

Pengaruh Isoflavon Terhadap Profil Lipid pada Perempuan Menopause/pascamenopause

P.S. LASMINI
A. HESTIANTORO
I.A. RACHMAN

*Divisi Imunoendokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

Tujuan: Untuk menentukan efek perubahan profil lipid pada perempuan menopause/pascamenopause yang diberi fitoestrogen (isoflavon).

Tempat: Poliklinik Menopause RSCM/FKUI Jakarta.

Rancangan/rumusan data: Uji klinis cara tersamar ganda dengan desain paralel tanpa *matching*.

Bahan dan cara kerja: Selama kurun waktu April 2005 - September 2005, terkumpul 48 orang perempuan menopause/pascamenopause berusia < 65 tahun yang sehat, telah mengalami henti haid minimal selama 1 tahun dengan kadar FSH \geq 30 mIU/L. Setelah dilakukan randomisasi sederhana dengan tabel random dan tersamar ganda, subjek penelitian dibagi dua kelompok, kelompok pertama diberi obat fitoestrogen isoflavon oral 100 mg/hari (2 x 50 mg), kelompok kedua diberi plasebo oral. Sebelum minum obat, diperiksa kadar lipid serum berupa kolesterol total, LDL kolesterol, HDL kolesterol dan trigliserida. Pemeriksaan kadar lipid serum kedua diperiksa setelah minum obat selama 12 minggu untuk melihat perubahan profil lipid setelah minum obat.

Hasil: Dari 48 orang yang ikut penelitian, 2 orang dikeluarkan dari penelitian. Ditemukan kenaikan rerata kadar kolesterol total serum setelah 12 minggu pada kelompok obat sebesar -17,21 mg/dl (8,1%), tetapi secara statistik tidak bermakna. Pada kelompok plasebo sebesar -33,04 mg/dl (15%), secara statistik tidak bermakna. Pada kelompok obat ditemukan kenaikan kadar LDL sebesar -20,43 mg/dl, lebih sedikit dibanding kelompok plasebo sebesar -30,92 dan secara statistik bermakna setelah minum obat. Ditemukan penurunan kadar rerata HDL sebesar 3,99 mg/dl, secara statistik tidak bermakna pada kelompok obat setelah 12 minggu. Pada kelompok plasebo ditemukan kenaikan sebesar 1,40 dan tidak bermakna secara statistik. Pada kedua kelompok obat dan plasebo terdapat kenaikan rerata kadar trigliserida (secara statistik tidak bermakna) yaitu berturut-turut sebesar 3,54 mg/dl dan 4,16 mg/dl.

Kesimpulan: Tidak ditemukan perubahan profil lipid pada pemberian isoflavon 100 mg/hari selama 12 minggu pada perempuan menopause/pascamenopause yang sehat.

[Maj Obstet Ginekolog Indones 2006; 30-3: 156-63]

Kata kunci: profil lipid, perempuan menopause/pascamenopause, isoflavon.

Objectives: To determine the effects of isoflavones on lipid profile in Indonesian menopausal women.

Setting: Clinics of Menopause at Cipto Mangunkusumo hospital.

Material and method: The study was 12-weeks randomized, double blind, placebo controlled trial. Forty eight menopausal women age 65 years or below were randomly assigned to isoflavones (100 mg/day isoflavones oral tablet) and placebo (2 x 1 tablet/day). The outcome measures were mean absolut changes of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides.

Results: 48 participants were recruited in this study, and 2 participants were excluded. There was no significantly increment observed in mean total cholesterol serum levels in treatment group after 12 weeks of treatment (-17.21 mg/dl or 8.1%). In the placebo group, a non-significantly increment around -33.04 mg/dl (15%) was also observed after 12 weeks of treatment. An increased in LDL levels was found in treatment group (-20.43 mg/dl), and it was significantly higher compared to placebo group (-30.92 mg/dl). After 12 weeks of treatment, HDL levels was decreased around 3.99 mg/dl in treatment group and increased around 1.40 mg/dl in placebo group. There was no significant different observed in HDL levels changing between treatment group and placebo group. In addition, an increased in triglyceride levels were observed either in treatment group (3.54 mg/dl) or in placebo group (4.16 mg/dl).

Conclusions: There were no much changing observed in lipid profile in Indonesian healthy menopausal women following 12 weeks isoflavones 100 mg/day treatment.

[Indones J Obstet Gynecol 2006; 30-3: 156-63]

Keywords: lipid profile, menopausal women, isoflavones phytoestrogens.

