikuti keringat dingin dan sering terbangun malam. Perubahan fisiologis yang terjadi akibat *hot flash* diantaranya adalah vasodilatasi perifer, takikardia, peningkatan temperatur suhu tubuh namun tekanan darah normal.

2) Keluhan Psikologis

Keluhan psikologis yang sering dialami perempuan masa menopause diantaranya adalah insomnia, perubahan dalam perasaan (depresi), keletihan, perasaan tidak berharga, sering lupa, kesulitan membuat kepuasan. Trias gejala psikologis adakah depresi, insomnia, dan penurunan minat seksual. Gejala ini merupakan dasar terhadap sifat sindrom depresi pada perempuan menopause.

b. Gejala pada menopause yang disebabkan oleh pengaruh jangka menengah defisiensi menopause

1) Kesulitan seksual

2) Atrofi vagina

Atrofi vagina disebabkan karena kulit daerah genitalia kering dan tipis, kondisi ini menyebabkan dispareunia dan risiko terjadi infeksi vagina

3) Gejala Perkemihan

c. Gejala menopause yang disebabkan oleh pengaruh jangka panjang

1) Osteoporosis

2) Penyakit Kardiovaskuler.(Winkjosastro, H. 2005)

D. Pengukuran Fungsi Seksual Pada Perempuan

Untuk menilai kualitas fungsi seksual perempuan digunakan Indeks Fungsi Seksual perempuan (*Female Sexual Function Index*, FSFI). FSFI adalah suatu instrumen multidimensi berupa kuesioner yang bersifat *self report* yang telah teruji validitas dan reliabilitasnya untuk mengukur fungsi seksual perempuan. Kuesioner ini telah digunakan sejak dirumuskannya di Amerika pada tahun 1982 di berbagai institusi pendidikan dan kesehatan khususnya bidang psikiatri secara internasional. Berdasarkan interpretasi klinik dari FSFI oleh Rosen *et al* (2000) , fungsi seksual perempuan terdiri dari enam nilai yang dapat diukur yaitu:

- a. Hasrat (*desire*), merupakan cerminan dasar psikologis tentang motivasi dan dorongan yang ditandai oleh khayalan seksual dan keinginan untuk melakukan aktivitas seksual.
- b. Rangsangan (*arousal*), merupakan hasil respon sensoris terhadap stimulasi seksual dimana selanjutnya menimbulkan kesiapan organ-organ seksual melakukan hubungan seksual.
- c. Lubrikasi (*lubrication*), merupakan proses sekresi mukus pada vagina yang dihasilkan oleh beberapa kelenjar vestibular diantaranya kelenjar bartolin yang terdapat diantara himen dan labia minora. Lubrikasi terjadi saat perempuan terstimulasi seksual baik stimulasi yang dilakukan secara fisik maupun psikis.

- d. Orgasme (*orgasm*), adalah puncak kenikmatan seksual yang ditandai dengan pelepasan ketegangan seksual dan kontraksi ritmik pada otot-otot perineal dan organ reproduktif pelvis.
- e. Kepuasan (*satisfaction*), merupakan kemampuan mencapai orgasme setiap kali melakukan hubungan seksual. Kepuasan seksual dapat mengurangi stres dan meningkatkan kedekatan hubungan emosional dengan pasangan.
- f. Nyeri (*pain*), adalah nyeri saat melakukan hubungan seksual, baik yang disebabkan kelainan fisik maupun psikologis.

FSFI dipilih dalam penelitian ini karena dirancang untuk pengukuran psikometrik, berlaku untuk semua bentuk disfungsi seksual perempuan terlepas dari etiologinya, mudah untuk melakukan, dan mampu membedakan antara populasi klinis dan nonklinis. Skor FSFI pada enam domain menggunakan analisis faktor. Setiap domain akan menskoring pada skala nol sampai enam, dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan fungsi yang lebih baik. Untuk mendapatkan nilai dari domain, sejumlah item individual yang terdapat dalam domain ditambahkan, dan jumlah ini dikalikan dengan faktor domain. Domain skor keenam juga ditambahkan untuk mendapatkan nilai skala penuh. Nilai nol pada masing-masing domain menunjukkan responden tidak melakukan hubungan seksual pada empat minggu terakhir, sedangkan total skor ≤ 26.55 diklasifikasikan sebagai suatu disfungsi seksual (Rosen *et al*, 2000)

E. Female Sexual Function Index (FSFI)

Female Sexual Function Index (FSFI) dirancang untuk menjadi instrument penilaian uji klinis yang berisikan sifat multidimensi fungsi seksual perempuan. FSFI sudah di validasi berdasarkan DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) dan dikembangkan melalui berbagai tahap, termasuk seleksi panel komponen awal, pengujian awal dengan sukarelawan sehat diikuti oleh validasi linguistik dan konseptual dengan panel konsultan ahli. Bila nilai FSFI $\leq 26,55$ dinyatakan terganggu fungsi seksual (Kamerrer *et al*, 2008; Rosen *et al*, 2000).

