

Menopaus dan Terapi Hormon Menopaus (MHT) pada tahun 2024: Menangani Kontroversi Utama – Kertas Putih International Menopause Society

ABSTRAK

Visi *International Menopause Society (IMS)* adalah untuk memastikan semua wanita di seluruh dunia mempunyai akses yang saksama kepada pengetahuan dan perkhidmatan perubatan berasaskan bukti saintifik, sekali gus memberi mereka kuasa untuk membuat pilihan terbaik demi kesihatan pada peringkat pertengahan usia.

Kertas Putih ini bertujuan memberikan naratif yang seimbang daripada pakar-pakar IMS mengenai menopaus dan terapi hormon menopaus (MHT), sempena Hari Menopaus Sedunia 2024 yang bakal menjelang.

Ini dicapai dengan meninjau aspek antropologi dan sejarah menopaus, prinsip-prinsip serta kontroversi mengenai pemberian preskripsi MHT, dan meletakkan dapatan tinjauan ini dalam konteks persatuan menopaus serta agensi regulatori.

Kertas Putih ini juga berperanan sebagai asas kepada rekomendasi-rekomendasi IMS berkenaan menopaus yang akan dikemaskini, serta bertindak sebagai rangka dari perspektif praktikal dan aspirasi bagi etika pengurusan menopaus pada masa hadapan.

Bahagian penting daripada Kertas Putih ini adalah 5 Soalan Wajib Dalam Pemberian Preskripsi MHT : Siapakah yang memerlukan MHT?; Apakah jenis-jenis dan dos MHT?; Bilakah seseorang wanita perlu mula dan berhenti menggunakan MHT?; Mengapa MHT?; Di manakah seseorang boleh mendapatkan MHT?

Ringkasan maklumat ini tersedia sebagai rujukan ahli profesional kesihatan dan juga masyarakat umum. Ia berperanan sebagai talian hayat bagi mendapatkan nasihat berkenaan beberapa isu kontroversi berkenaan preskripsi MHT yang telah timbul dan menjadi perhatian media dan anggota kesihatan sejak kebelakangan ini.

Pengenalan

Matlamat Kertas Putih 2024 ini adalah untuk menyatakan pendirian *International Menopause Society (IMS)* mengenai menopaus dan terapi hormon menopaus (MHT), terutamanya berkaitan beberapa kontroversi utama. Kertas ini juga berfungsi sebagai rangka yang menjadi asas kepada perspektif praktikal dan aspirasi bagi etika pengurusan menopaus pada masa hadapan

Misi IMS adalah untuk bekerjasama di peringkat global dalam mempromosi dan menyokong akses kepada perkhidmatan kesihatan terbaik bagi wanita sepanjang peralihan menopaus dan usia pasca-reproduktif, serta membolehkan mereka menghadapi fasa ini dengan sejahtera dan kesihatan yang optimum. Melalui komunikasi berkesan dan pendidikan berasaskan bukti saintifik mengenai menopaus, wanita akan berupaya membuat keputusan terbaik untuk diri mereka sendiri, selaras dengan matlamat individu.

Setelah bertahun-tahun terpinggir, kita kini menyaksikan media popular memberikan perhatian yang belum pernah diberikan kepada menopaus, sekali gus memperkasakan golongan wanita untuk mendapatkan bantuan dalam menghadapi simptom-simptom menopaus. Namun begitu, baik media mahupun risalah akademik sering memberikan pandangan yang bercanggah mengenai pengurusan menopaus. Pendapat-pendapat bercanggah ini sering membuatkan wanita berasa keliru dan terabai, sedangkan pada fasa ini mereka seharusnya diberikan

sokongan agar tidak mudah terpengaruh dengan produk-produk di pasaran yang tidak terbukti keberkesanan dan keselamatannya.

Tidak banyak rawatan perubatan yang mencetuskan kontroversi seperti MHT, dan hanya segelintir yang berjaya menempa populariti yang pasang surut seperti MHT. Pandangan tentang MHT ternyata dipengaruhi bukan sahaja oleh penemuan baharu penyelidikan klinikal, tetapi juga oleh iklim sosio-budaya. Faktor-faktor sosio-budaya tersebut merangkumi demografi, pendidikan, agama, kepercayaan, nilai, kelas sosial, seksualiti, dan sikap.

Usaha untuk menemukan naratif yang seimbang mengenai momentum menopause masih diteruskan^[1]. Kertas ini berperanan sebagai asas kepada naratif seimbang tersebut dengan mengupas sejarah dan konteks semasa berkaitan menopause dan MHT.

Matlamat Kertas Putih ini bukanlah untuk dijadikan sebagai sumber komprehensif mengenai pilihan terapeutik dan bukti saintifik berkaitan keberkesanan serta keselamatan rawatan tersebut; perkara ini telah diperincikan dalam rekomendasi, garis panduan, dan kenyataan konsensus. Tujuan utama kertas ini adalah untuk mengupas perkara-perkara berikut:

- isu-isu utama dari aspek antropologi, evolusi, sejarah, sosiodemografi, dan budaya yang telah mempengaruhi persepsi sama ada menopause merupakan fasa semula jadi kehidupan atau penyakit moden;
- tanggapan bahawa menopause perlu dirawat dan bagaimana ia patut dirawat;
- tanggapan terhadap tahap keberkesanan dan keselamatan rawatan;
- faktor-faktor yang menyebabkan kekecewaan dalam kalangan wanita serta kekeliruan dalam kalangan profesional kesihatan;
- langkah-langkah yang boleh diambil untuk mengelakkan percanggahan pendapat supaya suatu naratif yang seimbang mengenai MHT dapat dicapai, demi memperkasakan profesional kesihatan serta wanita di fasa pertengahan usia dan menopause.

Perspektif antropologi dan evolusi berkenaan menopause

Menopause dan MHT terus menjadi topik kontroversi dan perdebatan yang memudaratkan ramai wanita dan masyarakat secara umum. Perspektif dan sikap terhadap menopause yang menyemarakkan kontroversi ini boleh difahami melalui lensa antropologi, evolusi, sejarah, dan perubatan moden.

Fasa-fasa menopause telah dijelaskan dengan terperinci oleh kumpulan Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) +10^[2], di mana klasifikasi utama adalah berdasarkan ketetapan kitaran haid, dan diikuti dengan paras hormon. Walaupun umur purata menopause sering disebut sebagai 51 tahun di sesetengah kawasan seperti di Eropah, meta-analisis data dari seluruh dunia menunjukkan bahawa usia purata menopause semulajadi adalah 48.8 tahun^[3]. Kajian seperti US Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)^[4] dan kajian-kajian dari kawasan lain, contohnya di Afrika Sub-Sahara^[5], menunjukkan bahawa usia purata menopause adalah berbeza dan bergantung kepada banyak faktor sosioekonomi serta faktor-faktor lain seperti HIV. Bagi sebahagian besar populasi ini, menopause boleh berlaku lebih awal dan sebelum waktunya^[3-5].

Simptom-simptom yang mengganggu biasanya mula dialami semasa fasa perimenopause, dan ada kalanya sebelum fasa perimenopause mengikut kriteria STRAW+10. Walau bagaimanapun, terapi yang dikawal selia oleh kerajaan hanya diluluskan untuk wanita yang sudah menopause, dan tiada terapi yang diluluskan khusus untuk wanita di fasa perimenopause. Sistem kesihatan dan rawatan menopause yang berfokuskan simptom lebih berkesan dalam memenuhi keperluan wanita berbanding sistem yang berfokuskan fasa^[6].

Lebih baik lagi, pendekatan sepanjang hayat dapat mengenal pasti individu yang berisiko mengalami menopause awal dan Premature Ovarian Insufficiency (POI), yang mempunyai kaitan rapat dengan osteoporosis, penyakit kardiovaskular, dan masalah kognitif. Sebagai contoh, merokok semasa zaman kanak-kanak dan awal dewasa berhubung kait dengan menopause awal, manakala bersenam dan pengambilan alkohol yang minimum dikaitkan dengan risiko menopause awal yang lebih rendah^[7].

Bagi ramai wanita, 50% daripada kehidupan mereka adalah dalam fasa pasca-menopause. Memandangkan dunia kini menyaksikan fenomena penuaan populasi, dijangkakan bahawa menjelang tahun 2025, lebih satu bilion wanita di seluruh dunia akan berada dalam kelompok perimenopause atau pasca-menopause.

Oleh itu, adalah mustahak untuk mewujudkan strategi kesihatan bagi memastikan tahap kesihatan dan kualiti hidup wanita berada pada tahap optimum. Menopause merupakan faktor utama yang menyumbang kepada penyakit tidak berjangkit dalam kalangan wanita, termasuk penyakit kardiovaskular, kesihatan tulang, dan kognitif. Oleh itu, adalah amat penting untuk menopause diambil kira dalam Dekad Penuaan Sihat Pertubuhan Bangsa-Bangsa Bersatu^[8, 9].

Adakah menopause satu fenomena yang hanya berlaku pada spesies manusia?

Terdapat tiga ciri yang menjadikan menopause semulajadi unik kepada manusia. Menopause berlaku secara universal kepada individu yang mencapai usia lanjut, berlaku pada pertengahan jangka hayat maksimum spesies kita, dan berlaku pada usia yang agak spesifik, iaitu antara 46 hingga 52 tahun^[3], walaupun terdapat sedikit variasi antara kawasan geografi dan populasi.

Kemerosotan reproduktif (penuaan biologi) bukanlah fenomena yang unik kepada manusia sahaja. Dalam dunia haiwan, beberapa spesies seperti monyet rhesus dan macaque mengalami penghentian kitaran haid dalam tempoh 1-2 tahun sebelum mencapai usia maksimum jangka hayat mereka. Terdapat juga kes-kes sporadik di mana fenomena menopause dilaporkan pada akhir hayat dalam kalangan sesetengah primat seperti cimpanzi pygmy (*Pan troglodytes*), bonobo (*Pan paniscus*), serta beberapa spesies paus^[10, 11]. Perbezaan utama ialah kemerosotan reproduktif berlaku di penghujung jangka hayat maksimum bagi cimpanzi dan paus, manakala bagi manusia, ia berlaku di pertengahan usia.

Salah satu persoalan utama adalah sama ada menopause mempunyai tujuan tertentu bagi manusia (*Homo sapiens*). Terdapat beberapa hipotesis yang dikemukakan untuk menerangkan fenomena menopause dalam kalangan manusia^[12, 13], dan berikut adalah antara yang paling diterima secara meluas:

- **Hipotesis Nenek:** Evolusi pemanjangan fasa pasca-reproduktif yang memberi tumpuan kepada nenek yang menjaga anak-anak kepada anak perempuan mereka, berbanding menghasilkan anak mereka sendiri. Ini membolehkan anak perempuan mereka melahirkan lebih ramai anak, dan nenek tersebut dapat mewariskan gen panjang umurnya kepada lebih ramai keturunan, yang seterusnya mempunyai jangka hayat dewasa yang lebih panjang akibat kelebihan genetik yang diwarisi. Hipotesis ini menerangkan nilai adaptif menopause tetapi tidak menjelaskan asal usul ciri tersebut^[14].
- **Hipotesis Pleiotropi** (dari bahasa Yunani pleio ['banyak'] dan tropic ['mempengaruhi']) (pemilihan semulajadi): Ciri-ciri yang mempunyai nilai adaptif yang tinggi pada peringkat awal jangka hayat dipilih secara semulajadi, contohnya penghasilan dan penyimpanan telur. Ini mungkin merupakan corak terbaik untuk mengoptimumkan kualiti reproduksi, dan had lebih kurang 50 tahun adalah sifat semula jadi bagi reproduksi semua mamalia^[15].
- **Hipotesis Epifenomena** (bukan pemilihan): Menopause mungkin hanyalah hasil sampingan daripada peningkatan jangka hayat maksimum manusia dalam beberapa

abad kebelakangan ini, terutamanya disebabkan oleh pengurangan kejadian penyakit berjangkit^[16].

Menopaus dan rawatannya dari perspektif sejarah

Penghentian haid dan keupayaan wanita untuk mengandung telah diterangkan sejak abad ke-5 SM oleh Hippocrates, tetapi tiada rawatan khusus yang dicadangkan.

