

Tinjauan Risiko dan Manfaat *Hormone Replacement Therapy* pada Wanita Menopause

Study of the Risk and Efficacy Hormone Replacement Therapy in Menopause Women

Isnatin Miladiyah

Departemen Farmakologi FK, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Abstract

Until now, pharmacological options for the management of perimenopausal and postmenopausal syndromes have been dominated by HRT (hormone replacement therapy), with either estrogen alone or estrogen plus progestine. In the recent year, several prospective trials of HRT in postmenopausal women had been carried out. The first two studies about the risks and benefits of HRT were carried out by the Women's Health Initiative (WHI) and the Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS). The main focus of these studies were how menopausal woman can best achieves good quality of life. Those studies find that combination therapy with estrogen and progestine is associated with higher risk of stroke, venous thromboembolism, and a slightly risk of myocardial infarction, and breast cancer in women using HRT long term. This review discuss more detail about the risks and benefits of HRT supported by evidences. In addition, this review propose several recommendations about the use of HRT regarding those risks and benefits, though prescribing of any HRT can really achieve good quality of life of menopausal woman.

Key words: menopause, hormone replacement therapy, risks and benefits

Abstrak

Sampai saat ini pilihan terapi farmakologik untuk mengatasi sindroma perimenopause dan pasca menopause masih didominasi oleh penggunaan HRT (*hormone replacement therapy* atau terapi sulih hormon), baik dengan estrogen saja atau kombinasi estrogen dengan progestin. Dalam beberapa tahun terakhir, telah banyak penelitian prospektif tentang penggunaan HRT pada wanita pasca menopause. Dua penelitian pertama yang membahas tentang risiko dan manfaat HRT ini adalah dari *the Women's Health Initiative (WHI)* dan *the Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS)*. Fokus utama penelitian-penelitian ini terutama adalah agar wanita menopause dapat mencapai kualitas hidup yang baik. Hasil dari kedua penelitian tersebut adalah bahwa HRT dikaitkan dengan tingginya risiko mengalami stroke, tromboemboli vena, infark miokard, dan kanker payudara pada penggunaan HRT jangka panjang. Tulisan ini membahas tentang risiko dan manfaat HRT disertai dengan bukti-bukti penelitian yang mendukungnya. Selain itu, tulisan ini juga mengungkap beberapa rekomendasi penggunaan HRT berdasarkan pertimbangan risiko dan manfaat tersebut, sehingga keputusan pemberian HRT benar-benar akan memberikan peningkatan kualitas hidup wanita menopause.

Kata kunci : menopause, *hormone replacement therapy*, risiko dan manfaat

Pendahuluan

Menopause merupakan suatu keadaan terhentinya menstruasi secara permanen akibat aktivitas ovarium yang berhenti. Dalam klinik menopause ditandai dengan tidak mengalami menstruasi lagi selama minimal 12 bulan terakhir. Di sini terjadi penurunan sekresi estrogen oleh folikel ovarium sehingga timbul respon peningkatan sekresi gonadotropin dari hipofise yaitu FSH dan LH. Folikel yang tersisa tidak lagi sensitif terhadap peningkatan FSH dan LH ini sehingga kadar estradiol tetap rendah. Akibatnya tidak lagi terjadi menstruasi. Terhentinya aktivitas ovarium ini ditandai dengan peningkatan kadar FSH dalam darah lebih dari 40 IU/L.¹⁾

Sebelum dan sesudah menopause terjadi perubahan-perubahan baik fisik maupun emosional terkait dengan penurunan estrogen, dan masa ini disebut dengan transisi menopause atau klimakterium. Rata-rata usia menopause antara 40-55 tahun dan ada beberapa hal yang dapat menyebabkan onset menopause ini dini atau lambat, seperti tersebut dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hal-hal yang Mempengaruhi Onset Menopause¹⁾

Onset Dini	Onset Lambat
<ul style="list-style-type: none">• Nullipara	<ul style="list-style-type: none">• Multipara
<ul style="list-style-type: none">• Riwayat radio terapi daerah pelvis atau kemoterapi	<ul style="list-style-type: none">• BMI (Body Mass Index) tinggi
<ul style="list-style-type: none">• Perokok	<ul style="list-style-type: none">• Genetik
<ul style="list-style-type: none">• Pengobatan depresi	
<ul style="list-style-type: none">• Genetik	

Sumber: Elder, J and Thacker, H., 2002¹⁾.