PENDAHULUAN

Dengan semakin membaiknya kualitas kesehatan bangsa Indonesia, maka usia harapan hidup perempuan Indonesia akan meningkat.¹ Pada tahun 2000 jumlah perempuan yang berusia 50 tahun ke atas akan berjumlah 15,5 juta orang.² Usia harapan hidup perempuan Indonesia pada tahun 2000 usia

perempuan di Indonesia diperkirakan akan mencapai 70 tahun.² Sebagai konsekuensinya tentu akan timbul berbagai masalah kesehatan bagi perempuan menopause, biasanya menopause terjadi pada usia sekitar 50 - 52 tahun, oleh karena itu perempuan akan menjalani sepertiga atau lebih dari usianya dalam masa menopause tersebut.¹⁻³

Masalah kesehatan bagi perempuan menopause merupakan akibat dari kondisi kekurangan hormon estrogen (hipoestrogen) seperti: (a) keluhan fisik meliputi gejala panas (*hot flushes*), berkeringat pada malam hari, vagina kering, sakit kepala, pelupa; (b) keluhan psikologis meliputi cepat lelah, cemas, hilangnya ingatan jangka pendek, depresi, sulit tidur, mudah tersinggung; (c) keluhan urogenital; (d) efek jangka panjang meliputi tulang mudah keropos (osteoporosis), penyakit jantung koroner, maupun stroke, penyakit Alzheimer.⁴

Diakui bahwa pemberian hormon estrogen dan progesteron mempunyai sisi yang baik, menghilangkan keluhan-keluhan defisiensi estrogen, menurunkan kejadian keganasan usus besar 37%, menurunkan fraktur akibat osteoporosis 23%, fraktur lain 24%.^{5,8} Sebelum adanya publikasi besar-besaran dari penelitian WHI tersebut pemberian hormon estrogen dan progesteron dapat diberikan sepanjang hidup, tetapi setelah keluar, dunia saat ini menyepakati bahwa pemberian hormon estrogen dan progesteron dibatasi selama 5 tahun^{5,8-10} (ada yang mengusulkan 7 tahun^{10,11}) dengan kontrol ketat, karena dengan adanya publikasi dari hasil penelitian uji klinik berskala besar "*the Women's Health Initiative*" (WHI) bahwa estrogen dan progesteron meningkatkan risiko stroke 41%, tromboemboli dua kali lipat, masalah kardiologi 29% dan karsinoma payudara 26%.⁵⁻⁷

Akibatnya, saat ini banyak perempuan menopause mencari pengobatan alternatif.¹²⁻¹⁵ Isoflavon secara alami mengandung estrogen yang telah terbukti mempunyai efek menguntungkan terhadap sistem kardiovaskuler,¹³⁻¹⁵ dan juga dapat meringankan penyakit-penyakit umum yang ditemukan pada perempuan menopause, seperti keluhan-keluhan menopause,^{11,14,15} osteoporosis,^{11,14,15} dan kanker payudara.^{14,15} Isoflavon mempunyai keuntungan yang lebih dibandingkan estrogen konvensional, menurunkan *Low-Density Lipoproteins* (LDL) tanpa merangsang hipertrigliseridemia,¹⁴⁻²⁰ menghilangkan keluhan menopause tanpa meningkatkan risiko kanker rahim^{14,15,20} dan payudara,^{14,15,20,21} meningkatkan fungsi vaskuler tanpa mempercepat angiogenesis patologik,^{14,15,20} serta tidak terdapat laporan adanya peningkatan proses trombosis.⁷

Sejumlah penelitian klinik membuktikan bahwa pada perempuan postmenopause, estrogen mempunyai efek yang menguntungkan terhadap: (a) profil lipid, menurunkan kadar LDL dan lipoprotein serta meningkatkan *High-Density Lipoproteins* (HDL); (b) fungsi sel endotel; (c) reaktivitas vaskuler melalui efek terhadap sel-sel otot polos; dan (d) faktor-faktor hemostatik.^{12,14,20,22-26}

Isoflavon termasuk klas fitoestrogen, terutama ditemukan dalam *legumes* (kacang) dan *beans* (buncis). Kacang kedelai merupakan sumber yang kaya dengan isoflavon. Terdapat beberapa bukti penelitian yang bermakna bahwa *soy protein* yang mengandung isoflavon mempunyai efek yang menguntungkan terhadap perubahan profil lipid.^{10-12,14,16-18,21,23} Di samping itu isoflavon ini tidak meningkatkan risiko untuk terjadinya kanker payudara karena tidak mempunyai potensi biologik pada sel kanker payudara.

