

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Perimenopause, atau transisi menopause yaitu suatu periode waktu di mana perubahan fisiologis menandai perkembangan menuju periode menstruasi terakhir (Final Menstrual Periode) seorang perempuan. Fase ini dimulai dengan timbulnya ketidakteraturan menstruasi dan berlanjut sampai seorang perempuan mencapai menopause, atau satu tahun setelah amenore terjadi. (Delamater and Santoro, 2018).

Periode perimenopause mengalami perubahan hormon yang bermanifestasi dalam berbagai gejala seperti susah tidur (95%), mudah lupa (92%), mudah tersinggung (87%), keringat malam (86%) dan hot flushes (83%). Gejala psikologis yang sering timbul antara lain depresi, ansietas, sakit kepala, insomnia, mudah lelah, gangguan gairah seksual, dan penurunan fungsi kognitif terutama fungsi memori. Sebanyak 90% perempuan akan datang ke penyedia layanan kesehatan untuk mendapatkan saran tentang cara mengatasi gejala menopause, menunjukkan pentingnya masalah ini di seluruh dunia (Delamater and Santoro, 2018; MacGregor, 2018).

Perempuan yang mengalami transisi menopause lebih beresiko mengalami keluhan sulit untuk tidur, dengan tingkat prevalensi kesulitan tidur yang dilaporkan sendiri berkisar antara 40% dan 56%, dibandingkan dengan premenopause pada tahap reproduksi akhir yakni sebesar tingkat 31% (Baker et al., 2018a). Analisis longitudinal dari data 8 tahun dengan sampel >3000 perempuan dalam Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) menunjukkan bahwa kesulitan tidur terjadi karena sering terbangun (selama 2 minggu terakhir), khususnya, meningkat saat perempuan mengalami transisi menopause dan merupakan masalah yang paling umum. Riwayat kualitas tidur dan riwayat insomnia pada pramenopause merupakan prediktor terkuat dari kurang tidur di sekitar periode perimenopause (Baker et al., 2018a).

Penelitian tentang tidur di Amerika melaporkan bahwa 59% perempuan dengan perimenopause mengalami gejala insomnia setidaknya beberapa malam per minggu dan perempuan yang mengalami gejala perimenopause lainnya, seperti hot flashes dan kecemasan, lebih beresiko mengalami gejala insomnia. Perubahan hormon yang terjadi selama perkembangan alami perimenopause berpotensi meningkatkan risiko insomnia karena faktor-faktor seperti gejala vasomotor yang

tidur, gangguan psikologis yang menyertai seperti kecemasan kontribusi pada gangguan tidur, dan perubahan kontrol sistem an tidur-bangun dan ambang batas termal yang terkait dengan (Ciano et al., 2017; Taylor et al., 2020).

Studi Smith et al. menjelaskan bahwa kurang tidur dapat meningkatkan kecemasan yang dapat meningkatkan faktor risiko tidur yang



buruk termasuk insomnia.(Smith et al., 2018). Menurut Kartono (2007) dalam Damayanti (2021), kecemasan merupakan suatu respon emosional dalam tubuh sebagai tanda adanya ketakutan yang tidak nyata serta perasaan yang tidak menentu.(Damayanti R, 2021) Kecemasan merupakan suatu istilah yang dapat menggambarkan adanya perasaan ketidakpastian, gelisah, ketakutan, atau ketegangan terhadap objek maupun situasi yang dianggap mengancam oleh seseorang. Kecemasan yang terjadi pada perempuan menopause timbul karena adanya kekhawatiran yang berlebih saat perempuan menghadapi perubahan-perubahan yang belum pernah dialami sebelumnya.(Siregar R. J, 2021).

Sebuah studi juga melaporkan bahwa tingkat kecemasan berhubungan secara signifikan dengan kejadian insomnia pada perempuan premenopause. Artinya, apabila tingkat kecemasan yang dialami semakin berat, maka kejadian insomnia pada perempuan premenopause juga semakin buruk, begitu pula sebaliknya. (Hidayaayah and Alif, 2016). Penelitian Gunadarma (2016), menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan tingkat insomnia pada perempuan premenopause dan menopause yang disebabkan oleh faktor psikologis yaitu memendam kemarahan, kecemasan ataupun depresi dan faktor biologis seperti penurunan konsentrasi estrogen dan progesteron mengalami penurunan secara bertahap.

Siklus tidur dan bangun merupakan hasil dari ritme sirkadian yang paling jelas. Ritme sirkadian adalah sebuah proses dalam tubuh yang mengatur segala kegiatan fisiologis yang dilakukan oleh seorang individu setiap harinya. Pada mamalia, pusat regulasi ini terletak di *suprachiasmatic nuclei* (SCN), SCN mengatur fungsi tidur dengan mengaktifasi produksi melatonin oleh kelenjar pineal dan produksinya akan dihambat oleh cahaya, selain itu SCN juga menyinkronkan ritme fisiologis. Karena melatonin dimetabolisme dengan cepat, sehingga konsentrasi melatonin plasma rendah pada siang hari dan tinggi pada malam hari. Melatonin merupakan hormon yang memiliki peran penting dalam mekanisme tidur pada spesies diurnal termasuk manusia. Peningkatan signifikan dalam kecenderungan tidur di malam hari biasanya terjadi 2 jam setelah timbulnya produksi melatonin endogen pada manusia (Zisapel, 2018).

Penelitian menunjukkan bahwa estrogen dan progesteron mempengaruhi stimulasi aktivitas kelenjar pineal dalam memproduksi melatonin, hal inilah yang menjadi penyebab utama tingginya angka insomnia pada perempuan yang dalam masa transisi menopause dan pascamenopause, karena level estrogen yang cenderung menurun pada perempuan yang akan memasuki masa menopause(Toffol et al., 2014). Beberapa penelitian, membandingkan pengukuran sampel melatonin



