

Peran fitoestrogen sebagai terapi alternatif pada menopause

¹Rusnaldi, ²Shalahuddin, ³Rajuddin

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

Email: rusnaldi@unsyiah.ac.id

Abstrak. Selama masa masa reproduksi seorang wanita (pubertas sampai pre-menopause) struktur dan fungsi organ reproduksi dipertahankan oleh hormon estrogen. Saat memasuki menopause kadar hormon estrogen turun yang menyebabkan munculnya gejala-gejala menopause. Untuk mengatasi gejala menopause, terapi sulih hormon (TSH) digunakan secara luas. Dengan TSH dimana hormon estrogen sudah terbukti bisa mengurangi gejala menopause, walaupun dapat meningkatkan resiko kanker payudara, endometrium dan ovarium. Dengan adanya resiko tersebut dari TSH, maka perlu mencari terapi alternatif dalam mengatasi gejala menopause. Salah satu terapi alternatif yang banyak dikembangkan adalah fitoestrogen. Fitoestrogen merupakan senyawa yang dihasilkan oleh tanaman yang mempunyai sifat mirip dengan estrogen pada wanita, meskipun secara struktur kimia berbeda. Sumber makanan dari beberapa fitoestrogen telah diteliti dan menunjukkan potensi keuntungan yang tersedia dalam tanaman untuk mengobati dan merawat suatu kondisi dan usia yang terkait dengan hormon. Kesimpulannya, beberapa fitoestrogen menunjukkan efek positif terhadap struktur dan fisiologi vagina baik pada hewan coba maupun uji klinis pada wanita menopause.

Kata kunci: Estrogen, Fitoestrogen, Menopause, Terapi sulih hormone.

Abstract. During a woman's reproductive period, the structure and function of the reproductive organs are maintained by the hormone estrogen. When entering menopause, estrogen levels drop, which causes menopause symptoms to appear. To treat menopausal symptoms, hormone replacement therapy (HRT) is widely used. HRT with the hormone estrogen has been shown to reduce menopausal symptoms, but increases the risk of breast, endometrial and ovarian cancers. Given the risk of HRT, it is necessary to look for alternative therapies to treat menopausal symptoms. One of the alternative therapies that have been developed is phytoestrogens. Phytoestrogens are compounds produced by plants that have properties similar to estrogen in women, although chemically they are different. Dietary sources of several phytoestrogens have been researched and demonstrated the benefits available in plants for treating and take care a condition and age related hormones. In conclusion, several phytoestrogens have shown positive effects on vaginal structure and physiology both in experimental animals and in clinical trials in postmenopausal women.

Keywords: Estrogen, Phytoestrogens, Menopause, hormone replacement therapy

Pendahuluan

Selama masa masa reproduksi seorang wanita (pubertas sampai pre-menopause) struktur dan fungsi organ reproduksi dipertahankan oleh hormon estrogen. Saat memasuki menopause kadar hormon estrogen turun yang menyebabkan munculnya gejala-gejala menopause. Untuk mengatasi gejala menopause, terapi sulih hormon (TSH) digunakan secara luas. TSH dengan hormon estrogen sudah terbukti bisa mengurangi gejala menopause, tetapi meningkatkan resiko kanker payudara, endotrium dan ovarium. Dengan adanya resiko dari TSH, maka perlu mencari terapi alternatif dalam mengatasi gejala menopause. Salah satu terapi alternatif yang banyak dikembangkan adalah fitoestrogen.^{1,2}

Fitoestrogen adalah senyawa estrogenic yang berasal dari tanaman, salah satu fitoestrogen yang banyak dipelajari adalah golongan flavonoid. Karena kemiripan strukturnya dengan estrogen maka senyawa flavonoid bisa menempel dan mengaktifasi reseptor estrogen pada sel target, beberapa fitoestrogen sudah diidentifikasi terikat pada kedua jenis reseptor estrogen ($ER\beta$ dan $ER\alpha$), dan dapat menginduksi efek seperti estrogen (estrogen-like actions). Beberapa fitoestrogen menunjukkan efek positif terhadap struktur dan fisiologi vagina baik pada hewan coba maupun uji klinis pada wanita menopause.³

Meskipun kontroversi, namun diakui sebagian besar dari fitoestrogen sebagai komplemen, untuk pemulihan kesehatan, non reproduksi. Komplemen ini diakui khasiatnya oleh dunia barat, khususnya dengan adanya pengalaman atau sikap, bahwa suatu bahan, yang telah terbukti berdasar pengalaman akan khasiatnya bagi kesehatan maka dapat dipergunakan, meskipun penelitian ilmiah belum dapat menentukan mekanisme akhir pada

tingkat sel tentang khasiat tersebut. Terapi sulih hormon merupakan pilihan untuk mengurangi keluhan pada wanita dengan keluhan sindroma menopause. Terapi sulih hormon juga dapat mencegah berbagai keluhan yang muncul akibat menopause, vagina kering, dan gangguan pada saluran kandung kemih. Penggunaan terapi sulih hormon juga dapat mencegah perkembangan penyakit akibat dari penurunan hormon estrogen seperti osteoporosis dan jantung koroner. Dengan demikian pemberian terapi sulih hormon, kualitas hidup dapat ditingkatkan sehingga memberikan kesempatan untuk hidup nyaman secara fisiologis maupun psikologis.⁴

Pola kebutuhan gizi yang harus terpenuhi pada saat pre menopause dan menopause meliputi karbohidrat sekitar 60%, protein 15% - 20% sekitar 40 – 70 gram, lemak <30% sekitar 50 gram, vitamin, mineral dan fitoestrogen 30-50 mg/hari. Salah satu terapi gizi saat menopause adalah mengkonsumsi makanan yang kaya akan fitoestrogen dimana dapat meningkatkan kembali produksi hormon estrogen dalam tubuh.⁵

Pada jurnal ini akan dibahas tentang efektivitas fitoestrogen sebagai alternatif dari estrogen dalam mengatasi menopause.

Diskusi

Definisi Menopause

Menopause berasal dari bahasa Yunani, yaitu kata *men* yang berarti bulan dan *peuseis* yang berarti ‘penghentian sementara’. Sebenarnya, secara linguistik kata yang lebih tepat adalah *menocease* yang berarti ‘masa berhentinya menstruasi’. Dalam pandangan medis, menopause didefinisikan sebagai masa penghentian haid untuk selamanya. Diagnosis menopause dibuat setelah berhenti menstruasi kurang lebih satu tahun, berhentinya menstruasi dapat didahului oleh siklus menstruasi yang panjang dengan pendarahan yang berkurang. Umur waktu terjadinya menopause bisa dipengaruhi oleh keturunan, kesehatan, dan pola hidup.⁶

Tahapan Menopause

Marettih (2012), mengatakan wanita pada usia 45 tahun akan mengalami penuaan indung telur sehingga tidak sanggup untuk memenuhi kebutuhan akan hormon estrogen dan progesterone yang berpengaruh pada siklus menstruasi. Estrogen dikenal sebagai hormon wanita yang utama bersama dengan progesteron, seperti vagina, uterus, dan organ wanita lainnya tergantung keberadaan estrogen pada tubuh sampai usia dewasa. Pengaturan estrogen membuat terjadinya perubahan setiap bulannya dan mempersiapkan uterus untuk terjadinya kehamilan.¹

