

MENOPAUSE

KKU

KK

618.172.0679

SUK

P

**PENGOBATAN ATROFI VAGINA PADA
WANITA PASCA MENOPAUSE
DENGAN KREM ESTRIOL INTRAVAGINAL**

SURABAYA, 12 MARET 1991

OLEH :

Dr. H. BAMBANG SUKAPUTRA

**LAB/UPF. ILMU KEBIDANAN & PENYAKIT KANDUNGAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD. Dr. SOETOMO SURABAYA**

K-KU
 R.
 018.172.0689.
 Suk
 P

DAFTAR ISI.

	hal
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL	v
ABSTRACT	vi
I. PENDAHULUAN	1
II. LATAR BELAKANG MASALAH	3
III. HIPOTESA	3
IV. TUJUAN PENELITIAN	4
V. BATASAN	4
VI. BAHAN DAN CARA KERJA	5
VII. HASIL DAN PEMBAHASAN	12
VIII. RINGKASAN	26
IX. KESIMPULAN & SARAN	27
KEPUSTAKAAN	28
LAMPIRAN	30

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

	hal
DAFTAR GAMBAR.	
Gambar 1. Skema evaluasi pengobatan	10
Gambar 2. Keluhan subyektif sebelum dan selama pengobatan	15
 DAFTAR TABEL.	
Tabel I. Sebaran menurut umur	12
Tabel II. Sebaran menurut tingkat pendidikan	13
Tabel III. Sebaran menurut lama menopause	13
Tabel IV. Sebaran penderita yang mempunyai keluhan	14
Tabel V. Sebaran menurut jenis dan frekwensi keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina (n=18)	14
Tabel VI. Nilai rata-rata Indeks Maturasi (MV) dan Nilai Maturasi (MV) (n=28)	16
Tabel VII. Nilai rata-rata uji lendir serviks (n=6)	17
Tabel VIII. Nilai rata-rata (\pm SD) kadar FSH, LH, PRL dan SHBG sebelum dan selama pengobatan (n=38)	18

ABSTRACT

Thirty-eight postmenopausal women with vaginal atrophy (6, natural menopause and 32, artificial menopause) with or without vaginal complaints, who had been treated with intravaginal cream containing 0.5 mg Estriol everyday during 3 weeks, followed by 0.5 mg Estriol twice a week during 5 weeks.

Effects on maturation index (MI), maturation value (MV), cervical mucus parameters (Ferning, Spinnbarkeit), Estradiol (E2), Estriol (E3), Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Prolactine (PRL), Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) were studied in 38 cases at the end of the 3rd week and the 8th week after treatment. Endometrial biopsies at pretreatment and at the end of 8th week were obtained from 6 patients.

Out of 18 cases with complaints, in 17 cases (94.48%) the complaints ceased after 3 weeks of treatment. MV increased clearly, slight to moderate effects on Ferning/Spinnbarkeit. E3 increased after 8 weeks of treatment. Slight depression in LH and no change of FSH, PRL and SHBG. Endometrium was atrophied after 8 weeks of treatment. Side effects encountered were slight, and disappeared spontaneously without treatment.

I. PENDAHULUAN.

Di negara maju ±25% dari populasi adalah wanita yang memasuki usia menopause. Sedang di Indonesia terdapat 15.526.123 wanita klimaterium dan senium, yang berarti ±10% penduduk Indonesia (Sensus 1980). Jumlah ini akan bertambah terus dengan adanya pertambahan jumlah penduduk. Disamping itu adanya peningkatan "usia harapan hidup" dimana sasaran yang ingin dicapai bangsa Indonesia pada tahun 2000 adalah usia 65 tahun.¹ Dengan bertambahnya usia harapan hidup ini maka kehidupan wanita pasca menopause makin lama, ± 2/3 dari masa kehidupannya. Oleh karena itu masalah penanganan dan perawatan wanita pasca menopause ini makin mendapat perhatian para ahli.^{1,2}

Pada wanita menopause terdapat penurunan kadar hormon estrogen karena ovarium tidak berfungsi lagi dengan baik. Penurunan hormon estrogen ini dapat mengakibatkan atrofi vagina mulai dari ringan sampai berat, secara klinis manifestasinya berupa keluhan : vagina kering, pruritus vulva, dispareunia, rasa nyeri dan panas vagina. Tidak semua wanita pasca menopause mengalami keluhan ini, menurut Kicovic P.M. dkk³ setelah menopause ± 20% wanita mempunyai keluhan vagina. Iosif C.S. dan Bekassy⁴ mendapatkan 38,8% dari 1200 wanita pasca menopause yang diteliti memberikan keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina. Di Indonesia

insidennya belum diketahui, insiden klimaterium sering tidak menunjukkan keadaan yang sebenarnya karena tidak semua penderita datang berobat. Survey Agoestina T.⁵ mendapatkan lebih dari 50% wanita dengan keluhan klimaterium tidak datang berobat. Penelitian Jacob T. Z. (1980) menemukan kasus klimaterium hanya 0.18% dari kasus ginekologi dan 15,9% dari kasus endokrinologi di Rumah Sakit Umum Dr. Ciptomangunkusumo.⁶

Substitusi estrogen pada wanita pasca menopause akhir-akhir ini banyak digunakan terutama untuk yang mempunyai keluhan, hanya saja pemberian estrogen ini bukan tanpa resiko, antara lain meningkatnya resiko kanker endometrium. Topikal kream estriol sudah banyak dibuktikan keberhasilannya. Beberapa penelitian membuktikan bahwa kream estriol intravaginal mempunyai kemampuan menginduksi efek stimulasi yang jelas pada atrofi vagina^{3,7,8,9,10,11,12} dan tidak menyebabkan efek samping sistemik.^{9,10} Dalam dosis yang direkomendasikan tidak menginduksi proliferasi endometrium.^{3,7,8,9,10,11,12}

Pemakaian secara intravaginal mempunyai keuntungan karena tampaknya dapat mengatur sendiri, bila epitel vagina telah matang, maka absorpsinya berkurang.⁴ Kream Estriol intravaginal pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Iritasi lokal atau mastodinia, meskipun jarang, dapat terjadi pada awal pemakaian, keluhan ini biasanya ringan.^{9,10}

I I . L A T A R B E L A K A N G M A S A L A H .

1. Dengan bertambahnya jumlah wanita Klimaterium di Indonesia (110% jumlah penduduk) dan makin panjangnya usia harapan hidup, maka penanganan dan perawatan wanita pasca menopause perlu mendapat perhatian.
2. 20 - 40% wanita pasca menopause menderita keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina.
3. Beberapa penelitian membuktikan bahwa krem estriol intravaginal mempunyai efek vaginotrofik yang jelas, tidak menginduksi proliferasi endometrium dan tidak menyebabkan efek samping sistemik.
4. Penelitian ini belum pernah dilaporkan di Indonesia.

I I I . H I P O T E S A .

Pengobatan krem Estriol pada wanita pasca menopause dengan atrofi vagina menyebabkan :

1. Menginduksi proliferasi epitel mukosa vagina.
2. Tidak menginduksi proliferasi endometrium.
3. Tidak menekan sekresi Follicle Stimulating Hormon (FSH), Luteinizing Hormon (LH), Prolactin (PRL) dan tidak mempengaruhi sirkulasi kadar Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) dan (Estradiol) E2 dalam plasma.

IV. TUJUAN.

Umum :

Mengevaluasi efek pengobatan krem estriol intravaginal terhadap atrofi vagina pada wanita pasca menopause.

Khusus :

1. Menilai perubahan mukosa vagina (efek vaginotrofik) setelah pengobatan.
2. Menilai perubahan mukosa serviks setelah pengobatan.
3. Mengetahui profil hormonal (E2, E3, FSH, LH, PRL dan SHBG) setelah pengobatan.
4. Mengetahui perubahan endometrium (efek uterotrofik) setelah pengobatan.

V. BATASAN.

1. Menopause alamiah :

Menopause yang terjadi normal pada seorang wanita berusia diatas 40 tahun.

2. Menopause artifisial :

Menopause yang terjadi akibat tindakan pengangkatan ke dua ovarium.

3. Pasca menopause alamiah :

Masa 3 - 5 tahun setelah menopause.

4. Pasca menopause artifisial :

Masa setelah pengangkatan ke dua ovarium.