Teks perubatan Cina kuno, Huangdi Neijing (黄帝内经, 475–221 SM), yang juga dikenali sebagai Yellow Emperor's Inner Canon (Kanun Dalam Maharaja Kuning), membahagikan jangka hayat wanita kepada kitaran tujuh tahun. Kitaran kelima, iaitu pada usia 35 tahun, adalah di mana keadaan kulit mula merosot dan keguguran sering berlaku. Manakala pada kitaran ketujuh, yang bermula pada usia 49 tahun, haid berhenti dan wanita tidak lagi boleh mengandung, menandakan permulaan menopaus. Pada abad pertama Masihi, di bawah empayar Rom, narasi Pliny yang Tua dalam *Naturalis Historia* (Sejarah Alam) memupuk idea bahawa kedatangan haid dikaitkan dengan beberapa sifat tertentu yang secara signifikan menyumbang kepada larangan berkaitan haid^[17].

Pada Zaman Pertengahan, manusia beranggapan bahawa rahim yang tidak teratur dapat naik atau turun, dan membuat tindakan yang sukar ditanggung, yang menyebabkan seseorang itu mengalami lemah jantung, ketat di dada, sukar bernafas, sedu, dan juga kemalangan yang menyusahkan^[18]. Menopaus telah menjadi entiti perubatan pada awal kurun ke-19 dan sejak itu semakin dikaitkan dengan pelbagai penyakit dan patologi. Batas antara menopaus dan kesan penuaan adalah kabur, dan para doktor mengenal pasti beberapa aduan tidak menyenangkan, bahkan membawa maut, yang dikaitkan dengan penyakit ini. Menopaus telah dikaitkan dengan banyak penyakit yang pada masa itu dianggap oleh doktor lelaki memerlukan rawatan melalui pelbagai strategi, termasuk ubat-ubatan, penggunaan lintah, dan juga pembedahan.

Setelah diagnosis menopaus dibuat, Dr. Edward John Tilt, seorang doktor zaman Victoria, mencadangkan penggunaan soda berkarbonat, opium dan plaster belladonna yang besar diletakkan di kawasan perut, serta suntikan faraj dengan larutan asetat plumbum diikuti dengan preskripsi hidroklorida morfin, eter klorik dan air suling^[19].

Hinggalah pada tahun 1923, Edgar Allen dan Edward A. Doisy menjadi saintis pertama yang mengasingkan steroid estrogenik^[20], dan pada tahun 1942, Premarin (air kencing kuda bunting) dipatenkan untuk kali pertama. Pada tahun 1966, dalam bukunya yang berjudul *Feminine Forever*, Robert Wilson mengesyorkan estrogen sebagai penawar kepada tragedi menopaus. Pada tahun 1968, antara pakar obstetrik dan ginekologi terkemuka ketika itu, Dame Josephine Barnes, membincangkan perubahan hormon yang berlaku semasa fasa peralihan menopaus dalam program radio popular di UK, iaitu *Women's Hour*. Sesetengah pihak berpendapat bahawa adalah sangat memalukan untuk mendengar perkongsian mengenai serangan hot flush pada pukul 2 petang! Namun begitu, menjelang tahun 1970, golongan feminis mula mencabar model perubatan ortodoks mengenai menopaus dan berpendapat bahawa ia adalah suatu transformasi yang positif.

Medikalisasi menopaus dilihat sebagai suatu konspirasi oleh pihak gerontokrasi untuk melahirkan wanita submisif yang boleh dirawat dengan ubatan. Dalam bukunya yang berjudul *The Change*, Germaine Greer menyatakan bahawa menopaus adalah suatu masa untuk berkabung. Wanita menopaus seharusnya diberi peluang untuk menikmati waktu tenang dan melankoli^[21].

Dalam penerbitan *Hot Flushes, Cold Science* pada tahun 2010, Louise Foxcroft menyatakan bahawa sikap kontemporari terhadap menopause terhasil daripada seribu tahun chauvinisme yang berleluasa, kolusi, percubaan, kesilapan, dan kerahsiaan^[22].

Kontroversi dan percanggahan pendapat tentang rawatan menopause serta MHT menjadi semakin rumit ekoran penerbitan kajian-kajian MHT utama pada permulaan milenium baharu.

Kesan kajian-kajian utama MHT

Laporan awal kajian *Women's Health Initiative (WHI)* di Amerika Syarikat pada tahun 2002^[23] dan *Million Women Study (MWS)* di United Kingdom pada tahun 2003^[24] telah menyebabkan penurunan signifikan dalam penggunaan MHT (sebanyak 80%) akibat kebimbangan terhadap risiko penyakit kardiovaskular dan kanser payudara yang dilaporkan.

Laporan kedua-dua kajian ini mengejutkan pemahaman umum yang selama ini mempunyai pandangan positif terhadap MHT. Penemuan kajian pemerhatian sebelum ini menyokong penggunaannya, mendorong pengamal perubatan untuk menasihati wanita agar menggunakan MHT bukan sahaja untuk melegakan simptom, tetapi juga sebagai langkah pencegahan^[25].

Walaupun risiko mutlak MHT terhadap kesihatan seperti yang dilaporkan oleh WHI adalah jarang atau sangat jarang berbanding dengan risiko umum, data daripada kajian tersebut telah dipersembahkan oleh media dengan cara yang membimbangkan, menggunakan peratusan perubahan dan bukannya nombor mutlak. Selain itu, risiko-risiko tersebut digambarkan seolah-olah sama bagi semua peringkat umur. Kemerosotan dalam pemberian preskripsi MHT, terutamanya di peringkat penjagaan primer, telah menyebabkan ramai wanita menderita dalam senyap dan mencari penyelesaian lain untuk simptom mereka.

Banyak penerbitan WHI selepas laporan pertama menunjukkan bahawa masalah-masalah tersebut lebih menjurus kepada wanita dalam kumpulan usia lebih tua^[26], dan berkemungkinan berpunca daripada jenis dan dos tertentu terapi hormon yang digunakan dalam kajian WHI. Namun begitu, ramai wanita dan pengamal perubatan mereka masih terlalu bimbang untuk kembali menggunakan MHT.

Seterusnya, kajian rawak terkawal (RCT) seperti Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)^[27], Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)^[28], dan Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)^[29] memfokuskan penggunaan jenis MHT yang lebih moden dalam kalangan wanita yang mencapai menopause pada usia biasa. Hasil yang didapati menunjukkan bahawa bagi golongan ini, risiko adalah lebih rendah. Malangnya, skala kajian-kajian ini tidak sebesar WHI. Oleh itu, impak terhadap kesan-kesan utama seperti penyakit kardiovaskular, patah tulang, dan demensia tidak dapat dinilai secara definitif.

Kajian-kajian MHT lain menunjukkan penemuan yang bercanggah dengan WHI, tetapi penemuan ini tidak dimasukkan ke dalam penerbitan garis panduan yang berpengaruh. Sebagai contoh, kajian pemerhatian utama seperti *French E3N Cohort Study*^[30] menunjukkan bahawa risiko kanser payudara adalah lebih rendah dengan penggunaan MHT *body-identical* konvensional^[31]. Namun, data ini telah diketepikan daripada analisis terkini oleh *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*^[32]. Sebaliknya, kumpulan kolaborasi ini menekankan risiko kanser payudara berbanding dengan manfaat MHT dan telah mengeneipkan kebanyakan data daripada kajian-kajian MHT yang menggunakan micronized progesteron berbanding progestin.

Beberapa garis panduan yang baharu diterbitkan telah membentangkan perspektif yang bertentangan, terutamanya berkenaan isu pencegahan primer, dengan penemuan meta-analisis piawaian emas Cochrane. Sebagai contoh, ulasan Cochrane menunjukkan bahawa

golongan yang mula menggunakan MHT dalam tempoh kurang 10 tahun selepas menopause mempunyai kadar mortaliti yang lebih rendah (risiko relatif, RR 0.70, 95% selang keyakinan [CI] 0.52–0.95; bukti berkualiti sederhana) dan penyakit jantung koronari (kematian komposit daripada punya kardiovaskular dan serangan jantung yang tidak membawa maut) (risiko relatif 0.52, 95% CI 0.29–0.96; bukti berkualiti sederhana), walaupun mereka masih mempunyai peningkatan risiko venous thromboembolism (VTE) (risiko relatif 1.74, 95% CI 1.11–2.73; bukti berkualiti tinggi) berbanding placebo atau tanpa rawatan^[33].

Memandangkan terdapat kontroversi ini, sudah jelas bahawa kita memerlukan kajian rawak terkawal(RCT) jangka panjang yang definitif di mana MHT bioidentikal/biosimilar yang dikawal selia secara konvensional mula diberikan kepada wanita pada usia menopause semulajadi, dan mereka dipantau dengan cukup lama dan cukup bilangan pesertanya bagi membolehkan kesan-kesan utama dinilai, contohnya penyakit kardiovaskular dan kanser payudara. Malangnya, kos penyelidikan sebegini akan menjadi terlalu tinggi. Oleh itu, semua saranan rawatan mestilah dibuat tanpa berat sebelah berdasarkan dapatan penyelidikan sedia ada. Usaha mengumpul data registri berkualiti tinggi yang bersifat pemerhatian prospektif mungkin boleh menjadi penyelesaian terbaik walaupun tidak ideal.

Pakar menopause mesti berusaha untuk mencapai pendekatan sinergistik dalam pengumpulan dan penggabungan data. Persatuan seperti IMS boleh mengkoordinasi penjaalan di dalam lautan data ini. Usaha penting ini boleh dibiayai oleh IMS Endowment for Education and Research (EER), dan IMS boleh bertindak sebagai repositori global bagi maklumat-maklumat tersebut. Ini juga boleh membantu penyebaran maklumat kepada pengamal perubatan serta masyarakat, dan seterusnya mempengaruhi amalan klinikal dengan cara yang positif. Sementara itu, ulasan sistematik yang komprehensif, serta meta-analisis akan dilakukan selaras dengan pengemaskinian rekomendasi IMS berkenaan MHT 2016^[34].

Rasional pengurusan menopause

Adalah diakui secara meluas bahawa walaupun menopause adalah fasa semulajadi dalam perjalanan kehidupan, ia boleh disertai dengan simptom yang mengganggu dan menjejaskan kualiti kehidupan secara individu, sosial, dan profesional. Walaupun simptom-simptom klasik menopause adalah simptom vasomotor (VMS) seperti hot flushes dan berpeluh malam, serta simptom genitourinari (vulva, vagina dan urinari), terdapat banyak lagi simptom-simptom lain yang boleh timbul pada fasa kehidupan ini. Simptom-simptom ini mungkin menjadi semakin teruk apabila estrogen semakin menyusut, dan turut dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti genetik/epigenetik, sama seperti variasi genetik pada lokus TACR₃ yang dikaitkan dengan VMS^[35]. Bagi wanita Asia, simptom-simptom fizikal seperti sakit badan serta sendi, serta simptom psikologi didapati lebih dialami secara meluas berbanding VMS^[36]. Baru-baru ini, ulasan sistematik dan meta-analisis daripada data prevalens global mendapati bahawa ketidakselesaan pada sendi dan otot merupakan simptom berkaitan menopause yang mempunyai prevalens tertinggi, iaitu sebanyak 65.43% (95% CI 62.51–68.29)^[37].

Terdapat banyak kontroversi mengenai apa yang dianggap sebagai simptom menopause yang sebenar, yang telah menyebabkan ketidakseragaman mengenai hasil dan ukuran terbaik yang harus dinilai dalam ujian klinikal. Ini telah membawa kepada pembangunan set hasil teras untuk simptom vasomotor dan genitourinari yang berkaitan dengan menopause dalam inisiatif global COMMA^[38, 39].

