

## Stimulasi ovarium dan hubungannya dengan usia terjadinya menopause

E. NINGSIH  
B. AFFANDI

*Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

**Tujuan:** Diketuainya hubungan antara stimulasi ovarium dengan usia terjadinya menopause.

**Tempat:** Poliklinik Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan Klinik Melati RSAB Harapan Kita, di Jakarta.

**Rancangan/rumusan data:** Analisis potong lintang dengan membandingkan usia terjadinya menopause pada perempuan yang pernah mendapat stimulasi ovarium dengan usia menopause pada perempuan yang tidak pernah mendapat stimulasi ovarium di populasi.

**Bahan dan cara kerja:** Dilakukan wawancara pada pasien yang telah menopause di poliklinik ginekologi RSUPN CM. Untuk kasus data diambil dari pasien yang telah mendapatkan stimulasi ovarium dan dilakukan wawancara.

**Hasil:** Didapatkan 267 subjek penelitian yang sesuai dengan kriteria penerimaan dan kriteria penolakan. Pada kelompok kasus didapatkan usia rata-rata subjek 51,45 tahun. Rata-rata usia menopause pada kelompok kasus adalah 48,04 tahun dengan 27 subjek (19,42 %) mengalami menopause. Pada kelompok kontrol didapatkan usia rata-rata subjek 54,58 tahun. Rata-rata usia menopause kelompok kontrol 49,12 tahun. Menopause dini pada kelompok kontrol sebanyak 13 subjek (10,16%). Dari uji statistik didapatkan bahwa stimulasi ovarium memiliki hubungan yang bermakna dengan timbulnya menopause ( $p = 0,034$ ), rasio prevalensi didapatkan  $RP = 2,13$  (95% IK 1,04-4,34).

**Kesimpulan:** Stimulasi ovarium merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan terjadinya menopause dini dengan rasio prevalensi sebesar 2,13 (IK 95% 1,04-4,34).

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-4: 242-9]

**Kata kunci:** usia menopause, menopause dini, stimulasi ovarium, fertilisasi in vitro.

**Objective:** To analyse the association between history of ovarian stimulation and age at menopause.

**Setting:** Gynecological clinic in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta and Melati clinic in Harapan Kita Hospital, Jakarta.

**Design/data identification:** Cross sectional analysis by comparing menopausal age in women who has history of ovarian stimulation (study group) and those who has not (control group). These women were asked to fill questionnaires and especially in study group, the questionnaires about ovarian stimulation were taken from medical record.

**Material and methods:** Interviews conducted to menopause patients at gynecological clinic at Dr. Cipto Mangunkusumo hospital. For data cases taken from patients which had already gotten ovarium stimulation and interviewed.

**Result:** There were 267 subjects that suitable for inclusion and exclusion criterias. The age of menopause in the study group was 48,04 years old and in the control group was 49,12 years old. About 27 subjects (19,42%) in the study group has menopause and in the control group only 13 subjects (10,16%). From statistical analysis, there was an association between ovarian stimulation and menopausal age ( $p$  value 0,034) with prevalens ratio  $PR = 2.13$  (CI95% 1.04-4.34)

**Conclusions:** There was an association between ovarian stimulation and menopausal age. Ovarian stimulation is a factor that has an association with early menopause.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-4: 242-9]

**Keywords:** age at menopause, early menopause, ovarian stimulation, in vitro fertilization.

### PENDAHULUAN

Menopause merupakan suatu proses alamiah yang akan dialami oleh setiap perempuan dan umumnya terjadi pada usia 50 tahun (rentang usia 40-60 tahun).<sup>1</sup> Sekitar 1% perempuan mencapai menopause sebelum usia 40 tahun yang disebut dengan menopause prekoks, sementara berhentinya haid antara usia 40 sampai 45 tahun disebut dengan menopause dini (*early menopause*) yang terjadi pada 10 % perempuan.<sup>1,2,3</sup>

Saat ini dengan angka harapan hidup yang semakin tinggi, hampir sepertiga kehidupan perempuan berada pada usia menopause. Penelitian menunjukkan bahwa usia menopause yang terjadi lebih awal akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, miokard infark, episode depresi, kejadian osteoporosis, serta meningkatkan angka mortalitas. Usia terjadinya menopause dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain usia menars, paritas, kontrasepsi, merokok, genetik, dan kerusakan pada ovarium akibat radioterapi, kemo-

terapi atau operasi.<sup>2,3</sup> Faktor lain yang diduga juga berperan dalam mempengaruhi usia terjadinya menopause adalah tindakan stimulasi ovarium.<sup>4</sup>