5. Efek vaginotrofik :

Kemampuan menginduksi proliferasi mukosa vagina.

6. Efek uterotrofik :

Kemampuan menginduksi proliferasi endometrium.

VI. BAHAN DAN CARA KERJA.

1. METODE.

Penelitian ini merupakan studi prospektif eksperimental yang di laksanakan pada Lab/UPF Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.

2. BAHAN.

Bahan penelitian : 40 wanita pasca menopause (alamiah dan artifisial) yang datang ke poliklinik Kandungan atau Endokrinologi RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.

Kriteria penyerta :

- Pada pemeriksaan obyektif didapatkan atrofi vagina (mukosa tipis dan pucat, timbul ptechieae, elastisitas berkurang) dengan atau tanpa keluhan (vagina kering, pruritus vulva, dispareunia, rasa panas dan nyeri vagina).
- Tidak didapatkan kelainan pada pemeriksaan laboratorium (urine rutin, darah rutin, test faal hepar, test faal ginjal, kadar gula darah, faal hemostasis).

Kriteria penyisihan ialah penderita dengan riwayat penyakit :

- Thrombophlebitis.
- Diketahui atau diduga menderita tumor "estrogen dependent",
- Perdarahan vagina yang tak terdiagnosa.
- Riwayat keganasan dan lesi pada serviks dan vagina.
- Mendapat pengobatan steroid paling kurang enam bulan sebelum penelitian.

3. CARA KERJA.

Semua wanita yang ikut pada penelitian ini dimintakan persetujuannya (informed consent), kemudian dilakukan tindakan sebagai berikut :

1. Anamnesa :

- a. Inisial pasien;
- b. Umur waktu datang;
- c. Tingkat pendidikan;
- d. Umur saat haid terakhir/saat ovariectomi;
- e. Keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina: vagina kering, pruritus vulva, dispareunia, nyeri dan panas vagina.

2. Pemeriksaan kasus.

Terhadap setiap kasus yang diteliti dilakukan pemeriksaan fisik umum dan pemeriksaan ginekologi (pemeriksaan bimanual).

3. Pemeriksaan laboratorium.

a. Pemeriksaan urine rutin, darah rutin, faal hemostasis, test faal hati, test faal ginjal, kadar gula darah di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, dikerjakan sebelum pengobatan. Pemeriksaan ini dimaksudkan sebagai penyaring terhadap adanya kelainan laboratorium.

b. Pemeriksaan sitologi usap vagina dikerjakan di Poliklinik Endokrinologi RSUD. Dr. Soetomo dan Klinik diagnostik Sumbawa Surabaya.

Penilaian status hormonal dilakukan dengan menghitung indeks maturasi yang merupakan persentase dari sel basal dan para basal, sel intermedia, sel superfisial.

Nilai maturasi = jenis sel X nilai unit

(Nilai unit sel basal dan para basal = 0, sel intermedia = 1/2, sel superfisial = 1).

Pemeriksaan ini dilakukan pada semua kasus saat sebelum pengobatan, minggu ke 3 dan 8 minggu selama pengobatan.

c. Pemeriksaan uji lendir serviks dikerjakan di poliklinik Endokrinologi RSUD Dr. Soetomo. Pemeriksaan ini hanya dilakukan pada 6 wanita pasca menopause alamiah. dengan menggunakan Ferning test : skor 0,1,2 atau 3 dan Spinnbarkeit test dalam sentimeter.

Pemeriksaan uji lendir serviks ini dikerjakan pada waktu sebelum, akhir minggu ke 3 dan ke 8 selama pengobatan.

- d. Pemeriksaan biopsi endometrium. Dikerjakan di Poliklinik Kadungan RSUD. Dr. Soetomo, hanya pada kasus menopause alamiah (6 kasus). Pemeriksaan histo-patologi di klinik diagnostik Sumbawa Surabaya. Dilakukan sebelum pengobatan dan akhir minggu ke 8 setelah pengobatan.
- e. Tera hormonal dikerjakan di Makmal Endokrinologi Kesehatan Reproduksi FK Unair/ RSUD. Dr. Soetomo, yang meliputi kadar FSH, LH, Prolaktin, Estradiol (E2), Estriol (E3) dan SHBG. Estrone (E1) tidak dapat diperiksa karena kesulitan pengadaan kit.

Dari setiap penderita diambil 5 ml contoh darah vena kubiti pada pagi hari antara pukul 09.00-10.00 WIB. Darah ini ditampung dalam tabung reaksi kemudian dipusingkan dengan alat sentrifuse kecepatan 3000 rpm selama 5-10 menit. Serum yang diperoleh sebelum diperiksa, disimpan terlebih dahulu dalam pendingin (freezer) dengan suhu -20°C .

Pemeriksaan hormonal dilakukan secara tera radioimmunologik ("radio immunoassay"). Untuk ini digunakan "kit" tera radio immunologik dari

Diagnostic Product Corporation Los Angeles,
California Amerika Serikat.

Pemeriksaan dilakukan sebelum, akhir minggu ke
3 dan 8 selama pengobatan.

4. Pengobatan.

Semua wanita pasca menopause sebagai peserta penelitian (40 kasus) diberikan pengobatan sebagai berikut :

Dosis inisial : 0.5 mg krem Estriol setiap pemakaian, sekali sehari diberikan tiga minggu pertama.

Dosis pemeliharaan: 0.5 mg Krem Estriol setiap pemakaian, dua kali seminggu diberikan 5 minggu berikutnya.

Cara pemakaian :

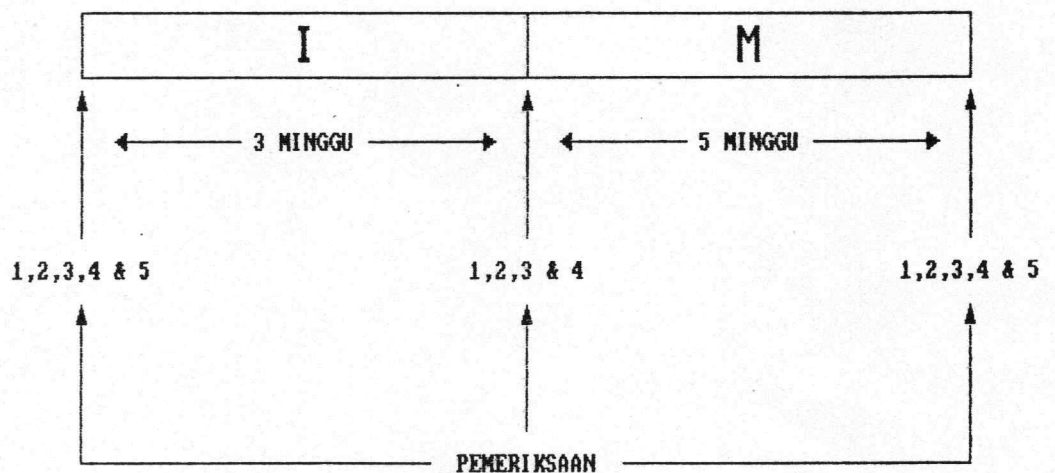
Krem Estriol dipakai secara intravaginal dengan bantuan sebuah aplikator. Sekali pemakaian (aplikator diisi sampai tanda merah) mengandung 0,5 mg Estriol. Pemakaian pada malam hari sebelum tidur oleh peserta sendiri setelah mendapat petunjuk.

Evaluasi pengobatan dikerjakan setelah 3 minggu dan 8 minggu terhadap :

1. Keluhan subyektif dan obyektif (setiap minggu).

2. Sitologi vagina (Indeks Maturasi dan Nilai Maturasi)
3. Uji lendir serviks (Fering dan Spinnbarkeit)
4. Tera hormonal : FSH, LH, PRL, SHBG, E2 dan E3.
5. Biopsi endometrium (sebelum dan setelah 8 minggu pengobatan)

Gambar 1. Skema evaluasi pengobatan.



Keterangan :

I : dosis inisial

M : dosis pemeliharaan

5. Pengolahan data.

Dari data yang diperoleh dicoba untuk membuat suatu rumusan dengan menggunakan tabulasi perhitungan statistik dan diagram.