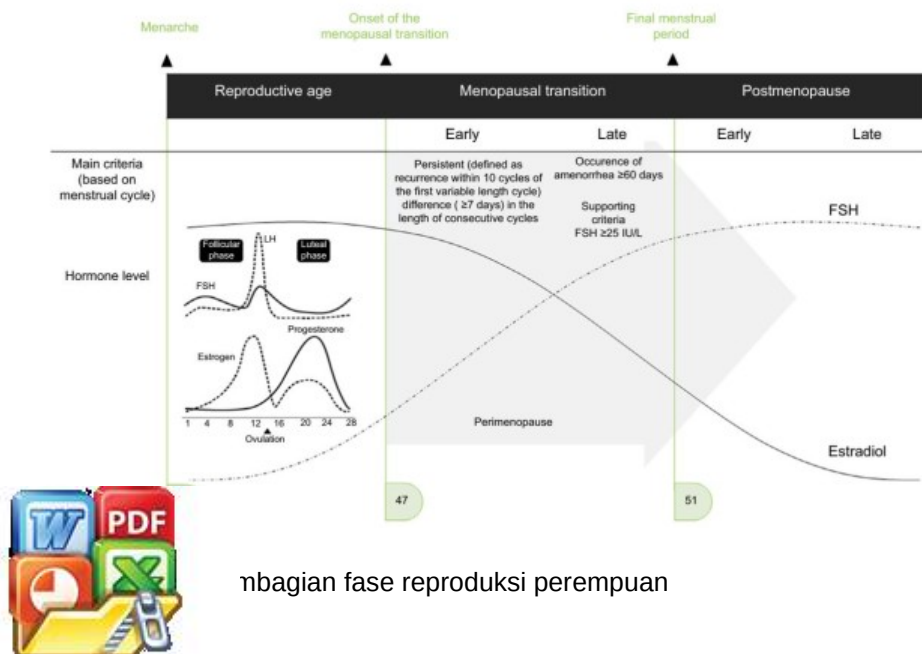
urin dan hasil membuktikan bahwa konsentrasi melatonin atau korelasi dengan konsentrasi melatonin di darah. Melatonin di kumpulkan pada waktu paruh yang singkat sehingga dibutuhkan beberapa kali pengambilan sampel untuk melihat efek sirkadiannya, yang berbeda dengan melatonin di darah yang merefleksikan jumlah kumulatif melatonin yang bersirkulasi sesuai dengan waktu pengambilan sampel. Pengambilan sampel urin juga tidak invasif sehingga lebih banyak

digunakan saat ini. Selain di urin, pada melatonin juga dapat diukur pada saliva namun pengukuran pada saliva memiliki nilai yang tidak konsisten dengan konsentrasinya pada plasma (Mirick and Davis, 2008). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan melatonin urin, kecemasan, serta insomnia dan perempuan perimenopause.

1.2. Teori

1.2.1. Perimenopause

Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) menstandarisasi nomenklatur untuk tahapan transisi menopause pada tahun 2001. Sistem dari STRAW membagi rentang hidup perempuan menjadi tiga fase besar yakni fase reproduksi, fase transisi menopause (perimenopause), dan fase pascamenopause. Masing-masing dari tiga fase dibagi menjadi beberapa tahap berdasarkan informasi yang diperoleh melalui klinis (pola siklus menstruasi, gejala) dan laboratorium biokimiawi (konsentrasi serum *follicle-stimulating hormone* [FSH] dan *antimüllerian hormone* [AMH] dan jumlah folikel antral ovarium berbasis ultrasound). Transisi menopause yakni periode terbatas dari perubahan fisiologis yang akhirnya memuncak pada penuaan reproduktif. Fase kehidupan ini dapat dikaitkan dengan tantangan unik yang dapat memiliki efek signifikan pada kesejahteraan populasi dan kualitas hidup. (Taylor et al., 2020). Pembagian ini dapat dilihat pada gambar 1.



nbagian fase reproduksi perempuan



Perimenopause adalah periode waktu yang meliputi beberapa tahun terakhir kehidupan reproduksi perempuan. Hal dimulai dengan onset terjadinya ketidakteraturan menstruasi pertama kali dan berakhir setelah 1 tahun amenore terjadi, yang menentukan periode menstruasi terakhir (Final Menstruational Period). Ada dua tahap perimenopause atau transisi menopause yakni transisi awal dan transisi akhir. (Santoro, 2016).

Transisi menopause awal ditandai dengan meningkatnya ketidakteraturan panjang siklus menstruasi. Ketidakteraturan ini didefinisikan sebagai terulangnya perbedaan 7 hari dalam panjang siklus lebih dari 10 siklus. Tahap ini juga dicirikan oleh peningkatan variabel pada tingkat FSH pada fase folikular awal, dengan tingkat AMH yang terus-menerus rendah dan jumlah folikel antral yang rendah rendah. (Taylor et al., 2020).

Sedangkan pada transisi menopause akhir ditandai dengan terlambatnya menstruasi dengan periode amenore yang berlangsung lebih dari atau sama dengan 60 hari. Siklus menstruasi semakin tidak teratur panjangnya, dengan variabilitas tingkat hormon reproduksi dan tingginya insiden anovulasi. Tingkat FSH biasanya meningkat pada kisaran menopause, meskipun kadang-kadang dapat berada dalam kisaran pramenopause dengan tingkat estradiol yang tinggi secara bersamaan. Tingkat FSH lebih besar dari 25 IU/L biasanya terlihat pada tahap transisi akhir ini. Tahap ini berlangsung 1-3 tahun dan saat gejala vasomotor seperti hot flushes mulai terjadi (Taylor et al., 2020).

1.2.2. Fisiologi Tidur

Tidur adalah keadaan di mana terjadi penurunan atau kehilangan kesadaran secara alami yang ditandai dengan menurunnya aktivitas motorik dan sensorik. (Sherwood, 2016)

Tahapan tidur dibagi menjadi dua yaitu tidur rapid eye movement (REM) dan tidak-REM (NREM). Kedua tahapan ini ditentukan oleh perbedaan dalam pola electroencephalogram (EEG), gerakan mata, dan tonus otot. Fase REM merupakan fase yang lebih dalam dibandingkan dengan NREM. Selama fase REM, akan terjadi pergerakan bola mata atau bisa disebut berkedut serta pola pernapasan menjadi tidak teratur dan juga irama jantung menjadi meningkat. REM merupakan fase saat individu bisa merasakan mimpi. (Sherwood, 2016).

Tidur NREM terbagi atas empat tahap. Tahap 1 merupakan tahap awal individu memulai untuk tidur dari fase terjaga. Dalam tahap 1 ini akan berlangsung



angat singkat, antara 5 hingga 10 menit. Rata-rata orang tertidur Stadium tidur yang paling ringan didapatkan adanya aktivitas rendah, frekuensi 3-7 siklus per detik dan pada poly (EEG) terlihat gelombang theta. Tahap 2 merupakan a tahap ini bisa dikatakan bahwa individu tersebut mulai tertidur. i berlangsung antara 10-30 menit. Otot tonus yang mulanya menjadi lebih berkurang (rileks), detak jantung menjadi lambat

secara perlahan, aktivitas yang dilakukan oleh otak pun akan menjadi singkat dan cepat namun berirama (*Sleep Spindle*) dan terdapat kompleks K trifasik pada EEG serta gerakan dari bola mata terhenti. Suhu tubuh pun ikut turun secara perlahan. Individu yang sudah berada pada tahap ini agak susah dibangunkan. Tahap 3 dan 4 Kedua tahap ini merupakan tahapan yang paling dalam dari NREM. Individu akan susah dibangunkan. Namun perbedaan dari kedua tahapan ini adalah kedalaman tidur individu tersebut. Pada tahapan ini, ketika individu tersebut diberi rangsangan dari luar agar dia bangun dari tidurnya, maka pada saat dia terbangun, akan mengalami disorientasi sesaat dikarenakan aktivitas otak sangat lambat, sehingga membutuhkan beberapa menit untuk dilakukannya penyesuaian terhadap lingkungan. Pada bagian yang paling dalam dari tahap ini ialah aliran darah akan lebih banyak diarahkan menuju otot dengan tujuan agar energi fisik pada tubuh terisi kembali. Pada rekaman EEG juga terdapat perbedaan antara tahap 3 dan 4. Pada tahap 3 gelombang yang muncul ialah gelombang delta namun kurang dari 50%, sedangkan pada tahap 4 gelombang delta muncul lebih dari 50%. (Sherwood, 2016).

