

**HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DENGAN TINGKAT KECEMASAN
PADA PEREMPUAN PASCAMENOPAUSE
DI MAKASSAR**

*RELATIONSHIP BETWEEN ESTRADIOL LEVELS AND ANXIETY
LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN
IN MAKASSAR*

TRIANTO RICARDO SALLAO



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DENGAN KECEMASAN PADA PEREMPUAN
PASCAMENOPAUSE DI MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

TRIANTO RICARDO SALLAO

Kepada

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

2021

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DENGAN TINGKAT
KECEMASAN PADA PEREMPUAN PASCAMENOPAUSE DI
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh:

TRIAN TO RICARDO SALLAO

Nomor pokok: C105216208

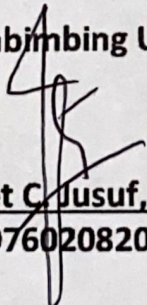
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 10 Desember 2020

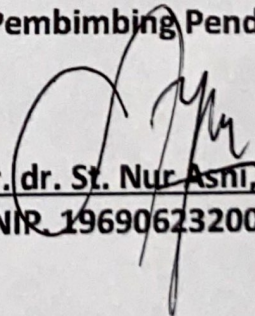
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

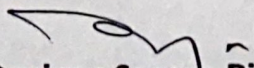
Pembimbing Utama,


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

Pembimbing Pendamping,

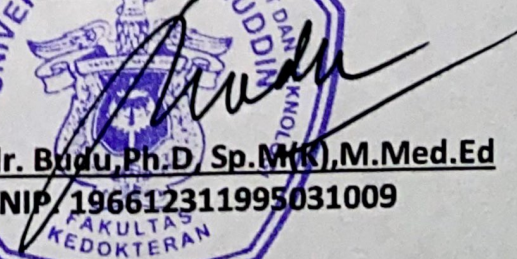

Dr. dr. St. Nur Asni, Sp. OG
NIP. 196906232000032

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

NIP. 196809042006032000

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

FAKULTAS
KEDOKTERAN

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Trianto Ricardo Sallao

Nomor Pokok : C105216208

Program Studi : Biomedik

Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2021



Trianto Ricardo Sallao

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Hubungan Kadar Estradiol dengan Kecemasan *Pada Perempuan Pasca Menopause di Makassar*” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan hasil bimbingan, kerja keras, kerjasama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, SpOG(K), M.Kes, Dr. dr. Siti Nur Asni, SpOG, dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada dr. Rudy B. Leonardy, SpOG(K) dan Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini. Ibu Mardiaty, Amd. AK, Ridha Wahyuni, ST dan seluruh staf laboratorium patologi klinik dan laboratorium patologi anatomi RS Wahidin

Sudirohusodo dan RS Jejaring atas kerja sama yang baik yang terjalin selama proses penulisan penelitian ini.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K); Sekretaris Program Studi, Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(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 dr. Nuraini Abidin, SpOG(K) yang senantiasa mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
4. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2018. Teman sejawat yang berjuang bersama-sama dalam pencapaian tiada henti untuk menjadi dokter yang InsyaAllah bermanfaat bagi masyarakat.

5. Kedua orang tua bapak Pakan Sallao dan ibu Martha Patandianan beserta keluarga terkasih dan tercinta.
6. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan 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, Maret 2021

Trianto Ricardo Sallao

ABSTRAK

Trianto Ricardo Sallao. Hubungan Antara Kadar Estradiol Terhadap Kecemasan Pada Perempuan Pascamenopause (dibimbing oleh Elizabet C. Jusuf, St. Nur Asni, Firdaus Hamid, Rudy B. Leonardy, dan Efendi Lukas).

Pendahuluan: Menopause merupakan proses alami yang dialami setiap perempuan. Perubahan fisiologis dari fase reproduktif menuju fase tidak reproduksi ini ditandai dengan penurunan kadar estrogen secara bertahap. Estradiol, yang mempunyai efek estrogenik yang paling kuat, merupakan bagian terbesar dari estrogen. Perempuan akan mengalami ketidakstabilan emosi seiring dengan kekhawatiran perubahan pada tubuh akibat berakhirnya masa haid yang menunjukkan perempuan sangat sensitif terhadap pengaruh emosional dan fluktuasi hormon. Penelitian ini menilai hubungan antara kadar estradiol terhadap tingkat kecemasan pada perempuan pascamenopause.

Metode: Studi potong lintang pada 76 responden dengan riwayat menstruasi telah berhenti lebih dari 12 bulan. Pemeriksaan kadar estradiol dilakukan pada darah vena sebanyak 5 ml dengan metode ELISA. Penilaian tingkat kecemasan menggunakan *Zungself rating anxiety scale*.

Hasil: Sebagian besar responden ($n=38$) memiliki kadar estradiol antara 10-20 pg/ml dengan tingkat kecemasan normal. Tidak terdapat perbedaan bermakna di antara tingkat kecemasan dan kadar estradiol ($p=0,462$). Berdasarkan karakteristik responden, sebagian besar responden untuk setiap kelompok karakteristik memiliki kadar estradiol 10-20 pg/ml dan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar estradiol di antara karakteristik responden (semua $p>0,05$). Selain itu, juga tidak terdapat hubungan bermakna antara tingkat kecemasan dengan usia, IMT, kadar estradiol, paritas, status perkawinan dan riwayat penyakit (semua $p>0,05$). Sebaliknya, pekerjaan responden menunjukkan hubungan yang bermakna dengan tingkat kecemasannya ($p=0,023$).

Kesimpulan: Kadar estradiol tidak mempengaruhi tingkat kecemasan perempuan pascamenopause. Faktor usia, IMT, kadar estradiol, paritas, status perkawinan dan riwayat penyakit tidak menyebabkan kecemasan pada perempuan pascamenopause. Sebaliknya, faktor pekerjaan responden mempengaruhi kecemasan perempuan pascamenopause.

Kata kunci: estradiol, pascamenopause, tingkat kecemasan

ABSTRACT

Trianto Ricardo. Relationship between estradiol levels and anxiety in postmenopausal women in Makassar (Supervised by Elizabet C. Jusuf, St. Nur Asni, Firdaus Hamid, Rudy B. Leonardy, dan Efendi Lukas)

Introduction: Menopause is a natural process that every woman experiences. This physiological changes from the reproductive phase to the non-reproductive phase is characterized by a gradual decrease in estrogen levels. Estradiol, which has the strongest estrogenic effect, makes up the bulk of estrogen. A woman will experience emotional instability along with anxiety about changes in the body due to the end of menstruation, which shows that women are very sensitive to emotional influences and hormonal fluctuations. This study assessed the relationship between levels of the hormone estradiol and anxiety levels in postmenopausal women.

Methods: Cross-sectional study conducted at 76 postmenopausal women with a history of menstrual cessation for more than 12 months. Estradiol levels examination was performed on 5 ml of venous blood using ELISA methods. Anxiety level assessment using the Zungself rating anxiety scale.

Results: Most of the women (n=38) had estradiol levels between 10-20 pg/ml with normal anxiety levels. There was no significant difference between anxiety levels and estradiol levels ($p=0.462$). Based on the characteristics of the women, most of them for each characteristic group had estradiol levels between 10-20 pg/ml and there was no significant difference between the estradiol levels among the characteristics of the women (all $p>0.05$). In addition, there was also no significant relationship between anxiety levels and age, BMI, estradiol levels, parity, marital status and history of disease (all $p>0.05$). Conversely, the women occupation shows a significant relationship with the levels of anxiety ($p=0.023$).

Conclusion: Estradiol levels did not affect the anxiety levels of postmenopausal women. Age, BMI, estradiol levels, parity, marital status and history of disease did not cause anxiety in postmenopausal women. On the other hand. Conversely, the women occupation factor influences postmenopausal women's anxiety.