Kini terdapat bukti yang berkualiti bahawa wanita yang cenderung kepada VMS yang teruk juga mempunyai insidens penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi^[40]. Walaupun masih tidak diketahui sama ada hubungan ini adalah kausal, adalah penting bahawa VMS dan kesihatan

jantung dinilai dalam 'penilaian menopause', yang merupakan peluang untuk saringan, dan boleh dijalankan secara rutin menggunakan protokol dan algoritma yang standard dalam penjagaan primer seperti yang dicadangkan dalam kit panduan IMS^[41]

Pelbagai simptom berkaitan menopause boleh menjejaskan kesihatan fizikal, mental, dan kognitif seseorang, serta hubungan peribadi dan profesional mereka. Kini, kita menyaksikan peningkatan kesedaran bahawa simptom-simptom ini boleh memberi kesan yang mendalam terhadap prestasi di tempat kerja, menyebabkan kemerosotan produktiviti individu dan korporat, kehilangan kecekapan, dan bahkan kehilangan pekerjaan^[42]. Sebahagian wanita akan melalui menopause dengan simptom yang ringan atau tanpa sebarang simptom, dan dari perspektif ini, mereka tidak memerlukan rawatan. Walau bagaimanapun, penyebaran luas maklumat salah dan disinformasi mungkin mendorong sebahagian wanita ini untuk mendapatkan MHT daripada doktor mereka semata-mata untuk mengekalkan kecantikan kulit, kuku, dan rambut, serta/atau untuk pencegahan primer bagi kesihatan jantung dan otak, yang pada masa ini bukanlah indikasi untuk MHT. Ini telah menjadi isu utama yang telah menyebabkan kontroversi baru-baru ini kerana MHT tidak disyorkan bagi tujuan pencegahan primer semata-mata, walaupun di beberapa negara ia sudah dilesenkan untuk pencegahan osteoporosis.

Penggunaan MHT tidak boleh dianggap sebagai strategi anti-penuaan. Ini menunjukkan betapa pentingnya wanita menerima maklumat yang boleh dipercayai tentang sebab dan tujuan MHT, serta mengapa mereka boleh atau tidak boleh menggunakannya.

Pengurusan holistik yang mengambil pendekatan biopsikososial terhadap wanita pada titik penting dalam kehidupan mereka memberi peluang untuk mengoptimumkan kesihatan. Ini membolehkan mereka menikmati kehidupan yang berkualiti. Pendekatan ini termasuk pencegahan primer penyakit kronik melalui pemakanan sihat, gaya hidup aktif, dan imunisasi untuk tujuan pencegahan (contohnya, pneumokokal dan cacar air). Selain itu, saringan kesihatan yang sesuai dan tepat pada masanya bagi penyakit kronik dan kanser adalah penting. Wanita juga harus mengelakkan bahan-bahan berbahaya seperti rokok, mengelakkan pengambilan alkohol berlebihan, kekal berhubung secara sosial, dan memberi fokus kepada kesihatan mental.

Langkah-langkah ini mungkin sudah memadai, atau mungkin ini sahaja yang dapat diakses oleh wanita di sesetengah negara dan rantau untuk menua dengan sihat. Wanita yang memilih untuk mengambil langkah-langkah ini tidak seharusnya merasa terpaksa untuk mendapatkan rawatan perubatan bagi menghadapi menopause, seperti yang dinyatakan dalam ulasan pengurusan menopause yang baru-baru ini. Namun, adalah penting untuk tidak memandang ringan simptom-simptom menopause yang mengganggu dan kesan sampingan yang mungkin timbul^[1].

Menopause juga boleh diuruskan dengan berkesan melalui terapi yang mempunyai bukti saintifik, seperti terapi tingkah laku kognitif (CBT), hipnoterapi, dan ubat-ubatan bukan hormon. Semua pilihan ini perlu diterangkan kepada wanita. Pilihan-pilihan ini juga perlu dijadikan lebih mudah diakses, memandangkan semakin banyak bukti yang menunjukkan manfaatnya, terutamanya kepada golongan yang tidak boleh atau memilih untuk tidak menggunakan MHT^[41, 43-45].

Pelbagai terapi komplementari kini menjadi pilihan pertama bagi wanita untuk menangani menopause sebelum mereka mendapatkan pertolongan profesional. Namun, terapi ini selalunya tidak mempunyai bukti keberkesanan dan keselamatan yang kukuh. Walaupun produk-produk ini tidak semestinya memudaratkan, kadangkala ia boleh dikaitkan dengan kesan sampingan yang signifikan dan kurang keberkesanannya. Penyelidikan berterusan perlu dijalankan untuk mengkaji terapi komplementari, memandangkan terdapat beberapa data memuaskan daripada kajian klinikal yang kecil. Selain itu, proses kawal selia yang baik bagi penjualan produk ini adalah amat penting untuk memastikan pengurusan menopause dijalankan dengan etika, selamat, dan berbaloi dari segi kos^[44, 45].

5 Soalan Wajib MHT

Bahagian Kertas Putih ini bertujuan meneliti isu-isu kontroversi utama yang telah timbul dalam beberapa tahun kebelakangan ini, yang mengakibatkan kekeliruan dalam kalangan pengamal perubatan serta wanita yang mendapatkan rawatan berkaitan menopause. Namun, Kertas Putih ini tidak bertujuan menjadi pendua kepada panduan praktikal pemberian preskripsi MHT yang sedia ada, seperti yang terdapat dalam kit panduan dan kenyataan pendirian pelbagai persatuan menopause^[34, 41, 46], termasuk garis panduan IMS yang bakal dikemas kini serta konsensus global persatuan menopause^[47] yang dirancang.

Siapakah yang memerlukan MHT?

Indikasi konvensional MHT adalah untuk wanita yang mengalami menopause semula jadi atau surgikal serta mengalami simptom vasomotor dan/atau vulvovaginal yang mengganggu.

Patutkah wanita yang tidak mengalami simptom diberikan MHT?

Terdapat kontroversi yang agak ketara, sama ada wanita yang tidak mengalami simptom patut diberikan MHT. Walaupun indikasi utama MHT adalah untuk melegakan simptom menopause yang mengganggu, ia sering dipromosikan secara tidak tepat sebagai 'eliksir awet muda'.

Terdapat bukti kukuh bahawa MHT mengurangkan insiden osteoporosis dan risiko patah tulang akibat osteoporosis. Di sesetengah negara – seperti Amerika Syarikat dan Australia – ini merupakan indikasi utama penggunaan MHT.

Juga terdapat data yang boleh dipercayai yang menyokong penggunaan MHT bagi mengurangkan risiko penyakit kardiovaskular, lantas memberikan impak positif terhadap jangka hayat, tetapi pada masa ini, MHT tidak dilesenkan di mana-mana negara di dunia bagi tujuan ini.

Ramai wanita lain yang tidak memenuhi indikasi seperti yang tertera pada label, namun mungkin dapat menerima manfaat daripada MHT. Sebagai contoh, wanita yang mengalami premature ovarian insufficiency dan menopause awal mungkin memerlukan MHT bukan sahaja untuk melegakan simptom, tetapi juga bagi tujuan pencegahan primer.

Walau bagaimanapun, kualiti hasil kajian mengenai impak MHT terhadap kognisi dan demensia adalah jauh lebih rendah, dan kajian lanjut diperlukan.

Isu-isu ini telah diulas secara komprehensif dalam empat Kertas Putih IMS sempena Hari Menopause Sedunia dalam beberapa tahun kebelakangan ini: premature ovarian insufficiency^[48], kesihatan tulang^[49], kesihatan kognitif^[50], dan kesihatan kardiovaskular^[51].

Patutkah MHT diberikan kepada wanita yang berisiko tinggi secara perubatan?

Seperti kebiasaan di dalam situasi begini, manfaat dalam merawat simptom-simptom yang menjejaskan kualiti hidup mestilah dipertimbangkan dengan kemungkinan risiko yang mungkin timbul daripada MHT. Definisi risiko yang boleh diterima mungkin jauh berbeza dalam kalangan pengamal perubatan dan pesakit.

Sebagai contoh, kanser payudara reseptor positif dan kanser endometrium secara konvensional adalah kontraindikasi bagi MHT. Walau bagaimanapun, bergantung kepada tahap penjejakan kualiti hidup dan keberkesanan serta toleransi terhadap alternatif tanpa hormon, sesetengah wanita mungkin bersedia untuk menerima risiko menggunakan atau kembali menggunakan MHT, terutama bagi mereka yang menerima rawatan untuk kanser tahap awal^[52].

Bagi wanita yang mempunyai sejarah VTE, penggunaan MHT boleh dipertimbangkan jika VTE tersebut disebabkan oleh keadaan tertentu, seperti pembedahan major atau lumpuh

berpanjangan. Penggunaan MHT bersama antikoagulan untuk pencegahan VTE juga boleh dipertimbangkan.

Terdapat projek-projek yang sedang dijalankan untuk menghasilkan garis panduan Kriteria Kelayakan Perubatan bagi MHT, mirip kepada panduan kontrasepsi yang diterbitkan oleh Pertubuhan Kesihatan Sedunia (WHO), sebagai panduan berperingkat yang khusus untuk pelbagai senario klinikal. Garis panduan ini berpotensi untuk memberikan manfaat pada masa hadapan, tetapi masih dalam proses penghasilan dan memerlukan konsensus serta aplikasi secara universal^[53, 54].

Apakah jenis-jenis dan dos MHT?

Faktor-faktor yang menentukan jenis dan dos MHT yang biasa diberikan oleh pengamal perubatan adalah seperti berikut:

- pilihan pesakit;
- sama ada rahim masih ada atau sudah tiada;
- keperluan kontraseptif;
- jenis dan tahap keterukan simptom;
- komorbiditi;

Algoritma preskripsi dalam kit panduan^[41] yang diterbitkan baru-baru ini menyediakan panduan yang sangat jelas tentang faktor-faktor ini kepada pengamal perubatan yang terlibat.

Matlamat bahagian ini adalah untuk meneliti secara kritikal beberapa kontroversi yang timbul kebelakangan ini berkenaan pengesyoran jenis dan dos MHT.

Adakah jenis estrogen penting?

Terdapat empat jenis estrogen yang dihasilkan secara semula jadi oleh manusia: estron, estradiol, estriol, dan estetrol. Terdapat beberapa dakwaan, terutamanya di kalangan mereka yang mempromosikan sebatian terapi hormon bioidentikal, bahawa setiap jenis estrogen ini perlu digantikan dalam nisbah yang tepat untuk memastikan keberkesanan dan keselamatan MHT. Walau bagaimanapun, dakwaan ini belum dapat dibuktikan dan terus menjadi salah satu daripada banyak kebimbangan mengenai keselamatan dan keberkesanan sebatian terapi hormon bioidentikal.

Secara konvensional, MHT sistemik yang dikawal selia oleh agensi regulatori mengandungi conjugated equine estrogen (CEE), estradiol, dan estradiol valerat. Kebelakangan ini, penyelidikan melalui ujian klinikal telah mengkaji estetrol sebagai rawatan untuk VMS, dan berkemungkinan akan diperkenalkan ke pasaran, seperti yang telah berlaku dalam penggunaannya untuk kontrasepsi. MHT vaginal pula secara lazimnya mengandungi estradiol, estriol, atau, baru-baru ini, dehydroepiandrosteron (prasteron).

Ospemifene, sejenis selective estrogen receptor modulator (SERM) sistemik yang diambil secara oral, serta rawatan dengan CO₂ dan laser erbium, telah dipasarkan untuk menangani vulvovaginal atrophy (VVA) atau Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). Walaupun kajian pemerhatian dan kajian tidak terkawal menunjukkan hasil yang menggalakkan, kajian rawak terkawal (RCT) masih belum mengesahkan manfaat rawatan ini berbanding plasebo.

Hanya terdapat beberapa kajian perbandingan langsung yang menilai keberkesanan jenis estrogen berbeza, contohnya conjugated equine estrogen (CEE) berbanding estradiol dalam melegakan simptom menopause, sama ada dalam MHT sistemik atau setempat. Estron dan estriol adalah estrogen yang lebih lemah secara biologi berbanding CEE dan estradiol, tetapi jenis estrogen ini biasanya tidak dipasarkan dalam bentuk MHT sistemik.

Langkah terkini ke arah penggunaan estradiol transdermal (tampalan/gel/semburan) disokong oleh bukti saintifik dari kajian tinjauan dan kajian kawalan kes yang menunjukkan pengurangan risiko VTE. Namun, ada kalanya terdapat perbezaan kandungan estradiol dalam serum yang ketara dalam kalangan wanita yang menggunakan sediaan transdermal yang sama (perbezaan ini boleh mencapai 10 kali ganda). Oleh itu, adalah sukar untuk meramalkan kesan yang dialami oleh wanita yang mengambil dos yang sama.

