

Terapi Hormon pada Menopause

**Oleh:
Dr. Wiryawan Permadi, dr., Sp.OG(K)**



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN/
RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN
BANDUNG
2013**

*Disampaikan pada Seminar Nasional Menopause,
Bandung, 28-29 Juni 2013*

TERAPI HORMON PADA MENOPAUSE

Wiryawan Permadi

Bagian Obstetri dan Ginekologi

FK Unpad/RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung

Menopause adalah kejadian fisiologis yang normal yang terjadi pada perempuan yang terjadi pada usia rata rata 51 tahun. Terapi Sulih Hormon (TSH) atau saat ini disebut terapi hormon merupakan terapi hormon estrogen untuk mengurangi gejala menopause, pada wanita yang masih memiliki uterus maka terapi dikombinasi dengan pemberian estrogen untuk melindungi lapisan endometrium. Estrogen yang diberikan dapat secara oral, intravagina atau transdermal. Sedangkan progesteron cara pemberiannya dapat secara oral, transdermal maupun diberikan bersama alat intrauterine (Mirena, Bayer Schering). Pada terapi hormon, regimen estrogen diberikan setiap hari, dengan diselingi pemberian progesteron ataupun juga diberikan setiap hari. Tibolone adalah obat steroid sintetik dengan efek estrogenik, androgenik dan progesterogenik yang dapat juga digunakan pada terapi hormon.

Indikasi untuk terapi hormon

Terapi hormon diberikan untuk pasien dengan gejala pada saat menopause, dengan *Premature ovarian failure*, menopause akibat pembedahan atau pencegahan Osteoporosis. Indikasi utama dari terapi hormon atau tibolone adalah jika didapatkan gejala gangguan vasomotor. (muka kemerahan, keringat malam, baik dengan atau tanpa disertai bangun pada malam hari). Gejala vasomotorik cukup sering terjadi pada 80% wanita pada masa transisi menopause dan 20% diantaranya menunjukkan gejala yang berat. Durasi dari masa transisi ini bervariasi dengan rerata 4 tahun, namun banyak kasus yang berlanjut hingga 12 tahun pada 10% kasus.

Kontraindikasi terapi hormon

Terapi hormon tidak diberikan apabila pasien memiliki riwayat atau factor risiko kanker payudara, kanker endometrium, penyakit Thromboemboli (DVT, PE), kelainan hiperkoagulasi, *Liver disease* atau bila ada perdarahan pervaginam yang tidak jelas sebabnya.

Efektivitas terapi hormon

Terapi hormon saat ini merupakan pengobatan paling efektif menangani masalah vasomotorik. Penelitian secara sistematis menunjukkan pengurangan secara signifikan frekuensi dari gejala vasomotor hingga 87 % dibandingkan dengan plasebo. Uji acak yang besar dilakukan dan menunjukkan bahwa terapi hormon menurunkan kemungkinan insidensi fraktur, mengurangi gejala Vagina yang kering, dan memperbaiki juga fungsi seksual. Selain itu didapatkan juga perbaikan kualitas tidur, mengurangi nyeri otot, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Dari penelitian menunjukkan keunggulan dari pemberian terapi hormon pada wanita pasca menopause usia 50-59 tahun atau < 10 tahun setelah menopause setelah menopause, berdasarkan latar belakang risiko pada wanita di Amerika, dengan menggunakan data dari hasil Uji acak terbesar pada penelitian pemberian terapi hormon dibandingkan dengan pemberian plasebo hingga saat ini (penelitian Women's Initiative Study). Terapi hormon (baik estrogen maupun gabungan) menunjukkan manfaat yang sangat besar untuk pengobatan gejala vasomotor, vagina kering, dan pengurangan risiko fraktur serta pencegahan diabetes.