Key words: estradiol, postmenopause, anxiety levels

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	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	
A. Latar Belakang	1
B. Hipotesis Penelitian	6
C. Rumusan Masalah	7
D. Tujuan Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Menopause	8
B. Kecemasan	26
C. Estrogen	28
D. Kerangka teori	31
E. Kerangka konsep	32
F. Defenisi operasional	33

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan penelitian	34
B. Waktu dan tempat penelitian	34
C. Populasi dan sampel penelitian	34
D. Kriteria penelitian	37
E. Metode pengumpulan data	38
F. Alur penelitian	40
G. Izin penelitian dan kelayakan etik penelitian	41
H. Waktu penelitian	42
I. Personalia penelitian	43

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil	42
B. Pembahasan	47

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan	58
B. Saran	58

DAFTAR PUSTAKA

59

LAMPIRAN

67

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Karakteristik sampel penelitian	43
2	Hubungan antara kadar estradiol dan tingkat kecemasan berdasarkan Score Zung Self Rating Anxiety Scale	44
3	Hubungan antara karakteristik dengan kadar estradiol	45
4	Hubungan antara karakteristik dengan tingkat kecemasan	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Transisi perimenopause	12
2	Kerangka teori	31
3	Kerangka konsep	32
4	Alur penelitian	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	67
2	Surat persetujuan mengikuti penelitian	69
3	Formulir penelitian	70
4	Zung self anxiety scale	72
5	Rekomendasi persetujuan etik	74

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
AMH	Anti-Mullerian Hormone
BPS	Badan Pusat Statistik
ELISA	The enzyme-linked immunosorbent assay
ER	Estrogen Reseptor
ER α	Estrogen receptor alfa
ER β	Estrogen receptor beta
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GPOR	G Protein Coupled Estrogen Receptor
HDL	High Density Lipoprotein
IMT	Indeks Massa Tubuh
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinizing Hormone
MAO	Monoaminoksidase
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
TGF	Transforming growth factor
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Menopause merupakan proses fisiologis alami bagi perempuan. Perempuan mengalami menopause apabila tidak menstruasi atau mengalami amenorea sekurang-kurangnya selama 12 bulan (Speroff and Fritz, 2015). Rerata usia untuk menopause 51,3 tahun. Di Indonesia, perkiraan rerata usia menopause 50-52 tahun. Wanita yang berusia lebih dari 50 tahun di Indonesia telah memasuki menopause sebanyak 15,5 juta pada tahun 2000 dan diperkirakan pada tahun 2020 perempuan yang usianya lebih dari 50 tahun telah memasuki menopause sebanyak 30,3 juta, dan berdasarkan perkiraan Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2025, ada 60 juta wanita menopause di Indonesia (Sumoked dkk, 2016). Sensus penduduk tahun 2000 jumlah perempuan berusia di atas 50 tahun baru mencapai 7,6 % dari total penduduk, sedangkan tahun 2020 jumlahnya diperkirakan meningkat menjadi 11,5 % dari total penduduk (Rosyada, 2016).

Data WHO tahun 2000 menunjukkan total populasi wanita yang mengalami menopause di seluruh dunia mencapai 645 juta orang, tahun 2010 mencapai 894 juta orang, dan diperkirakan nantinya di tahun 2030 jumlah perempuan di dunia yang memasuki masa menopause akan mencapai 1,2 milyar orang. Bertambahnya populasi wanita berusia lebih

dari 50 tahun menunjukkan semakin banyak perempuan yang akan melewati fase menopause sehingga perlu dipikirkan untuk bisa melalui kehidupan yang bermakna dan berkualitas. Peningkatan kelompok lanjut usia secara demografi akan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan penanganan khusus (Sumoked dkk, 2016).

Penurunan drastis estrogen ovarium merupakan ciri utama menopause. Hormon estrogen terdiri dari estriol, estron dan estradiol. Bagian terbesar dari estrogen ialah estradiol (Speroff and Fritz, 2005). Berkurang sampai hilangnya hormon estradiol (E2) akibat hilangnya fungsi ovarium dapat menyebabkan penurunan fungsi alat tubuh dan gangguan penurunan metabolisme. Penelitian menunjukkan 75% perempuan yang mengalami menopause merasakan menopause sebagai masalah atau gangguan sedangkan 25% lainnya tidak bukan masalah (Puspitasari and Aprillia, 2007).

Kecemasan adalah kondisi tidak menyenangkan bersifat emosional dan sangat terasa kekuatannya disertai sebuah sensasi fisik yang memperingatkan seseorang terhadap bahaya yang sedang mendekat atau akan terjadi. Kecemasan mewakili bentuk perasaan khawatir, gelisah dan perasaan-perasaan lain yang kurang menyenangkan (Wigati and Kulsum, 2017). Perempuan mengalami perubahan fisik yang mempengaruhi kondisi atau status psikososialnya selama masa menopause (Sanchez-Rodriguez, 2017). Pada periode ini, prevalensi gejala depresi dilaporkan lebih tinggi (Llaneza, 2012). Diperkirakan 26%

sampai 33% wanita mengalami gejala depresi pertama pada masa menopause (Reed et al., 2009). Gejala depresi terdiri sindrom kelelahan kronis, kegelisahan, konsentrasi masalah, dan gangguan tidur. Gangguan terkait kecemasan disertai dengan perasaan sangat prihatin, pikiran irasional, dan percaya pada kejadian yang tidak menguntungkan. Prevalensi kecemasan sekitar 7,3% dengan interval antara 5,3% sampai 10,4% (Baxter, 2013).

Menopause berpengaruh signifikan terhadap stres yang dirasakan perempuan. Stres sebagai respon tubuh terhadap ancaman internal dan eksternal serta konsekuensi yang relevan berpotensi memperburuk gejala menopause (Choi, 2015; Baksu 2009). Penelitian menunjukkan persentase wanita yang mengalami stres (88,8%) lebih tinggi setelah menopause dibandingkan sebelum menopause (Somanath, 2015). Penelitian oleh Olajubu menunjukkan perempuan pascamenopause mengalami tingkat kesehatan mental yang lebih rendah daripada perempuan premenopause. Lebih lanjut penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara skor kecemasan, depresi, kualitas hidup, vitalitas dan kesehatan mental pada perempuan pascamenopause (Olajubu *et al.*, 2017). Akan tetapi, penelitian Woods dkk tidak menemukan adanya gejala-gejala atau depresi pada sebagian besar perempuan dalam transisi menopause (Woods et al., 2006). Meskipun demikian, informasi tentang apakah tingkat stres berhubungan dengan usia dan faktor-faktornya terbatas.

Penelitian jangka panjang menunjukkan depresi selama masa transisi menopause diperkirakan 30% sampai 3 kali lebih sering terjadi dibandingkan masa premenopause. Perempuan dengan riwayat depresi berisiko hampir 5 kali terdiagnosis depresi mayor selama transisi menopause sedangkan perempuan menopause tanpa riwayat depresi berisiko 2-3 kali mengalami depresi dibandingkan perempuan premenopause (Freeman, 2010). Fluktuasi atau perubahan hormon sebagai karakteristik masa transisi menopause merupakan pemicu endokrin terhadap depresi perimenopause yang dialami beberapa perempuan (Schmidt, 2009).

Perubahan kadar estrogen sirkulasi selama fase reproduktif diketahui berhubungan dengan perubahan tingkat kecemasan pada perempuan. Risiko peningkatan kecemasan terjadi sejak menarke (Patton et al., 1996). Menarke ditandai dengan peningkatan sirkulasi estradiol dari prapubertas ke tingkat dewasa (Ojeda & Bilger, 2000). Sebaliknya, peningkatan gejala kecemasan juga diketahui karena penurunan kadar estradiol seperti menopause karena tindakan operatif (Rocca et al., 2008) dan pada perempuan pascamenopause (Sahingoz, Uguz, & Gezginc, 2011).

Hormon ovarium, 17β -estradiol (E2) memiliki efek pleiotrofik terhadap tubuh otak dan tubuh. Penurunan atau penghentian produksi E2 karena faktor usia berhubungan dengan gejala-gejala fisiologis (hot flushes, densitas massa tulang, keringat malam, genital dryness) dan

perubahan-perubahan psikologis (kognisi, sulit tidur, kecemasan, suasana hati atau *mood*) yang mengakibatkan penurunan kualitas hidup (Walf, 2010).