Selama masa transisi menopause, kadar estradiol menurun intermiten, dan pada pasca menopause kadar ini menetap rendah²⁾. Banyak organ tubuh manusia yang mempunyai reseptor estrogen, sehingga penurunan kadar estrogen ini akan menimbulkan gangguan pada banyak sistem, yaitu atrofi mukosa, sindroma uretral, instabilitas vasomotor, penyakit kardiovaskuler (termasuk arteria koronaria), osteoporosis, rambut rontok, dan demensia.³⁾

Ada beberapa neurotransmitter yang dianggap berperan dalam patofisiologi *hot flashes*. Neurotransmitter utama adalah norepinefrin, yang berperan dalam penurunan set point termoregulator. Kadar metabolit norepinefrin plasma meningkat selama dan setelah *hot flashes*, dan injeksi norepinefrin intrahipotalamik dapat meningkatkan suhu tubuh dan menimbulkan respon hilangnya panas badan³⁾

Hormone Replacement Therapy

Berdasarkan patofisiologi kelainan pada masa transisi menopause maupun pasca menopause, maka pilihan utama untuk mengatasinya adalah dengan *hormone replacement therapy* (HRT atau terapi sulih hormon). Sebenarnya istilah HRT bukanlah istilah yang tepat karena sebenarnya wanita-wanita menopause mengalami defisiensi hormon, tetapi tidak mengalami kehilangan hormon. Seberapa perlu seorang wanita mendapat HRT, tergantung pada berapa jumlah hormon estradiol yang masih mampu diproduksinya⁴⁾.

HRT bisa dengan pemberian estrogen saja, atau kombinasi estrogen dengan progestin. Dosis oral standar untuk *conjugated equine estrogen* (CEE) atau *conjugated* estrogen sintetik adalah 0,626 mg/hari. Dosis dapat dinaikkan atau diturunkan sesuai dengan beratnya keluhan setelah terapi selama sebulan. Berdasarkan data dari penelitian HERS, dosis yang digunakan adalah 0,3 atau 0,45 mg CEE dikombinasikan dengan *medroxy-progesterone acetate* (MPA) dosis sangat rendah, yaitu 1,5 mg¹⁾

Pengaruh HRT terhadap Tubuh

Beberapa penelitian yang membuktikan pengaruh HRT terhadap tubuh :

1. Kelainan vasomotor

HRT dapat mengurangi durasi kelainan vasomotor sehingga menjadi lebih singkat, yaitu kurang dari 5 tahun¹⁾. Studi meta-analisis dari penelitian *double-blind, randomised*, menggunakan HRT dan plasebo yang meneliti mengenai frekuensi serangan dan beratnya gejala, menunjukkan bahwa pada wanita yang diterapi dengan HRT mengalami serangan *hot flashes* dengan frekuensi yang lebih jarang. Penurunan frekuensi karena HRT ini sekitar 77% relatif terhadap plasebo. Gejala pada kelompok HRT ini pun lebih ringan dibandingkan dengan wanita yang mendapat plasebo⁵⁾

Terapi estrogen dapat mengurangi serangan *hot flashes* sampai 80-90%, sedangkan progestin juga dapat digunakan karena dapat menurunkan *hot flashes* 75-80% dibandingkan dengan kelompok plasebo yang hanya menurun 20-25%²⁾

Penelitian oleh Loprinzi dkk (1994) yang melibatkan 97 wanita menemukan bahwa perlakuan selama 4 minggu pada kelompok plasebo, terjadi penurunan kejadian *hot flashes* sebanyak 21 % sedangkan pada kelompok megestrol asetat 85 % ($p < 0,001$)³⁾.