Kemanjuran relatif Tibolone dibandingkan dengan konvensional terapi hormon tidak begitu jelas terlihat. Dalam satu penelitian besar didapatkan bahwa Tibolone mengurangi gejala muka kemerahan sama baiknya dengan dosis rendah (1 mg) estradiol peroral pada wanita menopause berusia 45-65 tahun. Tibolone mengurangi jumlah pendarahan pada tiga bulan pertama pengobatan, mengurangi nyeri payudara dan juga dapat meningkatkan fungsi seksual.

Cara Pemberian Terapi Hormon

Pemberian Oral

Potensi relatif estrogen yang tersedia secara komersial ini sangat penting ketika meresepkan estrogen, dan dokter-dokter harus familiar dengan potensi-potensi sebagai berikut:

Potensi Estrogen Relatif			
<i>Estrogen</i>	<i>Kadar FSH</i>	<i>Protein Hati</i>	<i>Tulang</i>
Estrogen terkonjugasi	1.0 mg	0.625 mg	0.625 mg
Mg estradiol termikronisasi	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
Estropipat (piperazin estron sulfat)	1.0 mg	1.25 mg	1.25 mg
Etinil estradiol	5.0 µg	2-10 µg	5.0 µg
Estradiol valerat	-	-	1.0 mg
Mg estrogen teresterifikasi	-	-	0.625 mg
Estradiol transdermal	-	-	50 µg

Kelompok etinil estradiol 17 α -etinil (melalui penahanan metabolisme) meningkatkan pengaruh hepatic, karena pemberian melalui jalur manapun akan tetap mempengaruhi fungsi hati. Hal yang sama juga berlaku untuk estrogen equin terkonjugasi. Berlawanan dengan kasus estradiol, hati tampaknya lebih memilih mengekstrak etinil estradiol dan estrogen equinin terkonjugasi walau dengan pemberian melalui cara apapun. Jadi, jalur pemberian tampaknya mempengaruhi respon metabolik hanya dalam kasus estrogen spesifik, terutama estradiol.

Faktor utama dalam perbedaan potensi antara berbagai estrogen (estradiol, estron, estriol) adalah lamanya waktu pengikatan estrogen dengan reseptornya. Makin tingginya tingkat disosiasi dengan estrogen lemah (estriol) dapat diatasi dengan penggunaan berkelanjutan untuk memperpanjang waktu dan aktivitas pengikatan.

Estrogen teresterifikasi secara sintesis disiapkan dari prekursor tumbuhan dan sebagian besar tersusun atas sodium estron sulfat dengan 6-15% komponen sodium equilin sulfat. Valerat estradiol terhidrolisis dengan cepat menjadi estradiol, karena itu, farmakologi dan pengaruhnya sebanding pada dosis yang sama

Pemberian Patch Transdermal

Patch pertama kali digunakan untuk pemberian estrogen transdermal yang mengandung cadangan alkohol; estrogen dilepaskan melewati membran semipermeabel yang melekat pada kulit oleh suatu zat adhesif. Pada *patch-patch* generasi baru ini, hormone-hormon dilarutkan dan didistribusikan melewati matriks adhesif. Pada studi terhadap wanita yang sebelumnya berhenti menggunakan patch karena iritasi kulit (dermatitis kontak), reaksi kulit tidak terlalu umum dengan penggunaan *patch-patch* baru. Sebagai tambahan, *patch-patch* matriks lebih dapat ditolerir

pada lingkungan tropis. *Patch-patch* ini dirancang sesuai dengan jumlah estradiol yang dialirkan tiap hari: mulai dari 14 hingga 100 µg.