Perempuan perimenopuse dengan kadar estrogen rendah berisiko mengalami depresi 3,7 kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak mengalami penurunan estrogen. Perempuan seperti ini tidak mendapat informasi yang benar tentang menopause sehingga yang dibayangkan hanya efek negatif yang dialami setelah memasuki masa menopause. Kestabilan emosi akan diperoleh kembali setelah mendapat informasi yang benar tentang menopause dan mampu beradaptasi dengan perubahan yang terjadi pada masa menopause (Puspitasari and Aprillia, 2007). Penelitian di Makassar yang mengevaluasi hubungan antara reseptor estrogen α (ER α) dan β (ER β) terhadap stress psikososial yang dialami oleh perempuan menopause menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara reseptor estrogen dengan stress psikososial (Jusuf *et al.*, 2020). Namun, penelitian lain terkait faktor-faktor baik estrogen dan lain-lain masih dibutuhkan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap kecemasan, stres, dan depresi pada perempuan yang telah berada dalam masa menopause.

Kota Makassar sebagai ibukota Propinsi Sulawesi Selatan merupakan pintu gerbang dan pusat perdagangan Kawasan Timur Indonesia. Jumlah penduduk Kota Makassar Tahun 2013 tercatat sebesar 1.369.606 jiwa (BPS Kota Makassar) dengan laju pertumbuhan penduduk

1,78 dan di antaranya termasuk perempuan usia 40-55 tahun sebesar 107.360 jiwa yang akan mengalami masa menopause. Tingginya tingkat pertumbuhan penduduk Kota Makassar dimungkinkan akibat terjadinya arus urbanisasi karena faktor ekonomi, melanjutkan pendidikan, serta Makassar sebagai pusat pemerintahan dan pusat perdagangan di Kawasan Timur Indonesia (Dinas Kesehatan Kota Makassar, 2014). Dengan demikian, pemahaman yang lebih baik antara faktor-faktor yang mempengaruhi onset dan gejala-gejala menopause dapat memberikan informasi tentang gejala-gejala/gangguan yang akan terjadi dan penanganannya sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup perempuan setelah menopause.

Oleh karena itu, penelitian lain terkait faktor-faktor baik estrogen dan lain-lain masih dibutuhkan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap kecemasan, stres, dan depresi pada perempuan yang telah berada dalam masa menopause yang dapat menambah pengetahuan dan memperbaiki kualitas hidup perempuan menopause.

B. Hipotesis Penelitian

Semakin rendah kadar estradiol, tingkat kecemasan pada perempuan pascamenopause meningkat.

C. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar estradiol terhadap tingkat kecemasan pada perempuan pascamenopause?

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar hormon estradiol terhadap tingkat kecemasan dan faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kecemasan pada perempuan pascamenopause.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kadar estradiol pada perempuan pascamenopause.
- b. Untuk mengetahui tingkat kecemasan perempuan pascamenopause.
- c. Untuk mengetahui hubungan antara kadar estradiol dengan karakteristik perempuan pascamenopause.
- d. Untuk mengetahui hubungan antara tingkat kecemasan dengan karakteristik perempuan pascamenopause.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara kadar estradiol terhadap tingkat kecemasan pada perempuan pascamenopause
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk edukasi, promotif, preventif dan kuratif pada pelayanan kesehatan untuk pasien perempuan pascamenopause.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Menopause

1. Defenisi

Menopause didefinisikan sebagai tidak adanya menstruasi selama 12 bulan berturut-turut terkait dengan keadaan hipergonadotropik. Usia timbulnya menopause terkait dengan faktor genetik, perilaku, dan lingkungan. Telah ditunjukkan bahwa pada populasi pasien dan etnis yang berbeda, usia median menopause berkisar antara 49 hingga 52 tahun. Penelitian WHO terhadap 18.997 wanita dari Asia, Australia, Afrika, Eropa, dan Amerika Utara dan Selatan menunjukkan usia rata-rata periode menstruasi akhir adalah 50 tahun. Namun, baik penelitian *cross-sectional* dan prospektif pada populasi yang beragam di Amerika Serikat secara konsisten menunjukkan usia rata-rata periode menstruasi akhir adalah antara 51 dan 52 tahun (Perlman dkk, 2018).

Menurut *Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)*, dari 14.620 wanita yang berbeda secara etnis antara usia 40 dan 55 tahun, menemukan bahwa usia rata-rata periode menstruasi akhir adalah 51,4 tahun. SWAN juga menunjukkan perbedaan usia menopause berdasarkan ras, dengan wanita Jepang yang mengalami menopause alami lebih lambat daripada wanita Kaukasia, Afrika Amerika, Hispanik, atau Cina,

yang tidak menunjukkan perbedaan usia saat menopause (Perlman dkk, 2018).

Sebelum usia rata-rata periode menstruasi akhir, periode transisi disebut sebagai perimenopause. Panjang masa perimenopause sangat bervariasi antara individu dan dalam studi yang berbeda, sebagian karena heterogenitas dalam definisi yang digunakan untuk perimenopause. Namun, sebagian besar penelitian sepakat bahwa sekitar setengah dari wanita akan mencapai menopause dalam waktu 4 tahun setelah timbulnya ketidakaturan menstruasi. Sebagian besar wanita akan membutuhkan antara 2 dan 6 tahun untuk mencapai menopause, dengan minoritas selama 8 tahun (Perlman dkk, 2018).

Menopause berarti berakhir dari kesuburan dan peralihan menjadi seorang perempuan tua, pada suatu masa menopause berarti akhir daya tarik seksual dan dalam beberapa masyarakat primitif masih diartikan sebagai penurunan pada perempuan tua yang dianggap netral secara seksual. Kurun waktu 4-5 tahun setelah *menopause* disebut pramanopause, sedangkan kurun waktu 3-5 tahun setelah *menopause* disebut sebagai masa pascamenopause. Masa pramanopause, *menopause* dan pascamenopause dikenal sebagai masa klimakterium sedangkan keluhan-keluhan yang terjadi pada masa tersebut disebut sebagai sindroma klimakterik (Baziad, 2003).

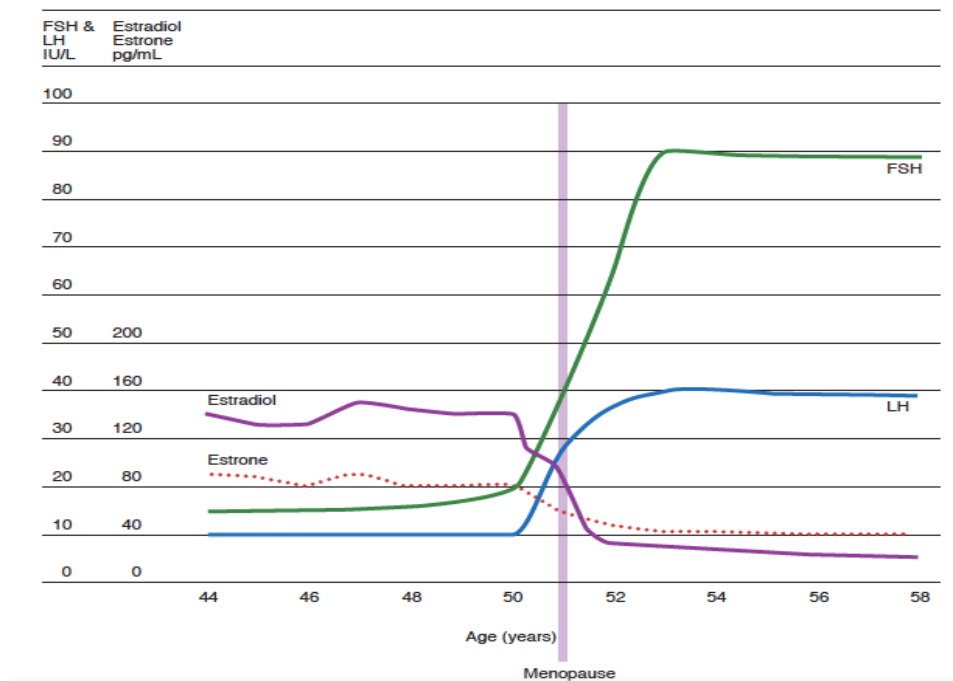
Perimenopause mengacu pada tahun-tahun sekitar *menopause* dimana fungsi ovarium mulai berubah. Jumlah sel telur menurun dan ovarium menjadi lebih resisten terhadap aksi *Follicle – Stimulating Hormon (FSH)*, ovarium mulai menghasilkan penurunan jumlah estrogen, progesteron dan androgen. Hilangnya *negative feed-back* dari estrogen ovarium menyebabkan peningkatan sekresi FSH dan *Luteinizing Hormon (LH)*. Terdapat juga penurunan sekresi inhibin glikoprotein (secara selektif menghambat FSH). Aksi peristiwa ini mengakibatkan peningkatan FSH menjadi menetap, yang dapat menjadi tanda bahwa *menopause* sudah dekat (Baziad, 2003).