Semakin meningkatnya perempuan yang menunda pernikahan dan kehamilan oleh karena pekerjaan dan pendidikan menyebabkan semakin tingginya tindakan stimulasi ovarium dan program fertilisasi in vitro.<sup>5,6,7</sup> Stimulasi ovarium merupakan bagian dalam tatalaksana infertilitas. Pada stimulasi ovarium digunakan medikamentosa untuk memperbaiki ovulasi dan menstimulasi perkembangan folikel. Tindakan untuk stimulasi ovarium sendiri telah dilakukan sejak 50 tahun yang lalu, dengan angka yang semakin meningkat setiap tahunnya. Saat ini data di Amerika Serikat menunjukkan sekitar 15% perempuan yang berada pada usia reproduksi pernah mendapatkan terapi infertilitas dengan stimulasi ovarium.<sup>7</sup>

Pines dkk (2002) menyatakan bahwa perempuan yang mendapat stimulasi ovarium memiliki risiko 5 kali lebih besar untuk terjadinya menopause sebelum usia 50 tahun.<sup>4</sup> Hipotesis yang mendasari hal ini adalah bahwa pada saat janin terdapat sejumlah tertentu oosit yang dibentuk dan kemudian hanya sebagian saja yang dapat berkembang menjadi folikel matur selama usia reproduksi, sehingga suatu stimulasi ovarium yang menimbulkan terjadinya hiperstimulasi ovarium dapat menyebabkan terjadinya penurunan jumlah folikel di ovarium dan terjadi menopause yang lebih dini.<sup>4</sup>

Di lain pihak terdapat literatur yang menyatakan bahwa secara fisiologi stimulasi ovarium berpengaruh pada folikel antral yang *gonadotropin dependent* sehingga tidak mempengaruhi jumlah folikel yang berada pada *resting pool* dan hal ini tidak akan mempercepat penurunan jumlah folikel di ovarium.<sup>8</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan apakah terdapat hubungan antara stimulasi ovarium dengan usia terjadinya menopause. Dalam penelitian ini diambil subjek pada mereka yang pernah menjalani stimulasi ovarium pada klinik fertilitas dan menilai apakah stimulasi ovarium dapat mempengaruhi usia menopause.

## METODOLOGI

Rancangan penelitian ini bersifat analisis potong lintang dengan membandingkan usia menopause pada mereka yang pernah mendapatkan stimulasi ovarium dan yang tidak. Penelitian dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta dan Klinik Melati RSAB Harapan Kita, Jakarta. Penelitian

berlangsung dari bulan Oktober 2006 sampai Desember 2007. Populasi penelitian adalah perempuan yang telah mencapai menopause yang dibuktikan dengan berhentinya haid 12 bulan atau lebih secara berturut-turut. Kelompok kasus (kelompok dengan faktor risiko) adalah perempuan yang memenuhi kriteria di atas yang pernah mendapatkan stimulasi ovarium pada program fertilisasi in vitro di Klinik Melati RSAB Harapan Kita. Kelompok kontrol (kelompok tanpa faktor risiko) adalah perempuan yang memenuhi kriteria penerimaan yang tidak pernah mendapat stimulasi ovarium sebelumnya.

Kriteria penerimaan adalah perempuan berusia  $\geq 40$  tahun yang telah berhenti haid selama 12 bulan atau lebih secara berturut-turut, ras asia, tanpa hambatan bahasa, bisa bekerja sama, bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani formulir persetujuan penelitian. Sedangkan kriteria penolakan adalah adanya riwayat operasi ginekologi berupa histerektomi, ooforektomi atau ligasi tuba, riwayat kemoterapi dan radioterapi.

Dengan menggunakan rumus besar sampel untuk membandingkan dua kelompok tidak berpasangan dengan variabel bebas dan tergantung nominal dikotom didapatkan jumlah sampel minimal adalah 100 pasien untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

Pengumpulan data dilakukan dengan wawancara pada semua subjek baik kasus maupun kontrol sehingga semua kuesioner terisi. Untuk kelompok kasus data riwayat stimulasi ovarium diperoleh dari rekam medis di RSAB Harapan Kita. Data yang diperoleh kemudian diolah dengan komputer menggunakan program SPSS 15 (*Statistical product and service solutions 15*) untuk mengetahui nilai rerata usia menopause kelompok kasus dan kontrol. Batas kemaknaan ( $p$ ) yang dipakai adalah  $< 0,05$ .

