

NAMA : DEYA DEVI NOVENTA ANGGRAINI

NIM : 2110101076

TUGAS ESSAY FISILOGI

PERUBAHAN HORMONAL DAN RESIKO OSTEOPOROSIS PADA MASA MENOPOUSE

Menopause merupakan salah satu tahapan kehidupan pada seorang wanita saat terjadinya fase transisi dari masa reproduktif menjadi non reproduktif. Menopause didefinisikan sebagai masa penghentian haid untuk selamanya yang rata-rata terjadi pada usia 51 tahun. Diagnosis menopause ditegakkan secara retrospektif setelah amenore selama 12 bulan diikuti dengan penurunan hormon estrogen dalam sirkulasi akibat berhentinya fungsi ovarium (Bulun, 2012). Kecenderungan meningkatnya usia harapan hidup wanita Indonesia pada usia lebih dari 70 tahun sedangkan menopause relatif stabil pada usia 50-51 tahun maka wanita akan menghabiskan lebih dari sepertiga kehidupannya dalam masa menopause (Baziad A, 2003).

Menopause terdiri dari beberapa tahapan, yaitu pre menopause, menopause, dan post menopause. Penurunan estrogen pada fase tersebut menimbulkan berbagai keluhan dan permasalahan pada wanita yang berdampak terhadap penurunan kualitas hidup dan ketidaknyamanan dalam aktivitas harian (Thurston, 2011). Beberapa keluhan yang sering dikeluhkan oleh wanita pasca menopause seperti penurunan daya ingat (defisit memori), gangguan konsentrasi, perubahan mood dan perilaku (Henderson VW, 2008). Selain akibat kekurangan estrogen, perubahan fungsi memori dan kognitif pada wanita menopause juga berhubungan dengan penurunan ekspresi BDNF (brain-derived neurotropic factor) di hipokampus dan korteks serebri yang berkorelasi positif dengan efek estrogen di otak (Erickson KI, 2012).

Siklus menstruasi dikontrol oleh 2 hormon yang diproduksi kelenjar hipofisis di otak yaitu Follicle Stimulating Hormon (FSH) dan Luteinizing Hormon (LH), serta 2 hormon yang diproduksi ovarium yaitu estrogen dan progesteron. Saat dilahirkan wanita mempunyai kurang lebih 750.000 folikel primordial. Jumlah folikel tersebut akan berkurang seiring dengan meningkatnya usia. Jumlah folikel primordial menurun sampai 8300 buah pada usia 40-44 tahun disebabkan oleh adanya proses ovulasi pada setiap siklus dan juga akibat proses apoptosis yaitu folikel primordial mati dan terhenti pertumbuhannya (Baziad A, 2003).

Menopause terjadi ketika kadar estrogen dan progesteron yang diproduksi oleh ovarium turun dengan dramatis diikuti kenaikan hormon gonadotropin (LH dan FSH) yang diproduksi kelenjar hipofisis anterior. Kadar hormon gonadotropin tetap tinggi sampai kira-kira 15 tahun setelah menopause. Tingginya kadar hormon gonadotropin disebabkan oleh negative feedback terhadap produksi gonadotropin akibat berkurangnya produksi estrogen. Peningkatan kadar FSH dan LH merangsang pembentukan stroma dari ovarium. Kadar estradiol menurun signifikan akibat penurunan produksi folikel pada wanita menopause, tetapi estron yang diaromatisasi

androstenedion bersumber dari non folikel (seperti stroma ovarium, sekresi adrenal) masih diproduksi dan merupakan sumber utama sirkulasi estrogen pada wanita menopause. Aromatisasi androstenedion menjadi estrogen dapat terjadi di jaringan adipose, otot, hati, sumsum tulang, fibroblast dan akar rambut. Perubahan fisiologi, psikologi dan hormonal dialami wanita terkait dengan menopause. Sekitar 70% wanita peri dan pasca menopause mengalami keluhan vasomotor, psikis dan somatik (Baziad A, 2003).

Produksi estrogen ovarium mulai menurun 1-2 tahun sebelum menopause dan mencapai kadar nadir 2 tahun setelah menopause. Bila dibandingkan dengan kadar estrogen pada wanita masa reproduktif, konsentrasi serum estradiol dan estrone (estrogen primer yang ada disirkulasi) sangat rendah pada masa setelah menopause. Otak merupakan target organ penting bagi estrogen. Estrogen memiliki efek langsung dan efek tidak langsung pada otak melalui efeknya pada sistem vaskular dan imun. Dua kelompok reseptor estrogen intraselular yaitu α dan β , diekspresikan pada area spesifik di otak manusia. Sedangkan reseptor lain yang terletak di dalam membran plasma membantu meregulasi kaskade sinyal intraselular dan memberikan efek cepat tanpa melibatkan aktivasi genomik (Henderson VW, 2008).