Siklus dari fase NREM dan REM ini terjadi berulang selama individu tertidur, setidaknya individu tersebut melewati 3 tahapan dalam NREM sebelum memasuki fase REM. Biasanya perputaran dari fase NREM ke fase REM membutuhkan waktu berkisar 1 hingga 2 jam, dan pada orang yang tidur normal, siklus ini bisa berulang sekitar 3 hingga 4 kali dalam satu malam (Sherwood, 2016).

1.2.3. Insomnia dan klasifikasi Insomnia

Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur yang paling sering terjadi dengan prevalensi yang terus meningkat. Sekitar 30-50% populasi orang dewasa di Amerika Serikat menunjukkan gejala insomnia, 15-20% menunjukkan insomnia jangka pendek <3 bulan, dan 5-15% menunjukkan insomnia kronis >3 bulan. Karakteristik utama insomnia termasuk ketidakpuasan dengan kuantitas dan kualitas tidur dengan satu atau lebih gejala berikut: kesulitan memulai tidur, kesulitan mempertahankan tidur (sering terbangun dan sulit kembali tidur), dan bangun lebih pagi (terjadi lebih awal dari yang diinginkan setelah tidur hanya 3-5 jam dengan ketidakmampuan untuk kembali tidur). Tidur yang terganggu dikaitkan dengan stres, ketegangan dan beban psikologis, serta gangguan dalam fungsi sosial, pekerjaan, dan fungsi penting lainnya. Keluhan termasuk kelelahan, kekurangan energi, kantuk di siang hari, gangguan kognitif (misalnya, perhatian, konsentrasi, dan memori), perubahan suasana hati (misalnya, mudah marah, dan disforia), gangguan fungsi pekerjaan dan gangguan fungsi sosial. Gejala terjadi setidaknya 3 malam per minggu dan terjadi meskipun lingkungan tidur yang memadai. (Fietze



klasifikasikan sebagai insomnia dengan sulit tertidur atau early insomnia, dengan sulit mempertahankan tidur atau middle insomnia, bangun lebih awal atau late insomnia dan kombinasi dari insomnia (Fietze al., 2021)

Insomnia Severity Index (ISI) adalah satu-satunya instrumen yang saat ini digunakan untuk mengklasifikasikan keparahan insomnia. Dengan interpretasi; tidak ada insomnia (skor 0–7), insomnia subklinis (skor 8–14), atau insomnia sedang hingga parah (skor 15–28). (Fietze et al., 2021).

1.2.4. Gangguan Tidur pada Perempuan Perimenopause dan Insomnia

Perempuan mulai mengalami perubahan pola tidur mereka di usia 40-an dan hal ini cenderung memburuk dengan memasuki transisi menopause. Selain itu, komponen tidur juga dipengaruhi secara negatif oleh transisi menopause, meskipun baru-baru ini menjadi kontroversial. Sebuah laporan terbaru yang dilakukan oleh Penn Ovarian Aging Study, yang mencakup 16 tahun observasi, tidak menemukan peningkatan gangguan tidur sepanjang masa transisi menopause (Freeman et al., 2015). Studi Melbourne Midlife Women's Health Project menemukan adanya peningkatan keluhan kurang tidur saat perempuan mengalami transisi menopause. Lebih banyak perempuan tua mengeluh insomnia dibandingkan dengan kelompok demografis lainnya secara signifikan. Belum jelas apakah pengamatan tersebut berhubungan langsung dengan menopause, penghentian estrogen, atau perubahan hormon lainnya, atau apakah itu hanya terkait dengan penuaan. Namun demikian, gangguan tidur telah dikaitkan dengan hot flashes. (Santoro, 2016).

Studi tidur di Amerika melaporkan sebanyak 59% perempuan dengan perimenopause mengalami gejala insomnia setidaknya beberapa malam per minggu dan perempuan yang mengalami gejala perimenopause lainnya, seperti hot flashes dan depresi, lebih beresiko mengalami insomnia. Perubahan hormon yang terjadi selama perkembangan alami perimenopause berpotensi meningkatkan risiko insomnia. Beberapa faktor yang berpengaruh seperti gejala vasomotor yang mengganggu siklus tidur, gangguan psikologis seperti kecemasan dan depresi serta perubahan kontrol sistem saraf pusat dari keadaan tidur-bangun dan ambang batas termal yang terkait dengan perubahan hormonal (Ciano et al., 2017; Taylor et al., 2020).

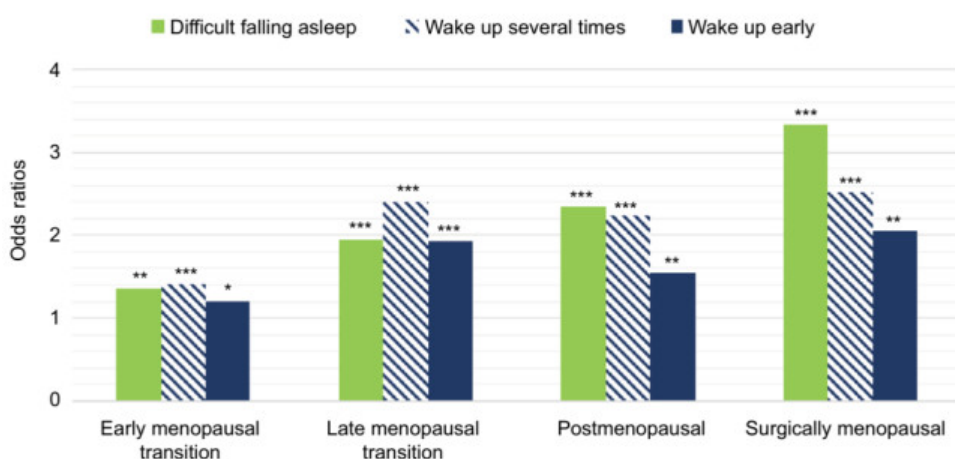
Penelitian yang dilakukan oleh Ciano et al menemukan 5% hingga 10% perempuan perimenopause memiliki gejala insomnia, dengan jumlah sampel sebanyak 3302 perempuan direntang usia 42 hingga 52 tahun. Selain itu, perimenopause usia lanjut memiliki gejala insomnia yang lebih signifikan dibandingkan dengan perimenopause pada perempuan dengan usia lebih dini. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tua perempuan perimenopause maka semakin tinggi resiko insomnia. (Ciano et al., 2017).



nya yang mensurvei sampel dari 3.243 orang dewasa di amati prevalensi variabel hot flashes sebesar 12,5% pada perimenopause, dan 39,3% pascamenopause terkait dengan sing – masing sebesar 36,5%, 56,6%, dan 50,7%. Semakin semakin besar kemungkinan seorang perempuan melaporkan antara hot flashes dan kurang tidur tentu saja intuitif, dan alasan menganggap bahwa hot flashes dapat mempengaruhi

kemampuan perempuan untuk tertidur serta kemampuannya untuk tetap tidur. Hal ini konsisten dengan pengamatan bahwa masalah tidur tampaknya menjadi jauh lebih umum pada perempuan daripada pria saat mereka berusia di atas 45 tahun yakni rentang waktu permulaan transisi menopause (Santoro, 2016).