Penelitian ini telah diajukan ke komite etik RSCM-FKUI untuk mendapat pengesahan lolos kaji etik sebelum dimulai (No. 222/PT/2.FK/ETIK/2006).

## HASIL

Didapatkan 267 subjek penelitian yang sesuai dengan kriteria penerimaan dan kriteria penolakan. Pada kelompok kasus didapatkan 139 subjek yang ditelusuri dari data rekam medis pasien yang pernah mendapatkan stimulasi ovarium pada program fertilisasi in vitro di RSAB Harapan Kita. Subjek pada kelompok kontrol sebanyak 128 subjek didapatkan dari pasien menopause yang berkunjung ke poliklinik ginekologi RSCM.

Pada kelompok kasus didapatkan usia rata-rata subjek 51,45 tahun dengan rata-rata usia menopause pada kelompok kasus adalah 48,04 tahun, dan 27 subjek (19,42%) mengalami menopause pada usia 40-45 tahun. Pada kelompok kontrol didapatkan usia rata-rata subjek 54,58 tahun dengan kelompok usia terbanyak pada kelompok di atas 50 tahun sebesar 80,47%. Rata-rata usia menopause kelompok kontrol 49,12 tahun. Menopause dini pada kelompok kontrol sebanyak 13 subjek (10,16%). Berdasarkan kriteria usia menopause, kelompok kasus maupun kelompok kontrol memiliki distribusi normal yang didapat dari uji normalitas menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan nilai  $p$  0,000. Dari uji statistik dengan menggunakan *independent samples t-test* didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dari rata-rata usia maupun usia menopause pada kelompok kasus dan kontrol. Karakteristik dari subjek dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

Dari hasil uji statistik didapatkan tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok kasus maupun kontrol dalam hal kelompok usia, pekerjaan, status pernikahan, usia menars, lama siklus haid, usia menopause keluarga, riwayat merokok dan indeks massa tubuh ( $p > 0,005$ ). Namun terdapat perbedaan dalam kriteria usia menopause, pendidikan, paritas, kontrasepsi, menyusui, dan infertilitas ( $p < 0,005$ ).

**Tabel 1.** Karakteristik rata-rata usia subjek

	Kasus	Kontrol	p
Usia (rata-rata)	51,45 (SB 2,040; 47-54)	54,58 (SB 4,266; 46-64)	0,000
Usia menopause (rata-rata)	48,04 (SB 2,257; 43-52)	49,12 (SB 2,537; 42-55)	0,000

Pada uji statistik didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dari rata-rata usia menopause pada kelompok kasus dan kontrol ( $p$  0,000), dan terdapat perbedaan bermakna terhadap usia rata-rata subjek pada kelompok kasus dan kelompok kontrol ( $p$  0,000).

Keluhan terhadap sindroma menopause terbanyak pada kelompok kasus adalah nyeri punggung sebesar 48,9% demikian pula halnya dengan kelompok kontrol sebesar 57%. Keluhan kedua terbanyak pada kelompok kasus adalah rasa kering pada vagina 44,6% sedangkan pada kelompok kontrol adalah rasa lelah dan vagina kering sebesar 54,7%. (Tabel 3). Pada uji statistik tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna terhadap masing-masing keluhan sindroma menopause pada kelompok kasus dan kontrol ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 2.** Karakteristik responden

Karakteristik	Kasus (%)	Kontrol (%)	p
Usia			
a. 40-50 tahun	108	115	0,080
b. > 50 tahun	31	13	
Pekerjaan			
a. Tidak bekerja	91	83	0,915
b. Bekerja	48	45	
Pendidikan			
a. $\leq$ 9 tahun	0	21	0,000
b. > 9 tahun	139	107	
Menikah			
a. Ya	139	127	0,479
b. Tidak	0	1	
Usia menopause			
a. $\leq$ 45 tahun	27	13	0,034
b. > 45 tahun	112	115	
Usia menars			
a. < 12 tahun	50	51	0,514
b. $\geq$ 12 tahun	89	77	
Lama siklus haid			
a. < 21 hari	15	3	0,006
b. > 21 hari	124	125	
Usia menopause ibu/saudara kandung			
a. $\leq$ 45 tahun	4	0	0,053
b. > 45 tahun	135	128	
Paritas			
a. 0	118	3	0,000
b. 1 - 2	21	35	
c. > 2	0	90	
Menyusui			
a. Tidak	122	12	0,000
b. Ya, < 2 tahun	14	37	
c. Ya, $\geq$ 2 tahun	3	79	
Pemakaian kontrasepsi hormonal			
a. Tidak	128	84	0,000
b. Ya, $\leq$ 2 tahun	11	17	
c. Ya, > 2 tahun	0	27	
Merokok			
a. Tidak	97	100	0,122
b. Ya, (riwayat merokok/masih merokok)	42	28	
IMT			
a. Rendah: IMT < 19,8*	5	5	0,906
b. Normal: IMT < 19,8-26*	99	97	
c. Tinggi: IMT > 26 - 29	26	16	
d. Obese: IMT > 29	3	10	
Infertilitas			
a. Tidak	0	95	0,000
b. Ya, primer*	132	33	
c. Ya, skunder*	7	0	