Konsentrasi estrogen dalam sistem portal hepatic setelah pemberian oral adalah 4-5 kali lebih tinggi dibanding dalam perifer. Karena terjadinya metabolisme *first-pass* di dalam hati, estradiol oral mengakibatkan rasio estron dengan estradiol yang beredar sekitar 3, dengan rasio pemberian transdermal adalah 1. Pengaruh *first-pass* mungkin penting untuk pengaruh lipoprotein. Sebagai contoh, studi-studi jangka pendek (6 minggu) dapat mencatat peningkatan katabolisme lipoprotein dengan densitas rendah (LDL-kolesterol) dan peningkatan produksi apoprotein A-I dengan estrogen oral, namun tidak ada pengaruh dengan estrogen transdermal. Studi selama 2 tahun di Los Angeles dengan dosis transdermal (100 µg) tidak mendeteksi adanya perubahan signifikan pada kadar HDL-kolesterol. Walau demikian, data di Inggris mengindikasikan bahwa pemberian 50 µg estradiol secara transdermal dua kali seminggu sama efektifnya dengan 0.625 mg estrogen terkonjugasi secara oral, saat digabungkan dengan progestin dalam rangkaian regimen, pada densitas tulang dan lemak selama 3 tahun. Dosis-dosis standar estrogen yang diberikan secara transdermal (50 µg) mencegah terjadinya fraktur sebagaimana halnya dosis oral standar. Mengenai estrogen oral, dosis transdermal yang lebih rendah dapat berpengaruh pada densitas tulang dan gejala-gejala menopause, namun sejumlah besar wanita memerlukan dosis yang lebih tinggi.

Pertanyaan kritis yang muncul adalah apakah pengaruh *first-pass* terhadap estrogen oral memiliki kepentingan klinis. Perbedaan pengaruh pemberian oral dan transdermal terhadap parameter metabolik telah dibandingkan berulang kali tiap tahun, namun studi epidemiologis terhadap titik akhir klinisnya tidak terlalu mencolok, terhambat oleh sejumlah kecil wanita yang menggunakan estrogen transdermal pada sebagian besar negara.

Keamanan penggunaan terapi hormon

Bagi sebagian besar wanita dengan gejala menopause, penggunaan terapi hormon selama ≤ 5 tahun aman dan efektif. RCT menunjukkan estimasi risiko yang terkait dengan penggunaan terapi hormon pada wanita menopause berusia 50-59 tahun atau setelah penggunaan 10 tahun, namun hal tsb terkait dengan peningkatan usia, dan status kesehatan pasien. Penelitian WomensHealth Initiative (WHI) menggunakan rejimen conjugated estrogen oral (Premarin) (dengan atau tanpa medroxyprogesterone acetate) dibandingkan dengan plasebo, tidak meberikan jelas. Risiko utama terapi hormon yang perlu dipertimbangkan adalah penyakit tromboemboli (tromboemboli vena dan emboli paru), stroke, penyakit jantung, kanker payudara, kanker endometrium, dan penyakit kandung empedu.

Terapi hormon dan penyakit tromboemboli

Terapi hormon (kombinasi estrogen dan progestogen, dan estrogensaja) meningkatkan risiko tromboemboli vena, paru emboli, dan stroke. Risiko meningkat dengan bertambahnya usia dan dengan faktor risiko lain, seperti obesitas, penyakit tromboemboli sebelumnya, merokok, dan imobilitas. Wanita dgn usia yg lebih muda (<60 tahun) pada wanita sehat memiliki risiko penyakit tromboemboli dan risiko akibat tromboemboli vena yg lebih rendah.

Jenis, dosis, dan cara pemberian estrogen dan progestogen dapat mempengaruhi risiko penyakit tromboemboli, misalnya penelitian terkini menemukan bahwa TERAPI HORMON oral meningkatkan risiko tromboembolivena dibandingkan transdermal. Dalam sebuah penelitian observasional prospektif, dosis rendah estradiol ($\leq 1,5$ mg oral, atau ≤ 50 mg transdermal) melakukantidak meningkatkan kejadian tromboemboli vena.

Terapi hormonal dan stroke

Secara umum terapi hormon meningkatkan risiko stroke. Risiko stroke jarang terjadi dengan usia dan pada wanita di bawah 60 tahun. Risiko stroke lebih rendah dengan terapi hormon transdermal dengan dosis 50 mg atau kurang. Pada usia yg lebih tua (> 65 tahun) Tibolone meningkatkan risiko stroke. Dalam praktek klinis harus menghindari pemberian terapi hormon atau Tibolone pada wanita dengan risiko tinggi stroke.