2. Patofisiologi

Menopause didahului oleh suatu periode kegagalan ovarium progresif yang ditandai oleh peningkatan daur ireguler dan kemerosotan kadar estrogen. Periode transisi keseluruhan dari kematangan seksual hingga terhentinya kemampuan reproduksi ini dikenal sebagai klimakterils atau perimenopause. Produksi estrogen ovarium menurun dari sebanyak 300 mg per hari menjadi hampir nol. Namun wanita pascamenopause bukannya tidak memiliki estrogen sama sekali, karena jaringan lemak, hati, dan korteks adrenal terus menghasilkan hingga 20 mg estrogen per hari (Sherwood, 2009).

Menopause disebabkan oleh hilangnya sensitivitas ovarium terhadap stimulasi gonadotropin, yang secara langsung berkaitan dengan atresia folikel. Oosit dalam ovarium menjalani atresia sepanjang siklus hidup wanita, yang mengakibatkan penurunan kuantitas dan kualitas folikel. Siklus anovulasi terjadi karena pola gonadotropin dan produksi hormon steroid yang sangat bervariasi, ketidakpekaan estrogen, kegagalan lonjakan *luteinizing hormone* (LH), terjadinya periode menstruasi akhir, dan amenore permanen. Fluktuasi hormon mungkin tidak selamanya berhubungan dengan perdarahan yang tidak teratur selama periode ini; oleh karena itu, patologi pelvis (seperti fibroid uterus, polip uterus, hiperplasia endometrium, atau kanker endometrium) yang lebih sering selama masa ini harus disingkirkan melalui pengambilan sampel endometrium (biopsi endometrium atau dilatasi dan kuretase) (Coney, 2018).

Siklus menstruasi yang lebih pendek (<25 hari) adalah perubahan paling umum dalam siklus menstruasi yang terjadi selama masa transisi perimenopause pada wanita yang tidak memiliki patologi panggul dan yang terus ovulasi. Karena folikel fungsional yang distimulasi oleh *follicle-stimulating hormone* (FSH) selama bagian pertama dari siklus menstruasi, telah berkurang jumlahnya, jumlah rekrutmen oosit yang lebih sedikit, dan fase folikuler menjadi lebih pendek. Namun, begitu terjadi ovulasi, fase luteal tetap konstan pada 14 hari (Coney, 2018).



Gambar 1. Transisi perimenopause (Speroff and Spritz, 2005).

Seiring waktu, karena folikel yang menua menjadi lebih resisten terhadap stimulasi gonadotropin, kadar FSH dan LH yang bersirkulasi meningkat. Peningkatan kadar FSH dan LH menyebabkan stimulasi stroma pada ovarium, dengan hasil peningkatan kadar estron dan penurunan kadar estradiol. Inhibin adalah peptida dari superfamili β *transforming growth factor* (TGF) dan diproduksi oleh sel granulosa folikel ovarium pada tahap akhir perkembangan. Tingkat inhibisi juga turun selama waktu ini karena umpan balik negatif dari kadar FSH yang meningkat. Dengan dimulainya menopause dan hilangnya folikel yang berfungsi, perubahan paling signifikan dalam profil hormon adalah penurunan estradiol yang bersirkulasi, yang dengan cepat menurun

selama 4 tahun (mulai 2 tahun sebelum periode akhir menstruasi dan stabil sekitar 2 tahun setelah periode terakhir). Tanpa sumber folikel, proporsi yang lebih besar dari estrogen pascamenopause berasal dari stroma ovarium dan sekresi androstenedion adrenal, yang beraromatisasi menjadi estrone dalam sirkulasi perifer (Coney,2018).

Dengan berhentinya ovulasi, produksi estrogen oleh aromatisasi androgen dalam stroma ovarium dan produksi estrogen ekstragonadal (jaringan adiposa, otot, hati, tulang, sumsum tulang, fibroblas, dan akar rambut) berlanjut, tanpa terhalang oleh produksi progesteron oleh corpus luteum. Akibatnya, wanita perimenopausal dan menopause sering terpapar dengan estrogen dalam waktu lama, dan paparan ini dapat menyebabkan hiperplasia endometrium, prekursor kanker endometrium (Coney,2018).

Indikasi klinis bahwa menopause telah terjadi adalah peningkatan kadar FSH yang diukur. Kadar FSH naik lebih tinggi dari kadar LH karena penurunan ekskresi FSH diginjal dibandingkan dengan LH. Pengukuran berulang kadar FSH dan LH pada interval 2 hingga 3 bulan sangat membantu untuk menentukan apakah wanita tersebut mengalami menopause (Coney, 2018).

Faktor hipotalamus dan penuaan ovarium (*ovarian ageing*), lingkungan, genetik serta gaya hidup berkontribusi terhadap penurunan fungsi ovarium yang kemudian menyebabkan menopause. *Hypothalamic ageing* menyebabkan desinkronisasi produksi GnRH dan gangguan

pelepasan lonjakan LH dari kelenjar pituitari. Perubahan sistem saraf pusat ini disertai ovarian ageing menurunkan maturasi folikel, produksi hormon (inhibin B, anti-Müllerian hormone (AMH), estradiol) dan ovulasi. Kondisi ini menyebabkan up-regulasi FSH sehingga menstruasi tidak teratur (Davis et al., 2015).

Kontrol siklus menstruasi melibatkan poros hipotalamus-hipofisis yang meliputi empat proses. Proses pertama adalah sekresi follicle-stimulating hormone (FSH) yang mengatur perkembangan folikel dan produksi estrogen. Selama menstruasi, estrogen mempertahankan kadar gonadotropin yang rendah melalui efek umpan balik negative terhadap gonadotropin-releasing hormone (GnRH) hipotalamik sehingga luteinizing hormone (LH) dan FSH disekresikan. Kedua adalah peningkatan FSH menginduksi peningkatan sekresi estrogen ovarium yang memicu lonjakan LH melalui umpan balik positif. Ketiga adalah lonjakan LH sebagai respon hipotalamus-hipofisis terhadap stimulus estrogen. Respon umpan balik positif estrogen ini terhadap sekresi LH digunakan sebagai uji fungsi hipotalamus-hipofisis. Proses terakhir adalah ovulasi dan luteinisasi folikel yang dipicu oleh lonjakan LH sehingga terbentuk korpus luteum. Perimenopause pada wanita merupakan insensitifitas hipotalamus-hipofisis terhadap estrogen (Weiss, 2004).

3. Tanda dan Gejala Menopause

Selama beberapa tahun masa menopause, sebagian besar wanita mengalami multipel gejala. Perbedaan reaksi dari gejala yang dirasakan oleh wanita menopause ada yang tidak bergejala, minimal, atau bahkan sampai berat yang bisa mempengaruhi kualitas hidup perempuan (Speroff and Spritz, 2005).

