

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### 1. Menopause

###### a) Pengertian Menopause

Menopause merupakan tahap yang normal dalam kehidupan. Menopause didefinisikan sebagai kondisi berhentinya menstruasi secara permanen yang diakibatkan oleh hilangnya aktivitas folikuler ovarium. Dikatakan menopause jika seorang wanita selama 12 bulan berturut-turut tidak mengalami menstruasi dan tidak ada penyebab patologi atau fisiologi lain yang nyata (WHO, 2014). Saat menopause, terjadi kondisi fungsi ovarium mulai berhenti dalam memproduksi hormon estrogen dan progesteron sehingga dapat diartikan sebagai akhir proses biologis dari siklus menstruasi (Mulyani & Rinawati, 2013).

Menurut Heffner & Danny (2006), menopause merupakan akhir dari masa reproduksi dan dianggap sebagai ‘sindrom menghilangnya estrogen’. Perubahan fisiologis yang bermakna pada fungsi tubuh saat menopause diakibatkan oleh hilangnya estrogen (Guyton & Hall, 2007). Keadaan ini diketahui dengan berhentinya menstruasi dan perubahan yang terjadi dan menimbulkan rasa tidak nyaman adalah *hot flashes* (rasa panas), atrofi vagina, insomnia, dan pengeroposan tulang (Heffner & Danny, 2006).

Usia menopause adalah usia di mana perempuan mengalami haidnya yang terakhir. Usia rata-rata menopause alami terjadi yaitu antara 45-55 tahun untuk wanita di seluruh dunia (RK & Purnima, 2010). Spencer dan Brown (2007) menyatakan bahwa usia wanita mengalami menopause sangat bervariasi dan jika diambil rata-ratanya, wanita akan mengalami menopause rentang usia 45-55 tahun.

b) Jenis-jenis Menopause

Ada dua jenis menopause yaitu menopause alami dan menopause dini. Menopause alami umumnya didefinisikan saat seorang wanita telah mengalami 12 bulan berturut-turut amenore yang tidak terkait dengan perawatan bedah atau obat-obatan. Menopause alami terjadi karena ovarium mengalami penurunan fungsi akibatnya terjadi penurunan produksi hormon estrogen dan progesterone. Usia rata-rata menopause alami secara konsisten diperkirakan antara 50 dan 51 tahun (Shin et al, 2017).

Menopause dini dapat terjadi akibat operasi (*surgical menopause*) seperti pada pengangkatan indung telur/ovarium (*oophorectomy*) atau akibat obat-obatan (*medical menopause*) seperti pada terapi radiasi maupun kemoterapi untuk pengobatan tumor pada perempuan yang masih berovulasi (mengeluarkan sel telur). Menopause dini juga dapat terjadi karena kegagalan

ovarium prematur pada usia 40, 30, bahkan 20 tahun (Prawirohardjo, 2007).

c) Fase-fase Menopause

Menurut Prawirohardjo (2007), fase-fase menopause terdiri dari klimakterium, perimenopause, pramneopause, dan menopause. Klimakterium merupakan suatu kondisi di mana seorang wanita dalam fase transisi menopause yang terjadi pada umur rata-rata 45 -65 tahun. Perimenopause adalah suatu kondisi peralihan menuju menopause yang ditandai dengan ketidakteraturan siklus haid. Kondisi tersebut terjadi beberapa tahun sebelum menopause. Pramenopause adalah suatu kondisi menjelang menopause yang terjadi pada umur rata-rata 40 – 50 tahun. Perubahan siklus haid sebelum menopause ditandai oleh peningkatan hormon penstimulasi folikel (FSH) dan penurunan kadar inhibin, tetapi dengan kadar hormon luteinisasi (LH) yang normal dan kadar estradiol yang sedikit meninggi.

