

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Menstruasi

Pada setiap wanita, siklus menstruasi adalah berbeda-beda yaitu sekitar 25 hingga 35 hari. Namun, terdapat beberapa wanita yang tidak memiliki siklus haid teratur dan hal ini bisa terjadi karena adanya masalah kesuburan. Siklus menstruasi bisa dihitung dari hari perdarahan bermula yang disebut sebagai hari pertama hingga satu hari sebelum perdarahan menstruasi pada bulan berikutnya yang disebut dengan hari terakhir (Biohealth Indonesia, 2007).

Pada awal masa pubertas, kadar hormone *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) akan meningkat, sehingga merangsang pembentukan hormon seksual. Pada remaja putri, peningkatan kadar hormon tersebut menyebabkan pematangan payudara, ovarium, rahim, dan vagina serta dimulainya siklus menstruasi. Di samping itu juga timbulnya ciri-ciri seksual sekunder, misalnya tumbuh rambut kemaluan dan rambut ketiak. Usia pubertas dipengaruhi oleh faktor kesehatan dan gizi, juga faktor sosial-ekonomi dan keturunan. Menstruasi merupakan pertanda masa reproduktif

pada kehidupan seorang perempuan, yang dimulai dari menarche (menstruasi pertama) sampai terjadinya menopause.

1. Regulasi Hormonal Pada Siklus Reproduksi Wanita

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) disekresi oleh hipotalamus dan berfungsi mengontrol siklus ovari dan uterus. GnRH menstimulasi pelepasan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) dari pituitari anterior. Pertumbuhan folikel diinisiasi oleh FSH manakala perkembangan lanjut folikel distimulasi oleh LH. Kedua-dua hormone FSH dan LH menstimulasi folikel ovari untuk mensekresi estrogen. Androgen dihasilkan dari sel theca pada folikel yang berkembang, distimulasi oleh LH. Di bawah pengaruh FSH, androgen digunakan oleh sel granulosa pada folikel dan dikonversikan menjadi estrogen. Dipertengahan siklus, terjadi ovulasi yang dipicu oleh LH dan seterusnya menyebabkan adanya pembentukan korpus luteum. LH menstimulasi korpus luteum untuk mensekresi estrogen, progesteron, relaksin dan inhibin (Tortora & Derrickson, 2009).

Estrogen yang disekresi oleh folikel ovari mempunyai beberapa peran penting yaitu memicu dan mempertahankan perkembangan struktur reproduktif wanita, karakteristik seks sekunder dan payudara. Karakteristik seks sekunder termasuklah distribusi tisu adiposa pada payudara, abdomen, mons pubis dan pinggul, kenyaringan suara, pelebaran pinggul dan pertumbuhan rambut di kepala dan tubuh.

Estrogen juga meningkatkan anabolisme protein. Selain itu juga, estrogen dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Ini dapat dilihat pada wanita yang berusia di bawah 50 tahun adalah kurang berisiko mendapat penyakit arteri koroner dibandingkan dengan laki-laki yang sama usia. Kadar estrogen yang moderat juga dapat menginhibisi pelepasan GnRH dari hipotalamus dan sekresi LH dan FSH dari pituitari anterior (Sherwood, 2007).

Progesteron disekresi terutama dari sel-sel di korpus luteum. Pada progesteron dan estrogen membantu persediaan dan pertahanan untuk endometrium dalam implantasi ovum yang telah disenyawakan. Persediaan kelenjar mammae untuk mensekresi air susu juga dibantu oleh kedua hormon ini. Kadar progesteron yang tinggi juga akan menginhibisi sekresi GnRH dan LH.

Pada Korpus luteum menghasilkan relaksin dalam jumlah yang sedikit saat setiap siklus bulanan. Relaksin akan menginhibisi kontraksi miometrium dan menghasilkan efek relaksasi pada uterus. Inhibin pula disekresi oleh sel granulosa dari folikel yang berkembang selepas ovulasi. Inhibin menginhibisi sekresi FSH dan LH (Tortora&Derrickson, 2009).