Berdasarkan faktor metode analitik, lima faktor atau domain fungsi seksual diidentifikasi, yaitu a. Hasrat, b. gairah subjektif, c. Lubrikasi, d. Orgasme, e. Kepuasan, dan f. Nyeri/ ketidaknyamanan. Keuntungan dari skala baru ini adalah adanya pengukuran kedua respon perifer (misalnya lubrikasi) dan sentral (subjektif gairah dan keinginan, sebagai bagian yang terpisah) terhadap stimulasi seksual (Rosen *et al*, 2000).

FSFI merupakan kuesioner yang terdiri dari 19 pertanyaan yang memisahkan domain fungsi seksual perempuan, yaitu hasrat/gairah, lubrikasi, orgasme, kepuasan, dan nyeri. Komponen-komponen penting dari FSFI ini yaitu :

1. pertanyaan 1-2 mengenai hasrat seksual
2. Pertanyaan 3-6 mengenai gairah seksual

3. pertanyaan 7-10 mengenai lubrikasi
4. pertanyaan 11- 13 mengenai orgasme
5. pertanyaan 14-16 mengenai kepuasan seksual
6. pertanyaan 17-19 frekuensi nyeri saat berhubungan seksual
(Rosen *et al*, 2000 , Yule, M. A. (2014))

Pada tahun 2009, dilakukan penelitian oleh Sari mengenai pengaruh menopause terhadap disfungsi seksual perempuan di kelurahan Pajang, Surakarta dengan menggunakan kuesioner FSFI. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa menopause dapat meningkatkan kejadian disfungsi seksual. Persentase kejadian disfungsi seksual sebelum menopause sebanyak 14,74% dan setelah menopause 30,53%. Sedangkan sebanyak 85,26% responden tidak mengalami disfungsi seksual sebelum menopause dan sebanyak 69,47% juga tidak mengalami disfungsi seksual setelah menopause. Selain itu, juga ditemukan bahwa terdapatnya pengaruh signifikan pada usia menopause dengan terjadinya disfungsi seksual perempuan ($p = 0,001$) (Sari,A.R.2009).

FSFI dipilih dalam penelitian ini karena dirancang untuk pengukuran psikometrik, berlaku untuk semua bentuk disfungsi seksual perempuan terlepas dari etiologinya, mudah untuk melakukan, dan mampu membedakan antara populasi klinis dan nonklinis. Skor FSFI pada enam domain menggunakan analisis faktor. Setiap domain akan menskoring pada skala nol sampai enam, dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan fungsi yang lebih baik. Untuk mendapatkan nilai dari domain, sejumlah

item individual yang terdapat dalam domain ditambahkan, dan jumlah ini dikalikan dengan faktor domain. Domain skor keenam juga ditambahkan untuk mendapatkan nilai skala penuh. Nilai nol pada masing-masing domain menunjukkan responden tidak melakukan hubungan seksual pada empat minggu terakhir, sedangkan total skor ≤ 26.55 diklasifikasikan sebagai suatu disfungsi seksual (Rosen *et al*, 2000, Yule, M. A. 2014).

Tabel 1. Domain Scoring (Rosen *et al*, 2000)

Domain	Item Number	Score Range	Minimum Score	Maximum Score
Desire	1, 2	1-5	2	10
Arousal	3, 4, 5, 6	0-5	0	20
Lubrication	7, 8, 9, 10	0-5	0	20
Orgasm	11, 12, 13	0-5	0	15
Satisfaction	14, 15, 16	0 (or 1)-5*	2	15
Pain	17, 18, 19	0-5	0	15

*Range for item 14 = 0-5; range for items 15 and 16 = 1-5

Tabel 2. Konsensus System Klasifikasi Disfungsi Seksual Perempuan (Basson *et al*, 2004).

Gangguan nyeri seksual	<p>a) Disparaeunia : nyeri genital rekuren atau persisten yang berkaitan dengan hubungan seksual.</p> <p>b) Vaginismus : Kejang berulang atau persisten dari otot involunter oada sepertiga bawah vagina yang mengganggu penetrasi serta menyebabkan stress individual.</p> <p>c) Gangguan nyeri seksual lainnya : nyeri genital rekuren atau peristen yang diinduksi oleh stimulasi seksual noncoital, termasuk anatomi dan inflamasi.</p>
------------------------	---

Gangguan hasrat seksual yang hipoaktif	Suatu kondisi yang persisten atau berulang dari penurunan atau tidak adanya fantasi seksual dan hasrat untuk aktivitas seksual yang menyebabkan stress individual.
Gangguan gairah	Ketidakmampuan yang persisten atau berulang untuk mencapai atau mempertahankan aktivitas seksual sampai selesai, pelumasan yang kurang memadai, serta respon seksual yang tidak menggairahkan, yang menyebabkan stress individual.
Gangguan orgasme	Kondisi persisten atau berulang dari keterlambatan atau tidak adanya orgasme setelah stimulasi dan gairah seksual yang cukup yang menyebabkan stress individual.