Sintesis estrogen pada wanita usia reproduktif lebih dari 95% diperoleh dari ovarium untuk menjaga homeostasis pertumbuhan dan perkembangan organ, termasuk perkembangan sel neuron di otak. Akan tetapi setelah masa menopause keseimbangan tersebut akan terganggu akibat berhentinya fungsi ovarium. Estrogen berperan penting dalam menjaga kesehatan fungsi otak karena bersifat neuroprotektif dan neurotropik. Peran neuroproteksi dari estrogen melalui perbaikan memori spatial di hipokampus dengan melibatkan insulin-like growth factor-I (IGF-I). Estradiol di otak berinteraksi dengan growth factor, sama seperti pada jaringan lainnya. Estradiol dan IGF-I pada susunan saraf pusat bekerja sama untuk meregulasi perkembangan neuron, plastisitas sinap, fungsi neuroendokrin dan respon terhadap kerusakan jaringan neuron. Interaksi tersebut terjadi pada tingkat selular dimana terdapat banyak neuron yang mengekspresikan kedua reseptor tersebut. Pada susunan saraf pusat diduga terdapat koekspresi dari reseptor estrogen (ERs) dan reseptor IGF-I (IGF-IRs) pada sel yang sama, yang selanjutnya diikuti dengan regulasi silang (Cardona-Gómez, 2003).

Aksi estrogen didalam otak terjadi melalui mekanisme genomik dan nongenomik. Mekanisme genomik melibatkan transkripsi gen yang diperantarai oleh aktivitas estrogen reseptor alpha dan beta ($ER\alpha$ dan $ER\beta$). Jalur genomik ada yang bersifat direct dan indirect. Pada mekanisme direct genomic, aktivasi reseptor estrogen (ER) menginduksi perubahan bentuk reseptor menjadi homo/heterodimer dan terjadi translokasi ke dalam nukleus. Selanjutnya dimer reseptor berinteraksi dengan urutan DNA spesifik pada EREs (estrogen respon elements) didalam promotor gen target, dan selanjutnya menstimulasi terjadinya transkripsi gen. Pada mekanisme indirect genomic, aktivasi ER melibatkan sistem second messenger seperti cAMP/protein kinase A (PKA), AC/protein kinase C (PKC), dan mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK). Jalur indirect selanjutnya akan berinteraksi dengan jalur direct genomic untuk translokasi kedalam nukleus. Sedangkan pada jalur non-genomik, melibatkan efek

anti oksidan tanpa diperantarai oleh reseptor estrogen intraselular, dan biasanya membutuhkan konsentrasi yang tinggi. Namun hal yang menarik adalah tanpa estrogen, faktor pertumbuhan seperti IGF-1 juga mampu menginduksi transkripsi gen yang diperantarai oleh ER α melalui mekanisme independen ligan (Witty CF et al, 2013).

Efek menguntungkan dari estrogen pada otak dapat dimediasi oleh BDNF (brain-derived neurotropic factor). Estrogen meregulasi ekspresi gen BDNF untuk meningkatkan kemampuan neurotropik. Protein BDNF merupakan suatu neurotropin yang berperan dalam menginduksi neurogenesis, plastisitas sinaps dan memodulasi organisasi struktur sinaps, sehingga berperan penting dalam proses belajar, berpikir, regulasi mood dan afek. Neurotrophin dapat meningkatkan aksi estrogen dengan cara meningkatkan ketersediaan reseptor/ligan estrogen, begitu juga dengan estrogen yang mampu meningkatkan aksi neurotrophin maupun ekspresi reseptornya. Penurunan kadar estrogen dan neurotropin pasca menopause menyebabkan gangguan struktur sinaps dan fungsi sel neuron, yang berakhir dengan kematian sel neuron didaerah hipokampus, korteks serebri dan talamus. Rendahnya kadar BDNF serum pada usia lanjut berkaitan erat dengan penyusutan volume hipokampus dan penurunan fungsi memori. Kadar BDNF dalam sirkulasi juga dipengaruhi status hormonal, yang menunjukkan bahwa pada wanita yang memasuki usia menopause akan terjadi penurunan ekspresi BDNF di hipokampus (Erickson et al, 2012).

Stimulasi BDNF dapat meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel-sel dalam hipokampus yang berperan penting untuk pembentukan memori dan long-term potentiation (LTP). Aksi BDNF diperantarai oleh reseptor TrkB (tropomyosin receptor kinase B), yang diekspresikan dalam sel neuron pada sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Estrogen menginduksi ekspresi BDNF melalui estrogen reseptor element (ERE) pada gen BDNF. Estrogen menginduksi ekspresi gen BDNF melalui mekanisme non genomik. Kemampuan BDNF untuk menginduksi pembentukan neuropeptide Y (NPY) dimana NPY sebagai modulator interaksi estrogen-BDNF melalui kaskade molekular estrogen-BDNF-NPY untuk memfasilitasi terjadinya neurogenesis (Scharfman, 2006).