2. Siklus Menstruasi

Siklus merupakan proses yang dialami oleh wanita pada setiap bulan. Menstruasi merupakan proses dalam tubuh wanita yang dimana sel telur (ovum) berjalan dari indung telur menuju rahim, melalui aluran yang diberi nama tuba fallopi. Pada saat tersebut, jaringan endometrial dalam lapisan endometrium di dalam rahim menebal sebagai persiapan terjadinya pembuahan oleh sperma. Jika terjadi pembuahan, dinding ini akan semakin menebal dan menyediakan tempat janin tumbuh. Tapi, jika tidak terjadi pembuahan, jaringan endometrial ini akan luruh dan keluar melalui vagina dalam bentuk cairan menstruasi. Sedangkan siklus menstruasi sendiri dimulai dari hari pertama menstruasi hingga satu hari sebelum menstruasi berikutnya. Pada keadaan normal, siklus menstruasi adalah berbeda bagi setiap wanita yaitu dari 28 hingga 35 hari. Pada penjelasan dalam Bab ini, kita menggunakan siklus 28 hari. Terdapat empat fase pada siklus menstruasi yaitu fase menstrual, fase preovulatori, ovulasi dan fase pasca ovulatori (Tortora, & Derrickson, 2009).

Pada siklus menstruasi dikenal dengan menstruasi yang berlangsung dari hari pertama yang merupakan permulaan siklus hingga kira-kira hari ke-5. Di ovarium, di bawah pengaruh FSH, beberapa folikel primordial berkembang menjadi folikel primer dan seterusnya folikel sekunder. Di uterus pula, terjadi aliran cairan menstruasi dari rahim menuju ke leher rahim, untuk kemudian keluar melalui vagina yang mengandung kira-kira

50-150 mL darah, cairan jaringan, mukus dan sel epitel yang luruh dari endometrium. Luruhnya dinding endometrium ini karena terjadi penurunan kadar hormon estrogen dan progesteron di mana akan menstimulasi pelepasan prostaglandin yang menyebabkan konstriksi arteriol spiral. Akibatnya, sel-sel di endometrium akan kekurangan suplai oksigen dan akhirnya sel-sel tersebut mati dan luruh (Tortora & Derrickson, 2009).

Pada hari ke-6 hingga ke-13, terjadi siklus preovulatori yaitu antara akhirnya menstruasi dan permulaan siklus ovulasi. Di ovarium, beberapa folikel sekunder akan mensekresi estrogen dan inhibin. Biasanya, hanya satu folikel sekunder yang akan berkembang menjadi folikel dominan dan yang lainnya mengalami atresia. Folikel-folikel sekunder yang mengalami atresia terjadi karena penurunan kadar FSH yang disebabkan oleh estrogen dan inhibin yang disekresi oleh folikel dominan. Seterusnya, folikel dominan akan berkembang menjadi folikel Graaf (*graafian follicle*) yang akan terus berkembang sehingga diameternya mencapai lebih kurang 20 mm dan tersedia untuk ovulasi. Semasa proses maturasi folikel ini, estrogen terus menerus dihasilkan. Untuk siklus di ovarium, fase menstruasi dan fase preovulatori dikenal dengan fase folikular karena terjadi pertumbuhan dan perkembangan folikel di ovarium. Di uterus pula, estrogen yang meningkat hasil perkembangan folikel di ovarium tadi akan menstimulasi perbaikan dan penebalan endometrium. Untuk siklus

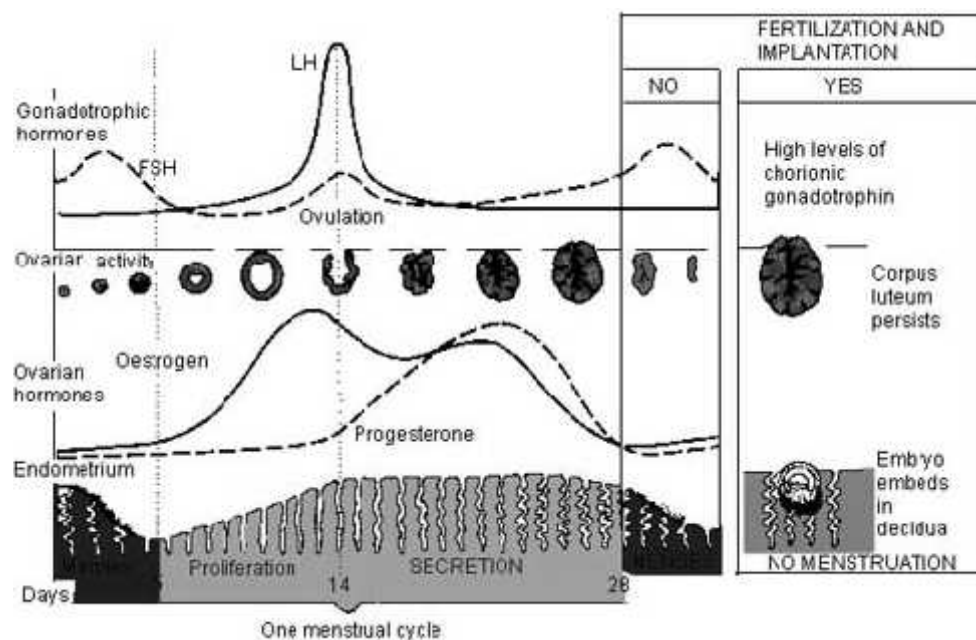
di uterus, fase preovulatori juga dikenal sebagai fase proliferasi karena endometrium mengalami proses proliferasi (Tortora & Derrickson, 2009).