Keberkesanan MHT transdermal bergantung pada keupayaan steroid untuk menembusi kulit. Faktor seperti pemakanan, pengambilan alkohol, penggunaan dadah, merokok, aktiviti fizikal, dan stres boleh menyebabkan perubahan cepat dan sementara dalam aliran darah perifer, penyerapan, dan metabolisme. Terdapat juga variasi dalam ritma sirkadian, di mana pengaliran darah lebih banyak berlaku pada lapisan kulit pada waktu malam, yang seterusnya menggalakkan penyerapan^[56].

Disebabkan pelbagai pembolehubah ini, sediaan transdermal tidak semestinya pilihan terbaik untuk setiap individu. Jika seseorang tidak mempunyai faktor risiko tertentu (contohnya obesiti atau sejarah VTE), tidak ada banyak alasan untuk tidak mengambil estrogen secara oral. Yang paling penting adalah pesakit diberikan kebebasan untuk memilih setelah mendapat maklumat yang mencukupi.

Adakah jenis progestogen penting?

Kini terdapat banyak bukti saintifik yang menunjukkan bahawa micronized progesterone dan biosimilar progestogen (contohnya dydrogesterone) mempunyai kelebihan metabolik dan mungkin juga kelebihan ke atas payudara berbanding progestogen androgenik^[30, 55, 57, 58]. Walaupun fakta ini masih belum dinyatakan di dalam panduan regulatori atau di risalah preskripsi, ia boleh memainkan peranan yang penting dalam penyesuaian terapi mengikut individu.

Jenis progestogen yang dipilih mungkin penting dari sudut psikologi bagi wanita yang mempunyai sejarah sindrom premenstrual (PMS) atau gangguan dysphoric premenstrual (PMDD), yang sering mengalami intoleransi terhadap progestogen^[59]. Bagi pesakit ini, dos dan tempoh penggunaan micronized progesterone mungkin perlu dikurangkan, contohnya 7-10 hari setiap bulan pada dos 100mg (berbanding 200mg) bagi regimen berturutan. Namun, dos dan regimen yang suboptimum ini memerlukan pemantauan berkala menggunakan ultrasonografi dan/atau biopsi endometrial, yang penting untuk mengesan hiperplasia endometrium atau kanser endometrium^[60]. Penggunaan micronized progesterone melalui faraj mungkin lebih diterima oleh pesakit yang sensitif kepada progestogen, tetapi penggunaannya sebagai MHT masih belum diluluskan di kebanyakan negara. Pilihan lain termasuk penggunaan alat dalam rahim yang mengandungi progestogen (levonorgestrel) dan tissue-selective estrogen complex (TSEC) (CEE/bazedoxifene) yang diambil secara oral. TSEC pada masa ini hanya dilesenkan di beberapa negara.

Adakah dos estrogen dan progestogen penting?

Estrogen. Baru-baru ini, terdapat semakin banyak laporan kes yang membimbangkan di mana wanita diberikan dos estrogen yang jauh lebih tinggi daripada dos yang dilesenkan. Bukan sesuatu yang luar biasa untuk melihat preskripsi yang memberikan estrogen dalam bentuk tampalan dan gel yang mengandungi tiga atau empat kali ganda dos maksimum yang disyorkan, ada kalanya dalam kombinasi.

Walaupun terdapat penemuan saintifik yang menunjukkan bahawa dos yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai kestabilan kitaran hormon semula jadi dan supresi hormon bagi wanita yang mengalami PMS/PMDD dan depresi perimenopaus^[61, 62], jika terdapat masalah dari

segi penyerapan, adalah penting untuk bersandarkan kepada prinsip preskripsi, iaitu menggunakan dos paling minimum yang masih mencapai keberkesanan. Dos estrogen yang lebih tinggi biasanya diperlukan oleh wanita yang mengalami premature ovarian insufficiency (POI) dan menopause awal, bagi mencapai kelegaan simptom sepenuhnya serta untuk mineralisasi tulang yang optimum^[48].

Dos estradiol yang biasanya diperlukan untuk mencapai kelegaan simptom vasomotor dan melindungi tulang adalah sebenarnya agak rendah (1-2 mg estradiol secara oral, 25–50 µg tampalan, atau 1-2 pam gel estrogen). Walaupun terdapat tindak balas yang bergantung kepada dos bagi kedua-dua VMS dan ketumpatan tulang, manfaatnya juga boleh dicapai dengan penggunaan formulasi MHT dos ultra-rendah yang mengandungi 0.5 mg estradiol secara oral atau 14 µg transdermal^[63–65].

Rasional yang menyokong prinsip penggunaan dos MHT yang lebih rendah untuk mencapai manfaat yang mencukupi adalah bagi mengurangkan kebarangkalian kesan mudarat daripada penggunaan estrogen (contohnya kesakitan pada payudara, kembung perut, masalah pendarahan), serta pengurangan risiko VTE dengan penggunaan estrogen oral, dan strok, walaupun dengan penggunaan estrogen transdermal^[66]. Walaupun hubungan antara risiko kanser payudara yang tidak bergantung kepada hormon dan dos MHT masih belum dibuktikan, penggunaan MHT secara berlebihan berpotensi meningkatkan risiko tersebut. Ketiadaan bukti bukanlah semestinya bukti ketiadaan.

Estrogen pada tahap suprafisiologi juga meningkatkan risiko tachyphylaxis, di mana keberkesanan terapi menurun dengan mendadak akibat insensitiviti reseptor estrogen. Walaupun jarang berlaku, keadaan ini juga boleh terjadi dengan penggunaan dos estrogen transdermal yang tinggi^[67], atau estrogen dalam bentuk pelet yang diimplan di bawah kulit. Risiko ini dapat dikurangkan dengan menetapkan dos estrogen paling minimum yang berkesan sepenuhnya. Estrogen dalam bentuk implan tidak dilesenkan dan memerlukan kawal selia yang lebih ketat. Namun, dengan pemantauan tahap estrogen yang teliti, ia boleh menjadi pilihan untuk sebilangan kecil wanita yang tidak mendapat kelegaan simptom melalui sediaan oral atau transdermal.

Progestogen. Adalah penting untuk ditegaskan semula bahawa dos progestogen yang digunakan perlu memberikan perlindungan mencukupi terhadap lapisan endometrium berdasarkan garis panduan standard^[41], kecuali terdapat keperluan mendesak untuk mengurangkan dos bagi wanita yang mempunyai intoleransi terhadap progestogen^[68]. Ini adalah penting, khususnya bagi MHT gabungan yang diberikan secara regimen berturutan, di mana insiden hiperplasia adalah tinggi dengan penggunaan jangka panjang, walaupun dengan regimen dos standard^[69]. Dos progestogen yang lazim digunakan bersama dos estrogen standard dalam MHT termasuk 200 mg progesteron mikronized / 10 mg dydrogesterone selama 12–14 hari untuk regimen berturut, atau 100 mg progesteron / 5 mg dydrogesterone untuk regimen berterusan.

Alat dalam rahim yang mengandungi levonorgestrel merupakan satu lagi cara untuk memberikan perlindungan endometrium yang berkesan, di samping digunakan sebagai kontraseptif. Namun, penggunaannya untuk tujuan melindungi endometrium tidak dilesenkan di semua negara. Pilihan lain untuk mengelakkan atau mengurangkan intoleransi terhadap progestogen termasuk TSEC yang mengandungi kombinasi CEE/bazedoxifene^[70], serta selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR) tibolone^[71]. Malangnya, walaupun terdapat keperluan untuk mempelbagaikan pilihan MHT mengikut keperluan individu, produk-produk ini hanya dilesenkan di beberapa negara sahaja.

Penemuan baharu daripada kajian ELITE menunjukkan bahawa terdapat kemungkinan peningkatan risiko hiperplasia endometrium dengan penggunaan gel progesteron secara vaginal

dalam regimen berturutan, walaupun dengan dos estradiol serendah 1 mg^[72]. Walaupun gel progesteron tidak lagi dilesenkan untuk tujuan perlindungan endometrium, jika progestogen diberikan melalui faraj, apa jua formulasinya, dos yang sama seperti progesteron oral perlu digunakan, dan pemantauan bagi sebarang pendarahan tidak berkala harus dilakukan segera seperti yang diterangkan sebelumnya.

Jika dos estrogen dinaikkan, dos progestogen juga mesti dinaikkan secara berkadar untuk memastikan perlindungan endometrium yang mencukupi, walaupun tidak banyak bukti yang menyokong penggunaan dos yang lebih tinggi daripada yang dilesenkan^[73]. Lebih banyak penyelidikan diperlukan untuk menjadi panduan dalam pemberian dos progesteron yang tepat apabila dos estrogen yang lebih tinggi digunakan, terutamanya bagi wanita yang mengalami POI.

Pemantauan dos MHT

Prinsip preskripsi di sini adalah kita mestilah merawat pesakit, bukannya paras hormon". Oleh itu, jika pesakit tersebut mencapai menopause pada usia biasa dan menggunakan MHT semata-mata untuk kelegaan simptom, dan beliau mendapat kelegaan simptom sepenuhnya tanpa apa-apa kesan sampingan, tidak ada keperluan untuk menjalankan ujian paras hormon secara rutin.

Berikut adalah situasi-situasi di mana profil paras hormon mungkin membantu dalam pemantauan MHT :

- kelegaan simptom yang tidak mencukupi setelah 6-12 minggu menggunakan MHT;
- kesan sampingan yang berterusan setelah 6-12 minggu menggunakan MHT;
- penggunaan MHT dalam kalangan wanita yang mengalami POI dan menopause awal (terutamanya jika mereka mengalami satu atau kedua-dua keadaan yang diterangkan sebelumnya, atau terdapat kebimbangan tentang mineralisasi tulang yang tidak mencukupi melalui imbasan dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA))

Penting untuk dinyatakan bahawa paras estradiol paling sesuai ditafsirkan melalui penggunaan sediaan transdermal, kerana sebahagian sediaan estrogen oral melalui proses metabolisme kepada estron. Spektrometri jisim adalah kaedah terbaik untuk mengukur paras estradiol, tetapi ujian ini mungkin tidak tersedia di semua lokasi.

Mengapa wanita masih tertarik kepada sebatian MHT bioidentikal di sesetengah negara?

Nada cemas yang digunakan untuk melaporkan risiko MHT kepada umum, berdasarkan dapatan WHI dan kajian-kajian lain, telah menyebabkan wanita beralih kepada pilihan lain untuk menangani simptom menopause yang mengganggu mereka, walaupun wanita yang direkrut dalam penyelidikan WHI adalah 10 tahun lebih tua daripada usia menopause biasa semasa mereka mula dikaji (usia purata 63 tahun)^[23].

Salah satu pilihan ini adalah terapi sebatian hormon bioidentikal, yang telah dipasarkan sebagai lebih berbeza dan lebih semulajadi berbanding MHT konvensional yang melalui proses regulasi. Sebatian bioidentikal ini telah dipromosikan oleh pelbagai selebriti media dan doktor dari cabang *functional medicine*.

Promosi produk tidak berlesen ini selalunya memberi tumpuan kepada hujah bahawa mereka boleh mengadun dos dan jenis hormon yang tepat untuk setiap individu dengan terlebih dahulu menjalankan ujian paras hormon dalam serum dan air liur. Hujah ini tidak disokong oleh penyelidikan empirik yang menunjukkan bahawa paras hormon yang dihasilkan oleh ovari wanita, terutamanya dalam fasa perimenopaus, mungkin berubah-ubah dengan ketara sepanjang kitaran haid^[74]. Tambahan pula, ketepatan dan kebolehpercayaan ujian paras hormon steroid seks melalui air liur masih belum dipastikan.

Walaupun baru-baru ini terdapat peningkatan keyakinan terhadap terapi hormon yang dikawal selia secara konvensional, preskripsi pelbagai jenis sebatian masih berleluasa di banyak negara, terutamanya di Amerika Syarikat, United Kingdom, Afrika Selatan, dan Australia.

Kenyataan konsensus global mengenai MHT yang telah disemak semula menyatakan bahawa terapi hormon bioidentikal dengan sebatian yang diadun khas tidak disyorkan kerana tiada proses kawal selia, pengujian keselamatan dan keberkesanan yang ketat, langkah pemiawaian kelompok, dan penulenan.^[47,p.314]

Lebih terkini, kenyataan saintifik oleh Persatuan Endokrin dan Akademi Sains, Kejuruteraan dan Perubatan Nasional mendapati bahawa tidak ada rasional untuk preskripsi terapi hormon bioidentikal sebatian yang diadun khas yang tidak melalui proses kawal selia, tidak diuji, dan berkemungkinan memudaratkan. Terdapat juga laporan kes kanser endometrium akibat dos progestogen yang tidak mencukupi^[75-77].