Studi yang dilakukan oleh SWAN telah memberikan sejumlah pengamatan yang membantu memperjelas hubungan antara perimenopause dan tidur. Kesulitan tidur bervariasi menurut ras/ etnis. Penelitian ini menemukan angka insomnia terendah (28%) berada di Jepang dan tertinggi (40%) berada pada perempuan Kaukasia. Kesulitan tidur terlihat jelas meningkat saat perempuan menjalani proses menopause, dengan transisi menopause akhir dan menopause karena pembedahan menjadi populasi paling berdampak (Delamater and Santoro, 2018). Penelitian SWAN ini tampak pada gambar 2.



Gambar 2. Odd ratio untuk gangguan tidur pada penelitian SWAN (Baker et al., 2018b)

1.2.5. Aspek Biokimia Insomnia pada Perimenopause

Mekanisme biologis yang mendasari insomnia selama transisi menopause masih belum jelas. Konsentrasi inhibin B yang lebih rendah merupakan penanda transisi menopause awal dan hal ini sangat memengaruhi kualitas tidur yang buruk pada perimenopause dan pascamenopause (Kurita et al., 2016).

Dilain sisi, konsentrasi FSH didapatkan lebih tinggi pada fase ini yang alan dari ovarium dan berhubungan dengan kualitas tidur yang pause dan perimenopause (Monteleone et al., 2018).

ningkatan konsentrasi FSH yang lebih cepat dikaitkan dengan kurang nyenyak dan lebih banyak tidur tidak-REM. ja menunjukkan onset pelepasan melatonin yang lebih rendah in pramenopause dan terbukti mempengaruhi tidur dan



melatonin ini juga berhubungan dengan kejadian hot flashes yang merupakan faktor resiko terjadinya insomnia (Monteleone et al., 2018; Pines, 2016).

Studi yang dilakukan oleh *Seattle Midlife Women's Health Study*, menemukan FSH yang lebih tinggi dan konsentrasi estron yang lebih rendah dikaitkan dengan tingkat keparahan insomnia; Namun, hubungan ini tidak signifikan dalam analisis multivariat. Sebuah studi cross-sectional melaporkan bahwa 160 perimenopause dan pascamenopause, tidak ditemukan hubungan antara estradiol (E2) atau FSH dengan kualitas tidur, meskipun waktu bangun berkaitan dengan stadium perimenopause. (Moreno-Frías et al., 2014)

SWAN menemukan bahwa penurunan E2 dan peningkatan konsentrasi FSH dikaitkan dengan peningkatan resiko untuk mengalami middle insomnia dan tingkat perubahan FSH yang lebih besar dikaitkan dengan kualitas tidur yang lebih buruk (Baker et al., 2018a).

1.2.6. Melatonin pada Perempuan Perimenopause

Sintesis Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) merupakan hormon indolamin yang disintesis dari asam amino L-triptofan terutama di kelenjar pineal dan beberapa jaringan ekstra pineal seperti gastrointestinal dan limfosit (Kaczor, 2010; Sanchez-Barzelo, et al., 2003 ; Carranza - Lira dan Lopes, 2000). Pada manusia, kelenjar pineal terletak di sistem saraf pusat, tepatnya di belakang ventrikel III, dibentuk oleh 2 tipe sel utama yaitu pinealosit dan neuroglial. Pinealosit berperan dalam sekresi indolamin (melatonin) dan peptida (seperti arginin vasotonsin) (Brzezinski. 1997).

Melatonin pertama kali diidentifikasi dari ekstrak kelenjar pineal sapi pada tahun 1959 (Carranza-Lira dan Lopes, 2000). Biosintesis melatonin dimulai dari konversi triptofan menjadi 5- hidroksitriptofan dengan bantuan enzim triptofan hidroksilase, selanjutnya 5-hidroksitriptofan akan di dekarboksilasi menjadi serotonin oleh enzim 5- hidroksitriptofan dekarboksilase. Melatonin akan di sintesis dari serotonin dengan bantuan 2 enzim yaitu arilalkilamin N-asetiltransferase yang akan merubah serotonin menjadi N-asetil serotonin, dan hidroksiindol-O-metiltransferase yang akan merubah N-asetil serotonin (AA-NAT) menjadi N-asetil-5- hidroksi triptamin (melatonin) (Gambar 1). Kedua enzim ini banyak terdapat di kelenjar pineal (Brzezinski. 1997).



Sal mamalia memiliki reseptor neuroendokrin. Impuls cahaya disampaikan ke kelenjar pineal melalui nukleus suprachiasmaticus melalui sistem saraf simpatis dengan norepinefrin sebagai mediator. Pada kelenjar pineal adalah pada pengaturan sintesis dan sekresi melatonin distimulasi oleh suasana gelap dan

diinhibisi oleh suasana terang. Selama ada cahaya, fotoreseptor di retina akan mengalami hiperpolarisasi yang akan menghambat sekresi norepinefrin. Sistem retinohipotalamus-pineal akan dihambat sehingga melatonin disekresi dalam jumlah yang sangat sedikit. Pada saat tidak ada cahaya, fotoreseptor mensekresi norepinefrin yang akan mengaktifasi sistem retino-hipotalamus-pineal. Reseptor alfa dan beta adrenergik bertambah di glandula pinealis. Kontak antara norepinefrin dan reseptornya akan mengaktifasi enzim arilalkilamin N-asetiltransferase (AA-NAT). Enzim inilah yang akan menginisiasi sintesis melatonin dan sekresinya (Kaczor, 2010).

Melatonin selanjutnya akan masuk ke aliran darah melalui difusi pasif. Pada manusia, peningkatan sekresi melatonin segera terjadi pada saat onset gelap dan mencapai puncaknya pada tengah malam (antara jam 2 sampai jam 4), kemudian secara bertahap akan mengalami penurunan (Brzezinski 1997).