2. Osteoporosis

FDA sudah menyetujui penggunaan HRT untuk pencegahan dan penatalaksanaan osteoporosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dengan

HRT akan menurunkan risiko fraktur 30-50% ¹⁾ Suatu penelitian berskala besar oleh *the Writing Group of the PEPI Trial* menunjukkan bahwa dengan HRT densitas tulang meningkat rata-rata 5% pada tulang belakang, hingga 1,7% pada pinggul pada wanita yang diberi HRT selama 36 bulan ⁴⁾

HRT diduga mencegah osteoporosis melalui 2 mekanisme, yaitu ⁶⁾:

- Merangsang peningkatan massa tulang selama terapi awal, di tempat-tempat di mana kecepatan pembongkaran tulang cukup tinggi, misalnya di tulang belakang. HRT juga meningkatkan massa tulang hingga 1,7 % dan mengurangi risiko fraktur sampai 50%.
- Memberikan proteksi terhadap kehilangan tulang selanjutnya.

3. Penyakit jantung koroner dan stroke

Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa HRT mengurangi insidensi penyakit jantung koroner. Ada lebih dari 30 penelitian epidemiologis yang menunjukkan bahwa dengan HRT akan mengurangi serangan jantung koroner sampai 35-50% ⁶⁾. Estrogen bekerja pada sistem kardiovaskuler melalui dua mekanisme yaitu : (1) memperbaiki profil lipid dan (2) bekerja langsung pada pembuluh darah. Penelitian berskala besar, multisenter, *randomised*, menunjukkan bahwa estrogen mengurangi kadar kolesterol-LDL dan meningkatkan kadar kolesterol-HDL wanita pasca menopause ⁶⁾. Penelitian oleh Barclay (2002) menunjukkan bahwa pemakaian HRT jangka panjang (lebih dari 7 tahun) tidak lagi mempunyai sifat proteksi terhadap jantung, justru akan meningkatkan risiko efek samping. Pemakaian HRT lebih dari 7 tahun tidak lagi menurunkan risiko serangan jantung maupun kematian akibat penyakit jantung, tetapi meningkatkan risiko penjudalan darah berlebihan dan penyakit kandung empedu ⁷⁾.

HRT kombinasi estrogen/progestin ternyata meningkatkan risiko stroke. Risiko stroke iskemik meningkat pada pengguna HRT kombinasi dibandingkan dengan kelompok plasebo (*hazard ratio* 1,44), sedangkan risiko untuk mengalami stroke hemoragik tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Risiko stroke ini meningkat tidak tergantung pada faktor risiko stroke lainnya, misalnya usia, riwayat penyakit kardiovaskuler, atau hipertensi. Dan tidak ada interaksi antara kombinasi estrogen/progestin dengan faktor-faktor risiko lain ini ⁸⁾.

4. Kanker endometrium

Penelitian oleh PEPI Trial yang meneliti mengenai efek HRT terhadap gambaran histologik endometrium pada wanita menopause menunjukkan bahwa wanita-wanita dengan terapi estrogen saja cenderung mengalami hiperplasia dibandingkan dengan plasebo, yaitu untuk adenoma kistik (simpel) adalah 27,7% vs 0,8%, adenoma kompleks/adenomatus 22,7% vs 0,8%, untuk adenoma atipikal

11,8% vs 0% (dengan $p < 0,001$). Penelitian ini juga menemukan bahwa penggunaan HRT kombinasi antara CEE (*conjugated equine estrogen*) dengan MPA (*medroxyprogesterone acetate*) siklik atau kontinyu atau MP siklik memberikan proteksi terhadap perubahan-perubahan hiperplastik yang disebabkan oleh terapi estrogen saja ⁶.

HRT kombinasi dengan 17-betaestradiol dan noretisteron asetat selama lebih dari 5 tahun tidak menyebabkan hiperplasi maupun kanker endometrium. Dari 154 wanita yang dilibatkan dalam penelitian ini, setelah selesai penelitian yaitu pada tahun ke-5, ternyata tak satupun wanita dalam penelitian ini yang mengalami hiperplasia atau kanker endometrium ⁹.