Oleh itu, adalah penting bagi agensi regulatori, persatuan, dan pengamal perubatan untuk memberi maklumat kepada wanita bahawa manfaat yang mungkin diperoleh daripada pelbagai produk sebatian MHT sebenarnya boleh dicapai dengan penggunaan MHT body-identical yang dikawal selia secara konvensional, dan telah melalui pengujian keberkesanan serta keselamatan yang ketat.

Adakah pemberian preskripsi testosteron kepada wanita sudah melampaui batas?

Walaupun ia turut dihasilkan secara semula jadi dalam tubuh wanita, hingga baru-baru ini, testosteron dianggap sebagai hormon yang eksklusif bagi lelaki dan tidak disyorkan bagi penggunaan wanita.

Malah, tiada sediaan testosteron yang dilesenkan untuk kegunaan wanita bagi tujuan menangani menopause sehinggalah baru-baru ini apabila Therapeutic Goods Administration di Australia melesenkan penggunaan krim testosteron 1% bagi wanita yang mengalami masalah libido rendah, hypoactive sexual desire disorder (HSDD).

Kebanyakan preskripsi testosteron di seluruh dunia masih dilakukan secara off-label, dengan mentitratkan sediaan testosteron lelaki kepada dos wanita, biasanya 1/10 daripada dos lelaki, untuk mencapai paras total testosteron dalam julat fisiologi wanita.

Kini terdapat data berkualiti hasil beberapa kajian rawak terkawal (RCT), ulasan sistematik dan meta-analisis yang menyokong keberkesanan dan keselamatan rawatan HSDD menggunakan testosteron dalam kalangan wanita yang mengalami menopause semulajadi dan surgikal, sama ada dengan atau tanpa 'MHT E + P standard'^[78, 79].

Walaupun terdapat bukti yang menyokong keberkesanan dan keselamatan penggunaan testosteron tanpa kombinasi hormon lain, secara umumnya disyorkan agar MHT konvensional dimulakan terlebih dahulu sebelum testosteron dipertimbangkan untuk merawat simptom HSDD yang berterusan. Ini bertujuan memastikan badan wanita mendapat kesan estrogen yang mencukupi, terutamanya di kawasan faraj, sebelum libido ditingkatkan. Kenyataan konsensus global mengenai penggunaan testosteron bagi wanita mengesyorkan pendekatan biopsikososial dalam menentukan indikasi bagi preskripsi testosteron^[80].

Namun, masih kurang bukti mengenai manfaat yang mungkin boleh diperolehi melalui penggunaan testosteron dalam kalangan wanita yang mengalami simptom-simptom berkaitan menopause seperti kognisi, perasaan, tenaga dan kualiti kehidupan secara keseluruhan, walaupun manfaat-manfaat ini turut dipromosi oleh media sebagai manfaat yang boleh diberikan oleh testosteron^[81]. Sementara kita menunggu data daripada kajian yang berkualiti untuk menilai kesan-kesan ini dengan lebih baik, satu-satunya indikasi utama testosteron bagi

wanita hanyalah HSDD, dan apa-apa manfaat lain yang diperoleh perlu disifatkan sebagai manfaat sekunder^[82].

Bilakah MHT perlu dimulakan dan dihentikan?

Waktu permulaan MHT juga menjadi topik kontroversi dalam pengurusan menopause. MHT telah terutamanya dikaji dalam kalangan wanita yang sudah menopause (iaitu kebiasaannya 12 bulan selepas haid terakhir), atau, dalam sesetengah kajian, wanita yang berada pada fasa akhir perimenopaus (iaitu selepas 6 bulan amenorea dan paras FSH yang tinggi).

Patutkah MHT dimulakan sebelum menopause?

Fasa perimenopaus boleh bermula sehingga 10 tahun sebelum haid terakhir, namun ia merupakan suatu fasa dalam kehidupan wanita yang sering tidak diuruskan dengan baik, malah diabaikan. Wanita dalam fasa ini biasanya mengalami pelbagai kombinasi simptom menopause serta perubahan kitaran haid, yang boleh bermula seawal pertengahan usia 30-an apabila rizab ovari mula berkurangan. Tinjauan baru-baru ini menunjukkan bahawa apabila perubahan kitaran haid atau simptom perimenopaus berlaku lebih awal daripada jangkaan seseorang wanita, mereka melaporkan kadar tekanan, kepuasan, dan kesihatan yang lebih teruk^[83].

Memberi preskripsi MHT dalam fasa perimenopaus agak mencabar kerana paras hormon yang tidak stabil, di mana episod kekurangan estrogen boleh diikuti dengan mendadak oleh episod berlebihan estrogen. Peningkatan paras estradiol dan ketidakstabilan kitaran haid semasa peralihan menopause mungkin disebabkan oleh keadaan di mana fasa luteal tidak berlaku dengan betul, akibat paras hormon perangsang folikel (FSH) yang tinggi secara berterusan, yang menyebabkan banyak folikel direkrut secara serentak^[84].

MHT masih merupakan pilihan bagi wanita-wanita ini sekiranya mereka mengalami simptom menopause, walaupun MHT adalah off-label dalam fasa ini. Lebih banyak penyelidikan perlu dilakukan untuk menentukan regimen MHT yang optimum bagi wanita dalam fasa perimenopaus. Terapi melalui regimen berturutan (sequential) adalah digalakkan namun regimen ini juga boleh menyebabkan pendarahan yang tidak menentu.

Satu lagi pilihan bagi wanita dalam fasa perimenopaus yang tidak mempunyai kontraindikasi adalah penggunaan kontraseptif oral konvensional yang mengandungi gabungan ethinyl estradiol dan progestogen, atau kontraseptif oral baru yang mengandungi gabungan estradiol atau estetrol dan progestogen. Alat dalam rahim yang mengandungi levonorgestrel juga merupakan pilihan berguna dalam fasa ini dan boleh digunakan bersama estrogen sekiranya MHT diperlukan.

Pilihan seterusnya adalah dengan menggunakan agonis atau antagonis gonadotrophin releasing hormone (GnRH) untuk menyekat aktiviti ovari yang masih tersisa dan digabungkan dengan MHT tambahan semula. Gabungan produk seperti ini sudah pun digunakan untuk merawat masalah pendarahan yang disebabkan oleh fibroid dan endometriosis, walaupun komponen-komponen ini boleh juga diberikan secara berasingan tanpa kombinasi^[85].

Alternatif bukan hormon, seperti antagonis reseptor neurokinin (NK), secara teorinya boleh dipertimbangkan. Namun, ia masih belum dikaji dalam konteks wanita perimenopaus dan tidak akan membantu mengatasi masalah haid yang tidak teratur atau keperluan kontrasepsi.

Patutkah MHT dimulakan pada wanita yang telah menopause untuk jangka masa yang lama dan sudah berusia lanjut?

Kebanyakan cadangan daripada persatuan-persatuan menopause menyarankan berhati-hati dalam memulakan preskripsi MHT bagi wanita berusia 60 tahun ke atas^[34, 46]. Nasihat ini berasaskan kajian seperti WHI, yang mendapati bahawa wanita yang mula mengambil MHT pada usia 60-an, dan lebih-lebih lagi pada 70-an, mempunyai insiden penyakit kardiovaskular, VTE,

strok, dan kanser payudara yang lebih tinggi berbanding wanita yang mula menggunakannya pada usia 50-an^[23].

Kebanyakan wanita dalam golongan usia ini mengalami simptom VMS yang ringan atau tidak mengalami sebarang simptom VMS. Simptom-simptom VVA/GSM pula boleh diubati dengan berkesan oleh terapi estrogen melalui vagina. Pada masa yang sama, adalah penting untuk disedari bahawa terdapat hampir 30-40% wanita dalam lingkungan usia 60an dan 10-15% usia 70an yang melaporkan simptom VMS yang mengganggu^[86, 87]. Pemeriksaan berdasarkan gejala klinikal harus dijalankan bagi wanita yang mula mengalami VMS dalam lingkungan usia ini, untuk mengesan penyakit seperti hyperthyroidism dan pheochromocytoma.

Sesetengah wanita berusia lebih 60 tahun memilih untuk mengambil pendekatan tidak konvensional dengan mendapatkan MHT bagi merawat osteoporosis kerana ingin mengelakkan kesan sampingan daripada sediaan bukan hormon yang digunakan untuk merawat keadaan tersebut. Untuk membuat keputusan terbaik berdasarkan maklumat yang diberi, manfaat dan risiko semua jenis ubatan perlulah dipertimbangkan sebaiknya^[49].

Masalah sering timbul apabila seorang wanita, sama ada mengalami simptom atau tidak, meminta pengamal perubatan mereka untuk memulakan MHT. Mereka merasa seolah-olah telah terlepas peluang untuk menggunakan MHT ketika berusia 50 tahun, sama ada kerana kebimbangan yang timbul akibat kajian WHI/MWS, atau kerana MHT mereka telah dihentikan oleh doktor lebih awal daripada yang sepatutnya.

Wanita-wanita ini perlu dinasihatkan bahawa memulakan MHT buat pertama kali pada usia mereka biasanya tidak digalakkan. Namun, jika MHT perlu dimulakan, ia harus diberikan dalam dos yang sangat rendah dan, idealnya, menggunakan sediaan estrogen transdermal untuk mengelakkan kesan mudarat. Sebagai contoh, tampalan estradiol 25 µg, 1 pam gel estradiol, atau 1 semburan estradiol transdermal boleh digunakan, bersama dengan 100 mg micronized progesteron atau 5 mg dydrogesterone sebagai pelindung endometrium.

Bilakah MHT perlu dihentikan?

Kebanyakan agensi regulatori seperti Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), European Medicines Agency (EMA), atau US Food & Drug Administration (FDA) masih mengesyorkan agar MHT digunakan pada dos paling rendah dan untuk tempoh paling singkat yang diperlukan untuk melegakan simptom, kerana MHT boleh meningkatkan risiko beberapa kanser, VTE, dan strok. Risiko-risiko ini juga akan meningkat seiring dengan tempoh penggunaan MHT. Walaubagaimanapun, kini terdapat persetujuan universal antara persatuan-persatuan menopause nasional dan antarabangsa bahawa tidak sepatutnya ditetapkan apa-apa had tempoh penggunaan MHT^[34, 46, 47].

Prinsip tatakelola IMS berkenaan MHT menyatakan tidak ada keperluan untuk menetapkan had tempoh penggunaan MHT. Keputusan sama ada untuk meneruskan terapi atau tidak perlu dibuat secara bersama oleh wanita yang telah menerima maklumat sepenuhnya dan pengamal perubatannya. Ini bergantung kepada matlamat yang spesifik dan penilaian manfaat dan risiko individu secara objektif dan berterusan^[34,p.111].

Oleh itu, rawatan moden untuk menopause perlu melibatkan penggunaan MHT dalam tempoh yang disesuaikan dengan keperluan individu.

Mengapa MHT begitu penting?

Adakah kita telah menyebabkan medikalisasi terhadap menopause?

Menopaus itu sendiri tidak memerlukan rawatan tetapi simptom-simptomnya yang mengganggu serta penyakit-penyakit yang boleh dikaitkan dengannya perlu dirawat. Indikasi penggunaan MHT pada masa kini adalah bagi rawatan VMS dan VVA/GSM. Adalah dianggarkan bahawa 80% wanita mengalami VMS, dan 25% wanita akan menderita akibat simptom VMS yang teruk dengan durasi median simptom sepanjang 8-10 tahun (ini bermakna hampir separuh wanita akan mengalami simptom tersebut lebih daripada 8-10 tahun)^[88]. MHT juga mempunyai indikasi barisan kedua di beberapa negara, iaitu untuk merawat osteoporosis, di mana pada usia 80 tahun, hampir 50% wanita akan mengalami osteoporosis jika tidak dirawat.

Adalah penting untuk menasihati wanita dari awal bahawa simptom menopaus seperti VMS, gangguan tidur^[89], gangguan emosi, dan brain fog biasanya akan berkurang seiring waktu dan mungkin tidak memerlukan rawatan^[50]. Namun, wanita sering merasa sukar apabila mereka tidak mengetahui bila simptom ini akan reda. Oleh itu, adalah penting untuk memastikan wanita ini tidak menderita secara berpanjangan, terutamanya jika mereka memilih untuk mengambil pendekatan konservatif.

