

ESSAY FISILOGI

PERUBAHAN HORMONAL DAN RESIKO OSTEOPOROSIS PADA MASA MENOPAUSE

(Azira Syiffa Ramadhani_2110101009_Kelas A)

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. 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. Menopause merupakan salah satu tahapan kehidupan yang pasti akan dialami oleh semua wanita. Menopause merupakan periode peralihan dari masa subur menuju masa tua. Dalam menopause alamiah, perubahan hormonal pertama yang terjadi adalah turunnya kadar progesteron secara gradual, sementara kadar estrogen tetap berada dalam kisaran normal atau bahkan meningkat. Karena progesteron dan estrogen saling mengimbangi satu sama lain selama siklus menstruasi, jika yang satu turun maka yang lain naik, penurunan drastis pada kadar progesteron memungkinkan kadar estrogen naik tanpa terhalang yaitu tanpa penyeimbang yang biasanya ada. Akibatnya adalah terjadi eksesi estrogen, suatu kondisi yang sering dinamakan dominasi estrogen yang justru merupakan kebalikan dari pandangan konvensional.

Meningkatnya Usia Harapan Hidup (UHH) pada wanita menurut WHO (2019), di dunia meningkat dari 65 tahun pada tahun 1999, menjadi 72 tahun pada tahun 2019; di Indonesia UHH dari 52,7 tahun pada tahun 1999 menjadi 71 tahun pada tahun 2019. Sementara pada tahun 2019, didapati rata-rata usia menopause wanita di negara-negara seperti Paraguay, Colombia, Italia dan negara-negara di Asia seperti Korea, Jepang, Malaysia rata-rata usia menopause wanita menjadi lebih awal, yaitu sekitar 46 tahun di Negara maju pun seperti Amerika Serikat usia menopause dari 53,2 tahun menjadi 47 tahun. Di Indonesia dari rata-rata usia menopause 47 tahun sebelum tahun 2015, pada tahun 2019 rata-rata usia menopause menjadi 51 tahun. Untuk sebahagian wanita memasuki usia 50 tahun dan menjadi tua seringkali menjadi momok yang menakutkan. Kekhawatiran ini berawal dari pemikiran bahwa dirinya akan menjadi tidak sehat, tidak bugar, dan tidak cantik lagi, kondisi tersebut memang tidak menyenangkan dan menyakitkan. Padahal, masa tua dan menopause merupakan salah satu tahap yang harus dijalani seorang wanita dalam kehidupannya. Seperti halnya tahap-tahap kehidupan yang lain, yaitu masa anak-anak dan masa reproduksi. Namun munculnya rasa kekhawatiran yang berlebihan itu menyebabkan mereka sangat sulit menjalani masa ini (Kronenberg, 2016). Menurut World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa prevalensi sindrom diseluruh dunia sebesar 70–80%, di Eropa 60%, di Amerika 57%, di Malaysia 18%, di Cina dan 10% di Jepang dan Indonesia 40%. Gejala yang dirasakan yaitu hot flashes 38%, sulit tidur 37%, cepat lelah dalam bekerja 35%, sering lupa 33%, mudah tersinggung 26%, nyeri pada sendi dan merasa sakit kepala yang berlebih.

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. Beberapa keluhan yang sering dikeluhkan oleh wanita pasca menopause seperti penurunan daya ingat (defisit memori), gangguan konsentrasi, perubahan mood dan perilaku. 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. 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.

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. 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.

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.

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. 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.

