

## EFEK SUSU SKIM YANG DISUPLEMENTASI ISOFLAVON KEDELAI DAN Zn ("SUSUMENO") TERHADAP SINDROM MENOPAUSE PADA WANITA PREMENOPAUSE

[Effects of "Susumeno" (skim milk fortified with soy isoflavone and Zn supplement) on menopausal syndrome in premenopausal women]

Hery Winarsi <sup>1)</sup>, Deddy Muchtadi <sup>2)</sup>, Fransiska R Zakaria <sup>2)</sup>, dan Bambang Purwantara <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Staf Pengajar Fak. Biologi, UNSOED

<sup>2)</sup> Staf Pengajar Dept. TPG, Fak. Teknologi Pertanian, IPB

<sup>3)</sup> Staf Pengajar Dept. Reproduksi, Fak. Kedokteran Hewan, IPB

Diterima 13 Juli 2004 / Disetujui 23 Desember 2004

### ABSTRACT

Pre-menopause is part of natural aging process in women indicated by the decrease of ovarian estrogen production, and usually followed by development of menopausal syndrome. Susumeno, skim milk fortified with 100 mg of soy isoflavone and 8 mg of Zn was given to premenopausal women for decreasing menopausal syndrome. This research aimed to evaluate the effect of susumeno on menopausal syndrome in premenopausal women. About 33 premenopausal women aged 43-52 years old in Purwokerto were chosen as respondent. Their menopausal syndrome were identified by using questioner. The answers were scored from 1 to 5; i.e., 1 = not detected; 2 = less detected; 3 = mildly detected; 4 = detected; 5 = much detected. It was revealed that some of menopausal syndromes had significantly decreased, especially vaginal dryness from less detected to not detected ( $p=0,01$ ); fatigue from mildly detected to not detected ( $p=4,07E-05$ ); mindless from mildly detected to not detected ( $p=0,022$ ); and dyspareunia from less detected to not detected ( $p=0,036$ ).

**Key words:** menopausal syndrome, soy isoflavone, Zn, premenopausal women

### PENDAHULUAN

Pre-menopause merupakan bagian proses penuaan alami wanita, yang ditandai oleh penurunan produksi estrogen ovarium, dan biasanya terjadi pada usia sekitar 50 tahunan (Speroff et al., 1999; Casper, 1997). Penurunan kadar estrogen seringkali menimbulkan berbagai sindrom menopause, seperti *hot flushes*, *night sweats*, *mood swings*, *dryness vaginal*, daya ingat menurun, *insomnia*, depresi, *fatigue*, penurunan libido, *incontinence urinary*, dan *dyspareunia* (Patten et al., 2002; Prior, 1998).

*Hot flushes* adalah rasa panas yang berpusat pada wajah hingga dada bagian atas, dan diikuti oleh nafas terengah-engah, jantung berdebar dan menggigil. Keadaan demikian terjadi karena tidak berfungsinya termoregulator, yang disebabkan oleh tidak adanya vasodilatasi aliran darah perifer, sementara penguapan meningkat sehingga kehilangan panas terjadi secara cepat dan menurunkan suhu tubuh hingga di bawah normal. Menggigil, merupakan upaya tubuh untuk memperoleh kembali panas. Simtom (gejala) *hot flushes* dialami oleh 50-75% wanita perimenopause (Prior, 1998).

Simtom yang lain adalah *insomnia* dan depresi, sebagai akibat *hot flushes* yang bervariasi, sehingga mengalami gangguan susah tidur (*insomnia*). Gangguan tersebut diawali dengan kelelahan (*fatigue*), emosi labil (*mood swing*), depresi, sulit berkonsentrasi dan gejala

psikologis lain. Gejala demikian dirasakan sejak datangnya premenopause.

Menurunnya produksi estrogen berpengaruh terhadap perubahan urogenital, karena terjadi penurunan aliran darah menuju vagina dan vulva, sehingga sistem pelumasan organ seksual menurun. Vagina mengalami *atrofi* (mengerut), yang mengakibatkan *dyspareunia* (rasa sakit ketika berhubungan seksual), epitelium vagina menipis, elastisitas dinding vagina menurun, dan secara potensial menurunkan libido. Penurunan estrogen juga menyebabkan *atrofi* lapisan permukaan hingga bagian tengah epitel uretra, berkurangnya sel mukosa uretra, dan iritasi yang mengakibatkan stres dan keinginan berkemih yang tidak tertahankan (*incontinence urinary*) (Badawy & Frankel, 1999). Hal tersebut berkaitan dengan kerja estrogen yang dapat meningkatkan respons reseptor  $\alpha$ -adrenergik dan potensi kerja  $\alpha$ -andrenergik. Keadaan kandung kemih yang mengalami *atrofi* juga menurunkan sensitifitas reseptor  $\alpha$ -andrenergik saluran kandung kemih dan sphinkter uretra.

Defisiensi estrogen juga dapat meningkatkan pH vagina, mengubah flora vagina, dan mempermudah terinfeksi saluran kemih. Kekurangan estrogen juga dapat menyebabkan timbulnya penyakit jantung, osteoporosis dan penyakit kanker.

Pada awalnya dokter menyarankan penggunaan terapi sulih hormon (HRT, *Hormone Replacement Therapy*), berupa pemberian hormon estrogen sintesis. Penggunaan HRT dilaporkan dapat

memperbaiki sindrom menopause pada banyak wanita menopause, namun banyak pula penelitian membuktikan bahwa penggunaan HRT memacu tumbuhnya sel kanker seperti kanker ovarium, endometrium, dan payudara (Lien & Lien, 1996). Oleh sebab itu banyak wanita menolak terapi tersebut dan mencari cara lain seperti penggunaan bahan alami.