Perubahan menopaus telah diakui secara meluas sebagai berkaitan dengan pelbagai simptom lain, seperti keletihan dan kesakitan muskuloskeletal, dan MHT dapat memberikan impak positif terhadap simptom-simptom ini. Sebelum memberikan preskripsi, simptom yang paling ketara perlu dikenal pasti, dan matlamat yang realistik harus ditetapkan, termasuk tahap kemajuan yang diharapkan dan tempoh untuk mencapai matlamat rawatan. Matlamat utama adalah untuk memperkasakan wanita dengan maklumat yang berasaskan bukti saintifik agar mereka dapat membuat keputusan yang terbaik untuk diri mereka.

Adakah kita perlu mengesyorkan alternatif bukan hormon sebagai tambahan kepada MHT, atau sebagai pengganti?

Dengan semakin banyak pilihan rawatan yang tersedia, menangani menopaus mengikut keperluan individu menjadi lebih mudah. Seperti yang telah disebutkan sebelum ini, setiap rawatan perubatan perlu berpaksikan kepada usaha mengoptimalkan gaya hidup, termasuk senaman, pemakanan, mengurangkan pengambilan alkohol, serta mengelakkan atau berhenti merokok.

Wanita yang mengalami isu-isu berkaitan menopaus yang mengganggu mereka perlu diberikan pilihan terapi hormon atau bukan hormon yang mempunyai bukti saintifik, selamat, dan berkesan sebagai sebahagian daripada kit rawatan menopaus^[41]. Pilihan-pilihan ini perlu disesuaikan dengan keinginan serta sejarah perubatan individu, kerana sesetengah wanita mungkin ingin mengelakkan penggunaan terapi hormon atau mempunyai kontraindikasi terhadapnya.

Cabaran yang mungkin dihadapi adalah kekurangan pilihan terapi bukan hormon yang dilesenkan, yang menyebabkan penggunaan rawatan seperti antidepresan secara off-label bagi merawat VMS. Garis panduan NICE pada tahun 2015 telah menyatakan dengan jelas bahawa selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) dan serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) tidak sepatutnya digunakan sebagai rawatan barisan pertama bagi VMS dalam kalangan wanita yang tidak mempunyai kontraindikasi terhadap MHT^[90].

Penyelidikan terkini telah menghasilkan kelas ubat baharu yang dikenali sebagai NK receptor antagonist, yang telah dilesenkan di beberapa negara sebagai rawatan untuk VMS^[91,92]. Ini memberikan satu lagi pilihan berlesen untuk menangani simptom menopaus, sekaligus membantu penyesuaian terapi dengan keperluan individu.

Ruang terapeutik yang masih belum dipenuhi

Masih terdapat banyak ruang dalam bidang perubatan menopause yang perlu diterokai, di mana MHT berpotensi memberikan manfaat besar. Hal ini mungkin berpunca daripada isu-isu yang masih dianggap sebagai tabu, atau kerana penyelidikan dan pembangunan tidak diberi fokus yang mencukupi terhadap aspek-aspek berikut:

- VVA/GSM/Kesihatan seksual: Walaupun terdapat banyak produk untuk menangani simptom VVA/GSM, masih wujud kebimbangan yang ketara dalam kalangan wanita untuk mendapatkan rawatan. Hal ini mungkin berpunca daripada perasaan malu dan keengganan pengamal perubatan untuk memulakan perbincangan tentang topik ini. Pengabaian terhadap kesan simptom-simptom ini turut menjadi faktor^[93]. Selain itu, penanganan isu kesihatan seksual seperti HSDD juga penting. Ia memerlukan penyediaan kepakaran dan sumber yang mencukupi, serta pendekatan biopsikososial dalam rawatan. Jika perlu, produk androgenik yang dilesenkan bagi wanita boleh digunakan^[94].
- POI/Menopaus awal: Ini masih menjadi suatu aspek yang membimbangkan kerana kesedaran dalam kalangan masyarakat dan pengamal perubatan tentang impak masalah ini masih kurang, bukan sahaja terhadap kualiti kehidupan tetapi juga kepada kesihatan jangka panjang. Sebelum ini, wanita yang mengalami POI disifatkan sebagai suku yang terpinggir. Sangat penting wanita yang mungkin mengalami POI/menopaus awal digalakkan mendapatkan rawatan awal supaya mereka boleh didiagnosis dan dirawat dengan berkesan menggunakan MHT, kecuali jika terdapat kontraindikasi. Kertas Putih dan garis panduan yang dikemaskini adalah penting, namun hanya akan memberi kesan jika maklumat tersebut disebarkan dan diterjemahkan dengan secukupnya di seluruh dunia. Garis panduan POI oleh European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) kini sedang dikemaskini dan akan diterbitkan tidak lama lagi^[95].
- Perimenopaus: Walaupun telah dibincangkan sebelum ini, penting untuk ditegaskan sekali lagi bahawa selain simptom berkaitan menopause, fasa kehidupan ini turut dikaitkan dengan gangguan kitaran haid, PMS/PMDD, serta isu kesihatan seksual yang mencabar dan memerlukan rejimen rawatan yang teliti dan tersusun rapi^[96].
- Menopaus iatrogenik yang disebabkan oleh:
 - Masalah bukan kanser atau kanser yang tidak bergantung kepada hormon – adalah sesuatu yang membimbangkan, kerana ramai wanita yang sebenarnya boleh menggunakan MHT untuk menguruskan menopaus iatrogenik selepas menjalani rawatan bagi keadaan-keadaan tersebut. Namun, MHT sering tidak ditawarkan kepada mereka^[98].
 - Kanser yang bergantung kepada hormon – kita masih memerlukan lebih banyak penyelidikan untuk mencari pilihan rawatan yang sesuai selepas kanser yang bergantung kepada hormon. Adalah amat menggalakkan bahawa kini terdapat penyelidikan mengenai beberapa pilihan terapeutik bukan hormon, seperti antagonis reseptor NK, yang mungkin boleh digunakan oleh wanita dengan sejarah kanser yang bergantung kepada reseptor hormon, yang biasanya merupakan kontraindikasi kepada MHT^[98].

Di manakah MHT boleh didapatkan?

Wanita di negara berpendapatan rendah dan sederhana mempunyai akses yang terhad, atau tiada akses kepada MHT – apa yang boleh dilakukan?

Banyak maklumat mengenai MHT ditulis seolah-olah ia mudah didapati di mana-mana, namun hakikatnya tidak begitu. Di sesetengah negara, hanya terdapat beberapa atau tiada langsung pilihan MHT. Walaupun MHT ada di pasaran, sering kali tiada kepakaran untuk memberikan preskripsi MHT secara berkesan, selamat, dan beretika. Oleh itu, amat penting untuk pendekatan yang diambil bersifat pragmatik serta sensitif terhadap kehendak budaya dan konteks negara^[99].

Persatuan-persatuan menopause kebangsaan dan antarabangsa memainkan peranan penting dalam memberikan latihan mengenai MHT dan rawatan menopause. IMS kini telah bekerjasama dengan gabungan 64 persatuan menopause menerusi Council of Affiliated Menopause Societies (CAMS) serta ahli-ahli persatuan dari 90 negara yang dapat memberikan nasihat mengenai pendekatan optimum untuk mengurus menopause di kawasan atau negara mereka.

CAMS menawarkan inovasi berupa Toolkit for Starting a Menopause Society serta Holding Hands Program, di mana persatuan kecil mendapat sokongan daripada persatuan yang lebih besar. Webinar Menopause Hour dianjurkan setiap bulan untuk memberikan pendidikan mengenai isu-isu penting bagi kawasan dan negara tertentu dalam bahasa tempatan. Program-program ini telah memberikan bimbingan kritikal dalam pembentukan dan perkembangan berterusan persatuan-persatuan menopause di seluruh dunia. Kini, persatuan menopause telah mula diasaskan di rantau Afrika dan Timur Tengah, di mana sebelum ini tidak banyak persatuan seumpama ini wujud. Perkembangan berterusan persatuan-persatuan menopause di seluruh dunia adalah penting untuk memenuhi keperluan pendidikan dan latihan bagi kakitangan kesihatan serta pengamal perubatan menopause. Selain itu, ia juga berperanan dalam mendidik wanita pertengahan usia tentang impak menopause terhadap kesihatan dan kesejahteraan mereka.

Adakah pengengaruh (perubatan, politik dan sosial) mewujudkan harapan yang tidak realistik, atau mengembalikkan keseimbangan ke tempatnya?

Akhir-akhir ini, kita menyaksikan kebangkitan rawatan menopause di beberapa negara, terutamanya di UK, di mana penekanan terhadap kesan-kesan menopause akhirnya telah mendapat perhatian masyarakat umum, pengamal perubatan, dan, yang paling penting, pembuat dasar.

Di UK, tzar politik bagi menopause dan MHT serta duta kesihatan wanita telah dilantik untuk menyelia ketersediaan MHT bagi memastikan ia diedarkan secara adil dengan kos yang berpatutan kepada masyarakat.

Walaupun pemerksaan wanita untuk mendapatkan bantuan dalam menangani menopause secara umum adalah perkembangan yang positif, terdapat beberapa akibat yang tidak dijangka yang kurang menyenangkan, seperti:

- harapan yang tidak realistik berkenaan apa yang boleh dicapai melalui penggunaan rawatan yang ada, termasuklah MHT;
- kekecewaan sekiranya MHT tidak mencapai kesan yang diinginkan dari segi kelegaan simptom, terutamanya bagi masalah emosi dan kognisi;
- kekecewaan jika berlaku kesan mudarat yang tidak dijangka;
- kesukaran untuk mendapatkan MHT, atau gangguan bekalan MHT;
- kesukaran untuk mendapatkan rawatan menopause primer atau sekunder sama ada disebabkan ketiadaan sumber atau kepakaran;
- rawatan menopause yang dikomersilkan dan menyebabkan penyiasatan dan rawatan yang berlebihan dari yang sepatutnya;
- nasihat dan dorongan yang tidak dikawal selia daripada pakar yang tidak mendapat latihan yang mencukupi;

Secara keseluruhan, fenomena ini muncul akibat kebangkitan yang dipicu oleh masyarakat umum dan selebriti media, bukannya oleh badan kesihatan kerajaan. Oleh itu, adalah penting untuk memastikan bahawa pendekatan yang diambil dalam mengkoordinasi pengurusan menopause dikembangkan sepenuhnya oleh jabatan-jabatan kesihatan. Ini bagi menjamin sumber klinikal dan pendidikan yang mencukupi, serta akses yang saksama kepada nasihat berdasarkan bukti saintifik, termasuk MHT dan alternatifnya.

Konflik kepentingan

Isu konflik kepentingan yang mungkin wujud serta peranan industri farmaseutikal telah menjadi sangat rumit dalam perubatan menopause, mungkin lebih daripada isu-isu yang dihadapi dalam bidang perubatan lain. Pengaruh syarikat farmaseutikal dalam rawatan menopause sukar diterima oleh mereka yang berpendapat bahawa menopause adalah fasa semulajadi dalam kehidupan wanita dan tidak memerlukan rawatan khusus. Ini juga termasuk golongan yang menganggap bahawa simptom menopause yang mengganggu tidak memerlukan rawatan.

Walaupun dapat difahami mengapa sesetengah pihak melihat kolaborasi dengan industri farmaseutikal sebagai tidak beretika, secara realistik, badan kesihatan dan agensi penyelidikan tidak dapat menanggung semua kos kajian rawak. Sebahagian besar penyelidikan perubatan, pembangunan, dan pendidikan yang tidak bersifat promosi mungkin tidak dapat dijalankan tanpa sokongan industri farmaseutikal.

The view of the IMS and most menopause societies is that collaboration with the pharma industry can be ethical as long as the primary objectives are as follows:

Pandangan IMS dan kebanyakan persatuan menopause adalah bahawa kolaborasi dengan industri farmaseutikal adalah beretika selagi objektif utamanya adalah seperti berikut:

- penerima manfaat utama kolaborasi adalah wanita/pesakit/masyarakat;
- kolaborasi yang dibuat adalah telus sepenuhnya, dan semua konflik kepentingan yang mungkin wujud diisytiharkan dengan jelas; penyelidikan dan pembangunan ubatan memenuhi keperluan terapeutik dan bukannya dilakukan semata-mata untuk mengaut keuntungan kewangan;
- sokongan pendidikan diuruskan dalam bentuk tidak terhad, bukan promosi dan dibangunkan oleh persatuan menopause, dan bukan syarikat farmaseutikal.