6. Perhitungan statistik.

Perhitungan statistik untuk pengambilan kesimpulan dimulai dengan hipotesa bahwa kedua keadaan tidak berbeda dalam hal yang akan dibandingkan (null hypothesis). Hipotesa ini kemudian dibuktikan kebenarannya dengan "level of significance" 0.05 ($P < \text{atau} > 0.05$). Uji yang digunakan :

1. Wilcoxon Signed-Rank test untuk uji lendir serviks (Ferning dan Spinnbarkeit), kadar hormon E2 dan E3.
2. Paired T-test untuk MI, MV, kadar FSH, LH, Prolaktin dan SHBG.

Hasil yang diperoleh dicoba untuk dibandingkan dengan hasil-hasil dari penulis-penulis lain, dan sedapat-dapatnya diusahakan untuk menerangkan latar belakang hasil yang didapat dalam penelitian ini.

VII. HASIL DAN PEMBAHASAN.

H A S I L :

Pada penelitian ini berhasil dikumpulkan 40 kasus pasca menopause yang secara obyektif ditemukan atrofi vagina. Menopause artifisial merupakan kasus terbesar sebanyak 34 kasus (85%), dari 34 kasus ini 2 drop out. Sedikitnya kasus menopause alamiah (6 kasus = 15%) yang diperoleh, kemungkinan banyak yang mempunyai keluhan tidak datang berobat.

Tabel 1. Sebaran menurut umur.

UMUR (THN)/ MENOPAUSE	ALAMIAH	ARTIFISIAL	JUMLAH (%)
	Jumlah	Jumlah	
30 - 34	-	2	2 (5)
35 - 39	-	4	4 (10)
40 - 44	1	8	9 (22.5)
45 - 49	-	11	11 (27.5)
50 - 54	1	2	3 (7.5)
55 - 59	4	3	7 (17.5)
> 60	-	4	4 (10)
JUMLAH	6	34	40 (100)

Umur termuda 30 tahun yaitu kasus menopause artifisial, umur tertua 64 tahun kasus menopause alamiah. Umur terbanyak terdapat antara 40 - 49 tahun. Umur rata-rata 47.33 tahun, umur ini tidak menunjukkan umur rata-rata menopause. oleh karena sebagian besar

kasus ialah menopause artifisial dimana ovariektomi dilakukan pada umur sebelum menopause.

Tabel II. Sebaran menurut tingkat pendidikan.

RIWAYAT PENDERITA	JUMLAH	%
Tidak Sekolah	15	37.5
SD	19	47.5
SLTP	4	10.0
SLTA	1	2.5
Perguruan Tinggi	1	2.5
JUMLAH	40	100.0

Riwayat pendidikan mulai dari SD sampai PT. Jumlah terbanyak pada SD (47.5%) dan tidak sekolah (37.5%). Hal ini sesuai dengan profil pengunjung Rumah Sakit Umum kebanyakan golongan sosial ekonomi dan tingkat pendidikan yang rendah.⁶

Tabel III. Sebaran menurut lama menopause.

LAMA MENOPAUSE (tahun)	ALAMIAH	ARTIFISIAL	JUMLAH (%)
	Jumlah	Jumlah	
1 - 4	2	28	30 (75)
5 - 9	2	4	6 (15)
10 - 14	-	-	-
15 - 19	1	1	2 (5)
> 20	1	1	2 (5)
JUMLAH	6	34	40 (100)

Lama menopause berkisar antara 1-23 tahun dengan jumlah terbesar 30 kasus (75%) antara 1-4 tahun.

Tabel IV. Sebaran penderita yang mempunyai keluhan.

JENIS MENOPAUSE	N	KELUHAN			
		(+)		(-)	
ALAMIAH	6	5	12.5 %	1	2.5 %
ARTIFISIAL	34	13	32.5 %	21	52.5 %
JUMLAH	40	18	45.0 %	22	55.0 %

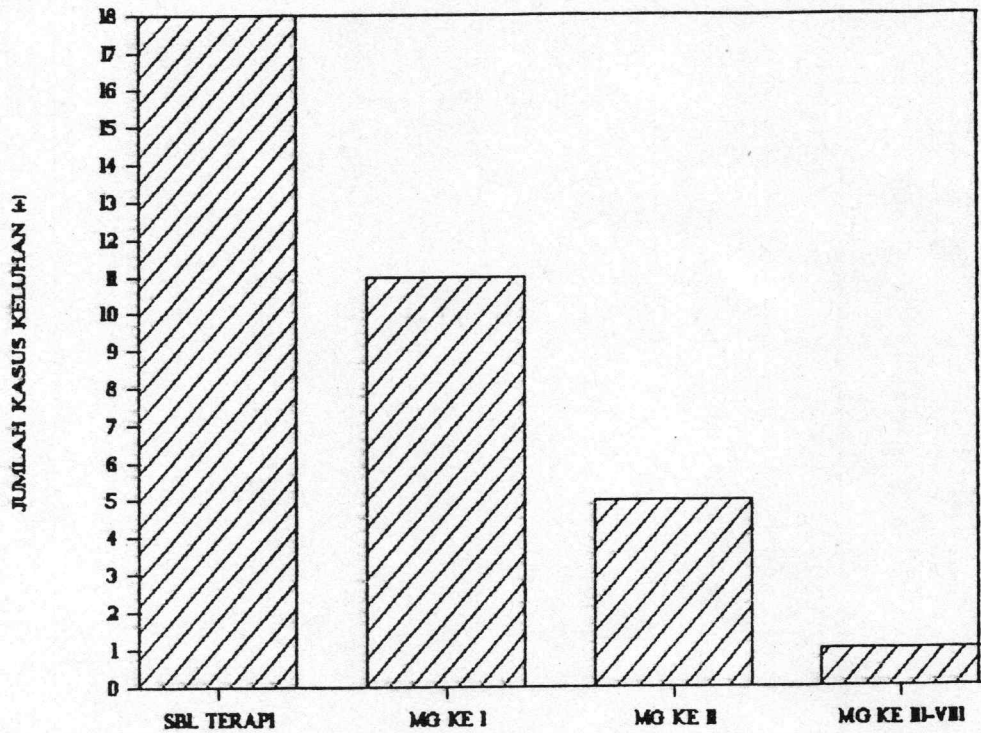
Dari 40 kasus yang diteliti hanya 18 (45%) yang mempunyai keluhan. Terdiri atas 12.5% menopause alamiah dan 32.5% menopause artifisial.

Tabel V. Sebaran menurut jenis & frekwensi keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina (n=18)

No.	KELUHAN	Jumlah	%
1.	Vagina kering	15	32.6
2.	Dispareunia	13	28.3
3.	Nyeri dan panas vagina	10	21.7
4.	Pruritus vulva	8	17.4

Pada tabel V keluhan vagina kering (32.6%) dan dispareunia (28.3%) merupakan keluhan terbanyak. Keluhan lain yang cukup banyak ditemukan pada penelitian ini ialah rasa nyeri dan panas pada vagina (21.7%), keluhan ini jarang ditemukan oleh peneliti lain.

Gambar 2. Keluhan subyektif sebelum dan selama pengobatan.



Pada gambar 2 terlihat dari 18 kasus yang mempunyai keluhan, setelah pengobatan minggu pertama keluhan menghilang pada 7 kasus (38.9%), keluhan menurun 11 kasus (61.1%). Setelah minggu ke dua 6 kasus (33.3%) keluhan menghilang dan 5 kasus (27.8%) menyatakan keluhan makin berkurang. Setelah pengobatan 3 minggu 4 kasus (22.2%) keluhan menghilang, sedangkan 1 kasus (5.6%) keluhan makin berkurang tetapi tetap ada sampai minggu ke 8. Dari hasil ini berarti hampir hampir seluruh kasus (94.4%) keluhan menghilang setelah 3 minggu pengobatan.

Tabel VI. Nilai rata-rata Indeks Maturasi (MI) dan Nilai Maturasi (MV) (n=28).

PARAMETER	SBL PENGOB.	MINGGU III	MINGGU VIII
MI *	54. 3/36. 64/7. 7	14. 9/49/35. 7	6. 3/63. 5/30. 2
MV	26. 02	60. 2	61. 95

* persentase sel basal-parabasal/intermedia/superfisial

Dari 40 kasus yang diteliti hanya 28 kasus dapat dievaluasi indeks maturasi dan nilai maturasinya dikarenakan drop out (2 kasus). 10 kasus hasil sitologi tidak dapat dinilai karena adanya infeksi.