Isoflavon kedelai adalah senyawa fitoestrogen yang mempunyai kesamaan struktur kimia dengan estrogen mamalia (Setchell dan Adlercreutz, 1988). Oleh karena itu isoflavon mampu berikatan dengan reseptor estrogen (RE), dan berpotensi secara agonis maupun antagonis terhadap kerja estrogen (Leclercq dan Heuson, 1979). Implikasi klinis ikatan isoflavon dengan RE, bergantung pada beberapa faktor termasuk jumlah reseptor, letak reseptor, dan konsentrasi estrogen endogen (Kim et al., 1998). Tampaknya kerja estrogen ditiru oleh senyawa fitoestrogen tersebut sebagai *estrogen like*, yang mungkin berperan agonis atau antagonis terhadap kerja estrogen. Potensi tersebut juga ditunjang oleh tidak adanya gugus lipofil dalam fitoestrogen, sehingga memudahkan terjadinya pengikatan isoflavon ke RE (Cunningham et al., 1997; Brzozowski et al., 1997). Adanya potensi yang bervariasi dari isoflavon dalam mengikat RE, sehingga dapat menginduksi regulasi estrogen dan mengaktifasi proliferasi sel pada penderita kanker payudara yang diinduksi oleh estrogen.

Peran mineral Zn dalam tubuh sangat luar biasa, ditunjukkan oleh perannya sebagai komponen 300 jenis enzim. Defisiensi Zn diketahui terjadi pada sindrom malabsorpsi (Mc Clain, 1985), malnutrisi (Keen, 1990), kanker (Mocchegiani et al., 1994), alkoholik (Zarski et al., 1987), penyakit liver stadium akhir (Pescovits et al., 1996), uremia (Mahajan et al., 1982) dan penyakit infeksi akut maupun kronis seperti HIV tipe-1 (Ripa dan Ripa, 1995). Berubahnya kadar Zn dalam plasma, enzim dan neuron menyebabkan terganggunya sistem syaraf pusat (Ebadi et al., 1995). Zn juga penting dalam proses reproduksi, dimana suplementasi Zn penting untuk ovulasi dan fertilisasi, serta menurunkan komplikasi selama kehamilan (Favier, 1992).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek minuman susumeno terhadap perubahan sindrom menopause pada wanita premenopause.

## METODOLOGI

### Seleksi responden

Dalam penelitian ini, sebagai responden harus memenuhi kriteria yang meliputi: wanita berusia di atas 40 tahun; masih mengalami haid rutin setiap bulan (tanpa mempertimbangkan volume darah haid); merasakan beberapa simtom menopause; tidak menggunakan KB hormonal setahun terakhir; sehat menurut pemeriksaan dokter; dan sukarela ikut serta dalam penelitian.

Responden berjumlah 33 orang wanita, berusia 43-52 tahun, semuanya bertempat tinggal di wilayah kota Purwokerto, Jawa Tengah. Responden terpilih dibagi 3 secara acak ke dalam kelompok kontrol (SS); kelompok yang mendapat suplementasi isoflavon (SI), dan kelompok yang mendapat suplementasi isoflavon dan Zn (SIZ), sehingga setiap kelompok terdiri atas 11 orang.

### Persiapan "Susumeno" dan Intervensi ke Responden

Susumeno dibuat dari susu skim, ditambah pemanis dan flavor, serta disuplementasi dengan 100 mg isoflavon kedelai dan 8 mg Zn, kemudian dikemas dalam bentuk sachet seberat 20 g. Terdapat 3 formula susumeno, yaitu susu tanpa isoflavon maupun Zn (SS); susu mengandung isoflavon (SI); dan susu mengandung isoflavon dan Zn (SIZ).

Intervensi kepada responden wanita premenopause dilaksanakan selama 2 bulan, dengan dosis 20g/orang/hari. Susumeno diminum sehari sekali, dengan cara melarutkannya ke dalam 150 ml air panas dan diaduk hingga homogen.

### Penilaian sindrom menopause

Penilaian sindrom menopause responden dilakukan saat penelitian dimulai (*baseline*), 1 bulan dan 2 bulan setelah intervensi, yaitu dengan wawancara berdasarkan pada kuesioner. Tingkatan sindrom menopause diterjemahkan (dikonversikan) dalam bentuk skor angka dari 1 sampai 5, dimana 1 = tidak terasa; 2 = kurang terasa; 3 = agak terasa; 4 = terasa; 5 = sangat terasa. Sindrom menopause yang diteliti meliputi *hot flushes*, *night sweats*, *mood swing*, *dryness vaginal*, penurunan daya ingat, *insomnia*, depresi, *fatigue*, penurunan libido, *dyspareunia*, dan *incontinence urinary*. Data yang diperoleh dianalisis dengan Khai kuadrat ( $\chi^2$ ), dan dilanjutkan dengan Uji Korelasi Spearman.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sindrom menopause adalah kumpulan simtom vasomotorik dan psikologis yang timbul akibat menurunnya produksi estrogen ovarium (Hollih, 1997; Aso, 1997; Suparman, 2002). Efek pemberian susumeno terhadap sindrom menopause responden setelah 2 bulan intervensi, dapat dilihat pada Gambar 1, 2, dan 3.