Pada siklus ovulasi terjadi pada hari ke-14. Kadar estrogen yang tinggi menstimulasi lebih banyak pelepasan GnRH dari hipotalamus dan juga menstimulasi gonadotropin di pituitari anterior untuk mensekresi LH. Pelepasan FSH dan LH tambahan oleh pituitari anterior turut dirangsang oleh FSH .

Dan LH akan menyebabkan pecahnya folikel Graaf dan pelepasan oosit sekunder sekitar 9 jam selepas kadar LH mencapai puncaknya (Tortora & Derrickson, 2009).

Siklus terakhir yaitu fase pasca ovulatori adalah antara masa ovulasi dengan onset bagi siklus menstruasi yang seterusnya. Ini berlangsung dari hari ke-15 hingga ke-28. Di ovarium, di bawah pengaruh LH, folikel yang telah kosong kini menjadi korpus luteum. LH menstimulasi korpus luteum untuk mensekresi progesteron, estrogen, relaksin dan inhibin. Untuk siklus di ovarium, fase ini juga dikenal dengan fase luteal. Sekiranya oosit sekunder yang telah dilepaskan tadi tidak disenyawakan, korpus luteum akan mengalami degenerasi dan seterusnya menjadi korpus albicans. Saat ini, terjadilah penurunan kadar progesteron, estrogen dan inhibin dan menyebabkan peningkatan pelepasan GnRH, FSH dan LH. Maka bermulalah semula perkembangan folikel dan siklus ovarium yang baru.

Namun, sekiranya oosit sekunder mengalami persenyawaan dan mulai membelah, korpus luteum tidak mengalami degenerasi dengan adanya hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang terhasil dari chorion dari embrio. hCG menstimulasi aktivitas sekretori korpus luteum. Di uterus pula, progesteron dan estrogen yang dilepaskan oleh korpus luteum akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan kelenjar endometrium, vaskularisasi di permukaan endometrium dan penebalan dinding endometrium kira-kira 12 hingga 18 mm. siklus ini juga dikenal dengan siklus sekretorik di uterus karena kelenjar endometrium mulai mensekresi glikogen. Perubahan ini berlaku seminggu selepas ovulasi di mana kemungkinan perubahanakan terjadi. Apabilatidak ada perubahan, kadar progesteron dan estrogen yang menurun menyebabkan terjadinya menstruasi untuk siklus yang seterusnya (Tortora & Derrickson, 2009).



Gambar 1. Skema Perubahan Hormonal Pada Siklus Menstruasi

(Sherwood, 2007).

3. Gangguan Menstruasi

Siklus menstruasi dianggap normal jika terjadi dengan interval 22-35 hari (dari hari pertama menstruasi sampai pada permulaan periode menstruasi berikutnya). Jika lamanya perdarahan kurang dari 7 hari dan jika jumlah darah yang hilang kurang dari 80 ml. Perlu dicatat bahwa *discharge* menstruasi terdiri dari cairan jaringan (20-40 persen dari total *discharge*), darah (50-80 persen), dan fragmen-fragmen endometrium. Namun, bagi wanita *discharge* menstruasi tampak seperti darah dan inilah yang dilaporkan (Jones, 2002).

Gangguan menstruasi paling umum terjadi pada awal dan akhir masa reproduktif, yaitu di bawah usia 19 tahun dan di atas usia 39 tahun. Gangguan ini mungkin berkaitan dengan lamanya siklus menstruasi, atau jumlah dan lamanya menstruasi. Seorang wanita dapat mengalami kedua gangguan itu (Jones, 2002).

a. Gangguan Pada Lamanya Siklus Menstruasi:

1. Polimenore atau Epinore

Pada polimenore siklus menstruasi lebih pendek dari biasanya yaitu terjadi dengan interval kurang dari 21 hari (Jones, 2002). Perdarahan kurang lebih sama atau lebih banyak dari biasa. Polimenore dapat disebabkan oleh gangguan hormonal yang mengakibatkan gangguan ovulasi, atau menjadi pendeknya masa luteal. Sebab lain adalah kongesti ovarium karena peradangan, endometriosis, dan sebagainya (Simanjuntak, 2009).