Menopause alamiah adalah perdarahan surut terakhir yang berkaitan dengan berkurangnya fungsi ovarium dan terjadi klimakterium. Postmenopause adalah kelanjutan menopause selama 3-5 tahun, dimana gejala-gejala dan keluhan-keluhan klimakterik bisa terjadi, dan produksi estrogen dari ovarium akhirnya berhenti. Biasanya tidak ada batas yang sangat jelas, akan tetapi secara perlahan-lahan memasuki senium. Senium ialah

masa setelah postmenopause yaitu setelah usia 65 tahun ketika telah tercapai keseimbangan baru dalam kehidupan perempuan, sehingga tidak ada lagi gangguan vegetatif maupun psikis (Rachman, 2007).

d) Fisiologi Menopause

Fertilitas pada wanita akan menurun secara pesat saat wanita tersebut memasuki usia 35 tahun dan akan lebih cepat menurun setelah usia 40 tahun. Percepatan penurunan fertilitas setelah usia 40 tahun merupakan tanda pertama dari kegagalan ovarium yang akan terjadi. Sekitar 3-4 tahun sebelum ovulasi dan menstruasi benar-benar berhenti, kadar FSH mulai sedikit meningkat dan produksi estrogen, inhibin, dan progesterone menurun. Selain penurunan hormone di ovarium, pemendekan siklus menstruasi pun terjadi seiring dengan fase folikular yang secara progresif memendek. (Heffner & Danny, 2006).

Proses terjadinya siklus menstruasi dikendalikan oleh dua hormon yang diproduksi di kelenjar hipofisis yang ada di otak yaitu FSH dan LH, dan dua hormon lagi yang dihasilkan oleh ovarium (estrogen dan progesteron). Saat wanita memasuki masa menopause, otak sebenarnya telah mengeluarkan FSH dan LH lebih banyak namun kedua ovarium tidak dapat merespon FSH dan LH terus diproduksi oleh kelenjar hipofisis sebagaimana yang seharusnya. Produksi estrogen dan

progesterone menjadi berkurang dikarenakan ovarium yang tidak dapat merespon FSH dan LH. Ketika ovarium tidak mampu lagi memproduksi hormon-hormon tersebut dalam jumlah yang dibutuhkan maka siklus menstruasi tidak bisa dipertahankan. Saat menstruasi tidak terjadi secara permanen maka kondisi inilah yang menyatakan bahwa seorang wanita telah mengalami menopause (Heffner & Danny, 2006).

Peningkatan produksi FSH yang terjadi walaupun tidak menghasilkan respon namun memberikan keuntungan yaitu kadar FSH yang tinggi dapat dideteksi dalam darah atau urine, dan dapat digunakan sebagai tes sederhana untuk mendeteksi menopause (Spencer & Brown, 2007).

e) Tanda dan Gejala Menopause

Menurut Heffner & Danny (2006) selain berhentinya menstruasi ada tanda dan gejala yang sering timbul adalah sebagai berikut :

1) *Hot flashes* (rasa panas)

*Hot flashes* terjadi pada sekitar 75% wanita menopause. Wanita yang memasuki masa menopause akan merasakan sensasi rasa panas dan juga disertai keringat. Sensasi ini dimulai dari daerah kepala atau leher dan meluas ke seluruh tubuh. Gejala ini disebabkan adanya penurunan drastis hormon estrogen yang

menyebabkan vasodilatasi dalam hipotalamus, sehingga terjadi peningkatan temperatur hipotalamus.

2) Vagina menjadi kering dan kurang elastis

Selain rasa panas, sebagian besar wanita menopause mengalami atrofi vagina. Atrofi vagina dapat menurunkan lubrikasi vagina. Hal ini menyebabkan ketidaknyamanan secara fisik, dapat menimbulkan infeksi saluran kemih, dan dapat menyebabkan dispareunia selama berhubungan seksual. Perubahan ini berhubungan langsung dengan hilangnya stimulasi estrogen pada jaringan target dan sebagian besar dapat dikembalikan kembali oleh estrogen pengganti.

3) Insomnia

Mengalami insomnia merupakan hal yang wajar pada saat menopause. *Hot flashes* nokturnal yang dialami wanita menopause memberikan rasa tidak nyaman saat tidurdan dapat menyebabkan lebih sulit untuk tidur.

4) Perubahan pada tulang

Osteoporosis yang disebabkan oleh defisiensi estrogen yang berkepanjangan meliputi penurunan kuantitas tulang tanpa perubahan pada komposisi kimianya. Pada saat menopause, kadar estrogen berkurang dan disertai dengan penurunan penyerapan kalsium oleh tubuh yang terdapat pada makanan yang dikonsumsi. Untuk mengatasi penurunan penyerapan kalsium

tersebut, tubuh menyerap kembali kalsium yang terdapat dalam tulang sehingga tulang menjadi rapuh dan keropos.

f) Faktor yang Mempengaruhi Menopause

Berikut ini beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya menopause :

1) Genetik

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ibu dan anak perempuannya cenderung mengalami menopause pada usia yang sama. Usia menopause ibu dapat dijadikan perkiraan untuk usia menopause anak perempuannya (Aina, 2009).