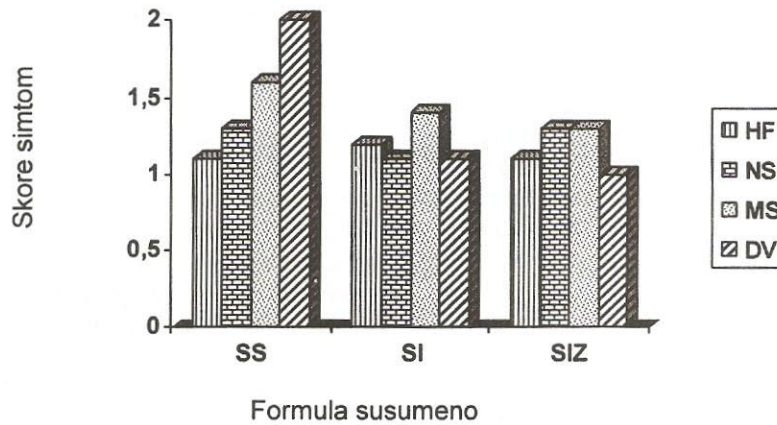
### Hot flushes

*Hot flushes* merupakan gejala rasa panas dari bagian dada hingga wajah. Rasa panas tersebut muncul sebagai akibat penurunan titik kontrol suhu tubuh, sebagai akibat perubahan hormon seksual seperti LH (*Luteinizing Hormone*) dan GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*). Peningkatan sekresi GnRH pada keadaan steroid rendah diduga berpengaruh terhadap pusat pengaturan suhu. Hal tersebut disebabkan oleh

letak stimulasi berdekatan dengan syaraf yang berikatan dengan reseptor estrogen, progesteron, dan syaraf pengatur suhu (Singh, 1997).

Setelah 2 bulan intervensi, kejadian *hot flushes* (Gambar 1) menurun meskipun tidak nyata ( $p=0,77$ ). Hasil tersebut serupa dengan temuan Cheri et al., (2002) bahwa sebanyak 59 wanita pascamenopause yang diberikan minuman kedelai mengandung 90 mg isoflavon selama 12 minggu ternyata tidak mengubah keadaan *hot flushes*. Akan tetapi Brzezinski et al.,(1997) melaporkan bahwa sebanyak 114 wanita pascamenopause yang mengkonsumsi makanan kaya fitoestrogen selama 12 minggu, mengalami perbaikan simtom *hot flushes* dan *dryness vaginal*. Perbaikan simtom *hot flushes* dengan isoflavon kedelai juga dilaporkan oleh Scambia et al., (2000) dan Washburn et al.,(1999).

Struktur molekul isoflavon memiliki kemiripan dengan struktur  $\beta$ -estradiol. Kemiripan sifat isoflavon dengan  $\beta$ -estradiol (estrogen) ditunjukkan oleh potensinya untuk berikatan dengan reseptor estrogen, kemudian bekerja seperti estrogen meski dengan aktivitas rendah. Potensi pengikatan isoflavon dengan RE dapat bersifat agonis terhadap kerja estrogen, ketika kadar estrogen rendah, dan sebaliknya bersifat antagonis ketika kadar estrogen tinggi (Brzozowski et al., 1997). Dengan terstimulasinya RE oleh isoflavon, maka termoregulator hipotalamus akan mengatur suhu sehingga pelepasan panas berkurang yang mengakibatkan tingkat *hot flushes* berkurang (Baziad, 2002; Stern et al., 1997).



Keterangan: HF = *hot flushes*; NS = *night sweat*; MS= *mood swing*; DV= *dryness vaginal*

1= tidak terasa; 2 = kurang terasa; 3 = agak terasa; 4 = terasa; 5 = sangat terasa. SS= kontrol, susu tanpa isoflavon & Zn; SI= susu mengandung isoflavon; SIZ= susu mengandung isoflavon & Zn

Gambar 1. Efek susumeno terhadap simtom HF, NS, MS, dan DV responden, setelah 2 bulan intervensi

Isoflavon dari jenis pangan lain seperti *red clover* dan kacang-kacangan juga memberi hasil yang sinergis. Seperti yang dilaporkan Weijer & Barentsen (2002), bahwa isoflavon *red clover* sebanyak 80 mg/hari yang diberikan kepada 30 wanita pascamenopause selama 12 minggu juga menurunkan secara nyata simtom *hot flushes*. Hal yang sama dilaporkan Murkies et al., (1995) bahwa pemberian 50-100 g/hari kacang-kacangan dan produknya selama 12-14 minggu pada 58 wanita pascamenopause berusia 54 tahun, menurunkan *hot flushes* sebesar 40-50%.

Jeri (1999), Nachtigall (1999), dan Albertazzi et al., (1998), melaporkan bahwa prevalensi semburan panas dan gejala yang menyertai wanita perimenopause di Amerika dan Eropa yaitu 85% lebih tinggi dibandingkan wanita Jepang, Indonesia, dan Mayan yang hanya 20%. Hal ini terjadi karena wanita Jepang, Indonesia dan Mayan memiliki kebiasaan makan yang mengandung fitoestrogen sekitar 50-150 mg/hari, sementara wanita Amerika dan Eropa hanya 3 mg/hari.

Reseptor estrogen merupakan senyawa protein yang dapat berfungsi optimal apabila integrasi selnya terjaga. Zn adalah unsur kelumit yang mampu mempertahankan integritas sel, karena berperan dalam aktivitas enzim antioksidan seluler, dan meningkatkan sistem imun (Boulkaiba et al., 1993).

Berdasar pernyataan beberapa peneliti diatas, diduga dosis isoflavon cukup, tetapi lama intervensi kurang. Di sisi lain peran Zn dalam mempertahankan sel penyusun RE pada hipotalamus juga kurang optimal (Chesters, 1991), sehingga penurunan *hot flushes* tidak nyata.