Seiring kemajuan dibidang kesehatan dan kesadaran masyarakat untuk hidup sehat, berakibat semakin tinggi angka harapan hidup masyarakat Indonesia (Partono, 2009). Berdasarkan data statistik Indonesia tahun 2008, angka harapan hidup penduduk Indonesia naik dari 67,8 tahun pada periode 2000-2005 menjadi 73,6 tahun pada periode 2020-2025. Meningkatnya angka harapan hidup masyarakat di Indonesia, semakin banyak kasus-kasus yang terjadi pada manusia usia lanjut (Medicastore, 2008).

Usia lanjut identik dengan perubahan terutama bagi wanita. Salah satu perubahan tersebut terjadi pada masa menopause. Mengalami menopause adalah suatu proses yang harus dilewati, keadaan ini merupakan proses penuaan yang sangat alamiah dan normal pada setiap wanita. (Proverawati, 2010).

Menopause menghadirkan berbagai macam tanda dan gejala tersendiri. Tanda dan gejala dapat dilihat dari segi psikologis atau fisiknya. Gejala psikologis yang ditemukan pada wanita menopause yaitu ingatan menurun, depresi, mudah lelah, mudah marah dan gelisah. Gejala fisik yang menyertai menopause, meliputi hot flushes (semburan panas dari dada hingga wajah), night sweat (berkeringat di malam hari), dryness vaginal (kekeringan vagina), insomnia, inkontinensia urin, lebih gemuk, dan osteoporosis (Smart, 2010).

Berkurangnya hormon estrogen mengakibatkan kaum perempuan memiliki resiko lebih tinggi terkena osteoporosis terutama pada masa menopause karena hormon estrogen menurun mengakibatkan kecepatan penurunan masa tulang (Gomez, 2006).

Penyakit kerapuhan tulang melanda seluruh dunia dan telah melumpuhkan jutaan orang. WHO tahun 2007 menyatakan penyakit osteoporosis sudah saatnya mendapat perhatian yang lebih serius. Sebagian besar masyarakat masih percaya bahwa penyakit tersebut merupakan sesuatu yang tidak perlu dikhawatirkan karena dianggap suatu keadaan yang biasa terjadi pada usia lanjut (Wirakusumah, 2007). Berdasarkan data Puslitbang Gizi Depkes tahun 2006, 2 dari 5 orang wanita Indonesia memiliki risiko osteoporosis dan pada usia lebih dari 55 tahun akan mengalami peningkatan 2 kali lebih besar dibandingkan pria. Osteoporosis pada wanita di atas 50 tahun mencapai 32,3% sementara pada pria di atas 50 tahun mencapai 28,8% (Depkes RI, 2008). Osteoporosis dapat menyerang semua orang, meskipun tingkat risikonya berbeda-beda. Adapun faktor risiko terjadinya osteoporosis dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan seperti jenis kelamin, umur, ras, riwayat keluarga, tipe tubuh dan menopause. Sedangkan faktor risiko yang dapat dikendalikan yaitu aktivitas fisik (olahraga), diet, kebiasaan merokok dan minum minuman beralkohol (Wirakusumah, 2007).

osteoporosis terjadi akibat ketidakseimbangan antara proses demineralisasi yang lebih tinggi dan proses mineralisasi tulang. Tulang keropos ini terutama banyak dialami wanita usia menopause. Berkurangnya hormon estrogen mengakibatkan kaum perempuan memiliki resiko lebih tinggi terkena osteoporosis terutama pada masa menopause karena hormon estrogen menurun mengakibatkan kecepatan penurunan masa tulang meningkat hal ini terjadi karena estrogen membantu penyerapan kalsium ke dalam tulang sehingga ketika kadar estrogen menurun, maka wanita akan mengalami kehilangan kalsium dari tulang dengan cepat.

Ada hubungan yang signifikan antara tipe tubuh wanita menopause dengan kejadian osteoporosis. Hasil penelitian didapatkan ada hubungan yang signifikan antara tipe tubuh wanita menopause dengan kejadian osteoporosis di Kelurahan Langgini Wilayah Kerja Puskesmas Bangkinang Kabupaten Kampar.

Beberapa wanita menopause memiliki indeks massa tubuh dibawah normal. Sehingga bentuk tubuh dari wanita menopause dikategorikan kurus. Badan yang kurus tidak dapat memberikan beban berat setiap hari pada tulang untuk mendorong pembentukan tulang, sama dengan olahraga. Badan yang kurus juga tidak dapat mempermudah produksi hormon estrogen

dari jaringan lemak. Berat badan adalah faktor yang menentukan kepadatan tulang, tetapi bisa juga berfungsi memberikan perlindungan mekanis (Cosman, 2009).

Kebanyakan wanita menopause yang memiliki tubuh gemuk secara psikologis disebabkan oleh pikiran akan beban hidup yang sudah mulai berkurang untuk memikirkan anak-anak, karier dan rumah tangga. Selain itu karena perubahan hormon, pola makan yang berubah dan aktivitas yang sudah mulai menurun