2) Merokok

Perokok mengalami menopause pada usia lebih dini daripada bukan perokok. Nikotin dalam rokok dapat mempengaruhi metabolisme estrogen, dan menyebabkan menstruasi tidak teratur dan lebih cepat memasuki masa menopause (Herawati, 2012).

3) Lemak tubuh

Produksi estrogen dipengaruhi oleh lemak tubuh. Karena itulah wanita yang kurus mengalami menopause lebih awal dibandingkan wanita yang kegemukan (Melati, 2011).

4) Status perkawinan

Status perkawinan mempengaruhi menopause, karena proses kehamilan yang hanya dilalui oleh wanita yang berstatus

kawin akan mempengaruhi pengurangan jumlah sel telur yang lebih lambat dibandingkan wanita yang tidak kawin (Melati, 2011).

5) Kontrasepsi Hormonal

Pemakaian kontrasepsi, khususnya kontrasepsi hormonal, dimana cara kerjanya dengan menekan fungsi hormon dari ovarium, sehingga menopausenya lebih lama dibanding yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal (Fitriyani, 2013).

6) Olahraga

Wanita yang berolahraga rutin 30 menit sehari, maka usia menopause akan lebih tua (Herawati, 2012).

7) Status pekerjaan

Wanita yang bekerja akan mengalami menopause lebih cepat dibandingkan wanita tidak bekerja (Anindita, 2015).

8) Usia *menarche*

*Menarche* yang terjadi lebih dini berpengaruh pada menopause yang lebih lambat, hal tersebut memberikan pengaruh pada masa reproduksi yang menjadi lebih panjang (Prawirohardjo, 2007).

9) Usia melahirkan anak terakhir

Usia wanita ketika melahirkan anak terakhir akan mempengaruhi usia terjadinya menopause. Semakin tua usia wanita saat melahirkan anak terakhirnya maka semakin lambat

terjadinya menopause (Golshiri, Akbari, & Abdollahzadeh, 2016).

#### 10) Jumlah paritas

Semakin sering melahirkan, maka semakin lama wanita tersebut mengalami menopause (Gorga, Lasmin, & Amir, 2016).

## 2. *Menarche*

### a) Pengertian *Menarche*

*Menarche* merupakan saat dimana seorang wanita mengalami menstruasi yang terjadi di masa pubertas sekitar usia 12-14 tahun. *Menarche* menjadi tanda seorang wanita sedang menginjak dewasa dan memasuki tahap kematangan organ reproduksi. Tahapan tersebut dimulai dengan pertumbuhan organ seks sekunder seperti pembesaran payudara, tumbuh rambut ketiak, panggul membesar serta mulai berkembangnya beberapa organ reproduksi yang siap untuk dibuahi (Manuaba, 2009).

*Menarche* yang terjadi disebabkan oleh adanya perubahan dan peningkatan aktivitas hormon reproduksi yang mempengaruhi kematangan sel. *Menarche* terjadi pada periode pertengahan pubertas atau biasa terjadi 6 bulan setelah mencapai puncak percepatan pertumbuhan. Wanita yang memiliki riwayat *menarche* yang lebih dini menandakan wanita tersebut lebih cepat dan lebih lama terpapar

hormon esterogen jika dibandingkan dengan wanita yang memiliki menarche usia normal (Susanti & Sunarto, 2012).

b) Fisiologi *Menarche*

*Menarche* merupakan puncak dari rangkaian peristiwa pematangan aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium (H-H-O) dalam memproduksi ovum ataupun endometrium yang matang. Pematangan aksis H-H-O dimulai dengan peningkatan dari pelepasan FSH dan LH oleh kelenjar hipofisis di otak. Setelah pelepasan FSH dan LH, ovarium melakukan pengenalan dan memberikan respon terhadap gonadotropin sehingga steroid ovarium (estrogen dan progesterone) diproduksi dan estrogen yang terbentuk mengakibatkan pengaturan umpan balik positif pada kelenjar hipotalamus dan hipofisis. Ovulasi terbentuk karena terjadi kombinasi dari peristiwa-peristiwa kematangan aksis ini. Pematangan ovarium saat pubertas menyebabkan dimulainya produksi estrogen oleh sel-sel granulosa yang mengelilingi ovum. Ovum mulai matang di bawah pengaruh estrogen ovarium yang diproduksi oleh sel granulosa tersebut. Estrogen yang dihasilkan dari pematangan sempurna aksis H-H-O akan menyebabkan pematangan folikel ovarium dan selanjutnya menyebabkan ovulasi. Setelah ovum yang pertama berovulasi, folikel ovarium yang kolaps mengubah dirinya menjadi korpus luteum dan mulai memproduksi progesteron. Respon endometrium terhadap estrogen adalah proliferasi dan terhadap progesteron adalah dengan