Menurut Rebecca dan Brown menyebutkan bahwa hormon yang berperan dalam siklus menstruasi ialah hormon estrogen dan progesteron yang diproduksi oleh ovarium, serta hormon FSH (Follicle Stimulating Hormone) dan LH (Luteinizing Hormone) yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis di otak, berada dalam kadar yang tidak seimbang. Proses menstruasi terdapat dua faktor yang berperan, pertama adalah folikel yang matang mengakibatkan produksi estrogen menurun selama dua minggu pertama siklus. Karena tidak ada sel telur yang matang dalam folikel, maka sel telur tidak bisa dilepaskan. Jika ovulasi tidak terjadi, maka tidak ada progesterone yang diproduksi oleh korpus luteum pada paruh kedua siklus. Estrogen akan terus membentuk lapisan endometrium tanpa diimbangi efek dari progesterone yang berdampak pada tidak terjadi menstruasi. Faktor Kedua, ovarium yang tidak bisa mengeluarkan sel telur yang matang akan mengakibatkan kadar estrogen turun menjadi sangat rendah, sehingga lapisan endometrium tidak terstimulasi untuk menyiapkan sel telur yang dibuahi. Hal ini juga berdampak pada tidak terjadinya siklus menstruasi.⁸

Menurut Baziad (2003) Masa peralihan menopause dapat dibagi menjadi beberapa tahap yaitu :⁹

a. **Premature menopause atau menopause dini** Adalah menopause yang terjadi sebelum usia 40 tahun, baik secara alamiah ataupun induksi oleh karena tindakan medis. Wanita dengan premature menopause mempunyai gejala yang mirip dengan menopause alami, seperti Hot flashes, gangguan emosi, kekeringan pada vagina, penurunan gairah seksual

b. **Perimenopause** Perimenopause ditandai dengan terjadinya perubahan ke arah menopause, yang berkisar antara 2-8 tahun, ditambah dengan 1 tahun setelah menstruasi terakhir. Tidak diketahui secara pasti untuk mengukur berapa lama fase perimenopause berlangsung. Hal ini merupakan keadaan alamiah yang dialami seorang wanita dalam kehidupannya yang menandai akhir dari masa reproduksi. Penurunan fungsi indung telur selama masa perimenopause berkaitan dengan penurunan estrogen dan progesteron serta hormon androgen.

c. **Menopause** Menopause adalah perubahan alami yang dialami seorang wanita saat siklus menstruasi terhenti. Keadaan ini sering disebut “change of life”. Selama menopause, biasa terjadi antara usia 45-55 tahun, tubuh wanita secara perlahan berkurang menghasilkan hormon estrogen dan progesteron. Dikatakan menopause, jika dalam 12 bulan terakhir tidak mengalami menstruasi dan tidak disebabkan oleh hal patologis. Kadar estradiol 10-20 pg/ml yang berasal dari konversi androstenedion.

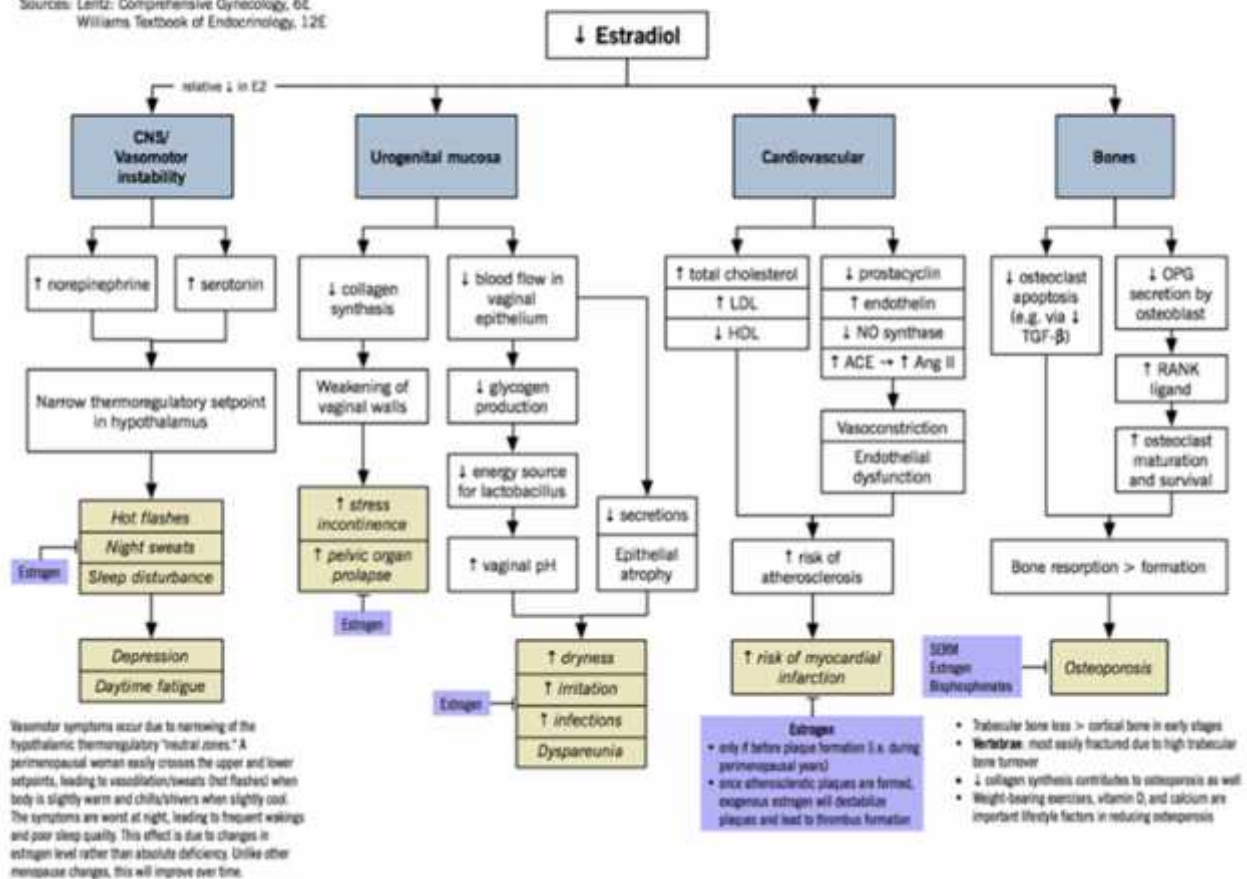
d. **Postmenopause** Masa setelah mencapai menopause sampai senium yang dimulai setelah 12 bulan amenore serta rentan terhadap osteoporosis dan penyakit jantung.