Selama fase menopause akan terjadi beberapa gejala yang disertai keluhan-keluhan yang kerap kali membuat perempuan menjadi gelisah dan merasa tertekan akibat perubahan yang signifikan terhadap sistem hormonal sehingga membuat ketidaknyamanan. Gejala-gejala serta keluhan yang menyertai fase menopause, sebagai berikut (Marettih, 2010):

a. Keluhan fisik

1. Keluhan fisik tidak semua dapat terjadi pada perempuan, namun keluhan yang paling dominan dan sering terjadi pada perempuan adalah keluhan pada jantung, pada alat kelamin, fungsi motorik, fungsi sensoris, fungsi hormonal, dan fungsi tulang.
2. Keluhan pada jantung dan pembuluh darah terefleksi pada kulit yang terasa kering, keriput, dan longgar dari ototnya, badan dan wajah terasa panas, terjadi perubahan sirkulasi ada wajah yang dapat melebar ke tengkuk berwarna merah, hot flushes. Arus panas biasanya timbul pada saat haid mulai berkurang dan berlangsung sampai haid benar-benar berhenti. Munculnya hot flases ini sering

diawali pada daerah dada, leher atau wajah menjalar ke beberapa daerah tubuh yang lain. Jantung mudah berdebar-debar, terjadi tekanan darah tinggi yang dapat berlanjut pada gangguan jantung koroner.

3. Keluhan pada alat kelamin bisa berupa liang senggama terasa kering, sulit menerima rangsangan karena sensitivitasnya juga menurun, epitel liang senggama dan sekitarnya mulai menipis sehingga mudah terkena infeksi, dalam melakukan hubungan seks terjadi dispareunia dan elastisitas sudah menurun hingga terasa longgar. Keadaan ini membuat hubungan seksual terasa sakit dan tidak nyaman.
4. Keluhan fungsi motorik adalah berupa otot motorik mulai melemah, koordinator gerakan mulai kurang tepat, pegangan sering terlepas, tubuh sering gemetar, artikulasi suara mengalami gangguan sehingga sering keseleo jika berbicara. Pada fungsi sensoris dapat berupa kemunduran sistem saraf sensoris dapat menyebabkan gangguan sirkulasi darah dan mengakibatkan timbulnya keluhan klinis dan gangguan fungsi perabaan. Keluhan pada sistem hormonal adalah sistem hormonal yang mengalami kemunduran/penurunan mempengaruhi metabolisme tubuh yang juga mengalami kemunduran. Penyakit metabolisme pada masa menopause adalah cepat menjadi gemuk, diperburuk dengan perilaku makan yang sembarangan dan tidak memperhatikan kadar gizi. Keluhan pada

fungsi saraf, bahwa degenerasi sel saraf menyebabkan kemunduran fungsi dan mengakibatkan keluhan pada pancaindera. Gangguan pada fungsi tulang adalah proses penuaan yang dapat menguras kalsium, sehingga menyebabkan pengeroposan tulang. Hal ini akan menimbulkan rasa nyeri ada persendian tulang.

Gejala vasomotorik yang biasa dirasakan disebut “hot flashes” yang digambarkan sebagai rasa panas tiba tiba pada daerah kulit kepala, leher, dan dada yang diiringi dengan peningkatan denyut jantung dan peningkatan suhu tubuh. Dalam survei-survei cross-sectional, sekitar 40 persen wanita premenopause merasakan gejala ini dan 85 persen pada wanita menopause. Penyebab pastinya belum diketahui pasti, namun diyakini bahwa penurunan kadar estrogen dan peningkatan kadar FSH menjadi penyebab dari gejala vasomotor ini (Speroff and Spritz, 2005).

Sekitar 85 persen wanita perimenopause merasakan gangguan mood (gangguan cemas, nervous, palpitasi, ninsomnia, depresi dan sakit kepala). Hal ini banyak dikaitka dengan gangguan vasomotor dan beberapa penelitian yang menghubungkan dengan psikis wanita yang masih sulit menerima fase menopause yang dialaminya. Penyebab yang mendasari gangguan mood ini meliputi (Speroff and Spritz, 2005):

- a. Penurunan kadar hormon estrogen berefek pada neurotransmitter yang mengatur regulasi mood.
- b. Dipengaruhi oleh perubahan vasomotor.
- c. Psikis yang belum siap menerima keadaan menopause.

Perubahan hormonal selama menopause juga bisa mempengaruhi fungsi kognitif dan pada sebagian wanita berkembang menjadi penyakit Alzheimer. Wanita berisiko tiga kali menderita Alzheimer dibandingkan pria. Keberadaan estrogen mampu melindungi susunan saraf pusat terhadap sitotoksik yang diinduksi oleh oksidasi, mampu mengurangi kadar komponen amyloid peptida (glikoprotein yang ditemukan pada penyakit Alzheimer), dan merangsang pertumbuhan sinaps dan neuron (Speroff and Spritz, 2005).

Gejala berikutnya adalah atrofi mukosa vagina yang berlanjut menjadi vaginitis, pruritus, dispareuni, dan stenosis. Akibat penurunan hormon estrogen, mukosa vagina menjadi kehilangan lapisan kolagen, jaringan adiposa, dan kemampuan untuk mempertahankan air. Dispareuni kadang-kadang disertai dengan perdarahan pasca senggama sebagai akibat dari atrofi vagina dan hilangnya lubrikasi (Speroff and Spritz, 2005).

Penyakit kardiovaskuler menjadi penyebab utama kematian pada wanita menopause di Amerika setelah penyakit serebrovaskuler dan kanker. Penyebab utama penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis pada pembuluh darah besar. Pria usia 40 tahun berisiko dua kali mengalami penyakit kardiovaskuler dibandingkan wanita. Wanita pada usia ini masih terlindungi oleh pengaruh hormon estrogen, namun seiring pertambahan umur, efek hormon estrogen mulai menghilang dan penyakit kardiovaskuler dapat menjadi penyebab utama kematian baik pria maupun

wanita. Penyakit kardiovaskuler khususnya aterosklerosis adalah akibat dari perubahan sebagai berikut :

- a. Perubahan sirkulasi profil lipid
- b. Oksidasi Low Density Lipoprotein (LDL) menghasilkan LDL termodifikasi yang bersifat kemotaktik terhadap monosit dan menghambat pergerakan makrofag sehingga terperangkap dalam tunika intima pembuluh darah, menyebabkan kerusakan sel dan kematian endotel pembuluh darah
- c. Kerusakan dan disfungsi endotel berefek pada produksi nitrit oksida prostasiklin
- d. Fungsi dan migrasi makrofag, dipengaruhi oleh *growthfactor* dan sitokin
- e. Vasokonstriksi dan peningkatan trombogenik

Remodelling pembuluh darah arteri koronaria yang baru membuat kemampuan peningkatan diameter untuk menjaga aliran darah dan mencegah sumbatan menjadi terhambat (Speroff and Spritz, 2005).

Beberapa gejala yang menandai menopause yang disebut fase preliminier sebagai berikut (Marettih, 2010):

- a. Menstruasi yang tidak lancar dan tidak teratur, yang datang lebih lambat atau lebih awal
- b. Kotoran, haid yang keluar banyak sekali ataupun sangat sedikit
- c. Muncul gangguan-gangguan vasomotoris seperti penyempitan atau pelebaran pembuluh- pembuluh darah

- d. Merasa pusing disertai sakit kepala terus menerus
- e. Keringat berlebih, yaitu berkeringat yang tidak ada henti-hentinya
- f. Neuralgia yaitu gangguan atau sakit syaraf dan lain-lain.

Keluhan-keluhan antara satu perempuan dengan perempuan lain tidak selalu sama. Hal ini disebabkan oleh perbedaan efek biologis pada jaringan hormon estrogen melalui reseptor estrogen yaitu reseptor estrogen alfa dan beta. Jumlah reseptor estrogen alfa dan beta yang tidak sama pada setiap perempuan dan adanya reaksi individual akibat rendahnya estrogen menyebabkan gejala menopause yang berbeda. Umumnya gejalak panas, susah tidur, gelisah, lekas marah, pelupa, nyeri tulang belakang dirasakan pada hampir sebagian besar perempuan menopause (Marettih, 2010). Akibat jangka panjang yang harus diperhatikan pada perempuan menopause adalah osteoporosis (tulang keropos), penyakit jantung koroner, stroke, dan pikun. Kalau kondisi ini dibiarkan dapat mengganggu aktivitas sehari-hari dan menurunkan kualitas hidup perempuan (Marettih, 2010).

b. Keluhan psikologis

Keluhan psikologis yang dominan ketika menopause ditandai dengan sikap yang mudah tersinggung, suasana hati (mood) yang tidak menentu, sering lupa, cemas, suka tidur, tertekan, gugup, kesepian, tidak sabar, tegang (tension), stress, dan depresi. Ada juga lansia yang kehilangan harga diri karena menurunnya daya tarik fisik dan seksual. Mereka merasa tidak dibutuhkan oleh suami dan anak-anaknya serta

merasa kehilangan femininitas karena fungsi reproduksi yang hilang (Marettih, 2010).