a. Penghitungan dengan menggunakan uji fisher  
\* Dilakukan penggabungan sel

**Tabel 3.** Sebaran sindroma menopause

Keluhan sindroma menopause	Kasus (%)	Kontrol (%)	P
Gangguan somatik			
semburan panas	41,7	47,7	0,434
berdebar-debar	35,3	32,8	0,889
nyeri punggung/sendi	48,9	57	0,456
Gangguan Urogenital-seksual			
vagina kering	44,6	54,7	0,076
nyeri saat bersenggama	28,8	21,1	0,195
gangguan berkemih	37,4	44,5	0,227
penurunan libido	24,5	27,3	0,600
Gangguan Psikologis			
cepat lelah	43,2	54,7	0,206
mudah tersinggung	16,5	25,8	0,192
insomnia	24,5	20,3	0,516

Pada Tabel 4 dapat dilihat faktor risiko terjadinya menopause dini, dari seluruh faktor yang ada usia menopause ibu/saudara kandung yang secara statistik bermakna mempunyai hubungan bermakna dengan nilai p 0,048 dengan rasio prevalensi sebesar RP 5,921 (0,809 - 43,310). Dari uji statistik didapatkan bahwa stimulasi ovarium memiliki hubungan yang bermakna dengan menopause dini (p = 0,034) rasio prevalensi didapatkan RP = 2,13 (95% IK 1,04 - 4,34).

**Tabel 4.** Faktor yang mempengaruhi usia menopause

	Menopause ≤ 45 tahun	Menopause > 45 tahun	p dan RP (IK 95%)
Stimulasi ovarium			
a. Tidak	13 (33)	115 (51)	p = 0,034
b. Ya	27 (67)	112 (49)	RP = 2,13 (1,04-4,34)
Usia menars			
a. < 12 tahun	20 (50)	81 (36)	p = 0,085
b. ≥ 12 tahun	20 (50)	146 (64)	
Lama siklus haid			
a. < 21 hari	3 ( 8)	15 ( 7)	p = 0,836
b. > 21 hari	37 (92)	212 (93)	
Usia menopause ibu/saudara kandung			
a. ≤ 45 tahun	2 ( 5)	3 ( 1)	p = 0,048
b. > 45 tahun	38 (95)	224 (99)	RP 5,921 (0,809-43,310)
Paritas			
a. 0	21 (53)	90 (40)	p = 0,349
b. 1 - 2	10 (25)	56 (25)	
c. > 2	9 (22)	81 (35)	
Menyusui			
a. Tidak	25 (63)	109 (48)	p = 0,128
b. Ya, < 2 tahun	8 (20)	43 (19)	
c. Ya, ≥ 2 tahun	7 (17)	75 (33)	
Kontrasepsi hormonal			
a. Tidak	36 (90)	176 (77)	p = 0,152
b. Ya, ≤ 2 tahun	3 (7,5)	25 (11)	
c. Ya, > 2 tahun	1 (2,5)	26 (12)	
Merokok			
a. Tidak	27 (68)	170 (75)	p = 0,327
b. Ya, (riwayat/ masih merokok)	13 (32)	57 (25)	
IMT			
a. Rendah: IMT < 19,8*	5 (13)	5 ( 2)	p = 0,139
b. Normal: IMT < 19,8-26*	21 (53)	175 (77)	
c. Tinggi: IMT > 26 - 29**	10 (25)	35 (15)	
d. Obese: IMT > 29**	4 (10)	12 ( 6)	
Infertilitas			
a. Tidak	9 (22,5)	86 (38)	p = 0,156
b. Ya, primer*	30 (75 )	134 (59)	
c. Ya, skunder*	1 ( 2,5)	7 ( 3)	