Patofisiologi Menopause

Menopause terjadi karena penurunan aktivitas ovarium yang diikuti dengan penurunan produksi hormon reproduksi, ini terjadi secara alamiah. Seorang wanita memiliki folikel atau indung telur dari sejak lahir, folikel-folikel matang ini bekerja untuk menghasilkan sel telur pada saat memasuki usia pubertas yang ditandai dengan proses menstruasi. Granulosa secara otomatis menghasilkan estrogen yang merupakan salah satu hormon reproduksi wanita. Estrogen tadi akan memaksa folikel untuk mengeluarkan sel telur, keluarnya sel telur dari korpus luteum ini akan meningkatkan produksi estrogen dan progesteron. Progesteron sendiri menyiapkan tempat pembuahan dengan menebalkan dinding endometrium. Jika setiap bulan sel telur tidak terjadi pembuahan, maka membuat dinding endometrium yang menebal tadi luruh. Luruhnya dinding endometrium dibuktikan dengan keluarnya darah melalui lubang vagina dan inilah yang disebut menstruasi. Ketika ovarium tidak lagi produktif, folikel yang dihasilkan berkurang maka rangsangan produksi hormon estrogen dan progesteron berangsur-angsur menurun. Kondisi ini yang semakin lama mencapai titik pada masa klimakterium dengan keadaan menopause.⁵ Pada wanita menopause, hilangnya fungsi ovarium secara bertahap akan menurunkan kemampuannya dalam menjawab rangsangan hormon hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid. Saat dilahirkan wanita mempunyai kurang lebih 750.000 folikel primordial. Dengan meningkatnya usia jumlah folikel tersebut akan semakin berkurang. Pada usia 40-44 tahun rata-rata jumlah folikel primordial menurun sampai 8300 buah, yang disebabkan oleh adanya proses ovulasi pada setiap siklus juga karena adanya apoptosis yaitu proses folikel primordial yang mati dan terhenti pertumbuhannya. Proses tersebut terjadi terus-menerus selama kehidupan seorang wanita, hingga pada usia sekitar 50 tahun fungsi ovarium menjadi sangat menurun.

Pathophysiology of menopause organ changes

Eric Wong

Sources: Lanza: Comprehensive Gynecology, 6E
Williams Textbook of Endocrinology, 12E

Gambar 1. Patofisiologi Menopause⁶ Apabila jumlah folikel mencapai jumlah yang kritis, maka akan terjadi gangguan sistem pengaturan hormon yang berakibat terjadinya insufisiensi korpus luteum, siklus haid anovulatorik dan pada akhirnya terjadi oligomenore.⁶

Macam-Macam Menopause

a. Menopause Dini

Usia rata-rata menopause alami atau berhentinya menstruasi adalah 50 tahun, meskipun begitu ada beberapa yang mengalami menopause dalam usia 20 tahun hingga 30 sampai 40 tahun. Pada menopause dini 75% wanita telah

mengalami keluhan vasomotorik dan 50% terjadi osteoporosis. Penghentian menstruasi paruh baya nonsurgical dapat terjadi di luar rentang usia yang diharapkan. Memasuki menopause sebelum usia 45 dianggap "awal", sedangkan memasuki menopause sebelum usia 40 disebut sebagai "prematur" dan disebut Primary Ovarian Insufficiency (POI). Prevalensi kedua jenis ini diperkirakan masing-masing sekitar 5% dan 1% hingga 2%. Kemajuan menopause dini biasanya mengikuti tahapan yang sama dengan menopause spontan. Diagnosis POI, bagaimanapun, membutuhkan dua kali amenore selama lebih dari 4 bulan, disertai dengan peningkatan gonadotropin yang bersirkulasi (konsentrasi FSH serum > 40 IU/L), androgen sirkulasi berkurang, dan tingkat rendah E2. Selain itu, penurunan fungsi ovarium pada POI tidak sebanding dengan menopause spontan, karena kadar hormon dapat sangat bervariasi dan beberapa wanita telah melaporkan kembalinya menstruasi secara spontan atau bahkan kehamilan. Ada juga pengalaman dengan gejala yang tidak konsisten dan bervariasi untuk wanita dengan POI, gejala tambahan seperti rambut rontok, mata kering, intoleransi dingin, nyeri sendi, dan hipotiroidisme.^{6,10}

POI dan menopause dini sering dikaitkan dengan faktor-faktor yang mendasari di luar kadar hormon gonad. Merokok, indeks massa tubuh tinggi, dan status sosial ekonomi rendah semuanya telah dikaitkan dengan POI dan menopause dini. POI telah dikaitkan dengan kelainan genetik, gangguan metabolisme atau autoimun, infeksi, dan kekurangan enzim, meskipun sering idiopatik. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa wanita dengan POI tidak melaporkan pengurangan gejala menopause dengan penuaan. Penyebab terjadinya menopause dini yaitu penggunaan obat-obatan diet yang bekera sentral dapat meningkatkan kadar hormon prolaktin. Kadar prolaktin yang tinggi dapat menekan sekresi FSH dan LH, sehingga folikel tidak dapat tumbuh dan dengan sendirinya akan terjadi menopause. Pengaruh pemberian kemoterapi dapat juga menyebabkan menopause dini, penyakit autoimun seperti miastenia, trombositopenia idiopatik, glomerulonefritis, arthritis rheumatoid. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan menopause dini/prematur yaitu hereditas, gangguan gizi yang cukup berat, penyakit menahun, dan penyakit/keadaanyang merusak kedua ovarium termasuk pengangkatan saat operasi.^{6,10}

b. Menopause Normal

Menopause yang alami umumnya terjadi pada usia 50 tahun, menopause normal terjadi karena folikel yang mengalami atresia meningkat, sampai tidak tersedia lagi folikel yang cukup, produksi estrogen berkurang tidak terjadi haid dan berakhir menopause.^{6,10}

Menopause spontan (sering disebut sebagai "menopause alami") didiagnosis secara retrospektif setelah satu tahun berlalu sejak periode menstruasi terakhir wanita. Mayoritas wanita mengalami menopause antara usia 45 dan 55 tahun. Sebelum berhentinya menstruasi, wanita memasuki masa transisi menopause (perimenopause); panjang siklus menjadi variabel karena kadar hormon mulai berfluktuasi dan secara bertahap turun. Dengan lebih sedikit folikel yang matang di ovarium yang menua, follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH) menjadi meningkat karena disinhibisi, meskipun 17 β -estradiol (E2) tingkat menjadi sangat bervariasi. Rata-rata, periode perimenopause berlangsung sekitar 4 tahun. Setelah periode menstruasi terakhir wanita, kedua E2 dan progesteron tetap bersirkulasi pada tingkat yang sangat rendah (masing-masing 2-35 pg/mL dan 0-0,8 ng/mL), meskipun kadar FSH yang tinggi stabil.^{6,10}

Wanita pascamenopause juga menghasilkan jumlah androgen yang rendah tetapi stabil seperti testosteron, dihidrotestosteron (DHT), dehydroandrosterone (DHA), dan dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS). Pada sebagian besar wanita pascamenopause, penurunan hormon ovarium dikaitkan dengan munculnya gejala fisiologis seperti hot flashes, keringat malam, masalah tidur, perubahan suasana hati, dan kekeringan pada vagina.^{6,10}

c. Menopause Terlambat

Menopause terlambat terjadi pada usia diatas 52 tahun, penyebab terjadinya menopause terlambat yaitu kelebihan berat badan. Estrogen dibuat didalam endometrium, tetapi sejumlah kecil estrogen dibuat di sel-sel lemak, sehingga wanita obesitas akan memiliki kadar estrogen yang lebih tinggi. Bila masih mendapat haid di atas usia 52 tahun, maka penelusuran lanjut diperlukan. Kemungkinan penyebab bisa berupa konstitusional, fibromioma uteri, dan tumor yang menghasilkan estrogen. Pada perempuan dengan karsinoma endometrium, sering dijumpai adanya menopause yang terlambat.^{6,10,11}