Rekomendasi terapi saat ini bahwa pada wanita dengan uterus intak sebaiknya diberikan HRT kombinasi estrogen/progestin. Hal ini akan mengurangi risiko kanker endometrium ¹¹. Terapi estrogen tanpa progestin hanya direkomendasikan untuk wanita yang telah menjalani histerektomi, karena pemberian estrogen saja meningkatkan risiko kanker endometrium ⁶

5. Kanker Payudara

Suatu penelitian pada tahun 1998 oleh DeGregorio dan Taras mempublikasikan bahwa hasil meta analisis percobaan klinik tersebut menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker payudara pada pengguna baru, dengan risiko relatif bervariasi dari 1,20 sampai 1,63 ⁶.

Dalam penelitian lain disebutkan bahwa risiko relatif untuk mengalami kanker payudara dikaitkan dengan pemakaian HRT jangka panjang, yaitu lebih dari 5 tahun. Penggunaan HRT jangka pendek (kurang dari 5 tahun) tampaknya tidak meningkatkan risiko mengalami kanker payudara, tetapi penggunaan lebih dari 5 tahun risiko mengalami kanker ini meningkat sampai 30%. Namun hal ini masih menjadi kontroversi karena beberapa penelitian tidak menyimpulkan bahwa HRT meningkatkan risiko kanker payudara ¹¹

Suatu penelitian oleh *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* tahun 1997 menunjukkan bahwa setelah penggunaan estrogen tanpa progestin lebih dari 5 tahun, risiko relatif terdiagnosis kanker payudara 2,3% per tahun, dibandingkan dengan yang tidak pernah mendapatkan estrogen. Jumlah kumulatif yang terdiagnosis kanker payudara setelah terapi selama 15-20 tahun diperkirakan bertambah 1 orang tiap 100 wanita pengguna estrogen ⁶

Penelitian dari *the Nurse's Health Study* selama *follow-up* 16 tahun menunjukkan bahwa terapi estrogen tanpa progestin meningkatkan risiko kanker payudara terutama pada wanita usia lebih lanjut yang mendapat HRT selama 5 tahun atau lebih, dengan risiko relatif 1,71 ⁶

Georgiev dan Manassiev meneliti gambaran densitas mamografi pada 19 wanita pasca menopause yang mendapat HRT kombinasi selama 4 tahun dan

hasilnya menunjukkan bahwa hanya 3 dari 19 wanita ini (hanya 15,8 %) yang densitas mamografinya meningkat. Namun penelitian ini mempunyai kelemahan yaitu jumlah sampel sedikit dan tanpa kelompok kontrol ¹⁰.

6. Gangguan Trombosis Vena

Penggunaan HRT meningkatkan risiko mengalami tromboemboli. Diperkirakan insidensi trombosis vena dalam atau emboli paru terjadi pada 3/10.000 orang yang mendapat HRT, terutama selama terapi tahun pertama ¹¹. Penelitian oleh HERS (*the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) menunjukkan bahwa ada faktor-faktor lain yang mempengaruhi timbulnya gangguan tromboemboli pada wanita yang mendapat HRT, yaitu ada tidaknya riwayat keluarga, obesitas, pembedahan, dan gangguan trombofitik. Faktor-faktor ini terbukti meningkatkan risiko gangguan tromboemboli pada wanita dengan HRT, sehingga saat akan memberikan HRT hal-hal tersebut harus dinilai ⁹.