\*, \*\* digabung pada uji statistik

Pada kelompok kasus didapatkan usia rata-rata stimulasi ovarium sebesar 33,28 tahun (SB 2,659; dengan rentang usia 27-40 tahun). Khusus pada kelompok kasus dilakukan pengujian statistik untuk menilai rasio prevalensi terhadap usia saat mendapatkan pemicuan pertama kali (dengan nilai batas 35 tahun), oosit yang dihasilkan (nilai batas 3) dan banyaknya pemicuan yang dilakukan (nilai batas 3). Didapatkan hasil rasio prevalensi terjadinya menopause dini pada kelompok usia stimulasi ovarium pertama kali  $\leq 35$  tahun sebesar 1,068 yang berarti merupakan faktor risiko untuk terjadinya menopause dini namun hasil ini secara statistik tidak bermakna karena interval kepercayaan 95% (IK 95%) melalui angka 1 yaitu 0,439 - 2,601. Pada kelompok dengan jumlah oosit yang didapat saat pemicuan IVF pertama kali  $\leq 3$  didapatkan rasio prevalensi sebesar 10,67 dengan IK 95% 3,844-29,378. Sedangkan untuk banyaknya jumlah pemicuan juga didapatkan hasil yang tidak bermakna (Tabel 5).

**Tabel 5.** Rasio prevalensi faktor risiko pada kelompok kasus

Usia menopause	$\leq 45$ tahun	$> 45$ tahun	RP (IK 95%)
Usia saat mendapat pemicuan pertama			
a. $\leq 35$ tahun	18	73	1,068
b. $> 35$ tahun	9	39	(0,439-2,601)
Oosit yang dihasilkan pemicuan pertama			
a. 0 - 3	13	9	10,627
b. $> 3$	14	103	(3,844-29,378)
Banyaknya pemicuan			
a. $\leq 3$	9	67	0,336
b. $> 3$	18	45	(0,139-0,814)

Usia menopause rata-rata pada kelompok usia yang dilakukan pemicuan pertama kali usia  $\leq 35$  tahun ( $n = 91$ ) adalah 47,81 tahun, sedangkan yang mendapat pemicuan pertama kali pada usia  $> 35$  tahun ( $n = 48$ ) adalah 48,31 tahun. Namun, pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini jumlah sampel yang didapatkan sebanyak 267 subjek yang terdiri dari 139 kelompok kasus dan 128 kelompok kontrol. Jumlah subjek keseluruhan memenuhi jumlah yang diharapkan yaitu 200 subjek ( $n_1 = n_2 = 100$ ), baik dari kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Dari tabel

karakteristik didapatkan bahwa pada kedua kelompok penelitian tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kriteria kelompok usia, pekerjaan, status pernikahan, usia menars, lama siklus haid, usia menopause keluarga, riwayat merokok, dan indeks massa tubuh ( $p > 0,005$ ). Hal ini menunjukkan bahwa dari kriteria tersebut pada kedua kelompok seimbang, sedangkan dalam hal pendidikan, usia menopause, paritas, kontrasepsi, menyusui dan infertilitas terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,005$ ). Hal ini dimungkinkan karena pada kelompok kasus tingkat pendidikan berkorelasi dengan pengetahuan subjek mengenai tatalaksana infertilitas sehingga mereka yang mendapatkan stimulasi ovarium pada program fertilisasi in vitro memang memiliki tingkat pendidikan yang tinggi.

Pada kelompok kasus didapatkan usia rata-rata subjek 51,45 tahun (SB 2,040; rentangan 47-54 tahun), terbanyak berada pada kelompok usia di atas 50 tahun sebesar 77,69%. Pada kelompok kontrol didapatkan usia rata-rata subjek 54,58 tahun (SB 4,266; rentangan 46-64 tahun) terbanyak pada kelompok usia di atas 50 tahun sebesar 80,47%. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna dari rata-rata usia kelompok kasus dan kontrol. Namun dari uji statistik terhadap kelompok usia tidak didapatkan perbedaan yang bermakna sehingga sebaran usia dapat dianggap seimbang.