Perubahan Hipoestrogenik

Menurut Norwitz, Schorge (2006) Defisiensi estrogen menyebabkan sejumlah gejala, tandadan sekuele setelah menopause antara lain².

a. Instabilitas vasomotor

yang ditandai oleh sensasi hangat terus menerus pada tubuh bagian atas, umumnya berlangsung 1-5 menit. Semburan panas ke arah atas dan keringat dalam jumlah banyak dapat pula terjadi. semburan panas tiba-tiba (hot flushes) dialami oleh 70% wanita perimenopause. Keadaan Instabilitas vasomotor, dihasilkan dari kekurangan estrogen akut dan bukan hanya dari hipoestrogenisme saja. Oleh karena itu, semburan panas akan berkurang frekuensi dan intensitasnya sejalan dengan bertambahnya usia⁵. Osteoporosis yang disebabkan oleh defisiensi estrogen yang berkepanjangan meliputi penurunan kuantitas tulang tanpa perubahan pada komposisi kimianya. Pembentukan tulang oleh osteoklas normal pada wanita yang mengalami defisiensi estrogen, namun kecepatan resorpsi tulang oleh osteoklas meningkat.⁸ Estrogen tampaknya bekerja berlawanan dengan efek hormon paratiroid (PTH) pada mobilisasi tulang karena reseptor estrogen ditemukan pada sel-sel tulang yang dikultu^{5,8}.

b. Atrofi genitalia

Jaringan vagina bagian bawah, labia, uretra, dan trigonum semuanya bergantung pada estrogen. Dispareunia, vaginismus, disuria, urgensi, serta inkontenensia urin merupakan gejala yang umum⁵.

c. Gangguan mood

Menopause tidak memiliki pengaruh yang dapat diukur terhadap kesehatan mental. Kelelahan, rasa gugup, sakit kepala, insomnia, depresi, dan iritabilitas lebih sering terlihat selama perimenopause, namun hubungan sebab akibatnya dengan kekurangan estrogen tidak dapat dipastikan².

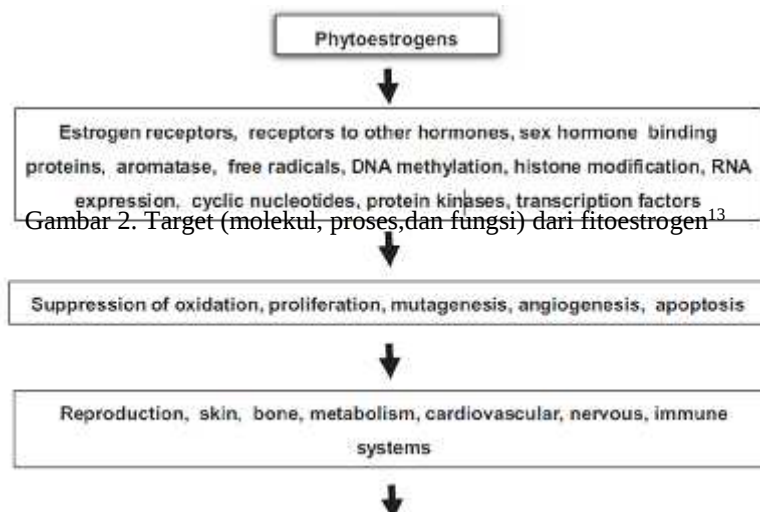
Tanda Dan Gejala

Pada masa menopause wanita akan mengalami perubahan-perubahan. Perubahan yang dirasakan oleh wanita tersebut adalah : Perubahan pola menstruasi (perdarahan), semburan panas (Hot Flush), keluar keringat dingin, Susah tidur (insomnia), Kerutan pada vagina, Gejala gangguan, motoric, Sembelit, gangguan sistem perkemihan, gangguan somatik. Perubahan pada mulut, gangguan psikis dan emosi, penurunan libido, depresi, fatigue (mudah lelah), penurunan daya ingat dan mudah tersinggung. Perubahan berat badan, perubahan kulit dan gangguan fisik lainnya seperti osteoporosis, penyakit jantung, kanker payudara, kanker serviks, kanker Rahim, obesitas, diabetes dan hipertensi⁹.

Fitoestrogen

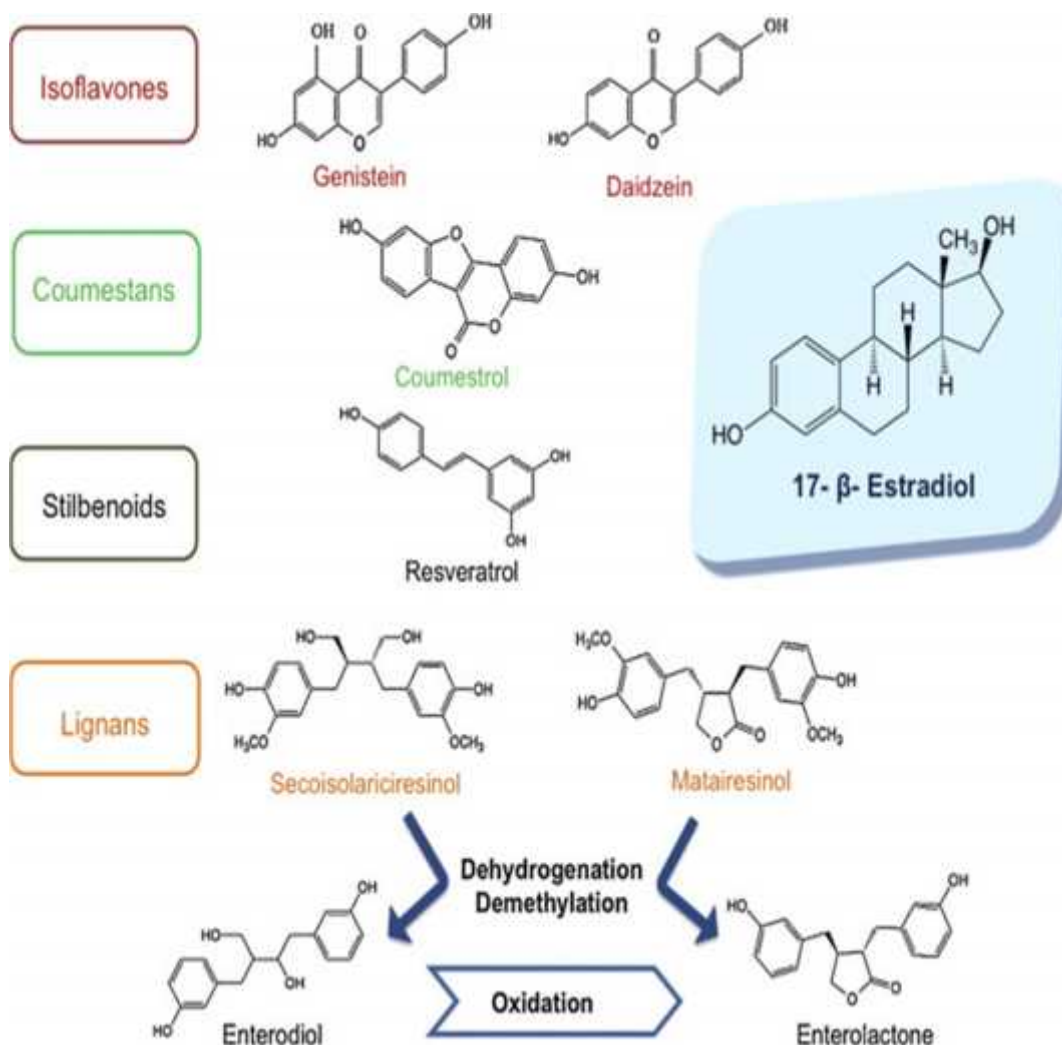
Fitoestrogen adalah definisi umum yang telah diterapkan pada zat atau metabolit tanaman apa pun yang menginduksi respons biologis pada vertebrata dan dapat meniru atau memodulasi tindakan tersebut. estrogen endogen biasanya dengan mengikat occupying estrogen (ER). Mereka adalah senyawa fenolik alami nonsteroid yang dapat dibagi menjadi dua kelompok: pertama, flavonoid yang dibagi lagi menjadi isoflavon, coumestans, dan flavonoid prenyl; dan kedua, nonflavonoid, yang terdiri dari lignan.¹³