berubah menjadi jaringan sekretorik yang mampu menunjang implantasi embrio (Heffner & Danny, 2006).

c) Perubahan Fisik pada saat *Menarche*

Perkembangan payudara terjadi karena estrogen ovarium menginduksi pertumbuhan sistem duktus laktiferus. Payudara yang semakin membesar setelah *menarche* merupakan akibat dari perkembangan jaringan ikat tambahan dan timbunan lemak. Selain perkembangan payudara, perubahan fisik lain pun terjadi seperti pertumbuhan rambut pubis, keratinisasi (kornifikasi) mukosa vagina, pembesaran labio minor dan mayor, pembesaran uterus, serta peningkatan timbunan lemak di pinggul dan paha (Heffner & Danny, 2006).

d) Usia terjadinya *Menarche*

Usia pertama kali mengalami menstruasi setiap wanita berbeda-beda namun pada dewasa ini wanita cenderung lebih dini mengalami menstruasi yang pertama kali pada usia <12 tahun. Pada umumnya *menarche* terjadi pada rentang usia 11 – 15 tahun, namun jika diambil rata-ratanya wanita mengalami *menarche* pada usia 12,5 tahun. Seorang wanita dikatakan menstruasi *precox* apabila *menarche* terjadi sebelum usia 10 tahun disebut (Prawirohardjo, 2007).

3. Perubahan Hormonal pada saat Kehamilan

Selama kehamilan, tubuh sang ibu juga mengalami perubahan-perubahan yang dimaksudkan untuk keperluan tumbuh dan kembang

sang bayi. Perubahan tersebut difasilitasi oleh adanya perubahan kadar hormon estrogen dan progesteron selama kehamilan. Plasenta merupakan sumber utama produksi progesteron dan estrogen selama kehamilan. Estrogen di dalam plasenta disintesis dari prekursor androgen dan hormon ini sangat penting untuk mempersiapkan uterus dalam menghadapi proses persalinan. Progesteron terutama berasal dari substrat ibu (kolesterol) dan mungkin penting untuk mempertahankan uterus dalam keadaan tenang sebelum proses persalinan dimulai (Norwitz & Schorge, 2006).

Konsentrasi estrogen dalam sirkulasi ibu meningkat dengan semakin lanjutnya usia gestasi. Proses pematangan folikel baru dan ovulasi pada ovarium akan tertunda selama masa kehamilan henti. Pada saat 6-7 minggu awal kehamilan, produksi hormon estrogen dan progesteron tetap terjadi oleh satu corpus luteum gravidarum. Folikel ini akan mengecil setelah terbentuknya plasenta. Pada trimester ke-2, terjadi peningkatan hormon estrogen dan progesteron serta pembuluh darah alat genitalia membesar disebabkan oleh hipervaskularisasi. Maka semakin sering melewati masa kehamilan dan persalinan, semakin sering pula terjadi perubahan hormonal pada tubuh. Selain perubahan hormonal, terjadi perlambatan pengurangan sel telur karena tubuh berfokus pada proses kehamilan. Hal ini menyebabkan penundaan menstruasi dan memperpanjang masa reproduksi, sehingga menopause pun akan terjadi lebih lambat (Sherwood, 2007).

#### 4. Hubungan Usia *Menarche* dengan Kejadian Menopause

*Menarche* merupakan pertanda awal seorang wanita memasuki masa pubertas dan ovarium telah berfungsi untuk berovulasi. Usia *menarche* merupakan usia saat pertama kali mengalami menstruasi. Penelitian yang dilakukan oleh Senolinggi et al. (2014) menunjukkan hubungan terbalik antara usia *menarche* dengan usia menopause. Semakin dini seorang wanita mengalami *menarche* maka semakin lambat ia mengalami menopause. Sebaliknya, semakin lambat mengalami *menarche* maka semakin dini mengalami menopause. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan pernyataan Reitz dan Speroff bahwa wanita yang terlambat mendapatkan menstruasi, pada usia 16 atau 17 tahun, justru akan mengalami menopause lebih dini, sedangkan mereka yang haid lebih dini seringkali akan mengalaminya sampai pada usia mencapai 50 tahun.