Gejala mudah tersinggung lebih mudah terlihat dibandingkan kecemasan. Perempuan lebih mudah tersinggung dan marah terhadap sesuatu yang sebelumnya dianggap tidak mengganggu. Dalam suasana ini, perempuan menjadi sangat menyadari proses mana yang sedang berlangsung dalam dirinya. Perasaan menjadi sangat sensitive terhadap sikap dan perilaku orang-orang ada di sekitarnya, terutama jika sikap dan perilaku tersebut dipersepsikan sebagai menyinggung proses penerimaan yang sedang terjadi dalam dirinya. Kecemasan yang timbul di masa menopause sering dihubungkan dengan adanya kekhawatiran dalam menghadapi situasi yang sebelumnya tidak pernah dikhawatirkan (Marettih, 2010).

Menurut Blackburn and Davidson (1990) symptom kecemasan ini meliputi; (a) suasana hati yaitu keadaan yang menunjukkan ketidaktenangan psikis seperti mudah marah, perasaan sangat tegang, (b) pikiran yaitu keadaan pikiran yang tidak menentu, seperti khawatir, sukar konsentrasi, pikiran kosong, membesar-besarkan ancaman, memandang diri sebagai sangat sensitif, merasa tidak berdaya, (c) motivasi yaitu dorongan untuk mencapai sesuatu, seperti menghindari situasi, ketergantungan yang tinggi, ingin melarikan diri, lari dari kenyataan, (d) perilaku gelisah yaitu keadaan diri yang tidak terkendali seperti gugup, kewaspadaan yang berlebihan, sangat sensitif dan agitasi, (e) reaksi-

reaksi biologis yang tidak terkendali seperti berkeringat, gemetar, pusing, berdebar-debar, mual, dan mulut kering .

Pada masa menopause, tidak ada orang yang bisa lepas sama sekali dari rasa was-was dan cemas, termasuk para lansia menopause. Ketegangan perasaan atau stress selalu beredar dalam lingkungan pekerjaan, pergaulan sosial, kehidupan rumah tangga, dan bahkan menyusup ke dalam tidur. Demikian juga dengan gejala depresi di masa menopause. Perempuan yang mengalami menopause sering merasa sedih, karena kehilangan kemampuan untuk bereproduksi, sedih karena kehilangan kesempatan untuk memiliki anak, sedih karena kehilangan daya tarik. Perempuan merasa tertekan karena kehilangan seluruh perannya sebagai perempuan dan harus menghadapi masa tuanya (Marettih, 2010).

Perubahan psikologis yang terjadi pada perempuan menopause sangat berpengaruh pada kehidupan sosial, terutama hubungan dengan suami, anak-anak, dan anggota keluarga lainnya. Tidak jarang perubahan fisik dan psikologis perempuan menopause menimbulkan konflik antara perempuan tersebut dengan pasangannya. Suami mengalami kegundahan untuk menghadapi istrinya yang sering mengalami perubahan emosi. Perubahan emosi yang signifikan tersebut dapat pula menakutkan bagi para suami (Marettih, 2010).

c. Keluhan Somatik

Estrogen memicu pengeluaran β endorfin dari susunan saraf pusat. Kekurangan estrogen menyebabkan pengeluaran β endorfin berkurang sehingga ambang sakit juga berkurang. Oleh karena itu, sering ditemukan adanya keluhan sakit pinggang atau nyeri pada daerah kemaluan, tulang, dan otot pada masa perimenopause (Sturdee *et al.*, 2017).

d. Gangguan Psikis

Steroid seks berperan terhadap fungsi susunan saraf pusat, terutama terhadap perilaku dan suasana hati seseorang. Penurunan sekresi steroid seks dapat menimbulkan perubahan psikis. Akibat kekurangan estrogen pada wanita menopause, dapat timbul keluhan seperti depresi, mudah tersinggung, cepat marah, dan merasa tertekan. Penyebab depresi diduga akibat berkurangnya aktivitas serotonin di otak. Estrogen menghambat aktivitas enzim monoaminoksidase (MAO). Enzim ini mengakibatkan serotonin dan noradrenalin menjadi tidak aktif. Kekurangan estrogen menyebabkan terjadinya peningkatan enzim MAO (Sturdee *et al.*, 2017).

e. Gangguan Tidur

Beratnya gangguan tidur bervariasi dan sering dikeluhkan oleh wanita pada masa perimenopause. Gangguan tidur bervariasi secara luas dan dapat bersifat kronik atau sementara. Beberapa pola umum gangguan tidur di antaranya adalah susah untuk tertidur, terbangun tengah malam dan sukar untuk kembali tidur, bangun lebih awal dan tidak mampu untuk tidur kembali. Kesulitan tidur dapat mempengaruhi kualitas hidup, menyebabkan kelelahan, insomnia, depresi, iritabilitas, dan ketidakmampuan untuk berkonsentrasi. Estrogen mempengaruhi kualitas tidur (Sturdee *et al.*, 2017).

f. Gangguan Emosional

Stabilitas emosional selama perimenopause dapat terganggu akibat pola tidur yang buruk, hot flushes sendiri berdampak buruk pada kualitas tidur. Perimenopause bukanlah penyebab depresi tetapi emosi yang labil dapat membaik dengan pemberian hormon. Penyebab gangguan mood perimenopause, paling sering karena depresi yang memang sudah ada sebelumnya, walaupun ada populasi perempuan yang moodnya sensitif terhadap perubahan-perubahan hormonal (Sturdee *et al.*, 2017).

g. Penyakit Kardiovaskular

Infark miokard meningkat tajam setelah menopause. Berdasarkan hasil penelitian terbukti bahwa kekurangan estrogen berperan dalam terjadinya iskemik. Estrogen bersifat antioksidatif, sehingga saat terjadi

kekurangan estrogen, oksidasi LDL oleh radikal bebas meningkat. Akibatnya, terjadi pembentukan sel-sel busa dalam jumlah besar, yang dipicu oleh kadar LDL serum yang tinggi dan peningkatan pembentukan molekul pelekat oleh endotel sehingga mempermudah migrasi monosit dan makrofag. Kekurangan estrogen juga menurunkan HDL, yang sangat penting dalam mencegah penyakit jantung koroner. Kekurangan estrogen menyebabkan disfungsi endotel yang Nampak dari berkurangnya produksi dan pengeluaran zat yang bersifat vasodilator yakni NO dan prostasiklin. Akibatnya, terjadi penyempitan arteri, resistensi pembuluh darah meningkat, dan aliran darah berkurang. Kerusakan endotel menyebabkan spasme pembuluh darah. Pada disfungsi endotel, asetilkolin dan serotonin akan menyebabkan vasokonstriksi atau spasme arteri sehingga terjadi aktivasi trombosit dan pengeluaran zat seperti tromboksan yang memiliki efek vasokonstriksi, sehingga meningkatkan risiko penyakit sistemik (Rosyada, Pradigdi and Aruben, 2016; Olajubu *et al.*, 2017; Sturdee *et al.*, 2017).

h. Osteoporosis

Osteoporosis yang terjadi pada pascamenopause disebabkan karena pembentukan tulang baru berkurang sedangkan reabsorpsi kalsium dari tulang meningkat. Dipercepatnya tulang yang hilang, terjadi pada tahun sekitar menopause dan pada -3 tahun pertama setelah menopause. Gejala osteoporosis seperti fraktur dan nyeri tulang kronis

tidak tampak sampai ≥ 10 tahun setelah menopause (Sturdee *et al.*, 2017).