Semuanya adalah polifenol yang memiliki kesamaan struktural dengan estradiol dan memiliki aktivitas estrogenik karena memiliki cincin yang mirip dengan estradiol dan memiliki dua gugus hidroksil pada posisi yang memberikan jarak yang tepat di antara keduanya untuk memfasilitasi pengikatan ke RE. Fitoestrogen isoflavon memiliki struktur yang sama, dengan genistein memiliki peran penting – Gugus OH pada posisi 7 dan 40. Biochanin A memiliki gugus metoksi pada posisi 40 dan prunetin memiliki gugus metoksi pada posisi 7, menghasilkan aktivitas estrogenik yang lebih sedikit karena gugus metoksi menghambat pengikatan ke RE. Pada kuersetin, cincin “B” melekat pada posisi 2 dan terdapat gugus –OH pada posisi 3.¹³



Sebagian besar fitoestrogen merupakan kontributor signifikan estrogen nonsteroid yang berasal dari makanan dan biasanya ditemukan sebagai glikosida. Ketika dikonsumsi oleh manusia, glikosida mungkin dihidrolisis sebagian oleh asam lambung dan secara ekstensif mengalami biotransformasi di usus oleh aksi glukosidase bakteri, yang melepaskan aglikon. Glikosida terhidrolisis dapat diserap dari lumen usus atau dimetabolisme lebih lanjut menjadi banyak metabolit spesifik, termasuk equol (produk akhir utama degradasi bakteri daidzein) dan 4-etilfenol (produk akhir utama dari genistein). Setelah konsumsi makanan yang mengandung isoflavon, genistein, daidzein, dan metabolitnya ditemukan dalam urin. Variasi individu yang luas terlihat pada ekskresi fitoestrogen isoflavonoid urin.¹³

Pada wanita, ekskresi equol dikaitkan dengan asupan serat makanan dan karbohidrat yang lebih tinggi. Karena afinitas pengikatan equol untuk RE dan potensi estrogenya lebih besar daripada prekursor daidzein, karena itu mungkin menguntungkan untuk meningkatkan konversi usus daidzein menjadi equol. Dengan demikian, susunan diet dapat mengubah metabolisme isoflavon di usus. Telah ditemukan bahwa di bawah karbohidrat tinggi lingkungan, fermentasi dirangsang dan ini meningkatkan laju konversi daidzein menjadi equol. Hal ini menunjukkan bahwa komposisi keseluruhan dari diet mungkin harus dipertimbangkan dalam studi klinis menyelidiki potensi kemanjuran isoflavon, dan tingkat metabolisme bakteri usus karena itu akan menentukan bioavailabilitas estrogen makanan dan mempengaruhi potensi efek fisiologis. Seiring dengan metabolisme hormon steroid, hati mungkin memainkan peran kunci dalam metabolisme isoflavon lebih lanjut dengan mengkonjugasikan aglikon dengan asam glukuronat. Efisiensi konjugasi isoflavon tinggi dan akibatnya proporsi isoflavon bebas yang beredar kecil.¹³



Gambar 3. Klasifikasi yang berbeda dari fitoestrogen. Isoflavon, lignan, coumestans dan stilbenes adalah kelas yang berbeda dari PE yang menunjukkan struktur kimia yang mirip dengan yang utama estrogen wanita, estradiol. Senyawa ini aktif secara metabolik, dengan pengecualian secoisolariciresinol dan matairesinol yang pertama kali diubah menjadi enterodiol dan enterolaktone oleh flora usus.¹³