Perbandingan Risiko dan Manfaat HRT

Tujuan utama pemberian HRT adalah meningkatkan kualitas hidup wanita menopause dengan mempertimbangkan efek samping yang mungkin muncul. Ada dua lembaga yang melakukan penelitian besar yaitu *the Women's Health Initiative* (WHI) dan *the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), yang bertujuan untuk mengkaji risiko dan manfaat penggunaan HRT kombinasi yaitu estrogen/progestin ¹¹

Tabel 2. Rangkuman Data dari Penelitian WHI yang Membandingkan HRT Kombinasi CEE dan MPA dengan Plasebo ¹²

Hasil	Hazard Ratio	Peningkatan risiko pada 10.000 wanita yang mendapat HRT kombinasi selama 1 tahun
Penyakit jantung koroner (PJK)	+ 29 %	7 serangan PJK lebih banyak
Stroke	+ 41 %	8 stroke lebih banyak
Tromboemboli vena (TEV)	+ 11 %	18 TEV lebih banyak
Kanker payudara	+ 26 %	8 kanker payudara lebih invasif
Kanker kolorektal	-37 %	6 kanker kolorektal lebih sedikit
Fraktur pinggul	- 34 %	5 fraktur pinggul lebih banyak

Sumber: *The National Association of Nurse Practitioners in Women's Health*, 2002.

Hasil penelitian selengkapnya dari WHI dan HERS mengenai risiko absolut (RA) kombinasi estrogen/progestin terhadap plasebo beserta signifikansinya adalah sebagai berikut ¹¹:

Risiko Penyakit	Risiko Absolut (RA)	
	WHI (%)	HERS (%)
Penyakit jantung koroner	3,7 vs 3,0 (meningkat bermakna)	3,66 vs 3,68 (tidak bermakna)
Stroke	2,9 vs 2,1 (meningkat bermakna)	2,12 vs 1,95 (tidak bermakna)
Tromboemboli vena	3,4 vs 1,6 (meningkat bermakna)	5,9 vs 2,8 (meningkat bermakna)
Kanker payudara	3,8 vs 3,0 (tidak bermakna)	5,9 vs 4,7 (tidak bermakna)
Penyakit kandung empedu	19,1 vs 12,9 (meningkat bermakna)	-
Kanker kolon	1,0 vs 1,6 (menurun bermakna)	2,5 vs 3,1 (tidak bermakna)
Fraktur osteoporotik	14,7 vs 19,1 (menurun bermakna)	29,7 vs 28,4 (tidak bermakna)

Ada suatu panduan dalam mempertimbangkan risiko dan manfaat ini, seperti yang diungkapkan Goldman dan Tosteson (1991), yaitu ¹³⁾:

"Prinsip-prinsip epidemiologis antara risiko relatif dengan risiko absolut hendaknya jangan rancu. Penurunan risiko sebesar 10% kejadian yang frekuensinya sering tetap lebih penting daripada peningkatan risiko 2 kali lipat suatu kejadian efek samping yang jarang. Sebagai contoh : pada wanita usia 65 sampai 74 tahun, risiko kematian karena penyakit jantung iskemik adalah 6 %, kanker payudara 1 %, fraktur pinggul 0,6 %, dan apabila uterusnya tidak diangkat maka risiko kematian karena kanker endometrium adalah 0,4 %. Apabila keseluruhan bukti epidemiologis ini akurat, maka dengan pemberian estrogen selama 10 tahun berikutnya, apa yang mungkin terjadi ? Diperkirakan risiko kematian akibat fraktur pinggul berkurang 60 % (sehingga reduksi risiko adalah 0,36 %), yang sebanding dengan peningkatan risiko kanker payudara 30 %. Apabila kedua hal ini kita abaikan, masalah lain apa yang akan muncul? Pertama, fraktur pinggul sebagai komplikasi osteoporosis, sehingga jelas estrogen memberikan manfaat. Kedua, estrogen memulihkan gejala-gejala perimenopause, meskipun belum diketahui dengan pasti apakah seorang wanita lebih memilih hal ini daripada kemungkinan mengalami perdarahan per vaginam akibat pemberian estrogen.