Terapi hormon dan penyakit kardiovaskular

Hubungan antara terapi hormonal dan penyakit kardiovaskular masih kontroversial. Pada wanita yang lebih muda (usia 50-59 tahun) risiko bagi penyakit kardiovaskular tidak meningkat secara signifikan. Terapi hormon umumnya dihindari pada wanita yang lebih tua (> 60), yang kemungkinan telah memiliki penyakit kardiovaskular sebelumnya. Pada penelitian lain TERAPI HORMON pada wanita menopause yang lebih muda mungkin memiliki efek yang menguntungkan pada kesehatan jantung.

Faktor-faktor Pembekuan. Metabolisme hepatis *first-pass* mempengaruhi sintesis protein pembekuan, penanda koagulasi dan fibrinolisis yang dapat mempengaruhi risiko trombosis dan peristiwa penyakit jantung koroner. Estrogen oral meningkatkan faktor VII serta fragmen protrombin 1 dan 2, sedangkan estrogen transdermal menurunkan faktor VII. Estrogen oral juga meningkatkan kadar matriks metaloproteinase, MMP-2 dan MMP-9, enzim-enzim yang berkaitan dengan kecenderungan pembekuan. Namun demikian, yang penting adalah apakah perbedaan pengaruh-pengaruh pemberian oral dan transdermal terhadap faktor-faktor pembekuan diterjemahkan ke dalam perbedaan-perbedaan klinis dan risiko kardiovaskuler.

Resistensi Activated Protein C (APC) dan Risiko VTE. Resistensi terhadap APC merupakan suatu penanda penting untuk trombosis vena pada individu dengan mutasi trombogenik turunan dan bahkan tanpa adanya mutasi ini. Estrogen oral meningkatkan resistensi APC, sedangkan estrogen transdermal tidak menimbulkan pengaruh signifikan terhadap penanda ini.³⁷ Berdasarkan perbedaan ini, dapat diperkirakan bahwa pelepasan estrogen secara transdermal akan menjadi kurang memungkinkan daripada pelepasan estrogen secara oral terkait *venous thromboembolism* (VTE).

Studi *case-control* seorang peneliti Perancis (studi-studi epidemiologik mengenai hubungan antara jalur pemberian transdermal dan peristiwa yang relatif jarang mungkin saja terjadi di Perancis karena popularitas metode transdermal) melaporkan tidak adanya peningkatan VTE pada pengguna estrogen transdermal, dibandingkan dengan peningkatan 4 kali lipat pada pengguna estrogen oral. Para pengguna estrogen yang membawa mutasi faktor V Leiden atau mutasi protrombin memiliki risiko VTE 25 kali lipat lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak menggunakan estrogen dan tidak mengalami mutasi. Wanita dengan mutasi protrombotik yang menggunakan estrogen transdermal memiliki risiko VTE yang sama dengan wanita yang mengalami mutasi protrombotik yang tidak menggunakan estrogen. Kelompok studi prospektif Perancis E3N juga melaporkan peningkatan risiko tromboembolisme vena melalui penggunaan terapi oral, rasio 1.7 (CI = 1.1-2.8) yang berbahaya, suatu rasio yang sama dengan penggunaan biasa yang ditingkatkan 2 kali lipat secara berulang didokumentasikan dalam literatur, dan tidak ada peningkatan estrogen transdermal. Trombosis vena akan dibahas lebih detil dalam bab ini.

Lemak dan Enzim Hepatik. Baik estrogen oral maupun transdermal menurunkan kolesterol total, kolesterol lipoprotein berdensitas rendah, dan lipoprotein(a). Dibanding estrogen transdermal, estrogen oral menghasilkan kenaikan lebih tinggi yang signifikan pada kolesterol lipoprotein berdensitas tinggi dan meningkatkan trigliserida, sedangkan estrogen transdermal menurunkan kadar trigliserida. Tentu saja, kadar trigliserida yang jelas meningkat sebagai respon terapi oral kembali normal saat terapi diganti menjadi pemberian secara transdermal.