#### Night sweat

Seperti halnya simtom *hot flushes*, *night sweat* juga merupakan gejala vasomotorik berupa rasa kegerahan di malam hari, sebagai akibat terganggunya sistem pengaturan panas hipotalamus.

Setelah 2 bulan intervensi hasil penelitian (Gambar 1) menunjukkan adanya penurunan tingkat

*night sweat* tetapi tidak nyata ( $p=0,72$ ). Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh isoflavon terhadap kejadian *night sweat* pada wanita premenopause. Sebagian berpendapat bahwa isoflavon bermanfaat, sementara yang lain berpendapat bahwa isoflavon kurang bermanfaat. Penggunaan *red clover* selama 3 bulan, dilaporkan mampu menurunkan *night sweat*. Dalam hal ini ada korelasi positif yang bermakna antara penurunan *night sweat* dengan tingginya kadar isoflavon dalam urin (Nachtigall, 2001). Penggunaan tablet yang mengandung isoflavon dengan dosis 40 mg/hari secara signifikan menurunkan simtom *night sweat*, sebesar 75% setelah 16 minggu pada 30 responden wanita menopause (Hidayat et al., 2002). Adlercreutz (1998) juga melaporkan bahwa penggunaan obat kapsul Tolupill yang mengandung 56 komponen fitoestrogen dengan dosis 38 mg/hari selama 26-29 bulan memperbaiki simtom *night sweat* pada 72% wanita menopause, dimana pengaruhnya hampir sama jika menggunakan HRT.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut di atas, adanya penurunan *night sweat* tidak nyata, diduga karena kurang lamanya intervensi, sehingga potensi pengikatan isoflavon dan RE kurang kuat, maka pengaruhnya terhadap pengaturan suhu juga kurang nyata.

### **Mood swing**

Mood swing merupakan simtom yang menggambarkan kondisi emosi yang mudah labil. Simtom tersebut merupakan gejala psikologis yang menyertai pada simtom vasomotorik. Dengan menurunnya estrogen pada wanita premenopause dapat menyebabkan penurunan potensi neurotransmitter hipotalamus, sehingga menimbulkan efek negatif pada emosi wanita premenopause. Seperti dilaporkan Suparman (2002), bahwa estrogen berefek positif dalam biosintesis serotonin, oleh sebab itu dengan menurunnya estrogen ovarium menyebabkan konsentrasi serotonin dalam otak menurun dan berefek negatif pada emosi.

Hasil penelitian (Gambar 1) menunjukkan adanya penurunan tingkat *mood swing* setelah 2 bulan intervensi, tetapi tidak bermakna ( $p=0,66$ ). Isoflavon merupakan salah satu golongan fitoestrogen yang mampu berikatan dengan RE tubuh dan mengatur aktivitas estrogen yang terdistribusi ke dalam jaringan tubuh yang mengandung RE- $\alpha$  dan RE- $\beta$ . Jaringan tubuh yang mengandung RE- $\alpha$  dan RE- $\beta$  adalah sistem syaraf pusat, payudara, kardiovaskuler, urogenital dan tulang (Warner et al., 1999; Gustafsson, 1999).

Pemberian 80 mg isoflavon per hari selama lebih dari 24 bulan pada wanita di atas 45 tahun, ternyata menurunkan simtom menopause sebesar 30% (Jeri, 1999). Sementara Zichella (1999) berpendapat bahwa simtom psikologis *mood swing*, merupakan interaksi dari beberapa fenomena seperti biologis, antropologis,

psikologis dan kultural, oleh sebab itu penanganannya tidak cukup dengan suplementasi pangan.

Diduga isoflavon berperan dalam meningkatkan kemampuan neurotransmitter hipotalamus dalam pengaturan emosi, akan tetapi karena lama intervensi kurang, maka efeknya terhadap penurunan *mood swing* tidak nyata.

### **Dryness vaginal**

*Dryness vaginal* merupakan simtom yang tidak menyenangkan pada wanita premenopause sebagai akibat atrofinya vagina, dan berkurangnya pelumasan karena defisiensi estrogen ovarium (Gonzaga, 1998).

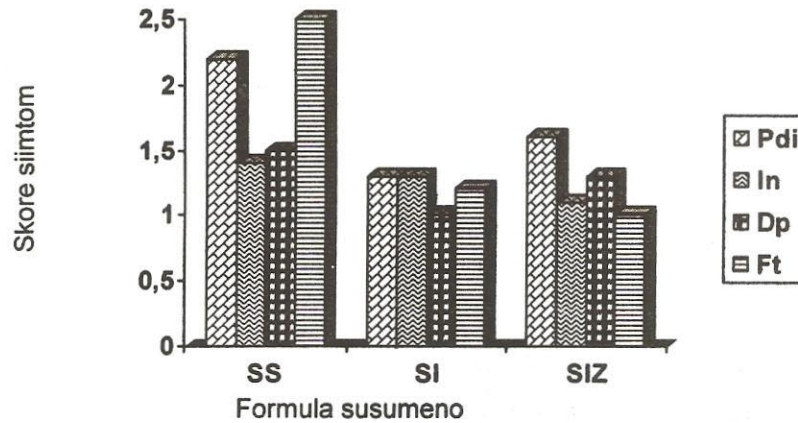
Setelah 2 bulan intervensi terjadi penurunan nyata ( $p=0,010$ ) pada simtom *dryness vaginal* (Gambar 1), yaitu dari kurang terasa menjadi tidak terasa. Penurunan atau hilangnya simtom *dryness vaginal*, disebabkan oleh efek suplementasi isoflavon tunggal, maupun interaksinya dengan Zn. Hal ini diduga isoflavon mampu berikatan dengan RE pada jaringan urogenital, kemudian memacu kerja estrogen hingga terjadi restorasi estrogen endogen, sehingga mempertahankan kelembaban vagina dan menghilangkan simtom *dryness vaginal* (Biben, 2001). Selain itu, Cakman et al., (1997) melaporkan bahwa suplementasi Zn mampu mempertahankan integrasi sel urogenital dan mengendalikan aktivitas estrogen endogen, sehingga dapat mengurangi *dryness vaginal*.