Rata-rata usia menopause pada kelompok kasus adalah 48,04 tahun (SB 2,257; rentangan 43-52 tahun). Rata-rata usia menopause kelompok kontrol 49,12 tahun (SB 2,537; rentangan 42-55). Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Angkasa dkk (2006)<sup>9</sup> yang mendapatkan usia rata-rata menopause sebesar 48,97 tahun, namun pada penelitian ini tidak dibedakan apakah menopause terjadi secara alami atau tidak. Penelitian mengenai usia natural menopause berdasarkan literatur berkisar antara 40-60 tahun dengan median 50 tahun. Namun hasil ini berbeda dengan penelitian Pines dkk (2002) yang mendapatkan data usia rata-rata 46,4 tahun pada kelompok yang pernah mendapat stimulasi ovarium.<sup>4</sup> Perbedaan rata-rata ini dimungkinkan mengingat penelitian yang dilakukan oleh Pines dkk (2002) dilakukan di suatu klinik menopause di mana setiap subjek dengan keluhan gejala klimakterik datang ke klinik tersebut dan tidak mengambil data yang ada di populasi, sementara penelitian ini berdasarkan data riwayat pemicuan ovulasi dan ditelusuri apakah subjek telah menopause sehingga kemungkinan adanya subjek yang akan mengalami menopause dini belum tersaring saat kuesioner disebar.

Pada saat menopause terjadi defisit estrogen yang dapat menyebabkan terjadinya gejala klinis yang disebut sindroma menopause. Gejala ini tidak hanya mempengaruhi kondisi fisik namun juga psikologi dan sosial yang berakibat menurunnya kualitas hidup seseorang. Chedraui P dkk (2007)<sup>10</sup> membagi gejala menopause ini ke dalam tiga kategori yaitu gangguan somatik, psikologis, dan masalah urogenital-seksual. Gangguan somatik terdiri dari semburan panas, berdebar dan nyeri punggung atau sendi, gangguan urogenital seksual antara lain vagina kering, nyeri senggama, gangguan berkemih, dan penurunan libido sedangkan gangguan psikologis terdiri atas cepat lelah, mudah tersinggung dan insomnia. Pada perempuan yang mengalami menopause lebih cepat maka gejala sindroma menopause ini akan timbul lebih cepat sehingga dapat mempengaruhi kualitas hidupnya.

Pada penelitian ini semua subjek berada pada masa postmenopause sehingga keluhan tersebut telah dirasakan oleh seluruh subjek. Keluhan sindroma menopause terbanyak adalah nyeri punggung di mana kelompok kasus sebesar 48,9%, dan kelompok kontrol sebanyak 57 %. Hal ini berkaitan dengan kejadian osteoporosis di mana osteoporosis merupakan penyakit degeneratif yang dapat timbul akibat menopause. Suatu survei terhadap densitas mineral tulang pada perempuan berusia di atas 50 tahun yang dilakukan di Amerika menunjukkan angka 50-68%. Setiap tahunnya terdapat sekitar 1,5 juta kasus fraktur yang diakibatkan oleh osteoporosis.<sup>11</sup>

Berdasarkan uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok kasus dan kontrol terhadap seluruh gejala menopause yang ditanyakan yaitu semburan panas, berdebar, kekeringan pada vagina, nyeri saat bersenggama, penurunan libido, cepat lelah, mudah tersinggung, insomnia, gangguan berkemih, dan nyeri punggung. Hal ini menunjukkan bahwa stimulasi ovarium tidak mempengaruhi keluhan klimakterik pada subjek.

Dari karakteristik yang dinilai untuk menentukan hubungan antara faktor-faktor yang mempengaruhi usia menopause (dalam hal ini dikelompokkan terhadap usia menopause  $\leq 45$  tahun dan  $> 45$  tahun) didapatkan hubungan korelasi antara usia menopause keluarga (ibu/saudara kandung) dengan usia menopause subjek dengan nilai  $p$  0,048 dan rasio prevalensi sebesar 5,921 (IK 95% 0,809-43,310). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bruin dkk (2001) di mana didapatkan hasil wanita dengan riwayat keluarga menopause dini memiliki risiko untuk terjadi menopause dini dan kegagalan reproduksi yang lebih dini.<sup>12</sup> Van Asselt

KM dkk (4004) mendapatkan hasil adanya heritabilitas sebesar 44% terhadap usia menopause dari ibu dan anak perempuan. Namun sampai saat ini sulit dibuktikan gen apa yang berperan terhadap usia menopause ini, teori yang disampaikan oleh van Asselt dkk adalah adanya kemungkinan faktor genetik ini diturunkan secara hukum Mendel.<sup>13</sup>

Untuk kriteria karakteristik lainnya pada penelitian ini tidak didapatkan hasil yang secara statistik bermakna seperti usia menarke, siklus haid, paritas, menyusui, penggunaan kontrasepsi hormonal, merokok dan riwayat infertilitas (nilai  $p > 0,05$ ) hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Standford dkk (1987), Cramer dkk (2001) di mana didapatkan hasil paritas, kontrasepsi oral, siklus haid, merokok dan status pernikahan mempunyai korelasi yang bermakna terhadap usia terjadinya menopause.<sup>3,4,14</sup>