Jumlah *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) lebih tinggi pada wanita yang mengalami *menarche* lebih dini dibandingkan dengan wanita yang mengalami *menarche* yang lebih lambat. AMH berguna sebagai penanda cadangan ovarium karena diproduksi secara proporsional dengan jumlah folikel tumbuh. AMH disekresikan oleh sel-sel granulosa dalam pertumbuhan folikel ovarium primer, sekunder, dan antral, dengan sekresi tertinggi terdapat pada tahap sekunder dan antral, kemudian berakhir dengan pertumbuhan folikel lanjut. Wanita yang memasuki *menarche* lebih awal memiliki tingkat AMH yang lebih tinggi. Hal tersebut berhubungan dengan terjadinya atresia folikel primordial

terbesar adalah sebelum terjadinya pubertas (Bragg, 2012). Berdasarkan pemaparan secara biologis tersebut, dapat disimpulkan bahwa wanita yang mengalami *menarche* lebih awal akan mengalami usia menopause yang lebih awal.

## 5. Hubungan Usia Melahirkan Anak Terakhir dengan Kejadian

### Menopause

Pada saat kehamilan terjadi peningkatan progesteron dan esterogen yang diproduksi oleh plasenta dalam rangka memfasilitasi persiapan uterus dan mempertahankan uterus dalam keadaan tenang sebelum proses persalinan dimulai. Selain saat kehamilan, perubahan hormonal juga terjadi ketika melahirkan. Pada saat melahirkan terjadi inhibisi pelepasan folikel yang disebabkan oleh peningkatan progesteron yang signifikan (Heffner & Danny, 2006).

Semakin tua usia seorang wanita ketika melahirkan anak terakhirnya maka semakin lambat pula terjadinya menopause. Menopause akan terjadi lebih lama karena kehamilan dan persalinan memperlambat proses penuaan pada sistem reproduksi (Kumalasari & Andhyantoro, 2012). Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Golshiri, et al. (2016) di Iran mengungkapkan bahwa terdapat hubungan positif yang signifikan antara usia kehamilan terakhir dengan usia menopause.

## 6. Hubungan Jumlah Paritas dengan Kejadian Menopause

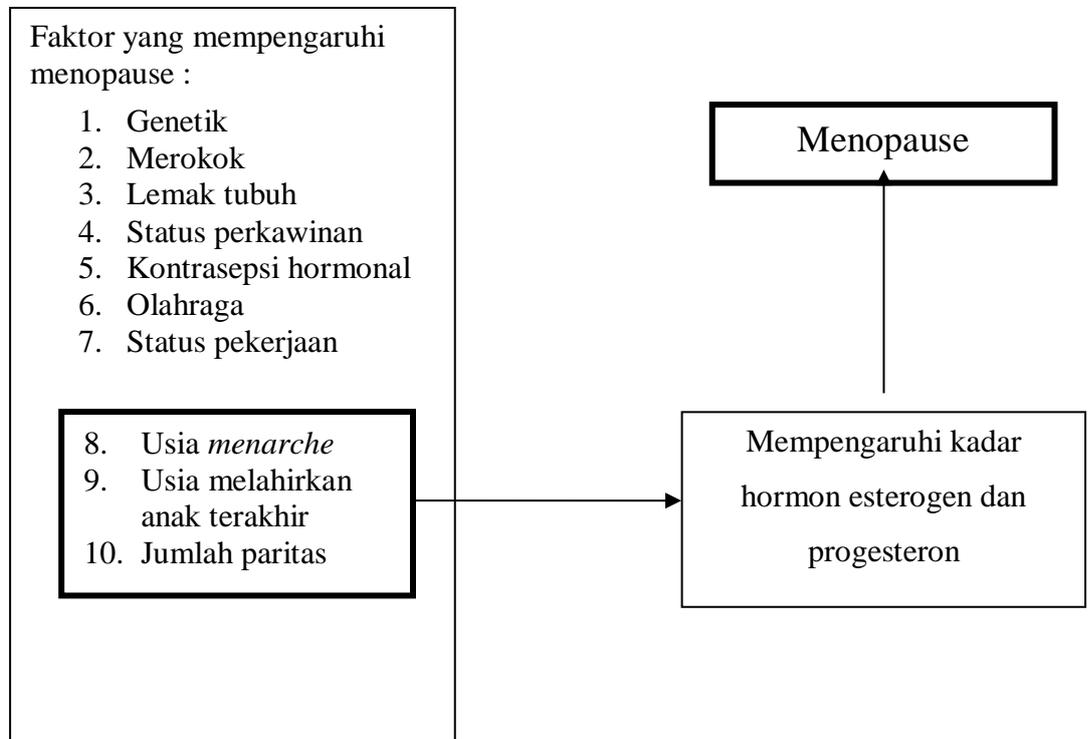
Paritas didefinisikan sebagai berapa kali wanita melahirkan janin dengan usia gestasi 24 minggu atau lebih baik lahir hidup atau mati (Creinin & Simhan, 2009). Semakin banyak jumlah paritas, maka menopause cenderung semakin lambat (Gorga, Lasmin, & Amir, 2016). Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Shin et al. (2017) mengungkapkan bahwa peningkatan jumlah paritas pada wanita Korea dikaitkan dengan usia yang lebih tua saat menopause. Hal ini dikarenakan kehamilan dan persalinan pengaruhi sistem kerja organ reproduksi dan juga memperlambat penuaan, selain itu reseptor *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) saat persalinan berpengaruh pada menopause.