2. Oligomenore

Siklus menstruasi lebih panjang dari normal yaitu lebih dari 35 hari (Jones, 2002). Perdarahan pada oligomenore biasanya berkurang. Pada kebanyakan kasus oligomenore kesehatan wanita tidak terganggu, dan fertilitas cukup baik. Siklus menstruasi biasanya ovulatoar dengan masa proliferasi lebih panjang dari biasanya (Simanjuntak, 2009).

3. Amenore

Amenore adalah keadaan tidak adanya menstruasi sedikitnya tiga bulan berturut-turut. Amenore primer terjadi apabila seorang wanita berumur 18 tahun ke atas tidak pernah mendapatkan menstruasi, sedangkan pada amenore sekunder penderita pernah mendapatkan menstruasi tetapi kemudian tidak dapat lagi (Simanjuntak, 2009). Amenore primer (dialami oleh 5 persen wanita amenore) mungkin disebabkan oleh defek genetik seperti disgenensis gonad, yang biasanya ciri-ciri seksual sekunder tidak berkembang. Kondisi ini dapat disebabkan oleh kelainan duktus Muller, seperti tidak ada uterus, agenesis vagina, septum vagina transversal, atau himen imperforata. Pada tiga penyebab terakhir, menstruasi dapat terjadi tetapi *discharge* menstruasi tidak dapat keluar dari traktus genitalis. Keadaan ini disebut kriptomenore, bukan amenore. Penyebab yang paling umum pada amenore sekunder adalah kehamilan (Jones, 2002).

b Gangguan Jumlah Darah Menstruasi dan Lamanya Perdarahan

1. Hipomenore

Perdarahan haid yang lebih pendek dan atau kurang dari biasa dengan discharge menstruasi sedikit atau ringan (Jones, 2002). Hipomenore disebabkan oleh karena kesuburan endometrium kurang akibat dari kurang gizi, penyakit menahun maupun gangguan hormonal. Adanya hipomenore tidak mengganggu fertilitas (Simanjuntak, 2009).

2. Hipermenore atau Menoragia

Perdarahan haid yang lebih banyak dari normal, atau lebih lama dari normal (lebih dari 8 hari). Sebab kelainan ini terletak pada kondisi dalam uterus, misalnya adanya mioma uteri dengan permukaan endometrium lebih luas dari biasa dan dengan kontraktilitas yang terganggu, polip endometrium, gangguan pelepasan endometrium pada waktu haid, dan sebagainya. Pada gangguan pelepasan endometrium biasanya terdapat juga gangguan dalam pertumbuhan endometrium yang diikuti dengan pelepasannya pada waktu haid (Simanjuntak, 2009). Menoragia mungkin terjadi disertai dengan suatu kondisi organik uterus, atau mungkin terjadi tanpa ada kelainan yang nyata pada uterus. Hal ini disebut perdarahan uterus disfungsi, dengan kata lain disebabkan oleh perubahan endokrin atau pengaturan endometrium lokal pada menstruasi (Jones, 2002).

Ada pula gangguan menstruasi yang berhubungan dengan adanya gangguan pada siklus dan jumlah darah menstruasi yaitu metroragia. Pada keadaan ini, terdapat gangguan siklus menstruasi dan sering berlangsung lama, perdarahan terjadi dengan interval yang tidak teratur, dan jumlah darah menstruasi sangat bervariasi. Pola menstruasi seperti ini disebut metroragia.

Keadaan ini biasanya disebabkan oleh kondisi patologik di dalam uterus atau organ genitalia interna. Perlu bagi dokter untuk mengadakan investigasi lebih lanjut. Investigasi meliputi histeroskopi dan biopsi endometrium atau kuretase diagnostik (Jones, 2002).

3. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Siklus Menstruasi

Ada beberapa faktor yang bisa menyebabkan siklus menstruasi pada wanita usia reproduktif menjadi ireguler termasuk kehamilan, penyakit endokrin dan juga kondisi medik. Semua faktor ini berhubungan dengan pengaturan fungsi endokrin hipotalamik-pituitari. Paling sering adalah *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) yang menyebabkan perpanjangan interval antara dua siklus menstruasi terutama pada pasien dengan gejala peningkatan endrogen (American Academy of Pediatrics, 2006).