Setelah 3 minggu pengobatan didapatkan peningkatan Indeks Maturasi (MI) dan Nilai Maturasi (MV) dari 54. 3/36. 64/7. 7 dan 26. 02 (sebelum pengobatan) menjadi 14. 9/49/35. 7 dan 60. 2. Setelah 8 minggu kemudian bertambah sedikit menjadi 6. 3/63. 5/30. 2 dan 61. 95. Peningkatan MV setelah pengobatan 3 minggu secara statistik sangat bermakna ($P = 0.000$). Sedangkan peningkatan MV setelah 8 minggu dibanding setelah 3 minggu pengobatan tidak bermakna ($P = 0.612$), bila dibandingkan dengan sebelum pengobatan hasilnya sangat bermakna ($P = 0.000$).

Dari hasil ini menunjukkan maturasi epitel mukosa vagina terjadi setelah 3 minggu pengobatan dan tetap dipertahankan selama dosis pemeliharaan.

Tabel VII. Nilai rata-rata uji lendir serviks (n=6)

No.	Parameter	I	II	III
1.	Ferning Test *	0.00	1.33	0.67
2.	Spinnbarkeit (cm)	0.50	3.33	1.42

Ket. * = skor 0, 1, 2 atau 3. II = Setelah 3 minggu
 I = Sebelum pengobatan III = Setelah 8 minggu

Hasil Ferning test setelah 3 minggu pengobatan menunjukkan kenaikan dari 0 ke 1,33. Kenaikan ini bermakna ($P = 0.0277$). Setelah 8 minggu pengobatan menurun menjadi 0.67, dibandingkan dengan hasil 3 minggu pengobatan perbedaan ini tidak bermakna ($P = 0.0679$), juga bila dibandingkan dengan sebelum pengobatan, perubahannya tidak bermakna ($P = 0.0679$).

Hasil yang sama terlihat pada Spinnbarkeit test, setelah 3 minggu pengobatan menunjukkan kenaikan dari 0.50 menjadi 3.33, perubahan ini bermakna ($P = 0.0277$). Setelah 8 minggu pengobatan nilai rata-rata menurun menjadi 1.42, bila dibandingkan dengan sebelum pengobatan perubahannya bermakna ($P = 0.0431$).

Biopsi endometrium.

Dari 6 kasus menopause alamiah yang seluruhnya dilakukan mikrokuret, diperoleh hasil evaluasi histologi yaitu atrofi endometrium baik sebelum maupun setelah 8 minggu pengobatan pada semua kasus.

Tabel VIII. Nilai rata-rata (\pm SD) kadar FSH, LH, PRL dan SHBG sebelum dan selama pengobatan (n=38).

HORMON	SEBELUM PENGOBATAN	SETELAH PENGOBATAN	
		MINGGU III	MINGGU VIII
FSH (IU/L)	42.0 \pm 25.9	37.4 \pm 19.6	43.5 \pm 21.1
LH (IU/L)	48.9 \pm 20.8	42.4 \pm 21.8	41.7 \pm 18.6
PRL (mU/L)	300.6 \pm 384.0	280.0 \pm 178.8	293.4 \pm 169.1
SHBG (nmol/L)	93.8 \pm 45.0	94.1 \pm 39.5	91.7 \pm 42.2

Nilai rata-rata FSH setelah 3 minggu pengobatan menurun dari 42.0 \pm 25.9 IU/L menjadi 37.4 \pm 19.6 IU/L, penurunan ini tidak bermakna (P = 0.148). Setelah 8 minggu pengobatan nilai rata-rata FSH naik lagi menjadi 43.5 \pm 21.1 IU/L, dibandingkan dengan sebelum pengobatan kenaikan ini tidak bermakna (P = 0.699), bila dibandingkan dengan pengobatan sebelum 3 minggu perubahannya bermakna (P = 0.048).

Nilai rata-rata LH setelah 3 minggu pengobatan turun dari 48.9 \pm 20.8 IU/L menjadi 42.4 \pm 21.8 IU/L. Penurunan ini tidak bermakna (P = 0.141). Setelah 8 minggu pengobatan turun lagi menjadi 41.7 \pm 18.6 IU/L. Dibandingkan dengan sebelum pengobatan perubahan tersebut bermakna (P = 0.041), bila dibandingkan dengan 3 minggu pengobatan perubahannya tidak bermakna (P = 0.841).

Nilai rata-rata PRL setelah 3 minggu pengobatan turun menjadi 280.0 ± 178.8 mU/L, penurunan ini tidak bermakna ($P = 0.648$). Nilai PRL ini naik lagi setelah 8 minggu pengobatan menjadi 293.4 ± 169.1 , bila dibandingkan dengan sebelum pengobatan perubahannya tidak bermakna ($P = 0.896$), dibandingkan dengan setelah 3 minggu pengobatan perubahannya juga tidak bermakna ($P = 0.514$).

Nilai rata-rata SHBG mengalami kenaikan setelah 3 minggu pengobatan menjadi 94.1 ± 39.5 nmol/L. Kenaikan ini tidak bermakna ($P = 0.094$). Kemudian setelah 8 minggu turun menjadi 91.7 ± 42.2 nmol/L, bila dibandingkan dengan sebelum pengobatannya tidak bermakna ($P = 0.553$), dibanding setelah 3 minggu pengobatan perubahannya juga tidak bermakna ($P = 0.543$).

Dari hasil-hasil diatas berarti pengobatan tidak menekan sekresi FSH dan tidak mempengaruhi kadar PRL dan SHBG secara bermakna, memberikan efek penekanan bermakna terhadap sekresi LH.

Untuk nilai rata-rata kadar E2 (Estradiol) dan E3 (Estriol) tidak dapat dihitung, oleh karena pada sebagian besar kasus, kadar E2 dan E3 tidak dapat dideteksi. Kit hanya bisa mendeteksi sampai 70 pmol/L Estradiol dan 3.5 nmol/L Estriol.

Dengan menggunakan uji Wilcoxon dari data yang ada terlihat tidak ada perubahan bermakna ($P = 0.7532$) kadar estradiol sebelum dan sesudah 3 minggu pengobatan, begitu juga sebelum dan sesudah 8 minggu pengobatan ($P = 0.1441$). Tetapi antara 3 minggu dan 8 minggu pengobatan terdapat perubahan yang bermakna ($P = 0.0277$).

Perubahan kadar Estriol setelah 3 minggu pengobatan tidak bermakna ($P = 0.4144$), sedang setelah 8 minggu pengobatan terlihat perubahan bermakna ($P = 0.0277$). Perubahan setelah 8 minggu ini juga bermakna ($P = 0.0262$) bila dibandingkan dengan setelah 3 minggu pengobatan.

Efek Samping.

Secara sistemik efek samping yang berhubungan dengan estrogen kami temukan pada 1 kasus yaitu mastodinia ringan yang timbul pada minggu ke 6, tanpa pengobatan keluhan hilang setelah 2 minggu kemudian. Secara lokal efek yang tidak berhubungan dengan estrogen ialah gatal-gatal sekitar vulva pada 4 kasus yang timbul pada minggu pertama setelah pengobatan, efek ini hilang sendiri 1 minggu kemudian tanpa pengobatan.

PEMBAHASAN.

Penelitian terdahulu telah melaporkan Krem Estriol intravaginal cukup efektif dan aman sebagai pengobatan atrofi vagina dengan keluhan pada wanita pasca meopause. Krem Estriol intravaginal mempunyai kemampuan menginduksi efek stimulasi yang jelas pada atrofi vagina,^{2,7,8,9,10,11,12} tanpa menyebabkan efek samping sistemik.⁹ Berbeda dengan Estrogen terkonyugasi yang memperlihatkan adanya efek proliferasi endometrium.⁹ Krem Estriol intravaginal tidak menginduksi efek proliferasi endometrium.^{3,7,9,11,12}

Pada penelitian ini dari 40 kasus atrofi vagina wanita pasca menopause dengan atau tanpa keluhan, yang berhubungan hanya dapat dievaluasi 38 kasus (6 wanita pasca menopause alamiah dan 32 wanita pasca menopause artifisial). 2 kasus drop out setelah pengobatan 1 minggu. Perubahan secara klinis dan endokrinologis akibat pemberian Krem Estriol intravaginal diikuti selama 8 minggu. Evaluasi dilakukan terhadap efek lokal pada vagina, absorpsi Estriol melalui mukosa vagina dan pengaruhnya terhadap profil hormon FSH, LH, PRL, SHBG dan E2.