### **Penurunan daya ingat**

Kualitas dan kuantitas gejala klimakterium baik fisik maupun psikis dipengaruhi oleh faktor eksternal dan internal yaitu secara biologis maupun psikologis. Seperti halnya pada gejala *mood swing*, penurunan daya ingat juga dipengaruhi oleh estrogen endogen. Penurunan estrogen mempengaruhi aktivitas daya ingat dan kemampuan neurotransmitter pada hipotalamus sehingga menyebabkan efek negatif secara biologis maupun psikologis responden. Gejala psikologis tersebut merupakan gejala yang menyertai adanya gejala vasomotorik, oleh sebab itu dengan menurunnya gejala vasomotorik juga besar kemungkinannya menurunkan gejala psikologis (Suparman, 2002).

Hasil penelitian (Gambar 2) menunjukkan adanya perbedaan nyata antar kelompok pada simtom penurunan daya ingat ( $p=0,022$ ), yaitu dari kisaran agak terasa hingga tidak terasa. Dari hasil uji korelasi ternyata penurunan daya ingat terjadi karena suplementasi isoflavon tunggal maupun interaksinya dengan Zn.

Diduga suplementasi isoflavon atau interaksinya dengan Zn mampu meningkatkan aktivitas RE hipotalamus (Warner et al., 1999; Gustafsson, 1999), sehingga kerja neurotransmiternya meningkat (Suparman, 2002), dan memberikan efek positif terhadap daya ingat.



Keterangan: PDI= penurunan daya ingat; In=insomnia; Dp=depresi; Ft=fatigue  
 1= tidak terasa; 2 = kurang terasa; 3 = agak terasa; 4 = terasa; 5 = sangat terasa. SS= kontrol, susu tanpa isoflavan & Zn; SI= susu mengandung isoflavan; SIZ= susu mengandung isoflavan & Zn  
 Gambar 2. Efek susumeno terhadap simtom PDI, In, Dp, dan Ft responden, setelah 2 bulan intervensi.

**Insomnia**

Insomnia adalah gejala gangguan tidur yang umumnya terjadi bersamaan dengan hot flushes pada malam hari (nokturnal) dan keadaan psikis yang memburuk. Diduga insomnia tidak berhubungan dengan kejadian perifer tetapi lebih disebabkan oleh neuronal pada hipotalamus yang merangsang hot flushes (Badawy & Frankel, 1999).

Hasil penelitian ini (Gambar 2) tidak menunjukkan adanya perubahan nyata pada simtom insomnia (p= 0,584). Dalam penelitian ini responden diberi 100 mg isoflavan per hari selama 2 bulan. Diduga potensi isoflavan yang berikatan dengan RE hipotalamus, kurang mampu memacu kerja estrogen pada syaraf pusat (Warner et al., 1999; Gustafsson, 1999), sehingga keluhan neuronal berupa gangguan tidur tidak menurun secara nyata.

Zichella (1999) berpendapat bahwa simtom psikologis seperti insomnia, merupakan interaksi dari beberapa fenomena seperti biologis, antropologis, psikologis dan kultural. Oleh sebab itu penanganannya tidak cukup dengan suplementasi pangan saja.

**Depresi**

Depresi dan perasaan cemas adalah gangguan psikologis yang berhubungan dengan keadaan defisiensi estrogen. Dengan menurunnya estrogen merangsang munculnya rasa cemas yang berkaitan dengan kemampuan neurotransmitter hipotalamus, sehingga menimbulkan efek negatif pada emosi wanita premenopause (Suparman, 2002).

Hasil penelitian (Gambar 2) selama 2 bulan, tidak menunjukkan adanya perubahan nyata pada simtom depresi (p= 0,161). Gangguan psikologis pada wanita premenopause berkaitan satu dengan yang lain. mood swing, insomnia, dan depresi terjadi sebagai

akibat terganggunya sistem neurotransmitter hipotalamus. Minuman fungsional yang mengandung isoflavan dan Zn yang diberikan kepada responden, ternyata tidak mampu menstimulir kerja hipotalamus. Hal ini diduga isoflavan tidak mampu berikatan dengan reseptor estrogen pada hipotalamus, sehingga sistem neurotransmiternya tidak terinduksi (Warner et al., 1999; Gustafsson, 1999).

Di sisi lain, peran Zn diperkirakan kurang mampu mempertahankan keutuhan sel penyusun hipotalamus (Chesters, 1991), sehingga kerja hipotalamus sebagai neurotransmitter kurang optimal. Kurang lamanya intervensi juga diduga merupakan penyebab tidak menurunnya simtom depresi para responden (Jeri, 1999). Kondisi emosi responden yang kurang termotivasi, dapat pula mendukung tidak terjadinya perubahan gangguan psikologis (Zichella, 1999).

**Fatigue**

Fatigue adalah rasa lelah yang berkaitan dengan menurunnya estrogen endogen. Seperti halnya pada penurunan daya ingat, insomnia, dan mood swing yang dipengaruhi oleh penurunan estrogen, demikian pula terjadi pada gejala fatigue. Semua simtom tersebut mengakibatkan kemampuan neurotransmitter pada hipotalamus terganggu, sehingga berefek negatif pada biologis maupun psikologis para responden (Suparman, 2002).