Tulang memperoleh kekuatannya dari struktur serat protein dan Kristal kalsium fosfat yang keras. Reduksi protein tulang dan kalsium menimbulkan osteoporosis. Osteoporosis dapat dideteksi dini oleh hilangnya ketinggian lebih dari 1 inchi dari tinggi badan seorang pada usia 20 tahun. Kecacatan osteoporotik yang diderita oleh wanita kulit putih pada pascamenopause dan kastrasi termasuk faktor vertebra, humerus, upper femur, distal, forearm dan tulan giga, nyeri punggung dan turunnya tinggi badan dan gangguan pergerakan (Sturdee *et al.*, 2017).

B. Kecemasan

Kecemasan memiliki beragam defenisi. Kecemasan adalah kondisi tidak menyenangkan bersifat emosional dan sangat terasa kekuatannya disertai sebuah sensasi fisik yang memperingatkan seseorang terhadap bahaya yang sedang mendekat atau akan terjadi. Kecemasan juga merupakan bentuk perasaan khawatir, gelisah dan perasaan-perasaan lain yang kurang menyenangkan. Kecemasan adalah perasaan yang tidak menyenangkan atau ketakutan yang tidak jelas dan hebat terhadap sesuatu yang dialami oleh seseorang. Kecemasan adalah respon emosional terhadap penelitian individu yang subjektif yang mana keadaannya dipengaruhi alam bawah sadar dan belum diketahui pasti

penyebabnya. Kecemasan merupakan kekhawatiran yang tidak jelas dan menyebar, yang berkaitan dengan perasaan tidak pasti dan tidak berdaya. Keadaan emosi ini tidak memiliki objek yang spesifik (Wigati and Kulsum, 2017).

Menurut Ann Isaacs, tingkat kecemasan sebagai berikut (Wigati and Kulsum, 2017):

- a. Cemas ringan berhubungan dengan ketegangan akan peristiwa kehidupan sehari-hari. Pada tingkatan ini, persepsi melebar dan perlu berhati-hati dan waspada. Individu terdorong untuk belajar, menghasilkan pertumbuhan dan kreativitas. Respon cemas seperti bernafas pendek, nadi dan tekanan darah naik, sakit ringan pada lambung, muka berkerut dan bibir bergetar, konsentrasi pada masalah, menyelesaikan masalah secara efektif, tidak dapat duduk dengan tenang, dan tremor halus pada tangan.
- b. Cemas sedang : pada tingkat ini, persepsi terhadap masalah menurun. Individu lebih berfokus pada hal-hal penting saat itu dan mengesampingkan hal lain. Respon cemas sedang seperti sering nafas pendek, nadi dan tekanan darah meningkat, mulut kering, anoreksia, gelisah, lapang pandang menyempit, rangsangan luar tidak mampu diterima, bicara banyak dan lebih cepat, susah tidur, dan perasaan tidak enak.
- c. Cemas berat : pada cemas berat lahan persepsi sangat sempit. Seseorang cenderung hanya memikirkan hal yang kecil saja dan

mengabaikan hal yang penting. Seseorang tidak mampu berfikir berat lagi dan membutuhkan lebih banyak pengarahan atau tuntunan. Respon kecemasan berarti seperti sesak nafas pendek, nadi dan tekanan darah meningkat, berkeringat dan sakit kepala, penglihatan kabur, ketegangan, lapang persepsi sangat sempit, tidak mampu menyelesaikan masalah, verbalitas cepat, dan perasaan ancaman meningkat.

- d. Panik : panik dicirikan dengan serangan panic yang terjadi pada waktu yang tidak terduga di sertai kecemasan, ketakutan dan terror yang kuat. Pada lahan panic persepsi terhadap masalah sangat sempit, seseorang akan mengalami ketidakmampuan total untuk berfokus mengintegrasikan kemampuan koping : gejala fisiologik, dan respon.

C. Estrogen

Androgen merupakan prekursor dari estrogen. Hydroxysteroid dehydrogenase akan mengubah andostenedione menjadi testosterone, kemudian akan mengalami demetilasi pada C-19 dan diaromatisasi menjadi estradiol, hormone estrogen utama yang disekresikan pada ovarium manusia. Estradiol juga dihasilkan terutama oleh androstenedione melalui estrone, dan estrone sendiri dihasilkan dalam jumlah yang banyak setiap harinya. Estriol merupakan hasil metabolik

perifer dari estron dan estradiol, estriol tidak dihasilkan oleh ovarium (Speroff, 2011).

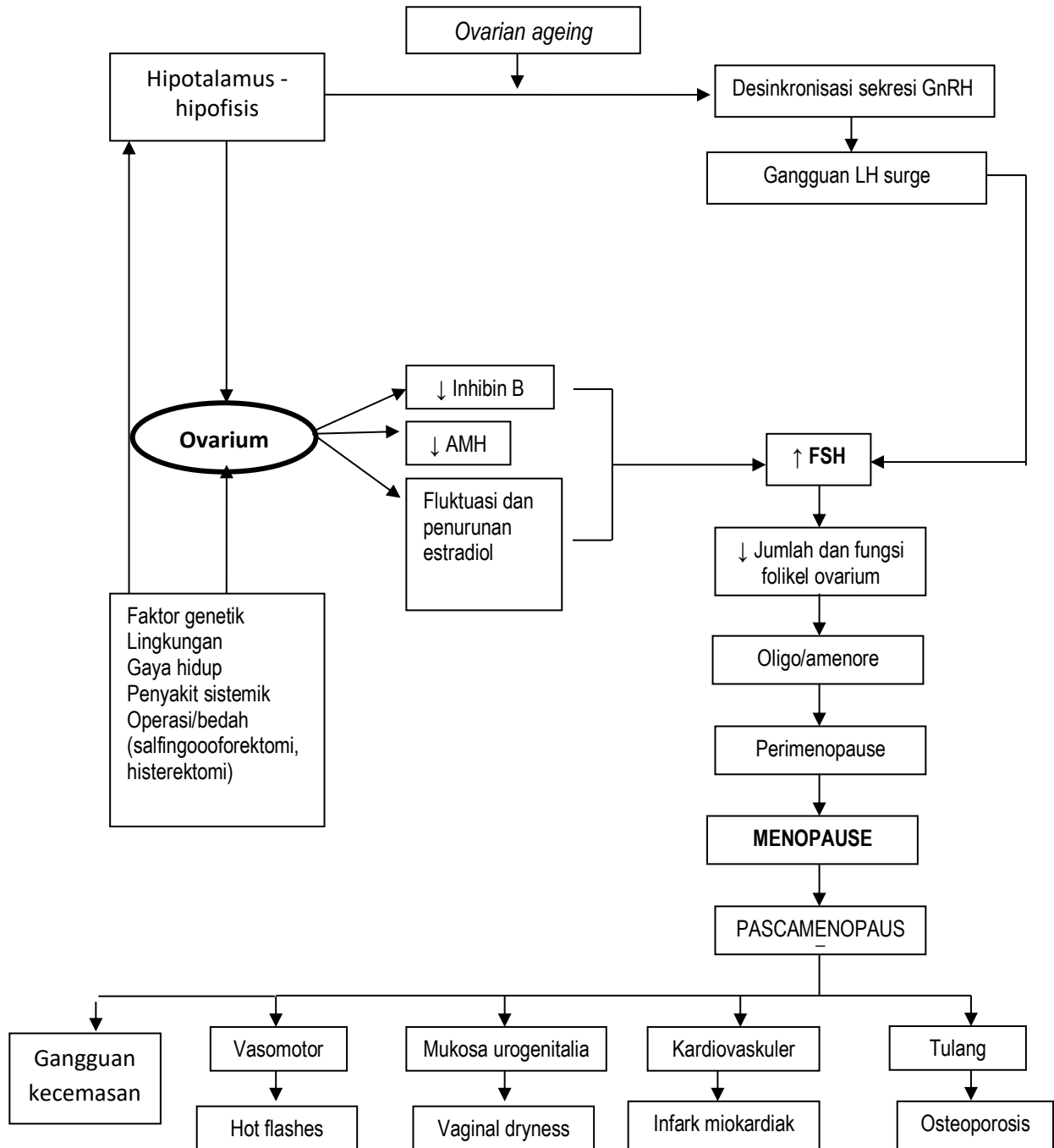
Estrogen dihasilkan pula di jaringan perifer oleh hormon androgen, contohnya di kulit dan jaringan lemak. Letak sel lemak mempengaruhi aktivitas dari hormon. Wanita dengan obesitas sentral (daerah abdomen) menghasilkan banyak androgen. Pada wanita yang tidak hamil, estradiol dihasilkan 100-300 ug/ hari. Androstenedion dihasilkan 3 mg/hari dan sebanyak 1 % androstenedion mengalami konversi perifer dari androstenedion menjadi estrone (20-30 %). Karena androstenedion disekresikan dalam jumlah milligram, maka meskipun hanya 1 % estrogen yang diubah namun sangat berperan dalam menghasilkan estrogen. Sirkulasi estrogen pada wanita merupakan jumlah dari sekresi estradiol dan estrone dari ovarium dan konversi estrogen perifer dari C19 (Fritz and Speroff, 2011).