Sekiranya kebergantungan kepada organisasi berorientasikan keuntungan ingin dikurangkan, sudah semestinya menjadi tanggungjawab badan kerajaan di seluruh dunia untuk menyediakan sumber yang mencukupi bagi menyokong penyelidikan dan pembangunan oleh penyelidik bebas, terutamanya di negara-negara berpendapatan rendah dan sederhana. Standard etika yang sama seharusnya dipatuhi oleh kajian yang dibiayai oleh kerajaan^[100].

Peranan agensi regulatori

Peranan utama agensi regulatori seperti EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use), FDA, dan MHRA adalah untuk melindungi dan meningkatkan kesihatan awam. Selain berfungsi sebagai pengawal selia sebelum produk perubatan baharu diperkenalkan, agensi-agensi ini juga perlu memiliki atau memanfaatkan kepakaran sedia ada untuk membuat keputusan yang seimbang mengenai produk yang dinilai.

Oleh itu, adalah suatu kelebihan jika agensi-agensi ini berkolaborasi secara rutin dengan persatuan-persatuan menopause kebangsaan dan antarabangsa yang mewakili pengamal perubatan yang merawat wanita yang menjadi sasaran produk-produk ini. Antara isu-isu yang

berpotensi untuk ditangani oleh kolaborasi ini dan memberi manfaat kepada perubatan menopause adalah:

- peningkatan bilangan pemberi preskripsi dan klinik yang menawarkan sebatian hormon bioidentikal di sesetengah negara, walaupun MHT yang dikawal selia secara konvensional sudah tersedia di pasaran;
- Keengganan untuk tidak meletakkan label amaran kotak hitam standard di sesetengah negara (contohnya, mengenai penyakit kardiovaskular, demensia, kanser payudara, dan kanser endometrium) daripada terapi estrogen setempat dos rendah, walaupun tiada bukti saintifik yang menyokong kesan mudaratnya;
- pendekatan tidak konsisten oleh agensi regulatori di seluruh dunia dalam memberikan lesen kepada produk, sebagai contoh alat dalam rahim levonorgestrel tidak dilesenkan sebagai sebahagian daripada MHT di Amerika Syarikat dan Canada;
- keengganan untuk melesenkan testosteron bagi penggunaan wanita, yang pada masa ini hanya dilesenkan di Australia;
- kecenderungan untuk memberi tumpuan kepada satu aspek risiko MHT, seperti kanser payudara, tanpa mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat dan risiko secara keseluruhan, adalah isu yang perlu ditangani. Kecuali terdapat sebab tertentu yang menjelaskan perbezaan antara kawasan atau negara, pendekatan yang konsisten terhadap isu ini dan isu lain di seluruh dunia adalah penting untuk memupuk keyakinan serta memudahkan akses kepada produk yang selamat dan berkesan, tanpa diskriminasi geografi atau etnik.

Peranan penting IMS dan persatuan-persatuan menopause lain

Persatuan menopause memainkan peranan penting dalam memperkembangkan pemahaman, rawatan dan pengurusan menopause dan kesihatan wanita pertengahan usia. Tugas persatuan-persatuan ini termasuklah:

- kemajuan penyelidikan;
- pembangunan dan penyebaran pendidikan kepada pengamal perubatan, wanita dan komuniti;
- advokasi untuk dasar dan pembiayaan kerajaan; promosi penyertaan dan akses dan rawatan yang saksama;
- menangani penyebaran maklumat tidak tepat serta stigma.

Terdapat persatuan-persatuan menopause kebangsaan dan serantau yang memberi tumpuan kepada isu-isu setempat serta penyampaian maklumat. Sebagai satu-satunya persatuan menopause global, IMS menyatukan persatuan-persatuan ini melalui CAMS untuk menyokong penyampaian visi mereka.

Sebagai ahli CAMS, persatuan-persatuan ini bekerjasama untuk membangunkan sumber dan berkongsi maklumat, serta mempromosikan antara satu sama lain, supaya hasil kerja keras mereka dapat memberi manfaat kepada pengamal perubatan dan wanita yang menjangkaui sempadan negara dan rantau. IMS, melalui program Holding Hands CAMS, sedang bekerjasama dengan pengamal perubatan untuk menubuhkan persatuan menopause di negara-negara yang belum mempunyai persatuan tersebut. IMS, dengan kerjasama ahli CAMS, telah menerbitkan sumber pendidikan dan acara terkini secara berterusan. Dibangunkan dan disokong oleh pakar-pakar menopause dan kesihatan wanita pertengahan usia terkemuka dunia, sumber rujukan ini memastikan agar penemuan saintifik terkini serta pola perkembangan dari seluruh dunia diberikan promosi dan boleh diakses oleh pengamal perubatan dan wanita.

Portfolio yang luas ini merangkumi pelbagai acara dan bahan rujukan pendidikan yang diterjemahkan ke dalam pelbagai bahasa, dengan sebahagian besarnya tersedia secara percuma. Langkah ini bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan, memupuk kesedaran merentasi pelbagai budaya, serta memperbaiki akses kepada sumber-sumber ini di kawasan yang kurang bernasib baik.

- acara dwitahunan kongres dunia mengenai Menopaus;
- Hari Menopaus Sedunia;
- jurnal dwi-bulanan persatuan, Climacteric;
- IMPART, kursus dalam talian percuma untuk pengamal perubatan;
- ulasan pakar mengenai kertas saintifik penting (Menopause Live);
- siri webinar bulanan;
- siri temuramah bulanan;
- webinar CAMS bulanan;
- siri kolokium klinikal – perbincangan meja bulat antara pakar menopaus masa depan dan pakar terkemuka;
- kemas kini cadangan IMS mengenai kesihatan wanita pertengahan usia dan menopaus, diikuti dengan penerbitan pernyataan konsensus global terbaru mengenai MHT;
- kerjasama antara IMS dengan ESHRE, American Society for Reproductive Medicine (ASRM) dan Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI) yang memudahkan kemas kini garis panduan ESHRE POI terkini;
- Menopause Info, yang menyediakan maklumat yang boleh dipercayai dan berasaskan bukti untuk wanita.

Adalah penting untuk semua persatuan menopaus dan organisasi kesihatan di peringkat kebangsaan dan global bekerjasama untuk menangani pandangan-pandangan bercanggah tentang menopaus yang sering menyebabkan wanita berasa keliru dan buntu. Satu-satunya cara untuk membangunkan dan mempromosikan pengurusan menopaus yang beretika pada masa hadapan, dari perspektif praktikal dan aspirasi, adalah dengan bekerjasama sebagai satu komuniti menopaus.

Harapan bagi pengurusan menopaus pada masa hadapan

Kita telah mencapai banyak kemajuan sejak estrogen dan progestogen pertama diperkenalkan secara komersial. Kini, MHT body-identical yang dilesenkan secara konvensional didapati lebih bermanfaat berbanding conjugated estrogen dan synthetic androgenic progestogen. Malangnya, panduan regulatori masih tidak mengiktiraf MHT konvensional yang lebih 'semula jadi' ini sebagai mempunyai perbezaan ketara dari segi kesan biologi dan klinikal. Pembiayaan penyelidikan menopaus perlu diperluas untuk mengkaji manfaat dan kesan MHT moden dengan lebih mendalam, serta membangunkan rawatan baharu yang memberikan kesan sampingan minimum dan manfaat maksimum. Penekanan dalam penyelidikan kini tertumpu pada menilai secara kritikal tanggapan yang disebar oleh sesetengah agensi dan media bahawa semua jenis MHT memberi kesan yang sama terhadap isu kesihatan berkaitan menopaus.

Melalui kerjasama penyelidikan dengan industri farmaseutikal, TSEC dan selective estrogen receptor modulator telah dibangunkan sebagai rawatan yang mengekalkan manfaat sambil mengurangkan kesan sampingan. Penyelidikan dan pembangunan berterusan terhadap rawatan komplementari, kognitif, serta ubatan bukan hormon berlesen bagi wanita yang tidak boleh atau memilih untuk tidak menggunakan MHT adalah sangat penting. Salah satu contoh kolaborasi dengan industri adalah pemahaman yang lebih mendalam mengenai proses patofisiologi sistem hipotalamik yang menyebabkan simptom menopause. Ini telah menghasilkan rawatan baharu seperti NK receptor antagonist, yang sesuai untuk wanita yang memilih untuk tidak menggunakan MHT atau mempunyai kontraindikasi terhadapnya. Sehingga kita mempunyai lebih banyak data daripada penyelidikan yang sedang berlangsung, rawatan ini mungkin juga dapat dimanfaatkan oleh wanita dengan sejarah kanser yang sensitif kepada hormon, yang boleh disifatkan sebagai golongan yang paling memerlukan rawatan alternatif ini.

Peningkatan pemahaman tentang farmakogenetik akan memudahkan seseorang individu untuk mendapatkan pilihan rawatan yang sesuai untuk menguruskan simptom menopause. Ia juga boleh mengubah nisbah manfaat–risiko agar memihak kepada pencegahan primer bagi wanita yang dianggap berisiko terhadap komplikasi jangka panjang menopause semulajadi. Badan penasihat seperti United States Preventive Services Taskforce (USPSTF) pada masa ini tidak mengesyorkan MHT untuk pencegahan primer^[102] walaupun terdapat bukti positif serta kritikan berterusan daripada pakar menopause yang berbeza pandangan mengenai manfaat kepada tulang dan sistem kardiovaskular^[103, 104].

Kesimpulan

Fasa menopause adalah batu loncatan penting dalam kehidupan seorang wanita dan mungkin mempunyai kepentingan evolusi bagi *Homo sapiens*. Walaupun fasa ini telah dikenali sejak zaman Hippocrates, menopause kini menjadi semakin signifikan kerana ia merupakan fasa pertengahan usia bagi kebanyakan wanita. Oleh itu, ia tidak seharusnya dianggap sebagai sekadar satu proses penuaan.

Akhir-akhir ini, fokus utama adalah pemerksaan wanita untuk mengurus simptom mereka secara proaktif. Namun, pada masa yang sama, adalah penting untuk kita mempromosikan sudut pandang positif terhadap menopause sebagai fasa semula jadi dalam kehidupan wanita, serta menjadikannya peluang untuk memelihara kesihatan kini dan di masa hadapan.

Apabila ovari mula berhenti berfungsi, sesetengah wanita mungkin merasa lega daripada simptom berkala yang mereka alami, seperti PMS/PMDD, migrain semasa haid, senggugut, dan pendarahan berlebihan semasa haid. Fasa ini juga memberi peluang untuk bebas daripada kerisauan mengenai kehamilan, serta membuka ruang bagi wanita untuk meneroka peluang baharu dalam kehidupan mereka.

Di seluruh dunia, terdapat keperluan mendesak yang belum dipenuhi untuk akses mudah kepada maklumat berasaskan bukti serta pilihan rawatan yang selamat dan berkesan bagi mereka yang memerlukan. Kemajuan berterusan dalam melatih pengamal perubatan dan memberi pendidikan kepada wanita pertengahan usia akan meningkatkan kesihatan serta produktiviti bukan sahaja individu, tetapi juga masyarakat. Ini turut membantu mengurangkan beban penyakit tidak berjangkit, yang merupakan isu kesihatan utama pada abad ke-21.

Peningkatan penjagaan dan pendidikan mengenai menopause di peringkat global juga dapat membantu menghapuskan salah tanggapan serta mengurangkan stigma terhadap menopause dan penuaan wanita secara umum. Ini akan menggalakkan lebih ramai wanita untuk mendapatkan penjagaan yang diperlukan untuk mengoptimumkan kesihatan mereka semasa usia pertengahan dan seterusnya. Kakitangan kesihatan di seluruh dunia mempunyai tanggungjawab untuk menyokong wanita serta menyediakan persekitaran yang informatif, di mana mereka boleh membincangkan pengalaman peribadi dalam menghadapi menopause,

menyuarakan kebimbangan serta keutamaan, dan menerima rawatan yang disesuaikan dengan keperluan mereka bagi mengoptimumkan kesihatan dan kesejahteraan dalam separuh kedua kehidupan.