Keluhan Subyektif.

Dari 40 kasus yang diteliti hanya 18 kasus (45%) mempunyai keluhan yang bervariasi. Angka ini lebih tinggi

dari peneliti lain. Iosif dkk.⁴ melaporkan dari 1200 wanita pasca menopause yang diteliti 38% mempunyai keluhan vagina kering dan dispareunia. Menurut Kicovic dkk.³ hanya 20% wanita pasca menopause mempunyai keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina.

Jenis dan frekwensi keluhan terbanyak berupa vagina kering dan dispareunia sebesar 60.87%. Hasil ini tidak jauh berbeda seperti yang dilaporkan Iosif dkk.⁴

Pada penelitian kami 17 kasus (94.48%) keluhan menghilang setelah 3 minggu pengobatan. Hanya 1 kasus keluhannya tetap ada sampai 8 minggu pengobatan. Bosseli dkk.¹¹ melaporkan 85.7% keluhan mengalami komplit remisi setelah 3 minggu pengobatan. Menurut Mattsson LA. dkk.¹⁰ semua (15 kasus) yang diteliti keluhan menghilang selama pengobatan 3 minggu. Keluhan subyektif yang hilang setelah 3 minggu pengobatan ini tetap dipertahankan selama 5 minggu berikutnya dengan pemberian dosis pemeliharaan.

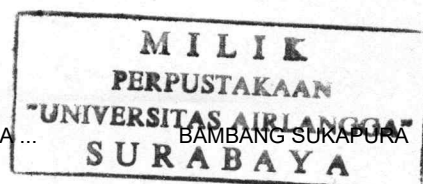
Respon Vaginitrofik dan Uterotrofik.

Hilangnya keluhan setelah 3 minggu pengobatan ini diperkuat dengan hasil sitologi vagina (Indeks Maturasi dan Nilai Maturasi) dan uji lendir serviks (Ferning dan Spinnbarkeit test). Hasil evaluasi menunjukkan peningkatan indeks maturasi dan nilai maturasi yang bermakna. Hal ini

menunjukkan normalisasi lengkap epitel mukosa vagina. Keadaan ini tetap dipertahankan selama pengobatan dosis pemeliharaan. Tidak jauh berbeda dengan peneliti lain Trevoux dkk.⁹ melaporkan kenaikan MV juga bermakna sebelum pengobatan 44.5 menjadi 73.8 setelah pengobatan 3 minggu dan sedikit menurun 71.6 setelah pengobatan 8 minggu. Haspels AA.⁸ mengemukakan perubahan MV 33.4 ± 3.8 (sebelum pengobatan), 78.7 ± 6.0 (hari ke 21) dan 72.0 ± 3.9 (hari ke 56). Perubahan ini juga bermakna.

Ferning dan Spinnbarkeit test menunjukkan kenaikan bermakna antara sebelum dan setelah pengobatan. Meskipun kenaikannya sedikit pengobatan tetap memberikan efek yang ringan sampai sedang terhadap uji lendir serviks (Ferning dan Spinnbarkeit test). Hal yang sama dilaporkan oleh Milojevic S.⁷ Sedang Haspels A.A.⁸ melaporkan hasil yang lebih baik yaitu efek sedang dari Ferning dan Spinnbarkeit test.

Suatu hasil yang penting pada penelitian ini adalah evaluasi biopsi endometrium, dengan pengobatan 0.5 mg Krem Estriol intravaginal ternyata tidak menginduksi proliferasi endometrium selama 8 minggu pengobatan. Hasil ini sama seperti yang dilaporkan oleh Milojevic S.⁷ endometrium tetap atrofi setelah pengobatan 4 minggu pada 47 kasus yang diteliti. Bosseli F. dkk.¹¹ mengobservasi sampai 24 bulan setelah pengobatan tetap menunjukkan atrofi endometrium.



Profil hormonal.

Peneliti terdahulu melaporkan Krem Estriol intravaginal mempunyai efek penekanan ringan terhadap sekresi FSH dan LH yang tidak mempunyai arti klinis bermakna.^{3,10} Kadar PRL dan SHBG tidak dipengaruhi secara bermakna.

Pada penelitian ini didapatkan penekanan ringan kadar FSH secara statistik tidak bermakna. Hasil yang berbeda kami dapatkan pada perubahan kadar LH dimana setelah 3 minggu pengobatan terjadi penekanan secara statistik tidak bermakna, tetapi setelah 8 minggu pengobatan terjadi perubahan bermakna. Mengenai kadar PRL dan SHBG hasil yang diperoleh sama dengan peneliti lain, berupa perubahan yang tidak bermakna.^{3,9,10}

Absorpsi Krem Estriol intravaginal adalah sangat cepat hal ini ditunjukkan oleh penelitian Kicovic S. dkk.³ Kadar E3 tak terkonyugasi meningkat pada hari pertama dari <12 pg/ml menjadi rata-rata 110.8 pg/ml setelah 1 jam (kadar puncak) dan 92.6 pg/ml setelah 2 jam, nilai ini bervariasi secara individual sesuai dengan hasil penelitian lain.^{4,9} Pemakaian setiap hari akan membuat kadar plasma basal rata-rata ±26 pg/ml pada hari ke 21, 11-12 jam setelah pemberiannya.^{3,12} Sayangnya pada penelitian kami nilai rata-rata estriol tidak dapat dihitung karena keterbatasan kit

yang digunakan dalam penelitian ini, kadar Estriol hanya dapat dideteksi bila lebih dari 3.5 nmol/L, sehingga pada sebagian besar kasus kadar Estriol tidak terdeteksi. Dari data yang ada dengan menggunakan uji Wilcoxon Signed rank didapatkan kenaikan kadar Estriol secara bermakna.

Menurut peneliti lain pemberian krem Estriol intravaginal tidak mempunyai efek yang kuat terhadap kadar Estron dan Estradiol.^{3,8,10,12} Pada penelitian kami nilai rata-rata estradiol juga tidak dapat dihitung karena kit hanya bisa mendeteksi lebih dari 70 pmol/L. Dengan uji Wilcoxon perubahannya tidak bermakna. Berarti sama dengan hasil peneliti lain.

Efek samping.

Efek samping yang ditemukan pada penelitian ini ringan berupa iritasi lokal yaitu rasa gatal sekitar vulva dan mastodinia yang hilang tanpa pengobatan. Hal ini tidak berbeda dengan hasil penelitian Trevoux⁹ menemukan 1 kasus mastodinia dengan 82 kasus yang diteliti. Mattsson¹⁰ melaporkan adanya efek samping yang lain berupa rasa panas vagina pada beberapa penderita, hilang sendiri tanpa pengobatan.

VIII. RINGKASAN.

1. Telah dilakukan penelitian pengobatan krem Estriol intravaginal terhadap 38 wanita pasca menopause (6 menopause alamiah dan 32 menopause artifisial di poliklinik Endokrinologi RSUD. Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. Dari 40 kasus atrofi vagina wanita pasca menopause dilaporkan 18 kasus (45%) mempunyai keluhan yang berhubungan dengan atrofi vagina. Vagina kering dan dispareunia merupakan keluhan terbanyak 160.87%
3. Keluhan vagina menghilang antara 1-3 minggu pengobatan. Pada minggu pertama : 7 kasus (38.89%) keluhan menghilang. Minggu ke dua 6 kasus (33.33%) keluhan menghilang. Dan 4 kasus (22.22%) menghilang setelah minggu ke tiga, sedang 1 kasus (5.56%) keluhan tetap ada sampai minggu ke delapan pengobatan.
4. Sitologi vagina menunjukkan respon vaginotrofik yang jelas setelah 3 minggu pengobatan (normalisasi lengkap epitel vagina). Efek stimulasi pada lendir serviks (Ferning dan Spinnbarkeit test) ringan sampai sedang.
5. Histologi endometrium sebelum dan setelah pengobatan 8 minggu tetap menunjukkan keadaan atrofi.
6. Efek sentral setelah pengobatan :
 - Penekanan ringan sekresi FSH tidak bermakna, penekanan sekresi LH setelah 8 minggu bermakna.