Produksi rata-rata estrogen pascamenopause estrogen adalah sekitar 45 mg/24 jam di mana sebagian besar estrogen dihasilkan dari konversi androgen perifer. Rasio androgen/estrogen berubah drastis setelah menopause karena lebih banyak ditandai penurunan estrogen. Produksi estrogen oleh ovarium terhenti setelah menopause. Akan tetapi, kadar estrogen pada wanita pascamenopause dapat meningkat signifikan terutama karena konversi ektraglandular androstenedione dan testosteron menjadi estrogen. Dampak klinis estrogen ini bervariasi di antara wanita menopause tergantung pada tingkat produksi

ekstraglandular yang dimodifikasi oleh berbagai faktor. Persentase konversi androstenedione menjadi estrogen berkorelasi dengan berat badan karena aromatisasi androgen oleh lemak. Dengan penambahan usia, kontribusi prekursor adrenal untuk produksi estrogen terbukti tidak memadai. Pada tahap akhir ketersediaan estrogen ini, kadarnya tidak cukup untuk mempertahankan jaringan seks sekunder (Fritz and Speroff, 2011).

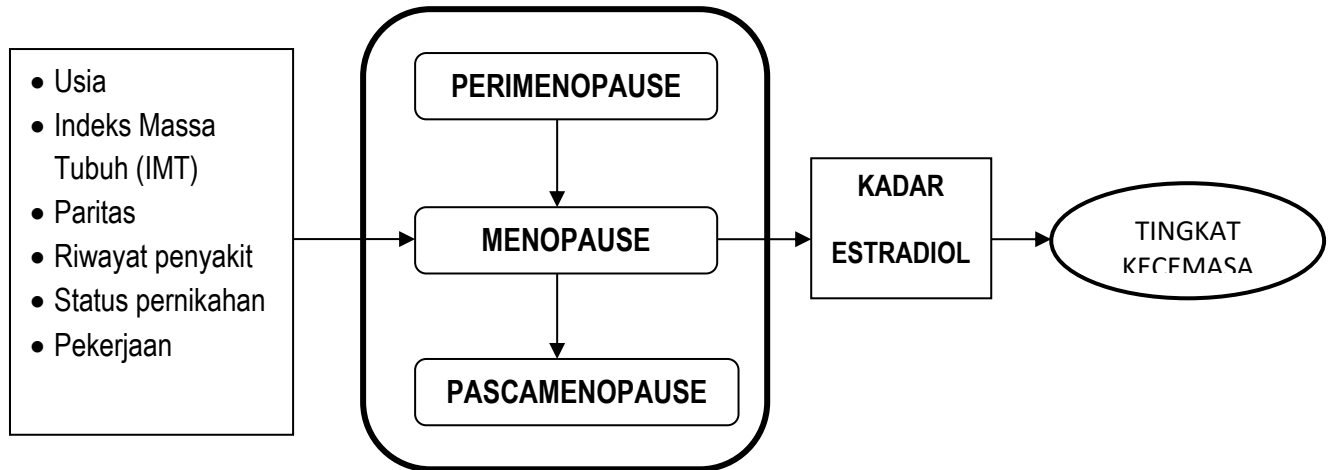
Estrogen mempengaruhi banyak sistem neurotransmitter dan reseptor saraf. Neurotransmitter dan reseptor ber peran penting dalam regulasi mood dan diatur oleh estrogen. Estrogen terbukti meningkatkan 5-HT dengan mengurangi ekspresi monoamine oksidase, enzim yang bertanggung jawab untuk degradasi 5-HT dan monoamina lainnya (seperti NE). Selain itu, estrogen meningkatkan aktivitas hidroksilase triptofan yaitu enzim pembatas laju yang terlibat dalam sintesis 5-HT sehingga meningkatkan ketersediaan 5-HT secara keseluruhan (Pecins-Thompson, 1996; Bethea, 2000; Gundlah, 2002; Walf, 2007). Subtipe reseptor 5-HT diketahui terlibat dalam gangguan mood (Enoch et al., 1999). Fluktuasi atau perubahan hormon sebagai karakteristik masa transisi menopause merupakan pemicu endokrin terhadap depresi perimenopause yang dialami beberapa wanita (Schmidt, 2009).

D. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori

E. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

Keterangan :

Variabel bebas :

Variabel antara :

Variabel terikat :

F. Defenisi Operasional

1. Usia dinyatakan dalam tahun lengkap, mulai dari saat lahir sampai dengan ulang tahun terakhir melalui wawancara atau menggunakan kartu identitas responden, dikelompokkan atas usia :
 - 45-50 tahun
 - 51-55 tahun
 - 56-60 tahun
 - >60 tahun
2. Status pekerjaan adalah pekerjaan yang dilakukan oleh responden sebelum menopause dan dapat berlanjut setelah menopause disertai dengan penghasilan dalam bentuk nominal (uang) , terbagi atas dua kategori
 - Tidak bekerja : ibu rumah tangga (IRT)
 - Bekerja : PNS, guru, pensiunan, wiraswasta, dokter
3. Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah berat tubuh individu (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter), dengan kategori :
 - Underweight : $<18,5 \text{ kg/m}^2$
 - Normal : $18,5-22,9 \text{ kg/m}^2$
 - Overweight : $\geq 23,0-24,9 \text{ kg/m}^2$

- Obesitas : $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$
4. Paritas adalah jumlah anak yang viabel (berat badan bayi >1000 gram atau usia kehamilan >28 minggu) yang pernah dilahirkan baik lahir hidup atau lahir mati, terdiri dari kategori :
- Nullipara : responden belum pernah melahirkan bayi yang mampu hidup
 - Primipara : responden pernah melahirkan 1 bayi hidup
 - Multipara : responden pernah melahirkan 2 atau lebih bayi hidup
5. Riwayat penyakit adalah penyakit yang pernah atau sedang diderita responden seperti hipertensi dan diabetes melitus, dengan kategori tidak ada penyakit (skor 0) dan ada penyakit riwayat penyakit (skor 1).
6. Estradiol ($17\text{-}\beta$ estradiol) adalah hormon seks steroid yang disintesis dari testosterone, merupakan salah satu hormone seks utama pada wanita selain estrone dan estriol. Rerata kadar estradiol pada pascamenopause antara 10-20 pg/ml (Fritz and Speroff, 2011). Kadar estradiol diukur dengan metode ELISA. Kadar estradiol dikelompokkan atas :
- 0-10 pg/ml
 - 10-20 pg/ml
 - >20 pg/ml

7. Tingkat kecemasan diukur dengan Score Zung Self Rating Anxiety Scale, dengan kategori skor :
 - Normal : 20 - 44
 - Ringan : 45 - 59
 - Sedang : 60 - 74
8. Perimenopause adalah masa sebelum, selama dan sesudah menopause terjadi karena penurunan jumlah folikel pada ovarium sehingga kadar estrogen mengalami penurunan.
9. Menopause adalah tidak adanya menstruasi selama 12 bulan berturut-turut terkait dengan keadaan hipergonadotropik.
10. Pascamenopause adalah masa setelah amenore berturut-turut selama 12 bulan tanpa disertai penyebab patologis atau fisiologis yang jelas (menopause alami).