Estrogen mampu meningkatkan plastisitas sinaptik, pertumbuhan neurit, neurogenesis hipokampus, dan long-term potentiation. Long-term potentiation merupakan suatu proses fisiologis dalam pembentukan memori episodik. Estrogen melindungi neuron dari apoptosis dan cedera neural, termasuk terjadinya toksisitas yang diinduksi oleh neurotransmitter eksitatorik, β -amyloid, stres oksidatif dan iskemia. Estrogen mempengaruhi beberapa sistem neurotransmitter, termasuk asetilkolin, serotonin, noradrenalin dan glutamat. Asetilkolin berperan penting dalam proses memori. Neuron kolinergik pada basal forebrain mengekspresikan reseptor estrogen dan estrogen meningkatkan fungsi kolinergik setelah ovariectomi. Efek cepat estradiol pada konsolidasi memori melalui interaksi membran dan aktivasi jalur sinyal interseluler. Adanya pembentukan estradiol intra-neuronal dan kemungkinan cara kerjanya sebagai suatu neurosteroid dapat meningkatkan kemampuan memori. Efek kognitif estradiol tergantung dari lokasi atau sistem neuron pada kortek serebri, basal forebrain, hipokampus dan striatum yang mempengaruhi fungsi neuron lebih tinggi. Area otak yang paling berperan untuk memori dan secara khusus dipengaruhi oleh hormonal adalah kortek prefrontal medial dan hipokampus. Estradiol mempengaruhi beberapa aspek fungsi kognitif, namun efektivitas intervensi terapi menggunakan hormon tersebut belum dapat dijelaskan.

Kadar estrogen rendah setelah menopause mempercepat proses penurunan fungsi kognitif yang dapat dinilai dari kemampuan memori, pemusatan atensi, dan kecepatan dalam memproses informasi. Proses penuaan normal akan diikuti dengan perubahan pada struktur, fungsi dan metabolisme otak. Terdapat perbedaan signifikan hilangnya jaringan otak di hipokampus dan lobus parietal lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki. Sebuah penelitian yang mengukur metabolisme glukosa menggunakan Positron Emission Tomography (PET) dan 18F-2-fluoro-2-deoxy-Dglucose (FDG), menunjukkan adanya penurunan metabolisme glukosa pada hipokampus wanita. Perbedaan gender ini berimplikasi pada gangguan neuropsikiatri seperti Alzheimer's Disease (AD) dimana prevalensi dan keparahan penyakit dari AD pada wanita lebih besar dibandingkan pria. Kemungkinan hal ini ada keterkaitannya dengan estrogen. Penurunan dan fluktuasi estrogen selama menopause merupakan mekanisme yang mendasari gangguan fungsi eksekutif, atensi dan memori. Daerah otak yang kaya reseptor estrogen berperan pada proses kognitif antara lain hipokampus bertanggung jawab terhadap konsolidasi memori jangka pendek dan kortek prefrontal berperan pada fungsi eksekutif seperti perencanaan, memori kerja, dan koordinasi tugas. Estrogen mempengaruhi kemampuan verbal fluency dan artikulasi, disamping kecepatan perseptual. Wanita seringkali menunjukkan hasil tes verbal fluency lebih baik pada saat ada siklus menstruasi yang berarti konsentrasi estrogennya cukup tinggi. Pemeriksaan imaging menunjukkan perubahan aktivitas kortek prefrontal seiring dengan siklus menstruasi. Hal ini berarti bahwa perubahan kadar estrogen dalam sirkulasi berdampak pada fungsi eksekutif dan memori verbal.

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. 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. smas 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.

Estrogen mengalami penurunan yang tajam mulai usia 40 tahun (10-15 tahun) sebelum menopause (premenopause), siklus haid memanjang, tidak teratur sampai mati haid. Kadar estrogen yang menurun, menyebabkan proses pematangan tulang terhambat serta percepatan reabsorpsi tulang. Pengurangan masa tulang pada pre- dan awal menopause akan terjadi perlahan-lahan, densitas tulang menurun 2-3% tahun, tulang menjadi lemah (osteopenia). Dengan turunnya kadar estrogen maka proses pematangan tulang (osteoblast) terhambat, dan dua hormon yang berperan dalam proses ini, yaitu vitamin D dan PTH (parathyroid hormon)

juga menurun sehingga kadar mineral tulang menurun. Apabila keadaan ini terus berlanjut, maka akan tercapai keadaan osteoporosis, yaitu keadaan kadar mineral tulang yang sedemikian rendah sehingga tulang mudah patah. Diketahui 85% wanita menderita osteoporosis yang terjadi kurang lebih 10 tahun setelah menopause.