Konsentrasi melatonin serum sangat dipengaruhi oleh usia. Bayi kurang dari tiga bulan mensekresi sedikit melatonin, dan akan meningkat pada bayi yang lebih besar dan mencapai puncaknya pada anak usia 1-3 tahun (325 pg/mL). Pada usia ini mulai terbentuk ritme sirkadian dimana sekresi di siang hari lebih kecil dibanding malam hari. Setelah usia 3 tahun, sekresi melatonin mulai menurun secara bertahap sehingga pada manusia dewasa muda, rata-rata konsentrasi melatonin serum hanya 10-60 pg/mL saja (Brzezinski 1997)

Reseptor Melatonin

Reseptor melatonin merupakan reseptor terikat membran plasma. Reseptor yang sudah diketahui adalah ML1 dan ML2 (Gambar 3). ML1 merupakan reseptor dengan afinitas tinggi di banding ML2. ML1 bisa mengikat melatonin dengan konsentrasi beberapa pikomolar dan ML2 baru sensitif dengan konsentrasi melatonin beberapa nanomolar (Brzezinski 1997).

Reseptor ML1 dan ML2 termasuk superfamili *guanosine triphosphat binding protein* (*G protein coupled receptor*). Komplek melatonin-reseptor ML1 akan menghambat aktivitas adenilat siklase pada sel target. Reseptor ini terlibat dalam regulasi fungsi retina, ritme sirkadian, dan reproduksi. Dengan pemeriksaan PCR dari klon mamalia dan juga manusia, ditemukan bahwa reseptor ML1 memiliki 2 sub tipe yaitu Mel1a dan Mel1b. Reseptor Mel1a diekspresikan pada hipofisis pars tuberalis dan nukleus suprachiasmaticus (tempat regulasi reproduksi dan ritme sirkadian). Reseptor Mel1b diekspresikan terutama di retina. Kompleks melatonin dan reseptor ML2 akan menstimulasi hidrolisis fosfoinositol. Tetapi distribusinya belum (1997).



seluler melatonin adalah melalui interaksi dengan ang akan mengaktifasi berbagai enzim seperti fosfodiester dan tonin juga diketahui merupakan ligan bagi *orphan receptors* (α an famili dari reseptor *nuclear retinoid* Z. Reseptor ini berperan al dalam nukleus sel target (Brzezinski 1997).

Aktivitas Melatonin

Melatonin diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimitotik, antiestrogenik, pro diferensiasi dan anti metastatik, modulasi sistem imun, pengatur ritme tidur dan ritme sirkadian, maturasi sistem reproduksi. Efek antikanker terjadi melalui modulasi hormon dan sistem imun yang mempengaruhi proliferasi dan metastasis sel kanker.

Aktivitas melatonin sebagai antikanker akan dibahas secara rinci pada topik melatonin dan estrogen dibawah ini. (Kaczor, 2010; Sanchez- Barcelo *et al.*, 2005; Brzezinski, 1997; Baldwin *et al.*, 1998; Carranza-Lira, 2000).

Melatonin pada Perempuan Perimenopause

Melatonin merupakan hormon yang diproduksi terutama oleh kelenjar pineal, retina, kulit, dan saluran pencernaan. Sintesis dan sekresi melatonin mengikuti ritme sirkadian dan secara tidak langsung diatur oleh siklus terang/gelap, yakni cahaya memiliki efek penghambatan dan gelap memiliki efek stimulasi. Melatonin tidak disimpan dan setelah sekresinya segera berdifusi ke dalam darah dan cairan serebrospinal. Karena sifat lipofilik dan hidrofiliknya, melatonin dapat berdifusi dengan mudah melalui membran sel dan terdeteksi di cairan tubuh lainnya, misalnya saliva, urin, susu, sperma, dan cairan ketuban. Pada urin, konsentrasi 6-Sulphatoxymelatonin atau aMT6 (metabolit melatonin) merupakan penanda level plasma yang baik. Sejumlah penelitian menunjukkan hubungan yang erat antara konsentrasi aMT6 dan tingkat melatonin nokturnal dalam plasma dan puncak melatonin nokturnal. (Rzepka-migut and Paprocka, 2020).

Sampel urin yang diperoleh untuk menilai konsentrasi aMT6 dapat disimpan pada suhu kamar tidak lebih dari lima hari tanpa mengganggu stabilitas aMT6. Stabilitas aMT6 dalam urin dan plasma sangat tinggi sehingga memungkinkan untuk menyimpan sampel selama dua tahun masing-masing pada 12 C dan 20 C, dengan atau tanpa menggunakan bahan pengawet (Rzepka-migut and Paprocka, 2020).

Perubahan konsentrasi melatonin dapat memberikan gejala yang berhubungan dengan fluktuasi hormonal perimenopause antara lain gangguan depresi dan kecemasan. Gangguan kualitas tidur juga lazim terjadi selama transisi menopause dan pascamenopause. Melatonin diketahui mempengaruhi suasana hati dan tidur. Reseptor agonis melatonin memiliki efek antidepresan, ansiolitik, dan meningkatkan tidur. Oleh karena itu, perubahan konsentrasi melatonin berkaitan dengan penuaan dan transisi ke menopause. (Toffol *et al.*, 2014)



Melatonin dan Insomnia

Konsentrasi dan sekresi melatonin dianggap sebagai mekanisme yang mungkin gangguan tidur yang khas dari banyak kondisi, seperti insomnia akut dan lanjut, gangguan tidur yang berhubungan dengan jet lag, dan gangguan tidur yang ditemukan pada orang tua. Individu

dengan sekresi melatonin endogen rendah memiliki latensi onset tidur dan latensi REM yang lebih lama, serta efisiensi tidur dan persentase REM yang lebih rendah daripada populasi kontrol. Penelitian oleh Toffol *et al* di Finlandia tahun 2020 menemukan pola yang unik bagaimana melatonin mempengaruhi insomnia. Pada populasi perimenopause, semakin tinggi melatonin serum maka semakin baik pola tidur individu tersebut. Namun pada pasca menopause, melatonin justru menjadi prediktor semakin buruknya tidur seseorang. (Toffol *et al.*, 2021).

Faktor-faktor seperti usia, BMI, gejala depresi dan gejala klimakterik diketahui berhubungan dengan melatonin. Konsentrasi melatonin yang menurun dengan bertambahnya usia dikaitkan dengan tidur yang lebih buruk. Gejala klimakterik juga diyakini menjadi salah satu penyebab gangguan tidur subjektif dan objektif pada menopause. Melatonin dapat mengurangi gejala vasomotor klimakterik dengan menekan sekresi gonadotropin yang diduga berhubungan terhadap hot flushes. Pada perempuan perimenopause, melatonin dapat berkontribusi dalam mempertahankan tidur terutama fase NREM. (Toffol *et al.*, 2014).