- Tidak mempengaruhi kadar PRL, SHBG dan E2 secara bermakna. Kadar Estriol setelah pengobatan 8 minggu meningkat secara bermakna.
- 7. Efek samping yang ditemukan ringan berupa rasa gatal sekitar vulva pada 4 kasus dan mastodinia pada 1 kasus, efek samping ini hilang sendiri tanpa pengobatan.

IX. KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN.

Pemberian krem Estriol intravaginal pada wanita pasca menopause dengan atrofi vagina dapat menghilangkan keluhan, mempunyai efek vaginotrofik yang jelas (normalisasi lengkap mukosa vagina), tidak menginduksi proliferasi endometrium, tidak mempunyai pengaruh terhadap sekresi FSH, PRL, SHBG dan E2, adanya penekanan sekresi LH.

S A R A N.

- Penggunaan kit yang lebih peka untuk tera hormonal Estrogen pada wanita pasca menopause.
- Penelitian lanjut tentang efek uterotrofik pada penggunaan krem estriol intravaginal dalam waktu lama.

KEPUSTAKAAN.

1. Samil RS., Klimaterium dan Menopause, Forum komunikasi seputar menopause, Dies Natalis XXVI Universitas Brawijaya Malang, 1989.
2. Prabowo R.P., Perawatan Wanita Pasca Menopause, Forum Komunikasi Seputar Menopause, Dies Natalis XXVI Universitas Brawijaya, Malang, 1989
3. Kicovic PM., CortesPrieto J., Milojevic S., Haspels AA., Obstet and Allinovic A., The treatment of post menopausal vaginal atrophy with ovestin vaginal cream or suppositories : clinical, endocrinological and safety aspects, Maturitas, 1980; 2: 275-85.
4. Iosif CS., Bekassy Z., Prevalence of genito urinary symptoms in the late menopause, Acta Obstet Gynecol Scand, 1984; 63: 257-60.
5. Agoestina T., Survey of Indonesian Women Between 40 - 55 years (Menopause), MOGI, 1982; 8: 208-22.
6. Jacob TZ., Penelitian Sindroma Klimaterik (Beberapa segi klinik dan laboratorik), Skripsi Bagian Obstetri dan Ginekologi, FK-UI/RSCM, Jakarta: 1980
7. Milojevic S., Kicovic PM., Treatment of vaginal mucosa in post menopausal women before and after vaginal surgery (Abstract), Maturitas, 1984; 6: 152.
8. Haspels AA., Luisi M., Kicovic PM., Endocrinological and clinical investigation in post menopausal women following administration of vaginal cream containing estriol, Maturitas, 1981; 3: 311-9.
9. Trevoux R., Velden WHM. van der Popovic D., Ovestin vaginal cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy, Reproduction, 1982; 6:101-6.
10. Mattsson LA., Cullberg GA., Clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppositories in post menopausal women, Acta Obstet. Gynecol. Scand, 1983; 62: 397-401.

11. Boselli F., Volpe A., Genazzeni AR., Topical therapy: Estriol vaginal cream in post menopausal women in Gynecological endocrinology, Genazzeni AR., Volpe A., Facchinetti F. (eds), Parthenon Publ. Coy. UK., 1987; 687-94.
12. Luisi M., Franchi F., Kicovic PM., A group comparative study of effects of ovestin cream versus Premarin cream in post menopausal women with vaginal atrophy, Maturitas, 1980; 2: 311-9.

LAMPIRAN 1.

IDENTIFIKASI DAN KELUHAN SUBYEKTIF PENDERITA

NOMOR URUT PENDRT.	N A M A	UMUR	TINGK. PENDI-DIKAN	LAMA MENOP (THN)	SEBELUM PENGOBATAN	MINGGU		
						I	II	III
1.	Ny. S (*)	56	SD	5	V(+), D(+)	/	//	(-)
2.	Ny. N (*)	55	SD	8	(-)	(-)	(-)	(-)
3.	Ny. D (*)	55	SD	15	P(+), V(+), D(+)	(-)	(-)	(-)
4.	Ny. C	45	TS	3	(-)	(-)	(-)	(-)
5.	Ny. W (*)	44	SLP	2	D(+). N(+)	/	//	(-)
6.	Ny. Sa	45	SD	2	V(+), D(+)	/	(-)	(-)
7.	Ny. Na	30	SD	4	(-)	(-)	(-)	(-)
8.	Ny. Su	45	SD	2	V(+), D(+)	(-)	(-)	(-)
9.	Ny. Sup	55	SD	6	P(+), V(+), N(+)	/	(-)	(-)
10.	Ny. T	64	SLP	23	P(+), V(+), N(+)	/	(-)	(-)
11.	Ny. Ni (**)	39	PT	3	V(+), D(+)	/	(-)	(-)
12.	Ny. R	48	SD	6	D(+), N(+)	/	//	(-)
13.	Ny. Ru	38	TS	2	(-)	(-)	(-)	(-)
14.	Ny. K	48	SD	1	(-)	(-)	(-)	(-)
15.	Ny. Sum	57	SD	5	(-)	(-)	(-)	(-)
16.	Ny. M (*)	57	SD	20	V(+), P(+), N(+)	/	(-)	(-)
17.	Ny. Sut	38	TS	2	(-)	(-)	(-)	(-)
18.	Ny. J	33	SD	1	V(+), D(+), N(+)	/	//	(-)
19.	Ny. Sn	43	TS	2	V(+), D(+), N(+)	(-)	(-)	(-)
20.	Ny. Ri	47	TS	4	(-)	(-)	(-)	(-)
21.	Ny. E	45	SD	7	(-)	(-)	(-)	(-)
22.	Ny. Sh	46	SD	1	V(+), P(+)	/	(-)	(-)
23.	Ny. A (*)	51	TS	1	V(+), P(+). D(+). N(+)	/	(-)	(-)
24.	Ny. Ra	43	SD	1	V(+), D(+), P(+)	(-)	(-)	(-)
25.	Ny. Sy	55	TS	1	(-)	(-)	(-)	(-)
26.	Ny. Wa	40	TS	3	(-)	(-)	(-)	(-)
27.	Ny. Rud	40	SLA	3	V(+), D(+), N(+)	(-)	(-)	(-)
28.	Ny. Sny	50	SD	3	(-)	(-)	(-)	(-)
29.	Ny. Mj	42	SD	1	D(+), P(+), N(+)	/	//	(-)
30.	Ny. Sia	62	TS	3	V(+)	(-)	(-)	(-)
31.	Ny. Snr	41	TS	1	(-)	(-)	(-)	(-)
32.	Ny. Ma	37	TS	1	(-)	(-)	(-)	(-)
33.	Ny. Mi	61	TS	15	(-)	(-)	(-)	(-)
34.	Ny. Sad	60	TS	4	(-)	(-)	(-)	(-)
35.	Ny. Mu	48	SLP	4	(-)	(-)	(-)	(-)
36.	Ny. Spd	52	TS	4	(-)	(-)	(-)	(-)
37.	Ny. Nas	48	SD	3	V(+)	(-)	(-)	(-)
38.	Ny. In (**)	41	SLP	2	(-)	(-)	(-)	(-)
39.	Ny. Yt	42	SD	2	(-)	(-)	(-)	(-)
40.	Ny. Jum	47	TS	2	(-)	(-)	(-)	(-)

Keterangan. * = Menopause Alamiah
 ** = Drop Out
 / = Menurun
 // = Makin menurun
 (-) = Tidak ada keluhan

V (+) = vagina kering
 D (+) = Dispareunia
 N (+) = Nyeri dan panas vagina
 P (+) = pruritus vulva
 TS = Tidak sekolah

LAMPIRAN 2.