Insidens dari penyakit-penyakit akibat kekurangan estrogen seperti penyakit kardiovaskuler, osteoporosis, dan karsinoma payudara ditemukan lebih rendah pada populasi dengan diet tinggi fitoestrogen, seperti di Asia, khususnya di Jepang, dibandingkan dengan di Eropa dan Amerika Utara.^{10,13,17,19,20}

Di Indonesia penelitian gabungan fitoestrogen (*red clover* dan *black cohosh*) sudah dilakukan oleh Rachman I.A,¹¹ ditemukan adanya perbaikan profil lipid pada perempuan menopause dan pascamenopause setelah minum obat selama 1 tahun. Penelitian hubungan antara asupan fitoestrogen isoflavon dengan prevalensi gejala panas pada perempuan menopause di Indonesia sudah diteliti oleh Pertamawan A, ditemukan asupan isoflavon tidak bermakna dalam menurunkan keluhan pada perempuan menopause dan pascamenopause.²⁷ Penelitian tentang pengaruh isoflavon sendiri terhadap profil lipid belum ada, sehingga kami sebagai peneliti berminat untuk meneliti lebih lanjut.

Rumusan masalah

Bagaimana perubahan profil lipid pada perempuan menopause dan pascamenopause setelah pemberian isoflavon?

Hipotesis

Isoflavon dapat menurunkan kolesterol total dan LDL kolesterol serta trigliserida perempuan menopause dan pascamenopause.

Tujuan penelitian

Tujuan umum

Untuk menentukan efek perubahan profil lipid pada perempuan menopause dan pascamenopause setelah pemberian isoflavon selama 12 minggu.

Tujuan khusus

- Diketuainya perubahan kadar kolesterol total se-telah pemberian isoflavon selama 12 minggu.

- Diketuainya perubahan kadar LDL kolesterol setelah pemberian isoflavon selama 12 minggu.
- Diketuainya perubahan kadar trigliserida setelah pemberian isoflavon selama 12 minggu.

Manfaat penelitian

Dapat dipakai sebagai alternatif terapi dari kasus yang lebih banyak perubahan metabolisme lipid dan lipoprotein pada perempuan menopause dan pascamenopause. Dapat dipakai secara luas, dan aman. Untuk menilai kemampuan isoflavon dalam menormalkan/menurunkan hiperlipidemia pada perempuan menopause dan pascamenopause.

BAHAN DAN CARA KERJA

Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan kajian ujiklinis cara tersamar ganda.

Tempat dan waktu

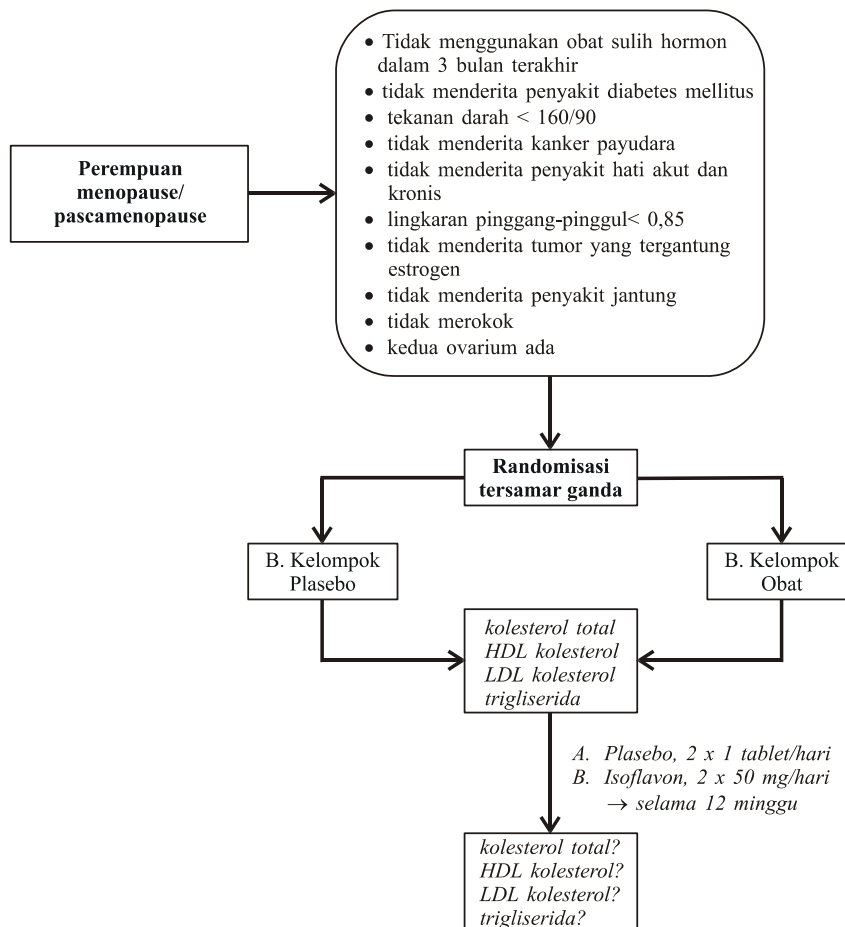
Penelitian dilakukan di poliklinik Menopause RSCM-FKUI Jakarta. Waktu penelitian dilakukan pada bulan April 2005 sampai dengan September 2005.