Osteoporosis pasca menopause disebabkan karena adanya defisiensi estrogen. Estrogen memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut. Efek tak langsung estrogen terhadap tulang berhubungan dengan homeostasis kalsium yang meliputi absorpsi kalsium di usus, modulasi $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, eksresi kalsium di ginjal dan sekresi hormon paratiroid. Setelah menopause, terjadi penurunan produksi estrogen oleh ovarium, maka resorpsi tulang akan meningkat, sehingga insiden fraktur meningkat. Estrogen berperan dalam menurunkan produksi berbagai sitokin oleh bone marrow stromal cells dan sel-sel mononuklear seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) yang berperan meningkatkan kerja osteoklas. Dengan demikian penurunan kadar estrogen akibat menopause akan meningkatkan produksi berbagai sitokin tersebut, sehingga aktifitas osteoklas meningkat.

Semakin kecil rangka tubuh maka semakin besar risiko terkena osteoporosis. Wanita yang mempunyai tubuh kurus mempunyai risiko yang lebih tinggi terkena osteoporosis dari pada yang mempunyai berat badan lebih besar. Apabila nilai massa tulang rendah maka kehilangan massa tulang yang diikuti dengan kerapuhan tulang sangat mungkin terjadi. Jika nilai puncak massa tulang tinggi maka seseorang relatif lebih kecil risikonya terkena osteoporosis. Usia memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya osteoporosis. Pernyataan ini juga sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Fatmah yang menjelaskan bahwa semakin tinggi usia lansia, proporsi osteoporosis juga semakin besar. Secara teori juga disebutkan bahwa setelah usia 30 tahun, massa tulang yang hilang akan lebih banyak daripada massa tulang yang dibentuk, sehingga dengan meningkatnya usia, massa tulang akan semakin berkurang.

Karena osteoporosis merupakan suatu penyakit yang biasanya tidak diawali dengan gejala, maka langkah yang paling penting dalam mencegah dan mengobati osteoporosis adalah pemeriksaan secara dini untuk deteksi awal sehingga dari pemeriksaan ini akan diketahui langkah selanjutnya. Terapi penggantian hormone (HRT) dapat digunakan pada wanita saat menopause untuk memperlambat penurunan kandungan tulang. Penggunaan terapi pengganti hormon dilakukan dengan pengawasan dokter untuk menentukan tindakan yang terbaik. Terdapat banyak bukti bahwa estrogen, jika dimulai pada menopause, memperlambat penurunan kandungan tulang, meningkatkan masa tulang, mencegah fraktur vertebra, panggul dan osteoporosis. Penelitian terbaru menunjukkan estrogen akan meningkatkan masa tulang femur. Penelitian observasional Framingham mencatat suatu penurunan fraktur panggul untuk wanita yang berumur 65-70 tahun. Wanita usia subur hendaknya dapat meningkatkan informasi tentang menopause dan faktor yang berhubungan dengan usia menopause sehingga dapat mengurangi kecemasan dalam memasuki usia menopause. Bidan juga berperan untuk lebih meningkatkan sosialisasi kepada masyarakat tentang faktor yang mempengaruhi usia menopause baik melalui konseling maupun penyuluhan, sehingga diharapkan dapat dilakukan penanganan atau upaya secara dini terhadap wanita sebelum memasuki masa menopause.

REFERENSI

- Bulun SE, Adashi EY. (2012). The physiology and pathology of the female reproductive axis, In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) Williams Textbook of Endocrinology. 12th edition. Philadelphia: Saunders :587-620.
- Dewi Kurnia. (2020). *Determinan Pencegahan Osteoporosis Pada Wanita Menopause*. Jurnal Ners Indonesia, Vol. 10. No 2.
- Clara. (2011). *Faktor Risiko Terjadinya Osteoporosis Pada Wanita Menopause*. Jurnal Keperawatan Volume 7, No 2.
- Witty CF, Gardella LP, Perez MC, Daniel JM. 2013. Short-term estradiol administration in aging ovariectomized rats provides lasting benefits for memory and the hippocampus: a role for insulin-like growth factor-1. *Endocrinology*; 154(2):842-52.