Secara mekanis, konsentrasi melatonin endogen manusia mulai meningkat sekitar 2 jam sebelum onset tidur alami dan mencapai puncaknya sekitar 5 jam kemudian. Melatonin eksternal dapat mengubah aspek spesifik dari arsitektur tidur, sehingga meningkatkan kualitas tidur. Pasien dengan suplementasi melatonin secara signifikan meningkatkan total waktu tidur dan efisiensi tidur serta menurunkan latensi onset tidur (Xie *et al.*, 2017).

Melatonin eksogen dapat secara efektif mengobati insomnia dengan meniru melatonin endogen alami dengan cara mengikat reseptor yang sama dan mengaktifkan jalur hilir yang sama. Melatonin dan agonis melatonin memainkan peran penting dalam pengobatan insomnia dengan mengaktifkan reseptor melatonin MT1 dan MT2. Dengan mengaktifkan reseptor MT1 dan MT2, melatonin telah terbukti meningkatkan kualitas tidur, meningkatkan waktu tidur total dan meningkatkan efisiensi tidur serta mengurangi latensi onset tidur pada pasien insomnia (Xie *et al.*, 2017).

1.2.8. Tingkat Kecemasan pada Perempuan Perimenopause

Menurut Kartono (2007) dalam Damayanti (2021), kecemasan merupakan suatu respon emosional dalam tubuh sebagai tanda adanya ketakutan yang tidak nyata serta perasaan yang tidak menentu. (Damayanti R, 2021) Kecemasan merupakan suatu istilah yang dapat menggambarkan adanya perasaan ketidakpastian, gelisah, ketakutan, atau ketegangan terhadap objek maupun situasi



beragam oleh seseorang. Kecemasan yang terjadi pada perimenopause timbul karena adanya kekhawatiran yang berlebihan saat menghadapi perubahan-perubahan yang belum pernah dialami sebelumnya. (R. J, 2021).

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa kecemasan merupakan salah satu keluhan yang sering ditemukan pada perempuan perimenopause sebagai suatu respon emosional dalam tubuh karena adanya

kekhawatiran yang berlebih saat menghadapi perubahan fisik dan psikologis di masa transisi menopause.

Dalam menghadapi transisi menopause, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kecemasan pada perempuan perimenopause diantaranya adalah adanya ketidaktepatan proses kognisi yang membuat perempuan perimenopause memiliki rasa takut bertambah tua dan tidak siap menghadapi perubahan-perubahan lainnya.(Rostiana T and Kurniati N, 2009) .

Menurut Videbeck (2011), terdapat faktor yang mempengaruhi terjadinya kecemasan pada perempuan perimenopause, di antaranya adalah:(Videbeck S. L., 2011)

1. Ancaman terhadap integritas diri

Merupakan ketidakanggupan secara fisiologis atau terjadinya gangguan pemenuhan kebutuhan dasar seperti trauma fisik, pembedahan, dan penyakit fisik. Pada perempuan perimenopause dapat ditemukan adanya perubahan fisik seperti gejala hot flushes dan night sweats, elastisitas kulit menurun, nyeri otot dan sendi, vagina kering, serta mudah lelah.

2. Ancaman terhadap sistem diri

Merupakan suatu perasaan tidak aman pada identitas diri, harga diri, hubungan interpersonal, kehilangan, serta adanya perubahan status peran. Pada perempuan perimenopause, perubahan secara psikologis yang sering terjadi adalah mudah tersinggung, depresi, perasaan tidak berharga, penurunan memori dan konsentrasi, tidak lagi percaya diri, dan insomnia.

Menurut Shives (2012) terdapat 5 tingkat kecemasan, di antaranya adalah:(Shives L. R, 2012)

1. Tidak ada kecemasan

Merupakan suatu kondisi saat seseorang dalam keadaan normal tanpa ada perasaan mudah tersinggung dan tidak aman.

2. Kecemasan ringan

Merupakan kondisi kecemasan yang ditandai adanya ketegangan saat menjalani aktifitas keseharian, sehingga menjadikan seseorang lebih waspada. Pada tingkat kecemasan ringan ini dapat menjadikan motivasi bagi seseorang untuk lebih belajar dan menghasilkan kreativitas. Respon cemas yang dilakukan pada tingkat kecemasan ringan seperti nafas pendek, peningkatan tekanan darah dan nadi, konsentrasi meningkat, duduk tidak tenang, dan tangan tremor halus.

3. Kecemasan sedang

Merupakan keadaan dimana seseorang lebih memilih untuk mengabaikan hal lain dan hanya memutuskan perhatian yang dianggap penting. Sehingga



lebih perhatian secara lebih sempit. Pada tingkat ini akan muncul gu dari sesuatu yang berbeda dan menyebabkan agitasi atau s pada tingkat kecemasan sedang seperti sering nafas pendek, an darah dan nadi, gelisah, banyak bicara, susah tidur, dan g.

berat

Merupakan keadaan dimana seseorang akan mengurangi lapang persepsinya dan tidak dapat berpikir hal lain serta timbul kecenderungan untuk lebih memutuskan pada sesuatu yang terinci. Semua perilaku tersebut bertujuan untuk mengurangi ketegangan. Respon cemas yang muncul pada tingkat kecemasan berat adalah sesak nafas, tekanan darah dan nadi meningkat, berkeringat, sakit kepala, penglihatan kabur, dan kesulitan dalam menyelesaikan masalah.

5. Panik

Merupakan tingkat kecemasan pada seseorang yang berhubungan dengan perasaan takut berlebihan dan merasa adanya terror, serta ketidakmampuan dalam melakukan apapun meski diberikan arahan sekalipun. Panik dapat terjadi secara tiba-tiba tanpa terduga. Pada saat seseorang mengalami panik maka aktivitas motorik akan meningkat, kemampuan berinteraksi dengan orang lain dapat menurun, lapang persepsi menyempit, serta hilangnya pemikiran yang rasional.

Kecemasan berdasarkan tingkatannya dapat diketahui melalui pengukuran dengan menggunakan instrumen skala pengukuran. Salah satu instrumen yang dapat digunakan yaitu kuesioner Hamilton Rating Scale for Anxiety (HRS-A). HRS-A memiliki 14 item pertanyaan yang digunakan untuk menunjukkan tingkat keparahan terhadap gangguan kecemasan pada seseorang. (Sadock B. J and Sadock V. A, 2015).