Sampel penelitian

Sampel penelitian diambil dari semua perempuan menopause/pascamenopause yang berusia < 65 tahun dan telah mengalami henti haid minimal selama 1 tahun dengan kadar *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) ≥ 30 mIU/l yang berkunjung ke poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.

Cara kerja

Pada pasien yang memenuhi persyaratan dilakukan randomisasi sederhana dengan tabel random dan tersamar ganda, pasien dibagi dua kelompok, kelompok pertama diberi obat isoflavon oral 100 mg/hari (2 x 50 mg), kelompok kedua diberi plasebo oral, baik peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui pengobatan yang diberikan.



Gambar 1. Alur penelitian

Besar sampel

Besar sampel untuk desain uji klinis digunakan rumus uji hipotesis terhadap dua rerata dua populasi dua kelompok independen, seperti di bawah ini:²⁸

$$n_1 = n_2 = 2 \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta}) s^2}{(x_1 - x_2)}$$

Bila dipilih $\alpha = 0,05$ dan $power = 0,80$;

serta diketahui:

Tingkat kemaknaan, $Z_{\alpha} = 1,96$ Power, $Z_{\beta} = 0,842$
 $x_1 = 41$ $x_2 = 52,4$ Simpang baku = $SD = 14,1$

Dengan memasukkan angka-angka tersebut ke dalam rumus di atas, didapatkan besar sampel sebesar 24, masing-masing 24 orang untuk kasus dan kontrol.

Kriteria penerimaan

Perempuan menopause dan pascamenopause yang berusia < 65 tahun yang aktif dan telah mengalami henti haid minimal 1 tahun dan tetap berlangsung, dan hasil FSH serum ≥ 30 mg/ml.

Kriteria penolakan

- Menggunakan obat sulih hormon dalam 3 bulan terakhir
- Vegetarian, yang mengkonsumsi tempe minimal 1 kali seminggu dalam 3 bulan terakhir
- Menggunakan obat antibiotik dan antasida dalam 3 bulan terakhir
- Menderita penyakit diabetes mellitus
- Menderita penyakit hipertensi (tekanan darah 160/90)
- Menderita kanker payudara
- Menderita penyakit hati akut dan kronis
- Lingkaran pinggang-pinggul > 0,85
- Menderita tumor yang tergantung estrogen
- Menderita penyakit jantung
- Merokok
- Pernah mengalami operasi pengangkatan sebagian atau seluruh ovarium
- Subjek yang menolak berpartisipasi dalam penelitian.

Pengolahan dan analisis data

Data ditulis dalam status penelitian yang telah tersedia (lihat lampiran), diberi kode nomor penelitian. Cara pengolahan dan analisis data dengan peranti lunak SPSS 10.

HASIL

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dari April 2005 - September 2005, didapatkan 48 perempuan menopause dan pascamenopause yang telah memenuhi kriteria dan bersedia ikut penelitian. Hasil randomisasi sederhana dengan tabel random dan tersamar ganda, didapatkan kelompok pertama minum obat isoflavon oral sebanyak 23 orang, kelompok kedua minum plasebo oral sebanyak 25 orang. Dari 48 orang tersebut, 2 orang dikeluarkan dari penelitian karena 1 orang menderita sakit tifus sehingga tidak minum obat, sedangkan 1 orang pindah rumah yang tidak dapat dilacak. Keduanya termasuk kelompok minum obat.