Selain itu terdapat faktor-faktor lain yang turut mempengaruhi siklus menstruasi adalah gangguan pada sentral *Gonadotropin-releasing Hormone* (GnRH), penurunan berat badan yang nyata, aktivitas yang

berlebihan, perubahan pada pemakanan dan waktu tidur, dan tingkat stres yang berlebihan. Gangguan pada siklus menstruasi juga dapat terjadi pada penyakit kronik seperti Diabetes Mellitus yang tidak terkontrol, kondisi genetik atau kongenital seperti *Turner Syndrome* dan disgenesis gonadal (American Academy of Pediatrics, 2006).

Berdasarkan penelitian yang lain pula menyatakan bahawa perubahan siklus menstruasi berhubungan dengan ketidakseimbangan fisik atau hormonal. Berat badan yang rendah bisa menyebabkan interval antara dua siklus menstruasi menjadi lebih lama. Berat badan yang berlebihan pula bisa menyebabkan perdarahan abnormal. Perubahan yang tiba-tiba pada aktivitas atau berat badan juga bisa menyebabkan perubahan pada siklus menstruasi yang sementara. Gangguan emosi atau stress dan keadaan fisik yang tidak sehat secara optimal juga merupakan penyebab tersering iregularitas siklus menstruasi walaupun perubahan siklus menstruasi yang dialami tidak hanya pada saat wanita mengalami stress. Obat-obatan dan pengobatan alternatif seperti obat herbal juga dapat menyebabkan perubahan pada interaksi dan transmisi hormon pada tubuh sehingga dapat mengganggu siklus menstruasi (McKinley Health Centre, 2008).

Dari penelitian yang mengatakan bahawa stress sangat berperan dalam regulasi hormonal di mana akan turut berpengaruh pada menstruasi. Penelitian ini turut memberi contoh efek dari stress terhadap sistem reproduksi wanita dikenal sebagai amenorhea yang diinduksi oleh stress

atau amenorhe hipotalamus fungsional. Selain itu, didapatkan prevalensi amenorhea sekunder pada wanita muda adalah sekitar 2% dan presentase ini meningkat pada stres yang kronik. Pada stres yang melampau, kemungkinan akan menginhibisi sistem reproduksi wanita secara komplit (Chrousos *et al*, 1998).

B. Metabolisme dan Regulasi Glukosa

Kadar glukosa di dalam sirkulasi di peroleh dari tiga sumber yaitu absorpsi di intestinal semasa mengkonsumsi makanan, glikogenolisis dan glukogenogenesis. Glikogenolisis dan glukogenogenesis dikontrol oleh hormon yang dihasilkan oleh sel α pankreas yaitu glukagon (Ganong, 2005).

Dalam tubuh manusia, terdapat hormon glukoregulator yang terdiri dari insulin, glukagon, amilin, epinefrin, kortisol dan *growth hormon*. Hormon regulator ini berguna untuk menstabilitaskan kadar glukosa di dalam sirkulasi (Aronoff *et al*, 2004).

1. Mekanisme Sekresi Glukagon

Sel α pankreas mensekresi glukagon yang merupakan hormon katabolik. Penemuan pertama oleh Roger Unger pada tahun 1950 menyatakan bahwa glukagon memiliki peran yang berlawanan dengan insulin. Glukagon berperan besar dalam mempertahankan kadar glukosa darah saat berpuasa

ataupun tidak mengonsumsi makanan dengan cara menstimulasi produksi glukosa dari hati melalui proses glikogenolisis dan glukogenogenesis.

2. Mekanisme Sekresi Insulin

Insulin disekresi oleh sel β pankreas dan ini merupakan proses yang kompleks dimana melibatkan integrasi dan interaksi dari stimulus internal dan eksternal. Insulin bekerja untuk mengawal kadar glukosa postprandial dengan tiga cara. Pertama, insulin memberi sinyal pada sel-sel di jaringan perifer yang sensitif terhadap insulin untuk meningkatkan pengambilan glukosa, biasanya pada otot skeletal. Kedua, insulin bekerja di hati untuk memicu proses glikogenesis dan ketiga sekresi glukagon oleh sel α pankreas akan terus diinhibisi seterusnya memberi sinyal pada hati untuk menghentikan proses glikogenolisis dan glukoneogenesis. Ketiga cara ini akan menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, insulin berperan dalam menstimulasi sintesis lemak, memicu penyimpanan trigliserida di dalam jaringan lemak serta memicu sintesis protein di dalam hati dan otot dan membantu proses proliferasi jaringan yang sedang berkembang (Aronof *et al*, 2004).