Penanganan Menopause Dengan Fitoestrogen

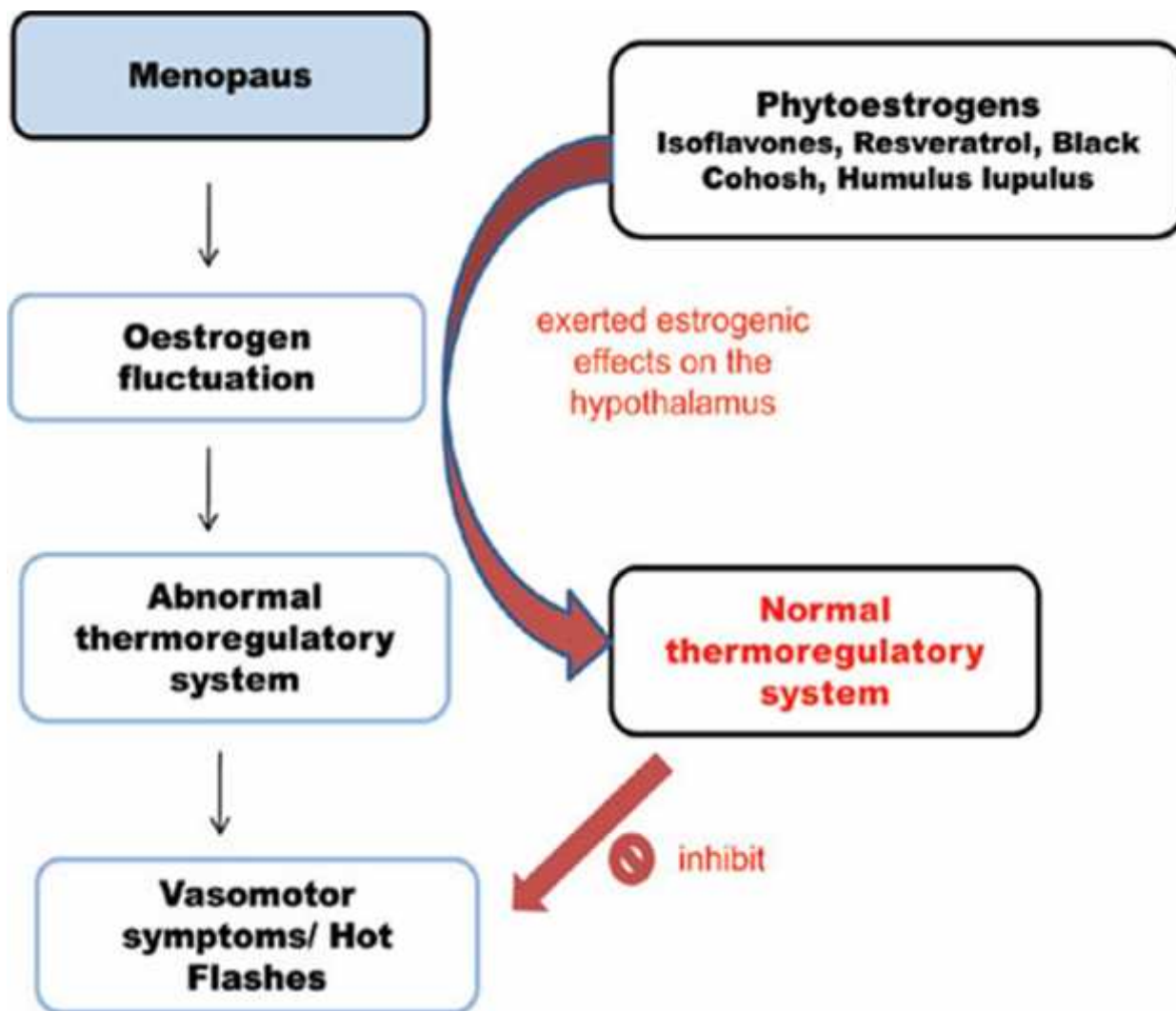
Gejala utama dari sindroma menopause adalah dari kejadian hot flushes, angka kejadian di Eropa sekitar 70- 80%, di Malaysia 57% dan 18% Cina, 14% di Singapore. Kenyataan yang bermakna pada penduduk tersebut memiliki perbedaan dalam jumlah konsumsi hasil olahan kedelai. Peran fitoestrogen pada wanita pasca menopause adalah terjadinya perubahan pada epitel vagina setelah mengkonsumsi isoflavon. Hal ini diduga pengaruh dari khasiat serupa estrogen dari kedelai. Adlercreutz meneliti isoflavon dalam urine dan kadar estrogen pada 3 kelompok wanita dari Jepang, Amerika dan Finlandia. Ternyata isoflavon urine wanita Jepang 100-1000 kali kadarnya dibandingkan dengan estrogen endogen pada wanita omnivor. Hal ini diduga karena diet fitoestrogen. Namun demikian karena kompleksnya masalah mekanisme kerja dari fitoestrogen ini sulit untuk menarik suatu kesimpulan yang pasti dari pengaruh fitoestrogen terhadap sindroma secara menyeluruh. Sediaan sintetik fitoestrogen yang berdasarkan zat zearalenon, resorsiklik lactone mempunyai khasiat yang hampir sama dengan estrogen konjugasi terhadap hot flushes, disparenea dan vaginosis. Pada penelitian tersamar ganda dengan kelompok kontrol didapat estrogen konjugasi dan zearalenon analog sama efektif dalam pengobatan sindroma menopause. Peningkatan dari maturasi sel vagina tampak juga pada analog fitoestrogen dan estrogen konjugasi.⁴

Terapi Sulih Hormon (TSH) adalah perawatan medis yang menghilangkan gejala-gejala pada wanita selama dan setelah menopause. Menopause adalah berhentinya masa haid pada wanita sehingga kemampuan untuk bereproduksi sudah tidak ada, hal ini ditandai dengan perubahan hormonal yang nyata pada tubuhnya. Hal ini juga menyebabkan menurunnya jumlah hormon estrogen, dimana hormon ini merupakan hormon yang berhubungan dengan sistem reproduksi, yang menyebabkan wanita merasakan gejala tak enak, termasuk panas pada wajah, vaginal kekeringan, sifat lekas marah, dan depresi. TSH secara parsial mengembalikan keseimbangan estrogen di tubuh wanita untuk mengurangi atau mengeliminasi gejala ini. TSH dapat meringankan penderitaan tidak hanya pada wanita dewasa yang mengalami menopause alami, tetapi juga di wanita muda yang mungkin mengalami menopause prematur untuk alasan medis, seperti kanker atau sebab kelainan ovarium yang berhenti menghasilkan estrogen.¹⁴

Pengaruh Terapi Kombinasi Estrogen dan Progesteron terhadap Kualitas Hidup Wanita Post Menopause. Menurut Amanda J Welton, dkk dalam jurnal yang berjudul "Health related quality of life after combined hormone replacement therapy" (2008) menyatakan bahwa wanita yang menggunakan terapi kombinasi conjugated equine oestrogen 0.625 mg plus medroxyprogesterone acetate 2.5/5.0 mg peroral satu kali setiap hari selama satu tahun menunjukkan penurunan gejala menopause yang berupa hot flush, keringat malam, nyeri pada sendi dan otot, insomnia, rasa kering pada vagina sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup wanita post menopause, tetapi terdapat keluhan nyeri tekan pada payudara dan discharge vagina. Kualitas hidup wanita post menopause semakin meningkat seiring dengan lamanya penggunaan terapi kombinasi hingga bertahun-tahun.⁵

Study yang dilakukan oleh Judith K. Ockene, PhD, MEd dalam jurnal yang berjudul "Symptom Experience After Discontinuing Use of Estrogen Plus Progestin" (2005) menyatakan bahwa wanita post menopause setelah menghentikan terapi kombinasi conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone selama 8-10 bulan mengalami gejala vasomotor, nyeri, dan kekakuan sendi. Menurut Cosetta Minelli, dkk dalam jurnal yang berjudul "Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis" (2004) menyatakan bahwa penggunaan terapi sulih hormon dengan estrogen dapat mengurangi gejala-gejala yang menyertai kehidupan wanita post menopause sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup, tetapi dapat meningkatkan resiko terkena kanker payudara dan kanker endometrium.⁷

Berdasarkan jurnal-jurnal yang tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa terapi kombinasi sulih hormon dapat menurunkan gejala-gejala pada wanita post menopause sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup. Terapi sulih hormon yang hanya menggunakan estrogen dapat menimbulkan dampak yang kurang baik yaitu kanker endometrium dan kanker payudara. Dampak yang kurang baik ini dapat diatasi dengan pemberian tambahan hormon progesteron untuk memberikan efek yang berlawanan terhadap kerja estrogen. Kerugian dari terapi sulih hormon berbeda antara wanita yang satu dengan yang lainnya karena setiap wanita mempunyai dosis yang tidak sama dan meskipun telah menggunakan terapi sulih hormon untuk mengatasi gejala klimakterium namun tetap harus waspada terhadap proses keganasan pada payudara dan rahim, risiko terjadi penyakit jantung koroner, thromboemboli vena, dan stroke.⁹



Gambar 4. Efek dan Mekanisme Kerja Fitoestrogen Terhadap Gejala Vasomotor Selama Transisi Menopause¹⁵

Fitoestrogen adalah senyawa estrogenik nabati, yang dianggap selective estrogen receptor modulator (SERMs) alami karena memiliki kemampuan untuk merangsang efek agonis dan antagonis. Fitoestrogen sangat beragam dari segi struktur, kekuatan estrogenik, dan ketersediaan sumber-sumber pada makanan seperti kedelai, sereal, dan biji-bijian. Fitoestrogen dapat meniru kerja estrogen tetapi disisi lain juga dapat memblokir kerja estrogen. Fitoestrogen mempunyai aktivitas biologi dan struktur molekul menyerupai 17- β estradiol sehingga dapat berikatan langsung dengan reseptor estrogen dan berkompetisi dengan estrogen endogen, oleh karenanya fitoestrogen dapat memberikan efek estrogenik dan anti estrogenik.^{15,16}