Rerata usia masing-masing kelompok 52 tahun. Sebagaimana diharapkan dalam suatu penelitian uji-klinis cara tersamar, maka karakteristik data dasar responden disusun berdasarkan kelompok pengobatan. (Tabel 1)

Total kolesterol

Kadar rerata total kolesterol serum sebelum pengobatan hampir setara antara kelompok obat dengan kelompok plasebo yaitu berturut-turut 210,26 mg/dl dan 217,76 mg/dl secara statistik bermakna (lihat Tabel 1). Kadar rerata kedua kelompok termasuk dalam ambang normal (normokolesterolemia).

Ditemukan kenaikan kadar rerata kolesterol total serum setelah 12 minggu pada kelompok minum obat sebesar 17,21 mg/dl, secara statistik tidak bermakna. Pada kelompok plasebo, ditemukan kenaikan kadar rerata sebesar 33,04 mg/dl, secara statistik tidak bermakna (Tabel 2). Bila dilihat pada Tabel 3 ditemukan kenaikan hampir dua kali lebih banyak kadar rerata total kolesterol pada kelompok plasebo dibandingkan kelompok obat, persentasenya berturut-turut yaitu 15% dan 8,1%.

LDL kolesterol

Kadar rerata LDL kolesterol serum sebelum pengobatan sedikit lebih tinggi (di atas nilai ambang normal) pada kelompok plasebo yaitu sebesar 133,24 mg/dl, sedangkan pada kelompok obat di bawah nilai ambang normal yaitu sebesar 125,04 mg/dl. Perbedaan kedua kelompok tidak jauh berbeda, secara statistik bermakna (Tabel 1).

Kadar rerata perubahan kadar LDL kolesterol serum setelah minum obat lebih sedikit kenaikannya pada kelompok obat yaitu sebesar 20,43 mg/dl dibandingkan kelompok plasebo yaitu sebesar 30,92 mg/dl dan secara statistik bermakna (Tabel 2), per-

sentase kenaikan kadar rerata LDL setelah minum obat sebesar 16,35% pada kelompok obat, 23,2% pada kelompok plasebo (lihat Tabel 3).

HDL kolesterol

Kadar rerata HDL kolesterol serum sebelum pengobatan hampir setara antara kelompok obat sebesar 57,52 mg/dl dengan kelompok plasebo sebesar 56,92 dan secara statistik bermakna (Tabel 4.1).

Setelah minum obat selama 12 minggu, ditemukan penurunan kadar rerata HDL pada kelompok obat sebesar 3,99 mg/dl, secara statistik tidak bermakna. Pada kelompok plasebo ditemukan kenaikan kadar rerata sebesar 1,40%, secara statistik tidak bermakna (Tabel 2).

Trigliserida

Rerata kadar trigliserida serum sebelum pengobatan pada kedua kelompok obat dan plasebo setara yaitu berturut-turut 138,22 mg/dl dan 138,40 mg/dl, dan tidak bermakna secara statistik (Tabel 1).

Pada kedua kelompok obat dan plasebo terdapat kenaikan kadar rerata trigliserida yaitu berturut-turut sebesar 3,54 mg/dl dan 4,16 mg/dl, secara statistik tidak bermakna (lihat Tabel 2).

DISKUSI

Masyarakat Asia yang tinggal di sekitar kepulauan Pasifik mempunyai prevalensi yang rendah terhadap penyakit kronis seperti kanker payudara, kanker rahim dan penyakit kardiovaskuler, karena mereka lebih banyak mengkonsumsi *soy protein* (30 sampai 50 kali) dibandingkan masyarakat barat.¹⁷ Efek penurunan kolesterol dari *soy protein* ini sudah terbukti, tetapi mekanisme secara pasti belum jelas, diperkirakan akibat dari proteinnya sendiri.¹⁷

Isoflavon ditemukan dalam kacang kedele meliputi genistein dan daidzein.^{14,17} Terdapat perbedaan yang cukup menarik terhadap ekskresi urin dari isoflavon antara masyarakat Asia dan Amerika (Asia,

Tabel 1. Karakteristik data dasar responden berdasarkan kelompok pengobatan

Karakteristik	Obat (n = 23)	Plasebo (n = 25)	Nilai p
Rerata usia ± SD (tahun)	52,61 ± 3,13	52,48 ± 2,60	0,88
Rerata usia menars ± SD (tahun)	14,48 ± 1,95	13,36 ± 1,66	0,04
Rerata usia saat menopause ± SD (tahun)	49,39 ± 3,20	49 ± 2,63	0,64
Rerata lama menopause ± SD (tahun)	3,35 ± 2,10	3,48 ± 1,76	0,81
Rerata rasio pinggang/pinggul ± SD	0,79	0,80	0,58
Rerata kadar FSH ± SD (mg/ml)	75,45 ± 15,77	81,45 ± 24,29	0,32
Rerata kadar total kolesterol ± SD (mg/dl)	210,26 ± 32,94	217,76 ± 55,72	0,58
Rerata kadar LDL kolesterol ± SD (mg/dl)	125,04 ± 29,52	133,24 ± 51,09	0,50
Rerata kadar HDL kolesterol ± SD (mg/dl)	57,52 ± 9,83	56,92 ± 7,63	0,81
Rerata kadar trigliserida ± SD (mg/dl)	138,22 ± 31,29	138,40 ± 40,73	0,99