Kadar progesteron yang sangat tinggi pada saat menjelang persalinan terbukti meningkatkan ekspresi reseptor AMH tersebut di jaringan. Tingginya jumlah reseptor AMH ini pada akhirnya akan memperkuat efek inhibisi proses *initial recruitment* dari folikel perimordial sehingga memperlambat kejadian menopause. Proses *up regulation* tersebut terstimulus oleh persalinan, sehingga menopause diperlambat dengan peningkatan jumlah paritas. Peningkatan progesterone yang signifikan akan sering terjadi pada wanita yang sering melahirkan dan inhibisi pelepasan folikel pun akan semakin sering terjadi. Hasil dari sebuah studi kohort menyatakan bahwa wanita nullipara mengalami menopause 0,4 –

4,8 tahun lebih cepat dibandingkan dengan wanita multipara (Kevenaar, Axl, JoopSE, & Andre', 2007).

Jumlah kumulatif siklus menstruasi pada wanita dengan riwayat paritas yang tinggiakan lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki anak. Wanita dengan paritas tinggi memiliki cadangan ovarium yang lebih banyak dan terkena paparan hormon esterogen yang lebih lama sehingga cenderung mengalami menopause pada usia yang lebih lambat (Dorjgochoo, et al., 2008).

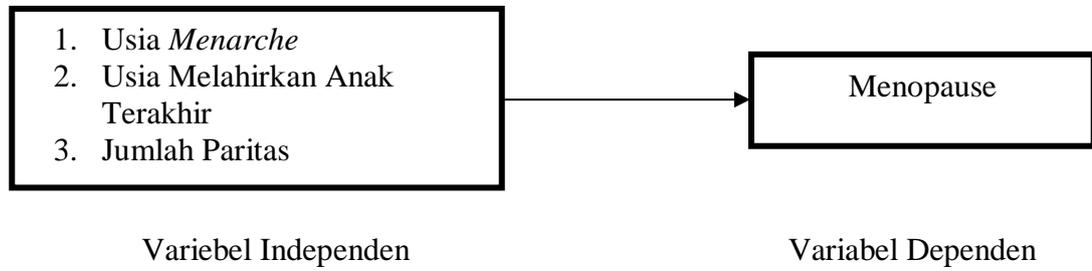
## B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

Sumber : (Aina, 2009; Herawati, 2012; Melati, 2011; Fitriyani, 2013; Anindita, 2015; Prawirohardjo, 2007; Golshiri et al, 2016; Gorga et al, 2016; Senolinggi et al, 2014; Reitz & Speroff, 2010; Bragg, 2012; Heffner, 2006; Kumalasari & Andhyantoro, 2012; Shi et al, 2017; Keevenar et al, 2007; Dorjgochoo et al, 2008).

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

**D. Hipotesis**

1. Ada hubungan usia *menarche* dengan kejadian menopause.
2. Ada hubungan usia melahirkan anak terakhir dengan kejadian menopause.
3. Ada hubungan jumlah paritas dengan kejadian menopause.