Pada tanaman dikenal ada beberapa kelompok fitoestrogen yaitu; isoflavon, lignan, kumestan, triterpen, glikosida, dan senyawa lain yang berefek estrogenik, seperti flavones, chalcones, diterpenoids, triterpenoids, coumarins dan acyclics (Achdiat, 2003, Anonim, 2007). Pada kelompok fitoestrogen tersebut isoflavon merupakan senyawa yang banyak dimanfaatkan, dikarenakan kandungan fitoestrogen yang cukup tinggi. Senyawa isoflavon merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak disintesa oleh tanaman. Pada tanaman golongan Leguminosae, khususnya pada tanaman kedelai mengandung senyawa isoflavon yang cukup tinggi. Bagian tanaman kedelai yang mengandung senyawa isoflavon yang lebih tinggi terdapat pada biji kedelai, khususnya pada bagian hipokotil (germ) yang akan tumbuh menjadi tanaman. Sebagian lagi terdapat pada kotiledon yang akan menjadi daun pertama dari tanaman.¹⁷

Kandungan isoflavon pada kedelai berkisar 2-4 mg/g kedelai. Senyawa isoflavon tersebut pada umumnya berupa senyawa kompleks atau konjugasi dengan senyawa ikatan glukosida. Selama proses pengolahan, baik melalui

proses fermentasi maupun proses non-fermentasi, senyawa isoflavon dapat mengalami transformasi, terutama melalui proses hidrolisa, sehingga dapat diperoleh senyawa isoflavon bebas yang disebut aglikon. Senyawa aglikon tersebut adalah genistein, glisitein dan daidzein.¹³

Estrogen mencegah penyakit jantung, aterosklerosis, dan penyakit pembuluh darah, dengan mekanisme berikut. Jadi diharapkan fitoestrogen mungkin bertindak serupa. Namun, tidak ada bukti langsung dalam hal ini.¹³ Dampak yang menguntungkan pada lipid serum dan lipoprotein yaitu meningkatkan kolesterol lipoprotein densitas tinggi, mengurangi oksidasi kolesterol LDL dan menurunkan lipoprotein(a) (Lp(a)). Efek antiaterosklerotik langsung pada arteri yaitu; menurunkan penyerapan kolesterol LDL di pembuluh darah dan mencegah deposisi kolesterol pada lesi vascular. Efek vaskular langsung antara lain; mengurangi tonus vascular, mempertahankan fungsi endotel, meningkatkan produksi oksida nitrat dari pembuluh darah, meningkatkan pelepasan prostasiklin, menghambat produksi endotelin-1, dan menghambat vasokonstriksi yang diinduksi endotelin-1. Efek pada hemostasis yaitu; menurunkan fibrinogen plasma, mengurangi inhibitor aktivator plasminogen. Peningkatan metabolisme glukosa perifer dapat menurunkan glukosa darah puasa dan menurunkan kadar insulin serum.¹³

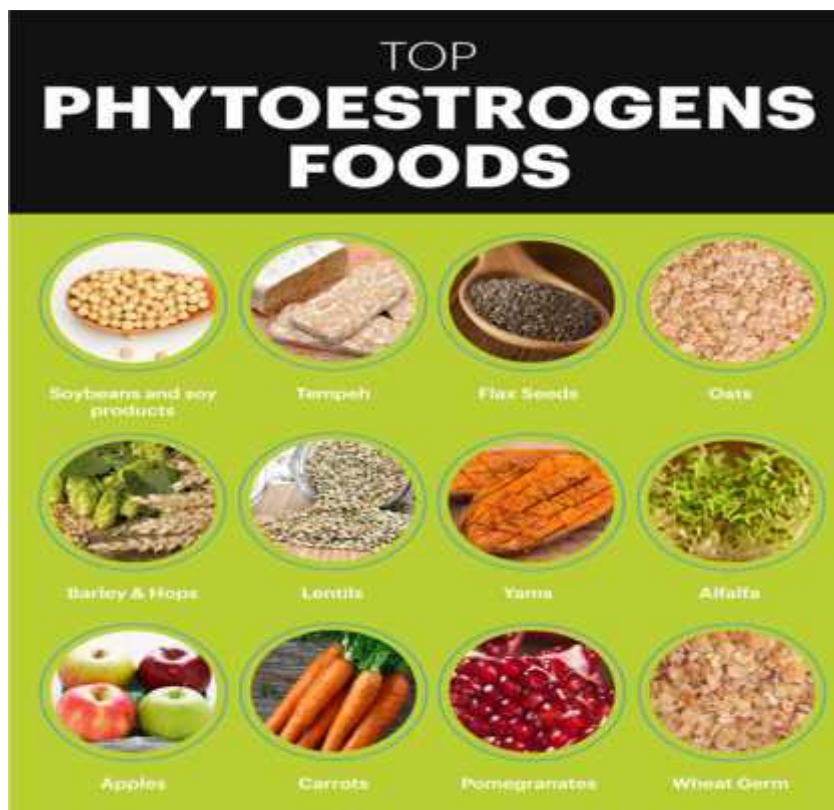
Sifat antioksidan adalah salah satu klaim paling penting untuk bahan makanan, suplemen makanan, kosmetik, dan produk alami antikanker. Tanaman kaya fitoestrogen telah membentuk aktivitas antioksidan. Genistein dan daidzein yang diisolasi dari biji kedelai menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada glikosidanya. Ekstrak semanggi merah, sumber yang kaya isoflavon, menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada kedelai. Aktivitas antioksidan fitoestrogen dapat memulihkan jaringan dari stres atau kerusakan oksidatif. Baik ER, α and β , telah terbukti terlibat dalam efek neuroprotektif estradiol dan diekspresikan dalam hippocampus tikus dewasa. Oleh karena itu, efek neuroprotektif ekstrak kedelai dan genistein di hipokampus in vivodapat dimediasi oleh ER.¹³

Meskipun isoflavon kedelai dapat mengaktifkan transkripsi yang dimediasi ER- α - dan ER- β , mereka adalah aktivator ER- β yang lebih kuat. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa efek neuroprotektif dari ekstrak kedelai dan genistein mungkin terutama dimediasi oleh aktivasi ER- β , yang sangat diekspresikan dalam neuron dan sel glial dalam formasi hippocampal tikus dewasa. Selain itu, senyawa estrogenik mungkin memiliki efek neuroprotektif yang tidak bergantung pada aktivasi RE. Memang, genistein memiliki efek ER-independen, mempengaruhi aktivitas enzim, seperti protein tirosin kinase, topoisomerase I dan II DNA mamalia, dan kinase S6 ribosom. Dengan aksinya pada tirosin kinase, genistein dapat mengubah peristiwa fosforilasi yang terkait dengan aktivasi reseptor neurotransmitter. Selain itu, genistein dapat langsung berinteraksi dengan reseptor neurotransmitter dan, sebagai akibatnya, mengubah fungsi saraf dan respons saraf terhadap cedera. Akhirnya, genistein dan ekstrak kedelai memiliki sifat antioksidan, yang dapat berkontribusi pada efek neuroprotektif mereka.¹³