Tabel 2. Perubahan rerata profil lipid dari sebelum pengobatan sampai sesudah pengobatan

Profil lipid	Obat (n = 23)	Nilai p	Plasebo (n = 25)	Nilai p
Perubahan rerata total kolesterol (mg/dl)	-17,21 (-37,34, 2,91)	0,09	-33,04 (-60,68, -5,39)	0,02
Perubahan rerata LDL kolesterol (mg/dl)	-20,43 (-39,85, -1,01)	0,04	-30,92 (-55,98, -5,85)	0,02
Perubahan rerata HDL kolesterol (mg/dl)	3,99 (-1,84, 9,83)	0,17	-1,40 (-6,81, 4,00)	0,61
Perubahan rerata trigliserida (mg/dl)	-3,54 (-23,38, 16,29)	0,72	-4,16 (-27,31, 18,99)	0,72

Data ditampilkan sebagai rerata dengan indeks kepercayaan 95%
Nilai P bermakna bila < 0,005

Tabel 3. Persentase rerata perubahan profil lipid setelah pengobatan

Profil lipid	Obat (n = 23)	Nilai p	Plasebo (n = 25)	Nilai p
Perubahan rerata total kolesterol (%)	8,2	0,09	15,2	0,02
Perubahan rerata LDL kolesterol (%)	16,34	0,03	23,2	0,02
Perubahan rerata HDL kolesterol (%)	-6,9	0,17	2,4	0,60
Perubahan rerata trigliserida (%)	2,6	0,72	3	0,72

2000 - 3000 nmol/hari dari genistein dan daidzein; Amerika, 30 - 40 nmol/hari).¹⁷ Isoflavon mempunyai kesetaraan secara kimiawi dan biologis dengan estrogen mamalia, sehingga dapat berefek pelindung terhadap jantung (kardioprotektif).^{14,17} Efek kesetaraan estrogen pada manusia dan isoflavon pada primata nonmanusia ini telah diamati terhadap fungsi endotel vaskuler dan penurunan lipid.^{14,17} *Soy protein* mengandung isoflavon yang telah diisolasi, menurunkan aterosklerosis pada primata nonmanusia dan terbukti berdampak sama terhadap estrogen pada manusia.^{14,17}

Beberapa peneliti lain telah membuktikan, terdapat penurunan kadar LDL kolesterol setelah pemberian isoflavon. Penelitian *Schult* dkk, dalam waktu 12 minggu ditemukan penurunan kadar LDL kolesterol yang bermakna secara statistik, peningkatan HDL kolesterol, tidak bermakna secara statistik dibandingkan antara plasebo dan isoflavon.¹⁸ Pada penelitian *Lissin* dkk, pemberian isoflavon 90 mg/hari selama 6 minggu terjadi penurunan total kolesterol sebanyak $-2,2 \pm 1,7\%$ dengan isoflavon, sebanyak $-5,2 \pm 2,0\%$ dengan plasebo dan penurunan LDL sebanyak $-0,56 \pm 2,5\%$ dengan isoflavon, sebanyak $-5,6 \pm 2,5\%$ dengan plasebo, yang semuanya bermakna secara statistik.²¹ Dari penelitian analisis meta yang dilakukan oleh *Anderson* dkk terhadap 38 penelitian klinik yang terkontrol, ditemukan penurunan total kolesterol 23,2 mg/dl (9,3%) dan penurunan LDL kolesterol 21,7 mg/dl (12,9%), serta penurunan trigliserida 13,3 mg/dl (10,5%).¹⁶