Hasil penelitian (Gambar 2) menunjukkan adanya perubahan nyata pada simtom fatigue setelah 1 bulan intervensi (p=0,042). Demikian pula terjadi setelah 2 bulan intervensi (p= 4,07E-05), yaitu dari kisaran agak terasa menjadi tidak terasa. Hilangnya rasa mudah lelah tersebut bisa disebabkan oleh suplementasi isoflavan tunggal, Zn tunggal atau interaksi isoflavan dengan Zn .

Diduga Zn lebih berperan dalam perbaikan sistem imun para responden (Cakman et al., 1997). Isoflavon dan Zn diperkirakan bersifat sinergis memperbaiki sel neurotransmitter dan berefek positif pada fisik maupun psikologis responden, sehingga simtom mudah lelapun hilang secara nyata.

**Penurunan libido**

Salah satu fungsi estrogen adalah memacu pertumbuhan dan perkembangan sel epitelium vagina, sehingga vagina tetap tebal dan lembab. Estrogen juga meningkatkan aliran darah ke daerah genital dan menjaga elastisitas dinding vagina. Dengan menurunnya produksi estrogen ovarium responden, maka akan terjadi sebaliknya. Sebagai akibatnya terjadi atrofi vagina, dan menurunkan libido serta frekuensi hubungan seksual (Suparman, 2002; Baziad, 2002; Agustina, 2002).

Hasil penelitian (Gambar 3) tidak menunjukkan adanya perubahan nyata pada simtom penurunan libido setelah 2 bulan intervensi (p= 0,263). Hal ini bertentangan dengan laporan Jeri (1999) bahwa simtom menopause menurun, terjadi pada wanita yang berusia di atas 45 tahun setelah diberikan isoflavon sebanyak 80 mg/hari selama 24 bulan. Diduga pemberian isoflavon 100 mg pada para responden selama 2 bulan, kurang lama, sehingga tidak mampu mengembalikan aktivitas estrogen endogen (Biben, 2001). Demikian pula kurangnya peran Zn dalam mempertahankan integritas sel genitalia wanita premenopause (Cakman et al., 1997), sehingga berakibat pada ketidakmampuan memperbaiki simtom penurunan libido.

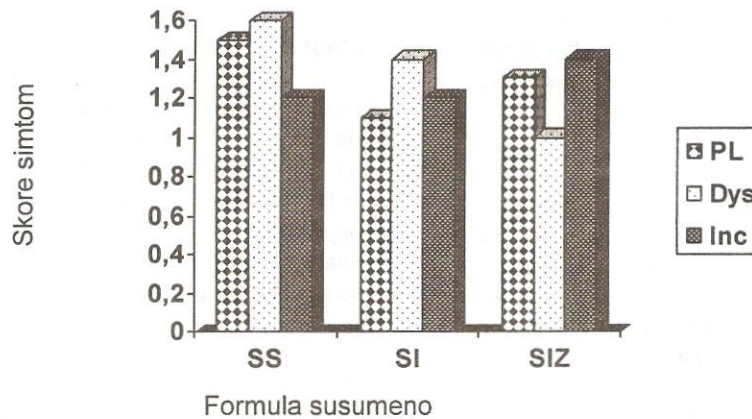
**Dyspareunia**

Dyspareunia adalah suatu gejala rasa kesakitan pada wanita ketika melakukan hubungan seksual. Simtom demikian sebagai akibat terjadinya atrofi pada saluran genitalia terutama pada uterus dan serviks.

Saluran tersebut mengkerut dan mengalami retraksi, kemudian pintu menuju uterus dan vagina mengalami stenosis (tersumbat). Vulva juga mengalami atrofi yang menyebabkan lebih rapuh dan menimbulkan vulvitis atropik kronis. Perubahan vulva dan vagina tersebut merupakan faktor utama yang mempengaruhi penurunan aktivitas seksual pada wanita premenopause (Hollihn, 1997; Badawy & Frankel, 1999; Gass et al., 1997; Biben, 2001; Agustina, 2002).

Hasil penelitian (Gambar 3) menunjukkan adanya penurunan nyata pada simtom dyspareunia setelah 2 bulan intervensi (p= 0,036), yaitu dari kisaran kurang terasa menjadi tidak terasa. Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa hilangnya simtom dyspareunia, diduga karena efek interaksi isoflavon dan Zn. Zn mampu mempertahankan keutuhan sel penyusun RE genitalia (Cakman et al., 1997). Diperkirakan juga ada sebagian isoflavon yang mampu berikatan dengan RE yang berada pada saluran genitalia, kemudian merangsang aktivitas estrogen endogen responden (Warner et al., 1999; Gustafsson, 1999), sehingga berpengaruh terhadap pelumasan dan kelembaban sel genitalia, serta hilangnya gejala dyspareunia.

Nagata et al., (1998), melaporkan bahwa isoflavon mampu menginduksi RE, meskipun tidak sekuat estrogen endogen. Senyawa tersebut menempati sisi aktif RE dan menguncinya, sehingga estrogen endogen tidak dapat berikatan dengan RE. Dalam hal ini isoflavon menggantikan fungsi estrogen dan mengendalikan aktivitasnya. Ketika kadar estrogen rendah, maka isoflavon secara parsial bersifat agonis. Sebaliknya ketika kadar estrogen tinggi, isoflavon bersifat antagonis. Melalui mekanisme ini, isoflavon diduga mampu mempengaruhi kerja hipotalamus untuk mengendalikan aktivitas estrogen, sehingga menurunkan bahkan menghilangkan beberapa sindrom menopause.