Perdebatan paling menarik adalah dalam hal penyakit jantung koroner dan kanker endometrium. Penurunan risiko kematian akibat jantung koroner sebesar 40 % dari 6 % (reduksi sebesar 2,4 %) jelas-jelas bermanfaat. Peningkatan risiko kanker endometrium sebesar 6 kali lipat dari 0,4 %, memberikan hasil peningkatan risiko absolut untuk menderita kanker endometrium menjadi 2,4. Apabila perkiraan risiko ini benar, maka penurunan angka penyakit jantung iskemik pada wanita dengan HRT ini tetap jauh lebih besar manfaatnya ^{14) 15)}

Ada hal lain yang ikut berperan dalam keberhasilan HRT ini, yaitu saat pemberian. Pada saat HRT diberikan pada onset defisiensi estrogen dini, ternyata penghambatan pembentukan deposit lemak di pembuluh darah jantung berhasil sampai 70 %. Sebaliknya, pada saat HRT diberikan setelah periode menopause yang lama, ternyata tidak bermanfaat dalam pencegahan penyakit jantung iskemik ini¹⁴. Beberapa rekomendasi berkaitan dengan pemberian HRT kombinasi adalah sebagai berikut :

1. Indikasi primer pemberian HRT adalah untuk terapi gejala-gejala vasomotor pada menopause (Dennerstein, 2002). Tidak ada terapi yang lebih tepat untuk keluhan vasomotor selain HRT, meskipun dikatakan bahwa penggunaan antidepresan tertentu juga dapat meredakan gejala, namun hasilnya tidak selalu konsisten¹⁵
2. Pemberian estrogen tanpa progestin hanya direkomendasikan untuk wanita yang sudah mengalami histerektomi. Sedangkan untuk wanita dengan uterus intact harus diberikan HRT kombinasi estrogen dan progestin^{6,11}
3. Terapi estrogen/progestin sebaiknya tidak digunakan sebagai pencegahan penyakit jantung koroner, baik pencegahan primer maupun sekunder. Jadi pencegahan penyakit kardiovaskuler bukanlah indikasi pemberian HRT¹⁵
4. Kombinasi estrogen/progestin hanya disetujui penggunaannya oleh FDA untuk pencegahan osteoporosis, tetapi karena risiko HRT telah teridentifikasi, maka perlu dipertimbangkan alternatif lainnya, dan pemberian HRT harus didasarkan pada pertimbangan risiko dan manfaatnya. Pemberian HRT tidak boleh berlangsung lama, disesuaikan dengan tujuan terapi, manfaat, dan risiko tiap wanita¹¹
5. Dosis pemberian HRT sebaiknya di bawah dosis standar¹¹, dengan durasi optimal kurang dari 5 tahun (karena dari penelitian gejala vasomotor dapat berlangsung lebih dari 5 tahun)¹⁵
6. Pemberian HRT melalui cara non-oral (misalnya implant, suppositoria vaginal, cincin vaginal, transdermal atau krim vaginal) mungkin lebih menguntungkan, namun belum diketahui perbandingan risiko dan manfaatnya untuk pemberian jangka panjang¹¹
7. Keputusan pemberian HRT harus didasarkan pada pertimbangan individual pasien, dan wanita yang bersangkutan harus diberi penjelasan mengenai risiko yang diperkirakan akan terjadi¹¹
8. Kemungkinan perlu mengganti dengan terapi non hormonal, misalnya bisphosphonate oral dan modulator reseptor estrogen selektif untuk pencegahan osteoporosis¹⁵

Penutup

Banyak penelitian menunjukkan bahwa pemberian HRT pada wanita menopause menimbulkan kontroversi. Data dari WHI dan HERS telah memberikan gambaran tentang risiko HRT terhadap timbulnya berbagai macam penyakit maupun manfaat HRT dalam pencegahan kelainan tertentu terkait dengan menopause. Rekomendasi utama mengenai pemakaian HRT baik tunggal maupun kombinasi terutama adalah bahwa HRT hanya digunakan untuk mengatasi simtom akibat menopause, jangan digunakan sebagai pencegahan penyakit jantung koroner atau osteoporosis, durasi untuk jangka pendek dan dosis rendah.