Selain pada tanaman kedelai, senyawa isoflavon dapat ditemukan terutama produk-produk olahannya, seperti tahu, tempe, tauco, dan kecap, juga ditemukan pada buah-buahan dan teh hijau. Telah banyak informasi bahwa dengan mengkonsumsi produk kedelai yang cukup tinggi, sangat bermanfaat dalam mencegah berbagai penyakit kardiovaskular (yakni dengan mempertahankan kolesterol pada kadar yang normal), mencegah kanker payudara dan prostat, mencegah osteoporosis, dan mengurangi berbagai gejala serta keluhan menopause . Hal tersebut dikarenakan potensi senyawa isoflavon pada produk kedelai yang dapat mengendalikan penyakit tertentu.⁶

Departemen Kesehatan (Depkes RI, 2001) menganjurkan agar wanita menopause mengkonsumsi isoflavon 80 mg per hari, kadar tersebut dapat diperoleh dengan asupan 112 gram tahu (satu setengah potong sedang) atau 56 gram tempe (dua potong sedang). Berdasarkan temuan di atas ternyata konsumsi isoflavon di dua daerah penelitian masih rendah yaitu 17,07 mg per hari atau 21,33 persen dari anjuran Departemen Kesehatan. Perempuan Jepang usia 42-52 tahun. Mengonsumsi isoflavon (dalam genestein dandaidzein) sebanyak 18,4 mg per hari yang berasal terutama dari tahu, kedele yang difermentasi, kedele segar, sup miso. Perempuan Cina pada usia dan jenis sumber makanan yang sama dengan perempuan Jepang, mengonsumsi isoflavon sebanyak 8,8 mg per hari. Konsumsi isoflavon (yang diukur dari genestein) perempuan pra menopause (42-52 tahun) berhubungan dengan kepadatan mineral tulang (bone mineral density/BMD) atau dengan kata lain semakin banyak mengonsumsi isoflavon (genestein) semakin tinggi tingkat kepadatan tulangnya. Namun hubungan ini didapatkan pada orang Jepang tetapi tidak pada Cina.⁸

Suplemen fitoestrogen secara rutin diiklankan sebagai alternatif terapi penggantian hormon tradisional dan sebagai cara untuk meringankan efek fisik dan emosional menopause. Sampai saat ini, hampir tidak ada bukti untuk mendukung klaim ini, dan data dari berbagai penelitian pada hewan menunjukkan bahwa kedelai dapat bertindak untuk menekan fungsi seksual dan meningkatkan kecemasan. Dampak diet kaya kedelai pada kesehatan emosional dan seksual manusia layak untuk dieksplorasi secara lebih rinci, dan berbagai uji klinis sekarang sedang dilakukan untuk memeriksa efek diet kedelai pada kepadatan tulang, tingkat kanker, dan kesehatan kardiovaskuler.¹³



Gambar 5. Makanan yang mengandung fitoestrogen¹³

Kesimpulan

Banyak wanita menopause yang mendapatkan terapi sulih hormon estrogen atau estrogen dan progesteron untuk mengatasi gejala yang menyertai menopause. Pemberian hormon ini diharapkan dapat mencegah terjadinya osteoporosis dan mengurangi risiko terjadinya penyakit jantung iskemik. Pemberian sulih hormon pada wanita menopause bertujuan untuk mengembalikan keadaan hormonal seperti pada saat premenopause sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup namun hingga kini tidak ada preparat sulih hormon yang dapat menyamai pola sekresi hormon pada wanita premenopause. Suplemen fitoestrogen secara rutin dapat dipakai sebagai alternatif terapi penggantian hormon tradisional dan sebagai cara untuk meringankan efek fisik dan emosional pada keluhan menopause.

Daftar Pustaka

1. Paszkowski T, Bińkowska M, Dębski R, Krzyczkowska-Sendrakowska M, Skrzypulec-Plinta V, Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers - A manual for physicians of various specialties. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):1–8.
2. Ekasari WU, Yastirin PA. Pemenuhan Kebutuhan Zat Fitoestrogen Pada Wanita Usia Menopause. *J Kebidanan Malahayati*. 2020;6(3):349–356.
3. Miharja FJ, Supriyanto, Hariyadi S. Respon Pemberian Fitoestrogen dari Susu Kedelai (*Glycine max* (L) Merr) terhadap Kualitas Sperma Mencit Jantan (*Mus Musculus*) Strain Balb-C. *Semin Nas XII Pendidik Biol FKIP UNS*. 2015;(L):686–691.
4. Gorzkiewicz J, Bartosz G, Sadowska-Bartosz I. The potential effects of phytoestrogens: The role in neuroprotection. *Molecules*. 2021;26(10):1–12.
5. Roberts H, Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: A Cochrane review summary. *Maturitas*. 2014;78(2):79–81.

6. C LWulandari R. Terapi Sulih Hormon Alami Untuk Menopause. J Involusi Kebidanan [Internet]. 2016;5(10):54–64
7. Nikander E. PHYTOESTROGENS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN – Effects on Climacteric Symptoms , Reproductive Organs , and Markers of Bone and Vascular Health. 2004. 1–77 p.
8. Woźniak-Holecka J, Sobczyk K. Nutritional education in the primary prevention of osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2014;18(1):56–63.
9. Janiszewska M, Kulik T, Zonierczuk-Kieliszek D, Drop B, Firlej E, Gajewska I. General self-efficacy level and health behaviours in women over the age of 45 years who have undergone osteoporosis treatment. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(3):86–95.
10. Edwards H, Duchesne A, Au AS, Einstein G. The many menopause: Searching the cognitive research literature for menopause types. *Menopause*. 2019;26(1):45–65.
11. Profesor Doktor Dokter Sarwono Prawirohardjo S. Ilmu Kandungan Edisi 3. 3rd ed. Jakarta: PT BINA PUSTAKA SARWONO PRAWIROHARDJO; 2011.
12. Prabayoni AB. Gambaran Keluhan Fisik Dan Psikologis Wanita Menopause Pada Masa Pandemi Covid-19 Di Wilayah Kerja Puskesmas Bebandem Tahun 2021. 2021;(1):1–67.
13. Sunita P, Pattanayak SP. Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(9):41–47.
14. Sator MO, Fischl F. The Importance of “ Extragenital Symptoms ” During Menopause. :135–145.
15. Gacek M. Soy and legume seeds as sources of isoflavones: Selected individual determinants of their consumption in a group of perimenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2014;18(1):27–31.
16. Sohn SI, Pandian S, Oh YJ, Kang HJ, Cho WS, Cho YS. Metabolic Engineering of Isoflavones: An Updated Overview. *Front Plant Sci*. 2021;12(June):1–17.
17. Rees M, Panay N. Alternatives to HRT for the Management of Symptoms of the Menopause. 2010;(6):1–13. Available from: file:///C:/Users/MK/Desktop/RCOG.pdf
18. Fauzia N, Syamsianah A, Kusuma H. Hubungan Konsumsi Bahan Makanan Sumber Isoflavon Dan Serat Dengan Keluhan Menopause Pada Wanita Menopause di kelurahan Kedungmundu Kecamatan Tembalang Kota Semarang. *Univ Muhammadiyah Semarang [Internet]*. 2018;76–77.
19. Hernawati. Perbaikan Kinerja Reproduksi Akibat Pemberian Isoflavon Dari Tanaman Kedelai. *Universitas Pendidikan Indonesia*. 2008;20.