Faktor lain yang sejalan dengan terjadinya penurunan jumlah folikel adalah ooforektomi unilateral yang meningkatkan terjadinya menopause dini sebanyak empat kali. Selain ooforektomi, operasi lainnya seperti histerektomi dan ligasi tuba dapat merupakan faktor predisposisi untuk keadaan hipoestrogenik kemungkinan disebabkan karena adanya gangguan pada sirkulasi utero-ovarium. Pada penelitian riwayat operasi tersebut dimasukkan ke dalam kriteria penolakan sehingga tidak dinilai.<sup>3,4,14</sup>

Secara khusus dilakukan uji statistik tersendiri pada kelompok kasus yang pernah mendapatkan stimulasi ovarium. Pada kelompok kasus didapatkan usia rata-rata stimulasi ovarium sebesar 33,28 tahun (SB 2,659; dengan rentang usia 27-40 tahun). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Putra dkk (2003)<sup>15</sup> di mana didapatkan hasil rata-rata pasien yang menjadi induksi ovulasi di RSAB Harapan Kita sebesar 33,54 tahun (SB 4,00 rentang usia 21-40 tahun).

Pengujian statistik untuk menilai rasio prevalensi terhadap usia saat mendapatkan pemicuan pertama kali yang dikelompokkan atas  $\leq 35$  tahun dan  $> 35$  tahun, oosit yang dihasilkan (0-3 atau  $>3$ ) dan banyaknya pemicuan yang dilakukan ( $\leq 3$  atau  $> 3$ ). Didapatkan hasil rasio prevalensi terjadinya menopause dini pada kelompok usia stimulasi ovarium pertama kali  $\leq 35$  tahun sebesar 1,068 yang berarti merupakan faktor risiko untuk terjadinya menopause dini namun hasil ini secara statistik tidak bermakna karena interval kepercayaan 95% (IK 95%) melalui angka 1 yaitu 0,499-2,601.

Pada kelompok dengan jumlah oosit yang didapat saat pemicuan IVF pertama kali  $\leq 3$  didapatkan rasio prevalensi sebesar 10,627 dengan IK 95% 3,844-29,378. Hal ini dapat menjadi faktor predik-

tor terhadap usia menopause di mana apabila didapatkan oosit 0-3 saat dilakukan induksi pertama kali maka memiliki risiko untuk terjadinya menopause dini sebesar 10,627 kalinya. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh de Boer EJ dkk (2002) di mana didapatkan hasil perempuan yang memiliki jumlah oosit sedikit saat tindakan IVF pertama kali (0-3 oosit) memiliki risiko relatif sebesar 11,6 (IK 95%; 3,9-34,7).<sup>16</sup> Sedangkan untuk banyaknya jumlah pemicuan juga didapatkan hasil yang tidak bermakna.

Rasio prevalensi terhadap hubungan antara stimulasi ovarium dengan usia terjadinya menopause (menopause dini) didapatkan hasil sebesar 2,13 (IK 95% 1,04-4,34) yang berarti terdapat risiko untuk terjadi menopause dini sebesar 2,13 kali pada subjek yang pernah mendapatkan stimulasi ovarium. Hasil ini sesuai dengan penelitian Pines dkk (2002) yaitu perempuan yang mendapat terapi hormonal untuk infertilitas dikatakan mempunyai risiko 5 kali lebih besar untuk terjadi menopause dini dibandingkan dengan yang tidak pernah mendapatkan terapi sebelumnya.<sup>4</sup>

Usia menopause rata-rata pada kelompok usia yang dilakukan pemicuan pertama kali usia  $\leq$  35 tahun adalah 47,81 tahun, sedangkan yang mendapat pemicuan pertama kali pada usia  $>$  35 tahun adalah 48,31 tahun. Namun, pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Pines dkk (2002) di mana pada kelompok stimulasi ovarium sebelum usia 35 tahun rata-rata usia menopause adalah  $43,8 \pm 5$  tahun.<sup>4</sup>