14 item pertanyaan yang terdapat pada HRS-A yaitu *anxious mood* (kecemasan), *tension* (ketegangan), *fear* (ketakutan), *insomnia* (sulit tidur), *intellectual* (konsentrasi), *depresi mood* (perasaan), *somatic* (respon motorik), *somatik* (respon sensorik), *cardiovascular symptoms* (respon jantung), *respiratory symptoms* (respon pernafasan), *gastrointestinal symptoms* (respon pencernaan), *genitourinary symptoms* (respon perkemihan), *autonomic symptoms* (respon otonomi), dan *behavior at interview* (respon perilaku). (Sadock B. J and Sadock V. A, 2015)

1.2.9. Hubungan tingkat Kecemasan terhadap Insomnia pada Perempuan Perimenopause

Sebuah studi menjelaskan bahwa Gangguan tidur (*insomnia*) adalah keluhan yang paling umum selama transisi menopause dan paskamenopause seperti kesulitan tertidur, bangun beberapa kali selama malam, dan bangun lebih awal dari yang diinginkan di pagi hari. Sleep onset insomnia adalah kesulitan tidur tepat waktu atau lebih awal pada malam hari, seringkali menunjukkan gejala gangguan kecemasan. Kesulitan tidur disebabkan karena rendahnya konsentrasi



yang dipengaruhi pada masa premenopause. Dimana konsentrasi yang dipengaruhi oleh konsentrasi endofrin. Serotonin mempengaruhi suasana hati dan konsentrasi dalam tubuh menurun, hal ini akan menyebabkan berbagai masalah. Terjadinya kekhawatiran, ketakutan, kecemasan, dan stres dapat menyebabkan insomnia. (Mulyani, 2013).

Smith, Flaws & Mahoney (2018), menjelaskan bahwa stres dapat meningkatkan depresi, kecemasan dan stress yang dapat

meningkatkan faktor risiko tidur yang buruk. Tidur yang buruk meliputi insomnia, tidur gelisah dan gangguan tidur. (Smith et al., 2018)

Hasil studi literatur Izmi (2020), menyebutkan bahwa perempuan perimenopause-menopause mengalami insomnia dan hanya sebagian kecil tidak mengalami insomnia sebesar 18 (48,6%). 79,2% responden dengan insomnia 44(75%) memiliki usia lebih dari 55 tahun dan 12 (25%) berusia 45-55 tahun. Pada penelitian (Hidaayah & Alif, 2016), menyebutkan bahwa dari 66 responden, 37 responden yang mengalami kecemasan ringan hampir seluruhnya (78,4%) mengalami insomnia, 15 responden mengalami kecemasan sedang hampir seluruhnya (93,3%) mengalami insomnia, sedangkan 14 responden tidak ada kecemasan (85,7%) tidak mengalami insomnia. (Widyastuti, 2020).

Penelitian Gunadarma (2016), menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan tingkat insomnia pada perempuan premenopause dan menopause yang disebabkan oleh faktor psikologis yaitu memendam kemarahan, kecemasan ataupun depresi dan faktor biologis seperti penurunan konsentrasi estrogen dan progesteron mengalami penurunan secara bertahap. Penurunan konsentrasi estrogen berpengaruh terhadap salah satu neurotransmitter di otak yakni serotonin, konsentrasi serotonin yang menurun akan membuat sulit tidur dan mengalami depresi.

Sebuah studi juga melaporkan bahwa tingkat kecemasan berhubungan secara signifikan dengan kejadian insomnia pada perempuan premenopause. Artinya, apabila tingkat kecemasan yang dialami semakin berat, maka kejadian insomnia pada perempuan premenopause juga semakin buruk, begitu pula sebaliknya. (Hidaayah and Alif, 2016)

1.2.10. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah perbandingan kadar melatonin urin pada perempuan tidak perimenopause dengan perempuan perimenopause
2. Apakah terdapat hubungan antara melatonin, kecemasan dan perempuan perimenopause?
3. Apakah terdapat hubungan antara kecemasan, insomnia dan perempuan perimenopause?

1.3. Tujuan Penelitian



im

etahui perbandingan hubungan antara hormon melatonin, asan dan perempuan tidak perimenopause dan perimenopause

1.3.2. Tujuan khusus

1. Membandingkan konsentrasi melatonin urin pada perempuan tidak dan perimenopause.
2. Mengukur hubungan konsentrasi melatonin dengan insomnia pada perempuan tidak perimenopause dan perimenopause.
3. Mengukur hubungan konsentrasi melatonin dengan kecemasan pada perempuan tidak perimenopause dan perimenopause.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Masyarakat
Sebagai bahan untuk menambah pengetahuan dan wawasan mengenai hubungan antara hormon melatonin dan insomnia pada perempuan perimenopause.
2. Bagi Penelitian
Sebagai bahan kajian untuk dilaksanakannya penelitian di masa mendatang di tempat dan waktu yang berbeda mengenai masalah insomnia pada perempuan perimenopause.
3. Bagi Akademisi
Sebagai bahan referensi dan referensi baru untuk penelitian selanjutnya.
4. Bagi Pemerintah
Sebagai bahan pertimbangan untuk menyusun kebijakan-kebijakan guna meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan di kalangan masyarakat terhadap masalah masalah kualitas tidur pada perempuan perimenopause. Selain itu, juga sebagai bahan penyusunan kebijakan dan penyuluhan di berbagai pelayanan kesehatan untuk meningkatkan kewaspadaan

1.5. Hipotesis

1. Konsentrasi melatonin urin pada perempuan menopause lebih rendah dibandingkan dengan Perempuan tidak perimenopause.
2. Terdapat korelasi negatif pada konsentrasi melatonin urin dengan insomnia utamanya pada perempuan perimenopause.
3. Terdapat korelasi negatif pada konsentrasi melatonin urin dengan kecemasan utamanya pada perempuan perimenopause.



BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional* dimana pengukuran variabel dilakukan untuk hubungan antara konsentrasi hormon melatonin dengan kejadian insomnia serta kecemasan dan perempuan perimenopause.

2.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Kassi-kassi, puskesmas tamalanrea, puskesmas antara dan klinik lacasiono. Penelitian dilakukan selama bulan Februari - Desember 2023. Semua sampel urin pagi akan diperiksa pada laboratorium lantai 6 Rumah Sakit Pendidikan Hasanuddin, Makassar.

2.3. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah perempuan perimenopause dan tidak perimenopause yang termasuk dalam wilayah kerja Puskesmas Kassi-kassi, Puskesmas Tamalanrea, Puskesmas Antara dan Klinik Lacasiono kota Makassar.

2.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian adalah perempuan perimenopause dan tidak perimenopause yang faskesnya terdaftar di dalam wilayah kerja Puskesmas Kassi-kassi, Puskesmas Tamalanrea, Puskesmas Antara Dan Klinik Lacasiono yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia untuk terlibat dalam penelitian

2.4.1. Besaran Sampel

Pada penelitian ini, besar sampel yang dibutuhkan ditentukan berdasarkan rumus sebagai berikut (Lemeshow, 1998):

$$n = \left[\frac{z_{1-\alpha/2}^2 \cdot x \cdot P \cdot x \cdot Q}{d^2} \right]$$



adalah sampel yang dibutuhkan.

salahan tipe I, ditetapkan 5 % dengan hipotesis dua arah (1,96).

proporsi, dalam penelitian ini proporsi yang digunakan adalah

valensi perempuan perimenopause yang mengalami insomnia

dalam penelitian terdahulu (10%) (Ciano et al, 2017)

$Q = 1 - P.$

d = Presisi atau kesalahan absolut (derajat kesalahan) yang dapat ditolerir.