Sel β pankreas terhadap perubahan ambang glukosa merupakan stimulus primer untuk sekresi insulin. Glukosa memicu dua bentuk fase pelepasan insulin. Fase pertama bagi pelepasan insulin timbul beberapa menit selepas terpaparnya kepada elevasi kadar glukosa. Ini diikuti dengan penyambungan fase kedua yaitu peningkatan pelepasan insulin untuk

respon terhadap kadar glukosa darah (Rajan, 2002). Pelepasan insulin jangka panjang akan berlaku sekiranya konsentrasi glukosa darah tetap tinggi.

Pada glukosa merupakan stimulus terpenting bagi insulin. Namun, terdapat beberapa faktor lain yang bisa menstimuluskan sekresi insulin. Stimulus tambahan tersebut adalah asetilkolin, merupakan neurotransmitter dari parasimpatetik fiber nervus vagus yang menginervasi *pancreatic islets*. Selain itu, peningkatan konsentrasi asam amino terutama *arginine* dan *leucine* selepas mengkonsumsi makanan yang tinggi protein juga dapat menstimulasi pelepasan insulin. Faktor ketiga adalah *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), yaitu hormon yang dilepaskan oleh sel enteroendokrin pada usus halus hasil respon terhadap adanya glukosa pada traktus gastrointestinal (Tortora & Derrickson, 2009).

Dari penelitian menemukan adanya reseptor estrogen, ER α dan ER β pada sel β pankreas dimana ia akan meningkatkan pelepasan insulin (Magdalena *et al*, 2008), karenanya insulin akan dipengaruhi juga oleh perubahan hormon dalam fase menstruasi.

C. Hubungan Menstruasi dan Kadar Glukosa Darah

Perubahan kadar glukosa darah bisa dilihat terutama pada fase luteal dan fase sekretorik. Faktor yang menyebabkan peningkatan insulin pada siklus menstruasi adalah kerja anti-insulin dari progesteron. Pada siklus folikuler

kadar progesteron adalah rendah. Korpus luteum yang mensekresi progesteron hanya mencapai jumlah yang tinggi pada siklus luteal yaitu sebelum luruhnya dinding endometrium (Jovanovic, 2004). Peningkatan hormon steroid seks ini akan memberi sinyal timbal balik negatif pada pituitari anterior dan menyebabkan kadar FSH dan LH menurun, seterusnya estrogen dan progesteron turut menurun. Apabila terjadi penurunan kedua hormon ini, maka terjadilah perdarahan akibat dari *hormonal withdrawal* ((Trout & Scheiner, 2008). Dari sumber lain mengatakan bahwa sindrom premenstrual juga bisa menyebabkan penurunan sensitivitas insulin (Ramalho *et al*, 2008).

Dari hasil penelitian (Magdalena *et al*, 2008) menemukan adanya reseptor estrogen, ER α dan ER β pada pankreas dimana ia akan meningkatkan pelepasan insulin. Seperti yang telah disampaikan, insulin berperan untuk merubah glukosa menjadi glikogen. Dalam siklus menstruasi, pada fase menstrual dan fase preovulatori dijumpai kadar estrogen lebih tinggi dari kadar progesteron. Jadi, dalam fase ini juga bisa terjadi penurunan kadar glukosa atau hipoglikemi. Namun, pada fase pasca ovulatori pula, kadar progesteron adalah lebih tinggi dari estrogen. Progesteron dikatakan berfungsi untuk meningkatkan kadar glukosa darah dan meningkatkan glikogen hati. Jadi, dalam fase ini bisa terjadi hiperglikemi (Peat, 2009).

Pada progesteron dan estrogen memiliki sifat antagonis terhadap pengaruh pada kadar glukosa. Namun, kedua hormon ini berada pada kadar tertinggi

saat fase luteal dan fase sekretorik. Setiap individu dikatakan berbeda pengaruh hormonal terhadap tubuhnya (Glick, 2009). Jadi, apabila hormon progesteron yang lebih dominan, maka kadar glukosa darah bagi individu berkenaan kemungkinan akan tinggi akibat resistensi insulin dan sekiranya hormon estrogen yang lebih dominan, maka akan terjadi penurunan kadar glukosa darah.