Keterangan: PL=Penurunan libido; Dys= dyspareunia ; Inc= incontinence urinary  
 1= tidak terasa; 2 = kurang terasa; 3 = agak terasa; 4 = terasa; 5 = sangat terasa. SS= kontrol, susu tanpa isoflavon & Zn; SI= susu mengandung isoflavon; SIZ= susu mengandung isoflavon & Zn

Gambar 3. Efek susumeno terhadap simtom PL, Dys, dan Inc responden, setelah 2 bulan intervensi.

**Incontinence urinary**

Penurunan kadar estrogen berperan dalam perubahan struktur dan fungsi dinding uretra dan kandung kemih, karena uretra dan jalan masuk ke dalam kandung kemih merupakan jaringan yang bergantung pada estrogen. Keadaan demikian menyebabkan berbagai keluhan seperti *incontinence urinary* (beser), peningkatan frekwensi berkemih, nokturia (kencing malam hari), maupun gangguan berkemih lainnya (Suparman, 2002; Biben, 2001; Stern et al., 1997; Baziad, 2002). Perubahan pada jaringan epitel dan vaskuler yang terletak diantara mukosa dan jaringan otot urogenital diduga sebagai penyebab terjadinya *incontinence urinary*, karena bagian distal uretra menjadi kaku dan tidak elastis, sehingga sukar menutup dengan sempurna. Bila kandung kemih penuh maka tetesan urin dapat keluar secara tidak terkendali (Hollihh, 1997; Singh, 1997; Baziad, 2002).

Hasil penelitian (Gambar 3) tidak menunjukkan adanya pengaruh nyata pada simptom *incontinence urinary* setelah 2 bulan intervensi ( $p=0,693$ ). Diduga potensi isoflavon pada RE saluran urogenital kurang optimal (Warner et al., 1999; Gustafson, 1999) demikian juga kerja Zn pada sel penyusun RE juga kurang (Cakman et al., 1997), sehingga efek isoflavon dan Zn pada gejala *incontinence urinary* tidak bermakna.

**KESIMPULAN**

Penggunaan susumeno, minuman berbasis susu skim yang disuplementasi dengan 100 mg isoflavon kedelai dan 8 mg Zn, secara umum menurunkan sindrom menopause. Susumeno secara nyata menghilangkan sindrom *dryness vaginal*, *fatigue* dan *dyspareunia*, serta memperbaiki daya ingat responden wanita premenopause.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis berterima kasih kepada Dirjen Dikti atas pendanaan penelitian ini melalui proyek Hibah Bersaing XI/1 dan XI/2 Tahun 2003-2004.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Adlercreutz H. 1998. Phytoestrogen. Clin Endocrinol and Metabolism. 12 :4.
- Agustina T. 2002. Kondisi patofisiologi menopause. Kumpulan Makalah Kursus Menopause Dasar ; Pra PIT XIII : Malang, 28 Jun.
- Albertazzi P et al., 1998. The effect of dietary soy supplementation on *hot flushes*. Obstet Gynecol 91:6-11.
- Aso T. 1997. Demography of the menopause and pattern of climacteric symptoms in East Asian region. Geneva: Medical Forum, 26-30 May; 24-32.
- Badawy SZA, Frankel LB. 1999. The pathophysiology of perimenopause. Di dalam : S.Z.A. Badawy (ed.). Clinical Management of the Perimenopause; 1<sup>st</sup> ed. London: Arnold, 1-10.
- Baziad A. 2002. Kontrasepsi Hormonal . 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo: 1-98.
- Biben A. 2001. Optimalisasi terapi sulih hormon sejak masa perimenopause. Dalam : Baziad A, Rachman IA, dan Sungkar A (eds.). Kumpulan Makalah Konggres I Menopause-Andropause Indonesia. Jakarta:15-16 September .
- Boulkaiba N et al., 1993. A Physiological amount of zinc supplementation: Effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population. Am J Clin Nutr 57: 566-572.
- Brzezinski A et al., 1997. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. Menopause 4: 89-94.
- Brzozowski AM, Pike ACW, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn R, Engstrom O, Ohman L, Greene GL, Gustafson JA, Carlquist M. 1997. Molecular basis of agonism and antagonism in the estrogen receptor. Nature (London) 389: 753-758.
- Casper RF, Reid RL, Dodin S. 1997. The effect of 20 g ethinyl estradiol/1mg norethindrone asetat (Minestrin), a low dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, *hot flushes* and quality of life in symptomatic perimenopausal women. Menopause 4: 139.
- Cakman, I., Kirchner, H., Rink, L. 1997. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon- $\alpha$  by leukocytes from elderly persons. J Interferon Cytokine Res. 17: 469-472.
- Cheri L, Patten V, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, and Prior JC. 2002. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: A randomized, controlled clinical trial. J Clin Oncol. 20(6):1449-1455.
- Chesters JK. 1991. Biochemistry of Zinc in Cell Division and Tissue Growth. Mills, C.F. eds. Zinc in Human Biology: 109 Springer-Verlag London, U.K.
- Ebadi M, Iversen PL, Hao R, Cerutis DR, Rojas P, Happe HK, Murrin LC, Pfeiffer RF. 1995.