Penanda Inflamasi. Wanita yang menggunakan estrogen oral mengalami peningkatan *C-reactive protein* (CRP), sedangkan pada wanita yang menggunakan estrogen transdermal tidak terjadi peningkatan CRP. Sebenarnya terapi hormon oral saat CRP meningkat, seperti yang telah dibahas dalam Bab 17, menurunkan kadar penanda-penanda inflamasi lain yang beredar (selektin E, molekul adhesi interseluler 1, molekul adhesi sel vaskuler 1, protein kemoatraktan monosit 1, dan faktor nekrosis tumor α) dengan pengaruh tidak konsisten terhadap interleukin-6. Estrogen transdermal tidak mempengaruhi kadar penanda-penanda inflamasi ini. Masih belum jelas apakah penurunan kadar CRP dengan statin dan peningkatan dengan estrogen oral adalah alat untuk hasil klinis atau mencerminkan pengaruh lainnya. Oleh karena itu peningkatan atau penurunan kadar CRP belum tentu meningkatkan atau menurunkan risiko penyakit klinis.

Sebuah studi longitudinal terhadap 346 wanita pascamenopause yang menggunakan terapi hormon oral melaporkan bahwa peningkatan CRP merupakan prediktor kuat peristiwa terkait jantung di masa depan, tetapi hanya berlaku pada mereka yang mengalami peningkatan kadar IL-6. Peningkatan CRP saja tidak berkaitan dengan peristiwa-peristiwa berlebihan. *Perbedaan kadar CRP antara pengguna terapi oral dengan pengguna terapi transdermal, terutama pada wanita pascamenopause yang lebih muda, memiliki sedikit signifikansi klinis.* Bahkan, dalam percobaan Penggantian Estrogen pada Progresi Aterosklerosis Koroner, peningkatan CRP yang disebabkan induksi estrogen tidak berpengaruh pada perkembangan penyakit, sebagaimana diukur dengan rangkaian angiogram. Sebuah studi dari *Women's Health Initiative* menegaskan hubungan antara kadar CRP dasar dan peningkatan risiko penyakit jantung koroner, *namun peningkatan CRP yang diinduksi oleh terapi hormon oral tidak meningkatkan risiko lebih lanjut!*

Risiko Infark Miokard. Kedua pemberian terapi hormon oral dan transdermal berhubungan dengan penurunan risiko infark miokard dalam studi observasi.

Sindrom Metabolik. Pada uji coba 3-bulan secara acak yang melibatkan 50 wanita obesitas dengan sindrom metabolik, terapi estradiol oral memperburuk penanda sindrom metabolik, meliputi resistensi insulin, menunjukkan memburuknya risiko kardiovaskuler, sedangkan estradiol transdermal memiliki pengaruh minim.

Pengaruh terhadap Perokok. Bukti terbatas menunjukkan bahwa wanita pascamenopause yang merokok mungkin memiliki respon kardiovaskuler lebih baik terhadap estrogen transdermal daripada estrogen oral, termasuk penurunan yang lebih besar dalam resistensi perifer total, tonus simpatik vaskuler, dan kadar norepinefrin, serta meningkatkan responsivitas vaskuler. Perokok yang menerima estradiol transdermal mengalami penurunan viskositas plasma dan kadar tromboksan B₂. Hasil-hasil ini meningkatkan kemungkinan, meskipun data terbatas, bahwa perokok dapat mewakili sekelompok wanita untuk siapa estrogen transdermal akan bermanfaat.

Metabolisme Karbohidrat. Ada sedikit perbedaan antara metode-metode *transdermal delivery* dan *oral delivery* pada metabolisme karbohidrat. Kedua metode memiliki dampak yang menguntungkan pada kandungan lemak abdomen sentral, kadar glukosa dan resistensi insulin, terkait dengan penurunan risiko berkembangnya *adult-onset* diabetes mellitus.