DATA HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGI VAGINA

NOMOR URUT PENDIK.	N A M A	INDEX MATURASI/NILAI MATURASI					
		I		II		III	
1.	Ny. S (*)	75/25/00	12.5	90/10/00	5	11/48/41	65
2.	Ny. N (*)	85/15/00	7.5	60/40/00	20	10/40/50	70
3.	Ny. D (*)	78/22/00	11	0/20/80	90	5/85/10	52.5
4.	Ny. C	0/85/15	57.5	0/43/57	78.5	0/51/49	74.5
5.	Ny. W (*)	0/95/05	52.5	0/30/70	85	45/55/00	27.5
6.	Ny. Sa	70/30/00	15	0/30/70	85	0/75/25	62.5
7.	Ny. Na	10/80/10	50	8/75/17	54.5	0/70/30	65
8.	Ny. Su	95/05/00	2.5	0/40/60	80	0/65/36	68.5
9.	Ny. Sup	95/05/00	2.5	0/40/60	80	T	
10.	Ny. T	99/01/00	0.5	20/75/05	42.5	T	
11.	Ny. Ni (**)	40/55/00	27.5	-	-	-	
12.	Ny. R	80/20/00	10	90/10/00	5	0/95/05	52.5
13.	Ny. Ri	80/20/00	10	0/48/52	76	0/90/10	55
14.	Ny. K	60/40/00	20	0/36/64	82	0/65/35	67.5
15.	Ny. Sum	85/11/04	9.5	0/60/40	70	0/85/15	57.5
16.	Ny. M (*)	75/25/00	12.5	0/45/55	77.5	10/60/30	60
17.	Ny. Sut	0/50/50	75	10/85/05	47.5	0/90/10	55
18.	Ny. J	T		0/60/40	70	0/65/35	67.5
19.	Ny. Sn	88/12/00	6	T		0/70/30	65
20.	Ny. Ri	43/41/16	36.5	0/90/10	55	0/60/40	70
21.	Ny. E	90/10/00	5	M		M	
22.	Ny. Sh	80/10/10	15	0/50/50	75	0/90/10	55
23.	Ny. A (*)	55/45/00	22.5	0/60/40	70	5/90/05	50
24.	Ny. Ra	90/10/08	5	90/10/00	5	90/10/00	5
25.	Ny. Sy	20/80/00	40	0/35/65	82.5	0/60/40	70
26.	Ny. Wa	12/76/09	48.5	0/85/15	57.5	0/60/40	70
27.	Ny. Rud	100/00/00	0	0/50/50	75	0/40/60	80
28.	Ny. Sny	100/00/00	0	0/20/80	90	0/50/50	75
29.	Ny. Mj	0/62/38	69	0/45/55	77.5	0/40/60	80
30.	Ny. Sia	100/00/00	0	70/45/55	12.5	M	
31.	Ny. Snr	0/60/40	70	0/40/60	80	0/35/65	40
32.	Ny. Ma	0/90/10	55	0/100/0	50	0/50/50	75
33.	Ny. Mi	100/00/00	0	0/65/35	67.5	0/55/45	72.5
34.	Ny. Sad	100/00/00	0	M		0/90/10	55
35.	Ny. Mu	M		0/50/50	75	0/70/30	65
36.	Ny. Spd	20/80/00	40	0/60/40	70	0/65/35	67.5
37.	Ny. Nas	100/00/00	0	0/90/10	55	0/100/0	50
38.	Ny. In (**)	0/70/30	65	-		-	
39.	Ny. Yt	0/90/10	55	M		M	
40.	Ny. Jum	60/40/00	20	M		M	

Keterangan. I = Sebelum pengobatan
 II = Setelah 3 mgg pengobatan
 III = Setelah 8 mgg pengobatan

T = Trichomoniasis
 M = Moniliasis
 * = Menopause Alamiyah
 ** = Drop Out

LAMPIRAN 3.

DATA HASIL BIOPSI ENDOMETRIUM DAN UJI LENDIR SERVIK

NOMOR URUT PENDRT.	N A M A	BIOPSI ENDOM.		SPINBAR. T.			FERN TEST		
		I	III	I	II	III	I	II	III
1.	Ny. S	A	A	0	2	0	0	1	0
2.	Ny. N	A	A	0	2	1	0	1	1
3.	Ny. D	A	A	0	2	1	0	1	0
4.	Ny. W	A	A	1	5	3	0	2	1
5.	Ny. M	A	A	1	4	2	0	2	1
6.	Ny. A	A	A	1	5	1.5	0	1	1

Keterangan :

- A = Atropi Endometrium
- I = Sebelum pengobatan
- II = Setelah 3 mgg pengobatan
- III = Setelah 8 mgg pengobatan

LAMPIRAN 4.

DATA HASIL PEMERIKSAAN KADAR HORMONAL

NOMOR URUT PENDRT.	N A M A	F S H (IU/L)			L H (IU/L)		
		I	II	III	I	II	III
1.	Ny. S (*)	49.2	39.1	36.3	23.8	20.3	30.8
2.	Ny. N (*)	52.4	40.6	37.4	37	35.2	40.2
3.	Ny. D (*)	35.6	31.5	25.1	35.9	27.1	38.4
4.	Ny. C	36.4	37.3	36.6	34.2	33.8	34.6
5.	Ny. W (*)	57.1	28.2	25.5	48.4	37.4	47
6.	Ny. Sa	55	34.1	40	56	47.8	60
7.	Ny. Na	58.6	23.5	39.1	50	41.7	34.1
8.	Ny. Su	10.8	72.6	61	43.9	39.2	46.8
9.	Ny. Sup	15.3	12.3	35.7	23.9	21	20.9
10.	Ny. T	31.2	24.5	29	28.4	20.1	32.1
11.	Ny. Ni (**)	86.6	(-)	(-)	54.6	(-)	(-)
12.	Ny. R	29.1	27	32.8	64	44.6	44
13.	Ny. Ru	51	32.1	34.6	65	40.9	23.1
14.	Ny. K	61.2	38.2	33	67	33.3	44
15.	Ny. Sum	108.7	91	112.4	56	49.3	98
16.	Ny. M (*)	69.2	39.2	35	35.3	25.4	22.6
17.	Ny. Sut	4.5	2.5	6.7	7.7	5.3	7.5
18.	Ny. J	55	35	82.9	85	40.6	74.3
19.	Ny. Sm	55	30	70.3	75	55.6	58
20.	Ny. Ri	40	32.8	33.8	48.5	27.4	34.8
21.	Ny. E	90	75	44.9	76	47.2	28.3
22.	Ny. Sh	36	18.6	31.4	38.5	77	49
23.	Ny. A (*)	35	20.6	58.4	96.5	19.3	47.6
24.	Ny. Ra	2.8	42	45.3	46	44.5	56.7
25.	Ny. Sy	2.0	31.6	24.2	45.1	42.6	44.3
26.	Ny. Wa	12.4	31.6	66	23.1	90	61
27.	Ny. Rud	67	50	48.7	64	73	35.1
28.	Ny. Smy	31.6	50	33.2	31.2	106.1	41.3
29.	Ny. MJ	111.1	94	62.8	91	88.3	81
30.	Ny. Sia	59.7	49	92.3	41.2	32.8	60
31.	Ny. Snr	34.3	14.7	34.5	77	24.7	28.9
32.	Ny. Ma	4.1	20.7	12.4	12.2	25.5	14.1
33.	Ny. Mi	38.5	40	65.8	36.7	36.7	47
34.	Ny. Sad	38	44.6	42.7	65	76	35
35.	Ny. Mu	29.9	39	29	48.3	36.1	18.2
36.	Ny. Spd	17.9	16	34.7	36.4	25.4	28.7
37.	Ny. Nas	26	23.1	31.9	38.4	38.6	32.6
38.	Ny. In (**)	59	(-)	(-)	77	(-)	(-)
39.	Ny. Yt	58	37.3	36.8	49	32.4	27.2
40.	Ny. Jum	58	52	52.1	57	49	39.9

Keterangan : I = Sebelum pengobatan
 II = Setelah 3 mgg pengobatan
 III = Setelah 8 mgg pengobatan

