

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menopause merupakan keadaan ketika wanita sudah tidak mengalami menstruasi karena hilangnya aktivitas folikel ovarium yang biasanya terjadi pada wanita dengan rentang usia sekitar 45-55 tahun. Hilangnya aktivitas folikel ovarium ini menyebabkan terjadinya penurunan kadar estradiol yang diperlukan untuk menstimulasi endometrium yang terjadi selama 12 bulan berturut-turut (Landgren *et al.*, 2004). Pada kondisi wanita yang mengalami menopause dan pada hewan coba yang diovariectomi, kadar *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) akan meningkat karena tidak ada folikel yang dapat diproliferasi serta tidak ada folikel de Graaf yang dapat menyebabkan terjadinya ovulasi karena hilangnya aktivitas folikel ovarium. Hal ini mengakibatkan estrogen tidak dapat diproduksi oleh folikel sehingga kadar FSH dan LH akan meningkat dan tidak ada mekanisme umpan balik negatif. Peningkatan kadar FSH dan LH mengakibatkan stimulasi stromal terhadap ovarium sehingga estradiol akan menurun (Suparni dan Astutik, 2016). Penurunan estradiol dapat diketahui melalui pemeriksaan siklus estrus (Kune dan Solihati, 2007).

Siklus estrus atau fase estrus merupakan periode estrus pada hewan betina yang terjadi secara berulang. Siklus estrus pada spesies nonprimata identik dengan siklus menstruasi pada primata. Siklus estrus disebabkan oleh aktivitas ovarium yang dipengaruhi hormon gonadotropin. Siklus estrus menyebabkan perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi. Siklus estrus terdiri dari 4 fase, yaitu proestrus, estrus, metestrus, dan diestrus (Ajayi dan Akhigbe, 2020). Fase proestrus ditandai dengan adanya produksi estrogen seiring dengan perkembangan folikel di ovarium (Kusdiantoro *et al.*, 2005). Fase estrus ditandai dengan tingginya kadar hormon estrogen (Kumar *et al.*, 2005). Fase metestrus terjadi ketika sistem

reproduksi didominasi oleh hormon yang diproduksi oleh korpus luteum yaitu progesteron (Rintafiani, 2014). Fase diestrus dapat ditandai dengan hormon estrogen dan progesteron yang mulai menurun karena disebabkan oleh jumlah yang terlalu banyak sehingga menyebabkan umpan balik negatif (Novriyanti *et al.*, 2014).

Pada wanita dan hewan betina, terdapat fase-fase yang menunjukkan adanya perubahan. Perubahan dari keadaan normal menuju keadaan menopause disebut dengan perimenopause. Fase perimenopause memiliki karakteristik rendahnya kadar estrogen dan progesteron, tetapi kadar *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) justru mengalami kenaikan (Rymer dan Morris, 2000). Wanita menopause mengalami penurunan kadar estrogen. Akibat dari penurunan estrogen, wanita dapat mengalami beberapa keluhan, antara lain yaitu gejolak panas, jantung berdebar-debar, gangguan tidur, depresi, mudah tersinggung, sakit kepala, cepat lelah, berat badan bertambah, dan nyeri tulang atau otot (Baziad, 2003).

Kadar estrogen yang menurun akan mempengaruhi parameter lain, salah satunya resistensi insulin (Stevenson *et al.*, 1994). Resistensi insulin didefinisikan sebagai kondisi patofisiologis ketika konsentrasi insulin dalam kadar normal tidak memadai dalam menghasilkan respon insulin pada jaringan target seperti pada jaringan otot, jaringan hati, dan jaringan adiposa. Resistensi insulin yang terjadi pada wanita menopause juga disertai dengan tingginya trigliserida (TG) dan naiknya kadar lipoprotein lipase (LPL) (Chavez and Summers, 2010). Resistensi insulin secara tidak langsung dipengaruhi oleh FFA atau asam lemak bebas dari jaringan ke adiposa (Semenkovich *et al.*, 2011). *Free fatty acid* yang meningkat dapat menyebabkan gangguan pada kerja insulin seperti pada pengeluaran glukosa hepatic, penurunan pengambilan glukosa pada otot di skeleton, glikolisis, sintesis glikogen, serta sekresi insulin dari sel β pankreas (Mawarty *et al.*, 2012). Insulin juga menghambat aktivitas reseptor *low-density lipoprotein* (LDL) dari hati secara tidak langsung (Avramoglu *et al.*, 2003). Penurunan aktivitas reseptor LDL mengakibatkan LDL tidak dapat masuk ke dalam sel target sehingga kadar LDL

dalam darah mengalami peningkatan (Berg *et al.*, 2002). Peningkatan kadar LDL dalam darah mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total dalam plasma darah atau biasa disebut dengan hiperkolesterolemia (Baigent *et al.*, 2010).

Hiperkolesterolemia dan resistensi insulin dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus (Firmansyah, 2015). Resistensi insulin yang disebabkan adanya peningkatan kolesterol dapat menyebabkan terjadinya gangguan penyerapan glukosa pada GLUT 4. Protein GLUT 4 dirangsang oleh *diacylglycerol* (DAG) dan insulin yang terdapat di otot skeletal, otot jantung, serta jaringan adiposa. Penyerapan glukosa melalui GLUT 4 dikendalikan insulin yang disekresi oleh sel β pankreas. Insulin akan disekresi sebagai respon peningkatan kadar glukosa (Firani, 2017). Resistensi insulin menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah sehingga terjadi hiperglikemia.