Terapi hormon dan kanker payudara

Terapi hormon kombinasi (estrogen plus progestogen) meningkatkan risiko kanker payudara atau mortalitas akibat kanker payudara. Penelitian WHI melaporkan risiko kanker payudara akibat terapi hormon kombinasi 8 per 10 000 wanita per tahun setelah 4-5 tahun penggunaan. Ini setara dengan sekitar 0,1% peningkatan kanker payudara. Namun penelitian WHI menemukan penggunaan (Premarin) (hanya estrogen saja) tidak meningkatkan risiko kanker payudara hingga tujuh tahun penggunaan pada wanita yang telah menjalani histerektomi. Penelitian lain menunjukkan risiko kanker payudara yang lebih besar dengan terapi hormon kombinasi dibandingkan dengan estrogen saja.

Terapi hormon dan kanker endometrium

Pada wanita yang masih memiliki uterus, estrogen meningkatkan hiperplasia endometrium dan kanker endometrium. Karena itu wanita dgn uterus disarankan menggunakan estrogen + progestogen. Terapi hormon kombinasi secara kontinyu tidak meningkatkan risiko kanker endometrium asalkan lama pemberian dan dosis progestogen yang digunakan adekuat, tetapi terapi hormon sekuensial dapat meningkatkan risiko. Tibolone tidak meningkatkan risiko hiperplasia endometrium

Estrogen ekuin terkonjugasi oral/sekuen medroksiprogesteron asetat menurunkan tingkat rata-rata *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sebesar 26% dan meningkatkan kadar rata-rata *sex hormone-binding globulin* (SHBG) sebesar 96% relatif terhadap *baseline*, sedangkan tidak ada perubahan yang terjadi dengan estradiol transdermal. Tingginya kadar IGF-1 dan rendahnya kadar SHBG berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara; akan tetapi, sulit untuk membuat kesimpulan klinis berdasarkan tanda-tanda sekunder tersebut. Sebuah studi *case-*

control terhadap 3,593 kasus di Jerman tidak menemukan adanya peningkatan risiko kanker payudara yang signifikan melalui terapi hormon secara oral atau transdermal. Sejauh ini, data epidemiologi yang membandingkan terapi oral dan transdermal tidak cukup untuk memberikan kesimpulan yang tegas mengenai risiko kanker payudara.

Terapi hormon dan penyakit kandung empedu

RCT menunjukkan bahwa terapi hormon meningkatkan risiko kolesistitis, risiko ini dapat dikurangi dengan menggunakan transdermal ketimbang terapi hormon oral.

Hal yang harus diperhatikan pada terapi hormon

- Riwayat kanker payudara, terapi hormon dapat meningkatkan risiko kekambuhan kanker payudara dan kanker payudara baru. Terapi hormon dapat meningkatkan risiko kanker payudara setelah penggunaan terapi hormon empat sampai lima tahun.
- Riwayat atau diketahui memiliki risiko tinggi dikenal vena atau arteri penyakit tromboemboli, termasuk stroke dan penyakit kardiovaskular. Tibolone meningkatkan risiko stroke pada wanita yang lebih tua. Pemberian transdermal dengan minimal estrogen lebih disarankan
- Hipertensi yang tidak terkontrol.
- Perdarahan abnormal vagina. Terapi hormon tidak boleh diberikan kepada wanita dengan perdarahan vagina abnormal.
- Fungsi hati abnormal. Hindari produk terapi hormon oral. Karena terapi hormon dimetabolisme di hati
- Migrain. Migrain diperburuk oleh terapi hormon, oleh karena itu migrain bukanlah kontraindikasi, namun pemberian dosis rendah dengan transdermal lebih dianjurkan.
- Riwayat kanker endometrium atau kanker ovarium.
- Memiliki risiko tinggi penyakit kandung empedu. Risikonya mungkin lebih rendah dengan terapi transdermal.