Berdasarkan pertimbangan efek samping pada pemberian jangka panjang, maka perlu dicari alternatif terapi lain yang sifatnya non hormonal. Masih sangat sedikit penelitian terapi non hormonal untuk gejala menopause yang sifatnya luas, *multicenter* dan *randomised*. Dengan demikian pada saat seorang dokter memutuskan pemberian HRT baik tunggal maupun kombinasi, harus dipertimbangkan risiko dan manfaatnya secara individual, karena banyak faktor individu yang akan mempengaruhi keberhasilan dan kemungkinan timbulnya efek samping. Secara umum, HRT dapat memperbaiki kualitas hidup wanita yang mengalami menopause karena dapat mengurangi timbulnya gejala-gejala yang mengganggu, namun sebaiknya tidak diberikan untuk wanita yang tanpa gejala. Meskipun demikian, pencarian alternatif terapi lain selain HRT tetap harus dilakukan.

Daftar Pustaka

1. Elder, J dan Thacker, H., 2002. *Menopause*. May 29th 2002. www.clevelandclinicmeded.com. Dicetak tanggal 3 Januari 2003.
2. Fitzpatrick, L.A., Santen, R.J., 2002. *Hot Flashes : The Old and the New, What is Really True?* Mayo Clin Proc., 2002;77:1155-1158.
3. Shanafelt, T.D., Barton, D.L., Adjei, A.A., Loprinzi, C.L., 2002. *Pathophysiology and Treatments of Hot Flashes*. Mayo Clin Proc., 2002;77:1207-1218
4. Notelovitz, M., 2002. *Why Individualization Hormone Therapy is Crucial : Putting the Results of the WHI Trial Into Perspective*. Medscape Women's Health eJournal 7(4), 2002. www.medscape.com/viewarticle/438356. Dicetak tanggal 6 Juni 2003.
5. MacLennan, A., Lester, S., Moore, V., 2003. *Oral Estrogen Replacement Therapy versus Placebo for Hot Flashes (Cochrane Review) dalam The Cochrane Library, Issue 2 : 2003*
6. Cosman, F., Ginsburg, D.B., Morales, E., Silverman, J.E., 1999. *Maintaining Postmenopause Health*. Bimark Healthcare Communications. <http://secure.pharmacytimes.com>. Dicetak tanggal 8 Juni 2003
7. Barclay, L., 2002. Long-term HRT Does not Protect the Heart. *Medscape Medical News* 2002. www.medscape.com/viewarticle/437517 print. Dicetak tanggal 11 Juni 2003.
8. Barclay, L., Sklar, B.M., 2003. Estrogen/progestin Associated With Increased Risk of Stroke and Dementia. *Medscape Medical News*, 2003.

9. Barclay, L., 2002. Combination HRT Does not Linked to Endometrial Cancer. *BMJ*, 2002; 325: 239-242.
10. Georgiev, D.B., Manassiev, N.A., 2002. Effect of Long-term Continuous Combined Hormone Replacement Therapy with Estradiol Valerate and Either Dienogest or Norethisterone Acetate in Mammographic Density in Postmenopausal Women. *Medscape Women's Health eJournal* 7 (4), 2002. Dicetak tanggal 6 Juni 2003.
11. Dennerstein, L., 2002. Quality of Life and Menopause. Dalam *13th Annual Meeting of the North America Menopause Society, October 3-5, 2002, Chicago, Illinois*. www.medscape.com/viewarticle/443407_print. Dicetak tanggal 7 Juni 2003.
12. The National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, 2002. Hormone Replacement Therapy : Guidance From the National Association of Nurse Practitioners in Women's Health. *Advanced Practice Nursing eJournal* 2 (3), 2002.
13. Goldman, L., Tosteson, A.N.A., 1991. Uncertainty About Postmenopausal Estrogens : Time for Action Not Debate. *New England Journal of Medicine* 325 (11) : 800-802.
14. Richardson, K., 2003. *The timing of Hormone Replacement Therapy Could be the Key to Success*. Center for Clinical Age Management, Inc.
15. Kaunitz, A.M., 2002. Use of Combination Hormone Replacement Therapy in Light of Recent Data From the Women's Health Initiative. *Medscape Women's Health eJournal* 7 (4), 2002. Dicetak tanggal 6 Juni 2003.