Apakah hasil ini dapat menunjukkan bahwa stimulasi ovarium akan menyebabkan habisnya folikel di ovarium? Hal tersebut belum bisa terjawab mengingat kemungkinan masih adanya faktor-faktor internal pada kelompok kasus yang pada penelitian ini belum dinilai seperti kapasitas ovarium sebelum dilakukan stimulasi. Namun dari hasil ini dapat dinyatakan bahwa terdapat hubungan antara stimulasi ovarium dengan terjadinya menopause dini, walaupun dari penelitian ini tidak dapat dijelaskan hubungan sebab akibat secara pasti. Selain itu terdapat beberapa kelemahan pada penelitian ini antara lain penggunaan data sekunder sehingga jika terdapat rekam medis yang tidak lengkap maka tidak dapat dimasukkan sebagai subjek penelitian dan juga penelitian ini dilakukan secara wawancara sehingga masih mungkin terdapat bias *recall*. Hahn RA dkk (1997) menyatakan bahwa tingkat kepercayaan pelaporan usia menopause menurun sejalan dengan pertambahan usia dan lamanya menopause serta

dipengaruhi oleh tingkat pendidikan dan penyebab terjadinya menopause.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

1. Rata-rata usia terjadinya menopause pada perempuan yang mengalami stimulasi ovarium adalah  $48,04 \pm 2,26$  tahun.
2. Rata-rata usia terjadinya menopause pada perempuan yang tidak pernah mengalami stimulasi ovarium adalah  $49,12 \pm 2,54$  tahun.
3. Faktor yang berhubungan dengan usia terjadinya menopause pada penelitian ini adalah stimulasi ovarium. Didapatkan hubungan yang bermakna antara stimulasi ovarium dengan menopause dini dengan rasio prevalensi sebesar 2,13 (IK 95% 1,04-4,34).
4. Sedikitnya jumlah oosit yang dihasilkan pada saat pemicuan pertama kali (0-3) dapat menjadi faktor prediktor terjadinya menopause dini dengan rasio prevalensi sebesar 10,627 (IK 95% 3,844-29,378).

## SARAN

1. Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan desain penelitian yang lebih menunjukkan korelasi yang kuat agar dapat dilakukan analisa dengan hasil yang lebih akurat.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi usia menopause pada perempuan yang pernah mendapat stimulasi ovarium.

## RUJUKAN

1. Weissmiller DG. The perimenopause and menopause experience. An overview. Clin Fam Prac. 2002; 4 (1): 1-12
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and perimenopausal transition. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG eds. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 263-707
3. Nilsson P, Moller L, Kosner A, Hollnagel H. Social and biological predictor for early menopause: a model for premature aging. Jour Intern Med. 1997; 242: 299-305
4. Pines A, Shapira I, Mijatovic V, Margalioth EJ. The impact of hormonal therapy for infertility on the age at menopause. Maturitas. 2002; 41: 283-7
5. Affandi B. Age and fertility. Disampaikan pada seminar Meet the expert in ART. Jakarta, Januari 2005

6. Mittwally MFM. Conference report: A Canadian perspective-advance in ovulation induction: report from the American society for reproductive medicine annual meeting. Available at <http://www.medscape.com/obgyn> and woman health
7. Rebar RW, De Cherney AH. Assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med.* 2004; 350 (16): 1603-4
8. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endo Rev.* 2000; 21 (2): 200-14
9. Angkasa D, Baziad A, Hestiantoro A. Profil perempuan menopause di Indonesia dan pengetahuan mengenai terapi sulih hormone. Tesis. Dep Obsgin FKUI RSCM. 2006
10. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas.* 2007; 57: 271-8
11. Wilson MG. Menopause. *Clin Geriatr Med.* 2003; 19: 483-506
12. De Bruin JP, Bovenhuis H, Van Noord PAH. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum reprod.* 2001; 16 (9): 2014-8
13. Van Asselt KM, Kok HS, Pearson PL, Dubas JS, Peeters PHM, Te Velde ER. Heritability of menopausal age in mothers and daughters. *Fertil Steril.* 2004; 82: 1348-51
14. Stanford JL, Hartge P, Brinlon LA, Hoover RN, Brookmayer R. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chron Dis.* 1997; 40(11): 995-1002
15. Putra AD. Perbandingan efektifitas hMG dan FSH rekombinan dalam menstimulasi perkembangan folikel pada program fertilisasi in vitro di unit Melati RSAB Harapan Kita 1998-2002. Tesis. Dep Obsgin FKUI RSCM. 2003
16. De Boer EJ, Tonkelaar ID, te Velde ER, Burger CW, Klip H, van Leewen FE. A low number of retrieved oocytes at in vitro fertilization treatment is predictive of early menopause. *Fertil steril.* 2002; 77: 978-85
17. Hahn RA, Eaker E, Rolka H. Reliability of reported age at menopause. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 771-5