Skrining sebelum terapi hormon

- Pertimbangkan pemberian terapi hormon pada wanita perimenopause atau wanita postmenopause dengan faktor risiko rendah untuk penyakit kardiovaskular atau tromboemboli.
- Pertimbangkan sifat dan keparahan gejala menopause dan dampaknya terhadap fungsi dan kualitas hidup, usia wanita dan status kesehatan, serta keinginannya untuk pengobatan.
- Terapi hormon saat ini tidak ditunjukkan pada wanita pada setiap usia untuk mencegah atau mengobati penyakit kardiovaskular.
- Diskusikan mengenai faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular yang dapat dirubah untuk, seperti alkohol, merokok, diabetes dan hipertensi yang terkontrol.
- Evaluasi pemberian terapi hormon pada wanita yang berisiko tinggi fraktur jika ada kontraindikasi. hitung risiko patah tulang dengan menggunakan densitometri tulang.
- Evaluasi apakah kecemasan dan / atau depresi yang menyebabkan gejala somatik menopause, seperti palpitasi dan gangguan tidur. terapi hormon dapat mengurangi palpitasi dan memperbaiki tidur dan dapat memperbaiki suasana hati tapi bukan merupakan pengobatan untuk kecemasan atau depresi.
- Perlu dibahas risiko dan manfaat. Diskusikan manajemen lainnya mungkin
Pilihan
- Skrining payudara dan skrining serviks.

Monitoring penggunaan terapi hormon

- Pantau efektivitas dengan perbaikan gejala.
- Mastalgia dan perdarahan yang tidak teratur dapat ditangani dengan menurunkan dosis estrogen.
- Jika gejala vasomotor menetap selidiki penyebab lain.
- Evaluasi penggunaan terapi hormon setidaknya setiap tahun untuk mengevaluasi indikasi, menilai risiko individu dan
- Jadwal untuk tes skrining lainnya seperti mamografi dan pap smear tidak berubah (sama dengan wanita tanpa terapi hormon)

Memulai terapi hormon

- Preparat terapi hormon yang dapat dijumpai berbeda setiap Negara dan daerah. Lihat formularium masing- masing daerah.
- Gunakan terapi hormon dosis yang paling rendah yang paling efektif untuk durasi yang paling minimal untuk menghindari gejala efek samping, sebagaimana disarankan oleh protocol.
- Wanita perimenopausal memerkuatkan kontrasepsi. Pada mereka yang tidak memiliki kontraindikasi, Pil Oral Kombinasi akan menterapi gejala vasomotor dan mengurangi risiko fraktur.
- Tidak didapatkan consensus yang jelas mengenai apakah terapi oral atau transdermal yang dijadikan terapi lini pertama. Namun pemberian secara transdermal lebih disukai pada pasien dengan risiko tromboemboli kecuali jika absorpsi secara oral dapat dibatasi.
- Estrogen tunggal sebaiknya digunakan pada wanita yang telah menjalani histerektomi. Komponen progesteron pada terapi hormon dapat berupa progesteron atau progestogen, yang dapat mengikat pada reseptor progesteron. Studi observasi mengusulkan bahwa preparat terapi hormon yang mengandung progesteron mikronisasi atau dihidroprogesteron dihubungkan dengan menurunnya risiko kanker payudara, penyakit kardiovaskuler, dan kejadian tromboemboli, namun penelitian yang lebih mendalam belum dilakukan.
- Pada wanita perimenopause disarankan pemberian terapi hormon secara siklik atau (wanita usia <50th) dosis rendah kontrasepsi oral untuk meminimalisir kemungkinan perdarahan ireguler. Pada wanita pasca menopause dan ingin menghindari perdarahan, disarankan penggunaan terapi hormon kombinasi secara kontinyu atau Tibolone.
- Pastikan bahwa tenaga kesehatan melakukan diskusi dengan keinginan dan harapan pasien. Beberapa wanita akan lebih senang jika mendapatkan gejala samping yang lebih ringan akibat terapi hormon.