Sehingga nilai n pada penelitian ini adalah

$$n = \left[\frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times P \times Q}{d^2} \right] = \frac{1,96^2 \times 0,1 \times 0,9}{0,1^2} = 34,57$$

(dibulatkan menjadi 35)

Untuk besaran sampel yang digunakan pada penelitian ini yakni besar sampel ditambah 5% sebagai sampel cadangan sehingga besar sampel pada penelitian ini yakni 37 orang.

2.4.2. Teknik Sampling

Sampel diambil dari populasi sampel secara *consecutive sampling* yaitu anggota populasi sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.5.1. Kriteria inklusi

- Perimenopause berusia antara 45-50 tahun.
- Perempuan usia 35 - 40, siklus haid teratur (28-35 hari)
- Bersedia ikut dalam penelitian dan telah menandatangani formulir kesediaan.

2.5.2. Kriteria eksklusi

- Hamil
- Memiliki riwayat penyakit kronis, penyakit paru kronik, penyakit ginjal kronik, fibromyalgia, penyakit jantung, diabetes, demensia, keganasan, dan penyakit psikiatri.
- Mendapat terapi sulih hormone atau kb hormonal dalam kurun waktu sekurang-kurangnya 1 tahun.
- Riwayat operasi histerektomi maupun ooforektomi.
- Konsumsi alkohol, psikotropik, dan narkotika.
- Minum minuman berkafein selama 7 hari terakhir.
- Minum obat-obatan seperti NSAID dan β -blocker.
- Merencanakan perjalanan terbang selama 7 hari terakhir.
- Terpapar pada malam yang mengharuskan untuk tidak tidur.



2.6. Alat dan Bahan

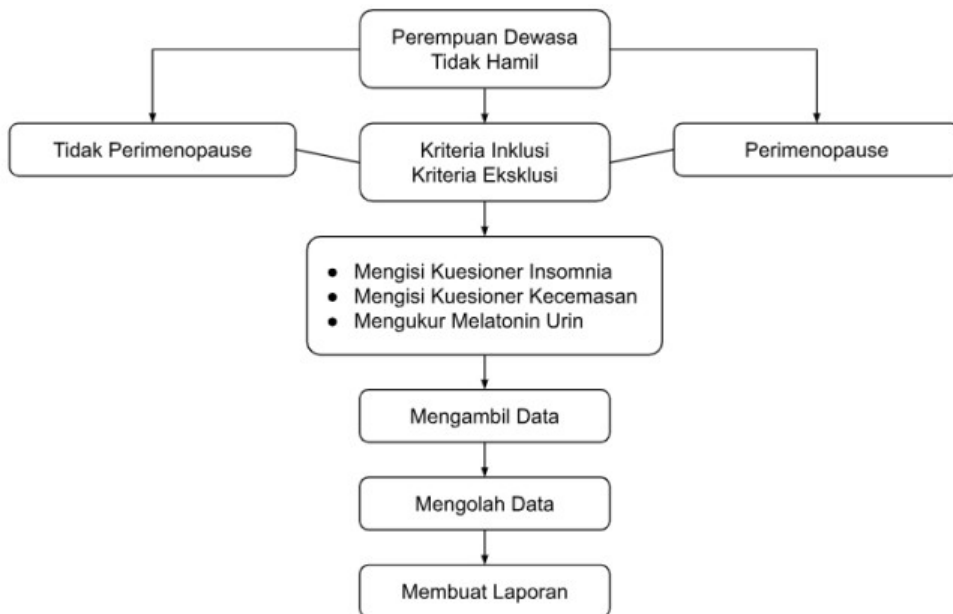
1. Kuesioner penelitian
2. Surat persetujuan penelitian
3. Pot urine
4. Kit pemeriksaan melatonin
5. Alat tulis

2.7. Cara Kerja

1. Perempuan usia 35-40 tahun dan 45-50 tahun yang terdaftar di dalam wilayah kerja Puskesmas Kassi-kassi, Puskesmas Tamalanrea, Puskesmas Antara dan Klinik Lacasiono akan discreening yang memenuhi kriteria inklusi.
2. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi menerima penjelasan tentang prosedur penelitian.
3. Subjek yang bersedia untuk terlibat dalam penelitian diminta untuk menandatangani lembar informed consent dan diminta untuk mempersiapkan diri sesuai dengan instruksi peneliti.
4. Subjek mengisi kuesioner penelitian untuk mendapatkan data setelah mendapatkan penjelasan dari peneliti.
5. Subjek akan diambil urine pagi (urin pertama saat bangun) sebelum pasien terkena cahaya matahari pada jam 06.00-08.00. Urin akan dibawa ke laboratorium dengan suhu kamar. Konsentrasi melatonin dalam urin diuji menggunakan kit RIA yang tersedia secara komersial.
6. Hasil penelitian dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam tabel induk untuk selanjutnya dianalisis.



2.8. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

2.9. Pengolahan dan Analisis Data

Analisa statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS 24 untuk sistem operasi Windows®. Untuk menilai hubungan antara konsentrasi hormon melatonin dengan kecemasan dan insomnia digunakan uji *Chi-Square* dengan uji alternatif *Fischer Exact*. Uji regresi logistik bivariat akan digunakan untuk menilai kekuatan hubungan konsentrasi hormon melatonin, kecemasan dan insomnia. Nilai $p < 0,05$ menandakan adanya hubungan yang signifikan.

2.10. Aspek Etis

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makassar. Semua subjek yang ikut serta dalam penelitian ini :



terdapat penjelasan tentang latar belakang, maksud dan tujuan penelitian. Setelah penjelasan tersebut, subjek diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian atau tidak. Untuk subjek ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi surat persetujuan.

Setelah mendapatkan persetujuan, peneliti tetap mengutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan etika yang berlaku.

2.11. Waktu Penelitian

Persiapan	: 2 minggu
Pengumpulan data	: 32 minggu
Pengolahan/analisis data	: 4 minggu
Penulisan laporan	: 2 minggu

2.12. Personalia Penelitian

Pelaksana	: dr. Dewi Pertiwi
Pembantu pelaksana	: Sejawat PPDS Obgin FK-UNHAS
Pembimbing I	: Dr.dr Hj.A. Mardiah Tahir Sp.OG, Subsp.Obginsos
Pembimbing II	: Dr.dr.Sriwijaya Kadir Sp.OG, Subsp.FER
Pembimbing statistik	: Dr.dr.Isharyah Sunarno,Sp.OG, Subsp.KFM

2.13. Anggaran Penelitian

Semua biaya yang diperlukan dalam penelitian ini seluruhnya ditanggung oleh peneliti.