- Expression and regulation of brain metallothionein. *Neurochem Int* 27: 1-22.
- Favier AE. 1992.** The role of Zinc in reproduction. Hormonal mechanism. *Biol Trace Elem Res* 32: 363-382.
- Gass M, Mezrow G, Rebar, RW. 1997.** The menopause. In: Sciarra JJ. ed. *Gynecology and Obstetrics I*. Revised edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher: 1-17.
- Gonzaga FP. 1998.** Symptoms and treatment of menopause: Urogenital changes. The Proceedings of The 1<sup>st</sup> Consensus Meeting on Menopause in The East Asian Region. Geneva. Geneva Medical Forum International: 40-47.
- Gustafsson JA. 1999.** Estrogen receptor- $\beta$  a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 163: 379-383.
- Hidayat A, Wijayanto N, Sigit S. 2002.** Peran fitoestrogen terhadap reproduksi. Kumpulan Makalah Simposium Peran Fitoestrogen terhadap Fungsi Reproduksi. Temu Ilmiah Fertilitas Endokrinologi Reproduksi. Bandung, 2-6 Oktober.
- Hollih U. 1997.** The climacteric – a period of transition. In: Henry RA. ed. *Hormone Replacement Therapy and The Menopause*, 2<sup>nd</sup> ed. Germany: Schering AG: 27-28.
- Jeri AR. 1999.** The effect of isoflavone phytoestrogens in relieving *hot flashes* in perimenopause women. The Proceedings of the 9<sup>th</sup> International Menopause Society World Congress on The Menopause. Yokohama. New York: The Parthenon Publishing Group Inc, 2000: 216-221.
- Keen CL. 1990.** Zinc deficiency and immune function. *Annu Rev Nutr* 10: 415-431.
- Kim H, Peterson TG, Barnes S. 1998.** Mechanism of action of the soy isoflavone genistein: Emerging role of its effects through transforming growth factor beta signaling. *Am J Clin Nutr* 68 Suppl: 1418S-1425S.
- Leclercq G, Heuson JC. 1979.** Physiological and pharmacological effects of estrogen in breast cancer. *Biochem Biophys Acta* 560: 427-455.
- Lien LL, Lien EJ. 1996.** Hormone therapy and phytoestrogens. Dept of Pharmaceutical Sci. USC School of Pharmacy, Los Angeles, CA 90033. USA. *J Clinl Pharmacy and Therapeutics (UK)* 21 (2): 101-111.
- Mahajan SK, Prasad, AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. 1982.** Zinc deficiency: A reversible complication of uremia. *Am J Coll Nutr* 4: 49-64.
- Mc Clain CS. 1985.** Zinc metabolism in malabsorption syndromes. *J Am Coll Nutr* 4:49-64.
- Mocchegiani E, Paolucci P, Granchi D, Cavallazi L, Santarelli L, Fabris N. 1994.** Plasma Zinc level and thymic hormone activity in young cancer patients. *Blood* 83: 749-757[Abstract].
- Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG. 1995.** Dietary flour supplementation decreases postmenopausal *hot flashes*: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 21: 189-195.
- Nachtigall LB. 1999.** The effect of isoflavone derived from red clover on vasomotor symptoms and endometrial thickness. The Proceedings of the 9<sup>th</sup> International Menopause Society World Congress on the Menopause; 1999 Oct 17-21; Yokohama. New York: The Parthenon Publishing Group: 73-78.
- Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. 1998.** Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J Natl Cancer Inst* 90:1830-1835.
- Patten CLV, Oliotto IA, Chambers, GK, Gelmon, KA, Hislop, TG, Templeton, E, Wattie A, and Prior JC. 2002.** Effect of soy phytoestrogens of hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 20 (6): 1449-1455.
- Pescovits MD, Mehta PL, Jindal RM, Milgrom ML, Leapman SB, Filo RS. 1996.** Zinc deficiency and its repletion following liver transplantation in humans. *Clin Transplant.* 10:256-260.
- Prior JC. 1998.** Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews* 19 (4): 397-428.
- Ripa S, Ripa R. 1995.** Zinc and immune function. *Minerva Med.* 86: 315-318.
- Scambia G, Mango D, Signorile PG. 2000.** Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: A pilot study. *Menopause* 7:105-110.
- Setchell KDR, Adlercreutz H. 1988.** Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In: *Role of the gut flora in toxicity and cancer* (Rowland IR. ed). pp 315-345. Ac Press. London. UK.



- Singh M. 1997.** The endocrinology of the menopause. In: Badawy SZA, ed. *Clinical Management of The Perimenopause*, 1<sup>st</sup> ed. London:Arnold: 13-24.
- Speroff L, Glass RH, Kase, NG. 1999.** *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 643-707.
- Stern PH, Tarjan , Sanders, JL. 1997.** Estrogen and bone cells. In: Wren BG, ed. *Progress in The Management of The Menopause*. USA: Parthenon Publishing Group Inc: 120-125.
- Suparman, E. 2002.** Patofisiologi/Gejala klinik masa perimenopause. Di dalam: *Meet The Expert*. Temu Ilmiah Tahunan K-FER. Bandung, 2-6 Oktober.
- Warner M, Nilson S, Gustafsson JA. 1999.** The estrogen receptor family. *Curr Opin Obstet Gynecol* 11: 249-254.
- Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. 1999.** Effect of soy protein supplementation on serum lipoprotein, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 6:7-13.
- Isoflavones from red clover (Promensil ®) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 42: 187.
- Zarski JP, Arnaud J, Labadie H, Beaugrand M, Favier A, Rachail M. 1987.** Serum and tissue concentrations of Zinc after oral supplementation in chronic alcoholics with or without cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 11:856-860.
- Zichella L. 1999.** Refounding the Knowledge of Psychology of the Menopause: Longevity without Aging. The Proceedings of the 9<sup>th</sup> International Menopause Society World Congress on The Menopause. Yokohama. New York: The Parthenon Publishing Group Inc: 531-535.