Sesuaikan dosis dan jenis terapi hormon dengan gejala dan kemungkinan efek samping. Mulai dengan dosis rendah estrogen dan pikirkan untuk kemudian meningkatkan dosis setelah 4-6 minggu jika ganggun vasomotorik masih berlanjut.

Melanjutkan atau menghentikan terapi hormon

Buat keputusan berdasarkan atas gejala dan risiko serta manfaat didapat, jangan membuat rentang waktu untuk pemberian terapi. Pada 50% kasus terjadi rekurensi dari gejala jika terapi dihentikan. Tinjau kemungkinan gangguan kualitas hidup jika gejala vasomotorik kembali terjadi. Efek samping terapi hormon dapat dihubungkan dengan lama penggunaan terapi. Sebagai contoh, risiko tromboemboli vena meningkat paling tinggi pada tahun pertama penggunaan terapi hormon, namun risiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya waktu. Kebanyakan panduan pemberian terapi hormon menyarankan pemberian terapi hingga 4-5 tahun. Tidak ada konsensus yang jelas mengenai bagaimana menghentikan terapi hormon, dan gejala dapat timbul kembali tanpa melihat apakah terapi hormon tersenut dihentikan secara mendadak ataupun secara perlahan.

Kesimpulan

Terapi hormon adalah pengobatan yang paling efektif untuk gejala yang berhubungan dengan perubahan hormonal saat menopause, mencegah osteoporosis, menurunkan angka kematian dan penyakit kardiovaskular.

Terdapat risiko yang terkait dengan terapi hormon, namun manfaat yang diperoleh umumnya akan lebih besar daripada risiko untuk wanita di bawah 60, atau dalam waktu 10 tahun menopause

Pemberian terapi hormon adalah harus disesuaikan dengan gejala, dan status kesehatan secara individu.

Kepustakaan

Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-1073.

Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-1218.

Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, for the Women's Health Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.

Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;4:CD001405.

Davis SR, Guay AT, Shifren JL, Mazer NA. Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004;1:82-86.

Gass M, Cochrane BB, Larson JC, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160-1171.

Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854.

Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al, for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.

Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293: 935-948.

Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287: 591-597.

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al, for the Women's Health Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.

LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al, for the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.

Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010;170:1678-1685.

Maclennan A, Broadbent J, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Sys Rev* 2004;4:CD002978.

Michael YL, Gold R, Manson JE, Keast EM, et al. Hormone therapy and physical function change among older women in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Menopause* 2010;17: 295-302.

National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003-1013.

Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-966.

Sturdee DW, Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-522.

Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;4:CD001500.

The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357-369.

Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:378.e1-378.e7.

Vesco KK, Marshall, LM, Nelson HD, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older U.S. women [e-pub]. *Menopause* 2011. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* 2010;7:561-585.

Perkumpulan Menopause Indonesia (PERMI) Cabang Jawa Barat



SERTIFIKAT

Diberikan Kepada :

Dr. Wiryawan Permadi, dr., SpOG(K)

Sebagai :

Pembicara

Pada Seminar Nasional Menopause : “Paradigma Terkini Pengelolaan Menopause menuju *The Golden Age*” yang diselenggarakan di Aston Tropicana Hotel Bandung, 28-29 Juni 2013

Ketua Perkumpulan Menopause
Indonesia (PERMI) Cabang Jawa Barat

Dr.dr. Tita H Madjid, SpOG(K)

Ketua Pelaksana,

dr. Anita Rachmawati, SpOG(K)

SKP IDI : No. 226/SK/SM/IDI.WIL./JAB/VI/2013 Peserta 10 SKP Pembicara : 8 SKP Moderator 2 SKP Panitia : 1 SKP
SKP IBI : No. 254/SKP-PD.IBI/JABAR/VI/2013 Peserta : 2 SKP Panitia : 2 SKP Narasumber : 2 SKP