* = Menopause Alamiah
 ** = Drop Out

LANJUTAN DATA HASIL PEMERIKSAAN KADAR HORMONAL

NOMOR URUT PENDRT.	N A M A	P R L (mU/L)			S H B G (nmol/L)		
		I	II	III	I	II	III
1.	Ny. S (*)	126	98	162	55.9	54.5	52.2
2.	Ny. N (*)	351	136	244	48.1	58	69.3
3.	Ny. D (*)	164	159	142	153.1	149.7	137.8
4.	Ny. C	276	309	391	39.1	36.4	29.6
5.	Ny. W (*)	293	340	192	126.1	119.5	104.8
6.	Ny. Sa	177	206	202	90	89.3	39.9
7.	Ny. Na	189	102	129	38.7	30.8	100.1
8.	Ny. Su	306	246	178	122.1	138.9	126.4
9.	Ny. Sup	198	165	182	53.2	65.7	43
10.	Ny. T	267	274	244	120.5	128.7	110.6
11.	Ny. Ni (**)	267	(-)	(-)	148.6	(-)	(-)
12.	Ny. R	230	369	419	76.6	82.6	48.7
13.	Ny. Ru	200	348	419	76.6	82.6	48.7
14.	Ny. K	289	133	234	161.8	171.5	120.8
15.	Ny. Sum	174	182	162	62	64.5	78.4
16.	Ny. M (*)	174	142	124	82	76.3	72
17.	Ny. Sut	562	570	843	143.5	142.2	128.3
18.	Ny. J	251	159	310	80.2	83.7	88.2
19.	Ny. Sm	162	292	133	60.6	77.4	80.8
20.	Ny. Ri	2500	1034	716	155.8	149.1	170.9
21.	Ny. E	203	125	195	126.1	108.9	94.9
22.	Ny. Sh	204	561	333	50.2	52.2	55
23.	Ny. A (*)	263	206	394	144.4	144.1	88.2
24.	Ny. Ra	431	354	380	62.6	81.3	56.6
25.	Ny. Sy	309	180	192	69.9	61.1	68.2
26.	Ny. Wa	102	224	212	54.7	47.1	36.5
27.	Ny. Rud	177	132	175	66.6	95.7	73.2
28.	Ny. Sny	175	114	249	51.6	57.2	55.5
29.	Ny. Mj	168	263	202	116.5	136.7	141.2
30.	Ny. Sia	582	405	183	118.3	101.6	135.1
31.	Ny. Snr	199	345	632	96.9	94.7	114.5
32.	Ny. Ma	503	340	444	102.9	109.2	117.6
33.	Ny. Mi	109	544	606	134.6	121.4	135.4
34.	Ny. Sad	267	424	325	36.9	40.1	42.4
35.	Ny. Mu	214	239	231	62.3	74.1	69.9
36.	Ny. Spd	155	332	335	135.8	125.5	128.8
37.	Ny. Nas	99	116	225	39.2	44.9	48.6
38.	Ny. In (**)	91	(-)	(-)	64.6	(-)	(-)
39.	Ny. Yt	178	205	225	123.9	109.6	127.7
40.	Ny. Jum	194	266	166	235	178.5	221.1

Keterangan : I = Sebelum pengobatan * = Menopause Alamiah
 II = Setelah 3 mgg pengobatan ** = Drop Out
 III = Setelah 8 mgg pengobatan

LANJUTAN DATA HASIL PEMERIKSAAN KADAR HORMONAL

NOMOR URUT PENDRT.	N A M A	E 2 (pmol/L)			E 3 (nmol/L)		
		I	II	III	I	II	III
1.	Ny. S (*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2.	Ny. N (*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3.	Ny. D (*)	ND	ND	ND	ND	3.6	ND
4.	Ny. C	ND	84	ND	ND	ND	ND
5.	Ny. W (*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6.	Ny. Sa	ND	ND	ND	ND	3.7	ND
7.	Ny. Na	ND	ND	ND	ND	8.7	ND
8.	Ny. Su	ND	ND	ND	ND	3.8	ND
9.	Ny. Sup	ND	ND	ND	4.1	3.8	ND
10.	Ny. T	ND	ND	ND	ND	4.6	ND
11.	Ny. Ni (**)	ND	(-)	(-)	ND	(-)	(-)
12.	Ny. R	ND	ND	ND	3.5	ND	ND
13.	Ny. Ru	ND	ND	ND	4.2	3.9	ND
14.	Ny. K	ND	ND	ND	ND	6.4	ND
15.	Ny. Sum	ND	ND	ND	ND	3.6	ND
16.	Ny. M (*)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17.	Ny. Sut	160	224	84	3.9	3.8	ND
18.	Ny. J	ND	ND	ND	ND	ND	ND
19.	Ny. Sm	ND	ND	ND	ND	ND	ND
20.	Ny. Ri	ND	147	98	ND	ND	ND
21.	Ny. E	ND	ND	ND	ND	ND	ND
22.	Ny. Sh	ND	ND	ND	ND	ND	ND
23.	Ny. A (*)	ND	103	ND	ND	ND	ND
24.	Ny. Ra	ND	ND	ND	ND	ND	ND
25.	Ny. Sy	ND	ND	ND	4.3	ND	ND
26.	Ny. Wa	ND	ND	ND	ND	ND	ND
27.	Ny. Rud	ND	ND	ND	ND	ND	ND
28.	Ny. Sny	ND	ND	ND	ND	ND	ND
29.	Ny. Mj	ND	ND	ND	ND	3.9	ND
30.	Ny. Sia	ND	ND	ND	ND	ND	ND
31.	Ny. Snr	366	297	269	ND	ND	ND
32.	Ny. Ma	254	183	164	ND	ND	ND
33.	Ny. Mi	ND	ND	ND	ND	ND	ND
34.	Ny. Sad	ND	ND	ND	3.8	ND	ND
35.	Ny. Mu	ND	ND	ND	ND	ND	ND
36.	Ny. Spd	ND	ND	ND	ND	ND	ND
37.	Ny. Nas	ND	ND	ND	ND	ND	ND
38.	Ny. In (**)	ND	(-)	(-)	ND	(-)	(-)
39.	Ny. Yt	ND	ND	ND	ND	ND	ND
40.	Ny. Jum	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Keterangan. I = Sebelum pengobatan ND = not detectible
 II = Setelah 3 mgg pengobatan Estradiol < 70 pmol/L
 III = Setelah 8 mgg pengobatan Estradiol < 3.5 nmol/L
 * = Menopause Alamiah
 ** = Drop Out

LAMPIRAN 5.

HASIL UJI STATISTIK

Hasil Paired T-test untuk nilai maturasi (MV).

WAKTU PEMERIKSAAN			DIFF. MEAN	SD	P	KET
I	-	II	-37.7258	32.180	0.000	S
II	-	III	2.3000	24.587	0.612	NS
I	-	III	-36.8333	25.828	0.000	S

Keterangan : I = Sebelum pengobatan
 II = Setelah 3 minggu pengobatan
 III = Setelah 8 minggu pengobatan
 S = Signifikan
 NS = Non Signifikan

Hasil Wilcoxon Signed-Rank Test untuk Ferning dan Spinnbarkeit test (n=6)

No.	WAKTU	Z	P	KET.
1.	Ferning			
	I - II	- 2.2014	0.0277	S
	II - III	- 1.8257	0.0679	NS
	I - III	- 1.8257	0.0679	NS
2.	Spinnbarkeit			
	I - II	- 2.2014	0.0277	S
	II - III	- 2.2014	0.0277	S
	I - III	- 2.0226	0.0431	S

Keterangan : I = Sebelum pengobatan
 II = Setelah 3 minggu pengobatan
 III = Setelah 8 minggu pengobatan
 S = Signifikan
 NS = Non Signifikan

LANJUTAN LAMPIRAN HASIL UJI STATISTIK.

Hasil T-test untuk kadar FSH, LH, PRL dan SHBG sebelum dan selama pengobatan (n=38).

No.	HORMON	DIFF. MEAN	SD	P
1.	FSH :			
	I - II	4.6553	19.404	0.148 NS
	II - III	- 6.1368	18.489	0.048 S
2.	LH :			
	I - II	6.4684	26.508	0.141 NS
	II - III	- 0.6868	21.331	0.841 NS
3.	PRL :			
	I - II	20.5789	275.528	0.648 NS
	II - III	-13.4737	126.088	0.514 NS
4.	SHBG :			
	I - II	- 0.3105	14.248	0.094 NS
	II - III	2.4184	24.268	0.543 NS
	I - III	2.1079	21.714	0.553 NS

Hasil Wilcoxon Signed-Rank test kadar Estradiol dan Estriol sebelum dan selama pengobatan (n=38).

No.	HORMON	Z	P	KET.
1.	Estradiol			
	I - II	- 0.3145	0.7532	NS
	II - III	- 2.2014	0.0277	S
2.	Estriol			
	I - II	- 0.8161	0.4144	NS
	II - III	- 2.2228	0.0262	S
	I - III	- 2.2014	0.0277	S

Keterangan : I = Sebelum pengobatan
 II = Setelah 3 minggu pengobatan
 III = Setelah 8 minggu pengobatan
 S = signifikan NS = non-signifikan