Pada penelitian ini, tidak ditemukan penurunan kadar total kolesterol, LDL kolesterol, maupun trigliserida baik pada kelompok obat maupun pada kelompok plasebo. Kadar HDL kolesterol ditemukan menurun pada kelompok obat, pada kelompok plasebo tidak ditemukan penurunan, seperti yang tertera pada Tabel 2. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh *Simons* dkk terhadap 20 orang perempuan pascamenopause yang sehat, berusia 50 - 70 tahun, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara plasebo dan konsumsi fitoestrogen dalam perubahan kadar plasma lipid.⁴⁰ Pada penelitian randomisasi tersamar ganda dengan uji disain paralel kontrol plasebo yang dilakukan oleh *Lissin* dkk, terhadap 40 orang perempuan pascamenopause yang berusia ≥ 55 tahun dengan hiperkolesterolemia, juga tidak ditemukan penurunan kadar kolesterol serum dengan pemberian tablet isoflavon 45 mg/hari selama 6 minggu.²¹

Perbedaan respons kadar kolesterol plasma dari satu penelitian dengan penelitian yang lain tergan-

tung kepada kadar kolesterol serum awal, kadar kolesterol serum awal dikatakan merupakan satu-satunya prediktor perubahan yang bermakna dalam kadar kolesterol serum ($P,0.001$).¹⁶ Pada penelitian analisis meta oleh *Anderson* dkk, membuktikan bahwa subjek penelitian dengan kadar kolesterol normal, kadar awalnya di bawah 200 mg/dl, ditemukan penurunan 3,3% yang tidak bermakna pada kelompok yang mendapat diet *soy protein* 47 g/hari. Dengan hiperkolesterolemia ringan, kadar kolesterol serum awal antara 200 sampai 255 mg/dl, ditemukan penurunan yang tidak bermakna secara statistik sebanyak 4,4%. Subjek penelitian dengan hiperkolesterolemia sedang dengan kadar awal antara 259 sampai 333 mg/dl, ditemukan penurunan yang bermakna secara statistik sebanyak 7,4%. Sedangkan subjek penelitian dengan hiperkolesterolemia yang berat dengan kadar awal di atas 335 mg/dl, ditemukan penurunan yang bermakna secara statistik sebanyak 19,6%.¹⁶

Terdapat beberapa alasan kenapa pada penelitian ini tidak terjadi perubahan yang bermakna, pertama karena kadar kolesterol total serum sebelum pengobatan di atas ambang normal (hiperkolesterolemia ringan), kedua karena sampel penelitian kecil (48 orang), ketiga jangka waktu penelitian pendek (12 minggu), keempat dosis obat. Terdapat beberapa penelitian yang telah membuktikan pengaruh positif dari pemberian isoflavon terhadap profil lipid. Jumlah sampel penelitian mereka cukup besar, seperti pada penelitian *Schultz* dkk sebesar 252 orang, jangka waktu 12 minggu,¹⁸ pada penelitian *Couse III JR* dkk sebesar 156 orang jangka waktu 9 minggu. Pada penelitian *Kasper* dkk, jumlah sampel sebanyak 175 orang, jangka waktu 12 bulan, kadar lipid serum sebelum pengobatan di atas ambang normal (hiperkolesterolemia ringan), dosis isoflavon 99 mg, tidak ditemukan perbaikan profil lipid.¹³ Penelitian lain dengan sampel kecil seperti pada penelitian *Simons* dkk²⁹ sebesar 20 orang, dengan pemberian isoflavon 80 mg/hari selama 8 minggu, tidak ditemukan pengaruh terhadap lipid plasma dan kadar lipoprotein pada perempuan pascamenopause yang sehat. Beberapa penelitian menemukan dengan dosis isoflavon 90 mg/hari selama 6 minggu dapat menurunkan kadar lipid plasma yang bermakna secara statistik,²¹ penelitian oleh *Schultz* dengan dosis isoflavon 41 mg/hari juga menemukan hasil yang sama.¹⁸ Pada penelitian mereka, toleransi obat tersebut sudah dibuktikan, sedangkan pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran toleransi obat, sehingga tidak bisa mengetahui apakah obat ini sudah memberikan toleransi yang baik. Jadi, apakah dosis isoflavon yang dipakai pada

penelitian ini sudah tepat dalam menurunkan profil lipid masih tanda tanya.

Penelitian ini mempunyai beberapa kekuatan. Penelitian bersifat randomisasi, dengan uji terkontrol, sangat sedikit perempuan yang dikeluarkan dari penelitian, karakteristik reponden hampir sama antara kelompok obat dengan kelompok plasebo serta bermakna secara statistik.

Namun, terdapat beberapa keterbatasan dari penelitian ini, jangka waktu pendek. Perubahan-perubahan profil lipid baru terlihat setelah 6 bulan lebih, pada penelitian ini hanya 3 bulan. Jumlah sampel sedikit sehingga sulit untuk mendistribusikan sampel tersebut, akibatnya secara statistik tidak dapat dianalisa.