Hiperglikemia yang terjadi dalam tubuh mengakibatkan terjadinya peningkatan autooksidasi glukosa di dalam sel. Peningkatan autooksidasi glukosa mengakibatkan glukosa memasuki sel target menggunakan jalur simpangan selain fosforilasi oksidatif, yaitu jalur poliol. Hal ini mengakibatkan peningkatan jumlah glukosa yang masuk ke sel sehingga mitokondria bekerja lebih keras dan menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs). Adanya AGEs dalam jumlah yang banyak meningkatkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) di dalam sel (Mahora *et al.*, 2007). *Reactive oxygen species* adalah molekul reaktif penyebab terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi karena terdapat ketidakseimbangan jumlah molekul reaktif dengan jumlah antioksidan (Evans *et al.*, 2003). Hiperglikemia juga dapat mengakibatkan penyakit diabetes melitus dan obesitas. Pengukuran kadar glukosa darah dan *oral glucose tolerance test* (OGTT) atau tes toleransi jaringan terhadap glukosa diperlukan untuk mengetahui bahwa resistensi insulin menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah dan untuk mengetahui toleransi jaringan terhadap glukosa (American Diabetes Association, 2013). Toleransi jaringan terhadap glukosa merupakan kemampuan jaringan untuk mempertahankan kadar glukosa normal dalam tubuh. Terjadinya resistensi insulin dapat mengakibatkan toleransi jaringan terhadap glukosa mengalami penurunan.

Penelitian ini dilakukan untuk membuat model dari wanita yang mengalami menopause dengan menggunakan hewan coba berupa mencit (*Mus musculus*) yang diovariectomi. Mencit yang diovariectomi digunakan sebagai model wanita menopause karena mencit memiliki karakteristik reproduksi mirip dengan mammalia lain termasuk manusia (Herrmann *et al.*, 2019). Penelitian ini memiliki kemiripan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Mei-Lian Liu *et al.* di China pada tahun 2004 tentang Pengaruh Ovariectomi dan Pengobatan 17 β -Estradiol pada Sensitivitas Insulin, Metabolisme Lipid, dan Fungsi Jantung Pasca-Iskemik, namun penelitian ini memiliki perbedaan dengan penelitian Mei-Lian Liu *et al.* yaitu pada penelitian ini menggunakan variabel terikat berupa kadar glukosa darah, toleransi jaringan terhadap glukosa, dan siklus estrus pada mencit. Semakin lama waktu pasca ovariectomi akan memberikan dampak negatif seperti diabetes melitus dan obesitas sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai kadar glukosa serta toleransi jaringan terhadap glukosa sebagai usaha pencegahan dan pengobatan. Penelitian ini belum pernah dilakukan dan dapat digunakan sebagai dasar penelitian terkait dengan pengaruh menopause terhadap kadar glukosa, toleransi jaringan terhadap glukosa, serta persentase estrus.

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana profil kadar glukosa darah pada mencit pasca ovariectomi?
2. Bagaimana profil toleransi jaringan terhadap glukosa pada mencit pasca ovariectomi?
3. Bagaimana profil persentase estrus pada mencit pasca ovariectomi?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui profil kadar glukosa darah pada mencit pasca ovariectomi.
2. Mengetahui profil toleransi jaringan terhadap glukosa pada mencit pasca ovariectomi.
3. Mengetahui profil persentase estrus pada mencit pasca ovariectomi.

1.4. Asumsi Penelitian

Penelitian ini memiliki asumsi bahwa mencit yang diovariectomi dikondisikan sama dengan wanita yang mengalami menopause. Pada kondisi menopause dan pasca ovariectomi, terjadi penurunan hormon estrogen yang akan menyebabkan perubahan siklus estrus dan penurunan reseptor LDL. Penurunan reseptor LDL menyebabkan LDL tidak dapat memasuki sel target sehingga jumlah LDL dalam plasma darah akan mengalami peningkatan. Kondisi ini mengakibatkan gangguan pada *signaling* insulin. Selanjutnya, akan menyebabkan gangguan pada translokasi GLUT 4 sehingga terjadi resistensi insulin. Resistensi insulin ditunjukkan dengan tingginya kadar glukosa dan perubahan toleransi jaringan terhadap glukosa.

1.5. Hipotesis Penelitian

1.5.1. Hipotesis kerja

Hipotesis kerja yang digunakan dalam penelitian ini yaitu jika menopause atau ovariectomi pada mencit betina menyebabkan penurunan estrogen maka terjadi perubahan siklus estrus dan resistensi insulin sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dan perubahan toleransi jaringan terhadap glukosa seiring dengan bertambahnya waktu pasca ovariectomi.

1.5.2. Hipotesis Statistik

Hipotesis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

H0₁: Tidak ada perubahan kadar glukosa mencit pasca ovariectomi.

Ha₁: Ada perubahan kadar glukosa mencit pasca ovariectomi.

H0₂: Tidak ada perubahan profil toleransi jaringan terhadap glukosa pada mencit pasca ovariectomi.

Ha₂: Ada perubahan profil toleransi jaringan terhadap glukosa pada mencit pasca ovariectomi.

H0₃: Tidak ada perubahan persentase estrus pada mencit pasca ovariectomi.

Ha₃: Ada perubahan persentase estrus pada mencit pasca ovariectomi.

1.6. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh menopause pada wanita yang dilakukan dengan mencit sebagai model hewan coba supaya dapat mengurangi risiko diabetes melitus tipe 2 dan obesitas ketika mengalami menopause.