KESIMPULAN DAN SARAN

- Tidak ditemukan perbaikan profil lipid pada pemberian isoflavon dan secara statistik tidak bermakna.
- Ditemukan peningkatan kolesterol total dan LDL serum yang lebih kecil pada kelompok pengobatan isoflavon dibandingkan dengan kelompok plasebo.
- Perubahan kadar HDL yang bermakna tidak terdapat baik setelah pengobatan isoflavon selama 12 minggu maupun tanpa pengobatan isoflavon.
- Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat pengaruh positif dari isoflavon terhadap profil lipid dengan sampel yang lebih besar, pengamatan yang lebih lama (> 6 bulan), terutama dengan kasus hiperkolesterolemia berat, serta diperlukan pemeriksaan kadar metabolit isoflavon dalam urin untuk menentukan toleransi dosis obat isoflavon.

RUJUKAN

1. Sayogo S. In: Gizi pada menopause. Makalah dibacakan pada simposium menopause, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 1999
2. Baziad A, Affandi B. Panduan menopause edisi pertama. Perkumpulan Menopause Indonesia (PERMI). In. Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 1997
3. Lobo R. Menopause and Aging. In: Lobo R, editor. Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: 421-60
4. Purdie D, Crawford I. The menopause and its implications. *Pharmaceutical Journal* 1999; 263(7069): 712-5
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288(3): 321-33
6. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Jama* 2003; 289(20): 2673-84
7. Roumie CL, Grogan EL, Falbe W, Awad J, Speroff T, Dittus RS, Elasy TA. A three-part intervention to change the use of hormone replacement therapy in response to new evidence. *Ann Intern Med* 2004; 141(2): 118-25
8. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *Bmj* 1998; 317(7156): 457-61
9. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, Folsom AR. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997; 127(11): 973-80
10. Gambrell RD. The Women's Health Initiative Reports in perspective facts or fallacies? *Climacteric* 2004; 7: 225-8
11. Rachman I, Patria F, Suhartono D. Manfaat klinis gabungan fitoestrogen (red clover + black cohosh) terhadap menopause dan postmenopause osteoporosis di Jakarta. Pertemuan Ilmiah Tahunan ke II Perhimpunan Osteoporosis Indonesia 2004: 1-8
12. Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1403-10
13. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292(1): 65-74
14. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42(3): 173-85
15. Clarkson T, Anthony M, Cline J. Clinical Efficacy of Phytoestrogens Pharmacology and Biology. In: Lobo RA, editor. Treatment of the Postmenopausal Woman Basic and Clinical Aspects. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 577-85
16. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333(5): 276-82
17. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999; 159(17): 2070-6
18. Schult TM, Ensrud KE, Blackwell T, Ettinger B, Wallace R, Tice JA. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas* 2004; 48(3): 209-18
19. Finkel E. Phyto-oestrogens: the way to postmenopausal health? *Lancet* 1998; 352(9142): 1762
20. Ginsburg J, Prelevic GM. Lack of significant hormonal effects and controlled trials of phyto-oestrogens. *Lancet* 2000; 355(9199): 163-4

21. Lissin LW, Oka R, Lakshmi S, Cooke JP. Isoflavones improve vascular reactivity in post-menopausal women with hypercholesterolemia. *Vasc Med* 2004; 9(1): 26-30
22. Notelovitz M. Menopause. In: Berg, editor. *Endocrinology of Aging*. Totowa: Humana press, 2000: 161-79
23. Sowers JR. Metabolic and cardiovascular factors contributing to hypertension in the elderly. In: Morley J, editor. *Endocrinology of Aging*. Totowa: Humana press, 2000: 249-61
24. Welty FK. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women. *Arch Intern Med* 2001; 161(4): 514-22
25. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama* 1995; 273(3): 199-208
26. Gorodeski DI UW. Epidemiology and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. In: RA L, editor. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 331-59
27. Pertamawan A. Hubungan Antara Asupan Fitoestrogen Isoflavon Dengan Prevalensi Gejolak Panas Pada Wanita Pasca Menopause Di Kelurahan Utan Kayu Selatan Kecamatan Matraman Jakarta Timur. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2002
28. Madiyono B, dkk. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. In: Ismael S, editor. *Perkiraan besar sampel*. Edisi kedua. Jakarta: CV Sagung Seto, 2002: 257-86
29. Simons LA, Von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85(11): 1297-301