Nota penting

Walaupun pengalaman peribadi dalam menghadapi menopause sering dikaitkan dengan wanita cisgender (yang dilahirkan sebagai wanita dan mengaku sebagai wanita), menopause juga boleh dialami oleh lelaki transgender dan sesetengah individu yang tidak mengaku sebagai lelaki mahupun wanita. Kertas Putih ini merujuk kepada 'wanita' selaras dengan data yang tersedia, yang tidak mengenal identiti jantina secara rutin.

Terdapat kekurangan data mengenai pengalaman menopause dalam kalangan individu trans dan berbeza jantina. Individu trans dan berbeza jantina mempunyai keperluan kesihatan yang unik dengan peningkatan usia, yang perlu diambil kira oleh pengamal perubatan. Ini termasuklah rujukan kepada perkhidmatan pakar apabila perlu.

Penyataan pendedahan

N. Panay telah menerima honorarium sebagai biro penasihat dan penceramah daripada Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Gedeon Richter, Mithra, Theramex dan Viatrix.

S.B. Ang telah menerima honorarium dan geran perjalanan daripada Organon, Novo Nordisk, Pfizer dan Amgen, dan kini menyandang jawatan sebagai Setiausaha Agung IMS. and travel grants from Organon, Novo Nordisk, Pfizer and Amgen, and is the current General Secretary for the IMS.

R. Cheshire tidak mempunyai apa-apa potensi konflik kepentingan untuk dilaporkan.

S.R. Goldstein melaporkan potensi konflik kepentingan yang berikut: Astellas Pharma dan Pfizer, di mana beliau merupakan ahli Lembaga Penasihat Ginekologi; Bayer dan Mithra, sebagai ahli Lembaga Pemantauan Data & Keselamatan; Mylan, sebagai ahli Jawatankuasa Pengadilan Klinikal; Cook Obstetrics/Gynaecology sebagai perunding.

P. Maki merupakan ahli lembaga penasihat bagi Astellas dan Bayer, dan mempunyai ekuiti di Estrigenix, MldiHealth dan Respin.

R.E. Nappi telah menerima honorarium sebagai biro penasihat dan penceramah daripada Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & co, Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatrix dan Vichy Laboratories.

Pembiayaan

Tiada.

References

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.

- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyoodeen NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas.* 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause.* 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet.* 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030). *Eur J Ageing.* 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science.* 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature.* 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/ s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol.* 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet.* 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016. 00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature.* 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution.* 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int.* 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history.* vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *the beatification of the ladies.* 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life.* London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA.* 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause.* London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause.* London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321–333.

- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409–e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):cD002229. doi: 10.1002/14651858.cD002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner’s toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.

- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’ perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated

- equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanusca O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.

- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust.* 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric.* 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric.* 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health.* 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause.* 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep.* 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.0000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause.* 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med.* 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause.* 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.

- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comninos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women's experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

Lampiran 1. Ringkasan Dasar Pemberian Preskripsi Terapi Hormon Menopaus (MHT) - 5 Soalan Wajib

1) Siapakah yang memerlukan MHT?

- Indikasi umum MHT
 - Simptom vasomotor (VMS) dan atrofi vulvovaginal/sindrom genitourinari menopaus (VVA/GSM)
 - Pencegahan osteoporosis (rawatan barisan pertama di sesetengah negara, dan barisan kedua di negara-negara lain)
- Wanita asimptomatik
 - Indikasi utama MHT adalah untuk wanita yang mengalami simptom menopaus
 - MHT tidak sepatutnya dianggap sebagai 'eliksir awet muda'
 - Pada masa ini, tiada indikasi untuk menggunakan MHT bagi tujuan pencegahan penyakit kardiovaskular atau demensia dalam kalangan wanita yang mencapai menopaus pada usia biasa. Namun, MHT merupakan rawatan pencegahan yang penting bagi wanita yang mengalami *primary ovarian insufficiency* (POI) atau menopaus awal, walaupun mereka tidak mengalami apa-apa simptom.
- Wanita berisiko tinggi
 - Wanita berisiko tinggi perlu diberi penerangan yang teliti berkenaan risiko dan faedah MHT, sama seperti sebelum memulakan ubat-ubatan lain
 - Definisi 'risiko yang boleh diterima' mungkin berbeza antara individu – preskripsi harus disesuaikan dengan individu tersebut
 - Medical eligibility criteria yang sedang dalam penghasilan akan menjadi sesuatu yang berguna (seperti penggunaan *WHO medical eligibility criteria* bagi pencegahan kehamilan)

2) Apakah jenis-jenis dan dos MHT?

- Jenis-jenis estrogen
 - Tiada sebarang bukti saintifik yang menyokong keperluan penghasilan keempat-empat hormon estrogen manusia (estron, estradiol, estriol, estetrol) dalam nisbah yang tepat
 - Hampir semua jenis estrogen akan melegakan VMS dan VVA/GSM jika digunakan dalam dos yang cukup
 - Walaupun terdapat perbezaan antara jenis-jenis estrogen di dalam MHT dari segi biologi, tidak banyak bukti yang menunjukkan terdapat perbezaan keberkesanan dan keselamatan yang signifikan dari segi klinikal
 - Kaedah pengambilan ubat (oral atau transdermal) mempunyai kesan kardiometabolik yang berbeza (sebagai contoh, estrogen yang diambil secara transdermal tidak memberikan risiko darah beku atau penyakit darah beku yang dipanggil *venous thromboembolism* [VTE])
 - Wanita yang sihat dan mencapai menopaus pada usia yang biasa boleh memilih untuk mengambil MHT secara oral. Pengambilan estrogen secara oral juga sesuai

bagi wanita yang tidak boleh menyerap atau mempunyai alahan terhadap estrogen transdermal

- Jenis-jenis progestogen
 - Indikasi utama pengambilan progestogen di dalam MHT adalah untuk mencegah endometrial hyperplasia/kanser endometrium
 - Kebanyakan progestogen berupaya mencapai matlamat ini sekiranya digunakan dalam dos dan jangka masa yang mencukupi
 - Terdapat perbezaan antara pelbagai jenis progestogen dari segi toleransi dan keselamatan, dan perbezaan ini seharusnya diambil kira semasa memberikan preskripsi
 - *Body identical progesterone* dan *body similar progestogens* (cth: dydrogesterone) memberikan kurang kesan mudarat terhadap risiko kardiometabolik dan kanser payudara berbanding progestogen androgenik
- Dos estrogen dan progestogen
 - MHT seharusnya diberikan dalam dos minimum yang paling berkesan, untuk mencapai manfaat maksimum dengan kesan mudarat yang minimum
 - Jika dos estrogen dinaikkan di dalam formulasi MHT dos tidak tetap (*non-fixed dose MHT formulations*), dos progestogen juga perlu dinaikkan untuk memastikan terdapat perlindungan yang cukup ke atas lapisan endometrium
 - Dalam kalangan wanita yang mempunyai intoleransi terhadap progestogen, dos yang lebih rendah dan tempoh pengambilan yang lebih singkat mungkin diperlukan. Bagi golongan ini, pemantauan lapisan endometrium menggunakan ultrasound adalah wajib ± histeroskopi ± biopsi endometrium
 - Pilihan lain termasuklah progesteron vaginal, *intrauterine levonorgestrel* dan *oral tissue selective estrogen complex (TSEC) (conjugated equine estrogens [CEE]/bazedoxifene)*. Ubat-ubatan ini mungkin termasuk dalam senarai 'off-licence'/di luar indikasi yang diluluskan atau tidak ada di negara-negara tertentu.
- Pemantauan semasa pengambilan MHT
 - Bagi wanita yang mencapai menopause pada usia biasa, ujian profil hormon tidak diperlukan secara rutin sama ada sebelum memulakan rawatan atau dalam tempoh pemantauan
 - Ujian profil hormon mungkin bermanfaat dalam situasi-situasi di bawah, terutamanya jika sudah ada percubaan untuk mengubah regimen rawatan:
 - Kelegaan simptom yang tidak mencukupi setelah 12 minggu memulakan atau menukar MHT
 - Kesan mudarat yang berterusan setelah 12 minggu memulakan atau menukar MHT
 - Penggunaan MHT untuk POI/menopause awal, terutamanya jika terdapat isu keberkesanan/kesan mudarat, atau kebimbangan tentang osteopenia/osteoporosis
 - Nota penting: paras estradiol adalah ujian yang paling sesuai untuk menilai kesan rawatan estrogen transdermal. Paras tersebut diukur melalui teknik spektrometri jisim.
- Terapi hormon bioidentical sebatian (*Compounded bioidentical hormone therapy*)
 - Terapi hormon bioidentikal dengan sebatian yang diadun khas adalah tidak disyorkan kerana dikhuatiri dari segi pengawalan, keketatan pengujian keselamatan dan keberkesanan, langkah pemiawaian kelompok dan penulenan
 - Manfaat yang mungkin boleh diperolehi daripada terapi hormon bioidentikal sebatian boleh dicapai dengan pengambilan *body-identical MHT* yang terkawal secara konvensional, di mana keberkesanan dan keselamatannya sudah diuji dengan ketat
- Testosteron

- Testosteron adalah hormon wanita yang penting, di mana paras hormon ini akan menurun secara semula jadi seiring dengan peningkatan usia wanita
- Indikasi utama penggantian hormon testosteron dalam kalangan wanita adalah gangguan keinginan seksual hipoaktif atau *hypoactive sexual desire disorder (HSDD)* – kekurangan libido
- Manfaat bagi simptom-simptom lain (cth: kognisi, perasaan) tidak dapat dipastikan melalui data-data penyelidikan sedia ada dan tidak seharusnya dijadikan indikasi utama untuk memberikan preskripsi hormon testosteron
- Pendekatan biopsikososial perlu diambil dalam memberikan diagnosis HSDD dan seterusnya memberikan preskripsi sejajar dengan kenyataan konsensus global
- Sediaan testosteron untuk wanita masih termasuk dalam senarai *off-licence*/di luar indikasi yang diluluskan di kebanyakan negara, dan memerlukan pentitratian sediaan seperti gel untuk lelaki (kebiasaannya 1/10 daripada dos lelaki)

3) Bilakah seseorang wanita perlu mula dan berhenti menggunakan MHT?

- Premature ovarian insufficiency/menopaus awal
 - Terapi hormon (MHT atau pil pencegahan kehamilan [COC]) perlu dimulakan seawal yang mungkin sejurus diagnosis POI/menopaus awal dibuat, melainkan terdapat kontraindikasi
 - Rawatan yang dimulakan awal akan mengembalikan kualiti kehidupan dan mengurangkan risiko kesihatan jangka panjang (osteoporosis/ penyakit kardiovaskular/demensia)
 - Rawatan harus diteruskan sekurang-kurangnya sehingga usia menopaus biasa dan lanjutan MHT dipertimbangkan mengikut kesesuaian individu berdasarkan penilaian manfaat dan risiko
- Premenopaus/perimenopaus
 - Pada masa ini, indikasi MHT adalah bagi wanita yang sudah mencapai menopaus atau berada dalam fasa akhir perimenopaus
 - Simptom-simptom berkaitan menopaus sering muncul di dalam fasa premenopaus atau awal perimenopaus
 - MHT boleh digunakan secara *off-label* oleh wanita dalam golongan ini. Walaubagaimanapun, mereka mungkin akan lebih kerap mengalami kesan sampingan disebabkan berlakunya penghasilan estrogen yang tidak sekata oleh badan
 - Wanita yang tidak mempunyai kontraindikasi selain umur boleh menggunakan COC; COC yang mengandungi estradiol generasi baharu dan estetrol mungkin mempunyai risiko VTE yang lebih rendah
 - Penyelidikan berkaitan pendekatan rawatan baharu bagi wanita dalam fasa premenopaus/perimenopaus diperlukan segera
- Wanita menopaus yang lebih tua (≥ 60 years)
 - Adalah tidak disyorkan untuk memulakan rawatan MHT secara rutin bagi wanita berumur 60 tahun ke atas, kerana dikhuatiri adanya peningkatan risiko (cth: VTE dengan pengambilan MHT oral, strok)
 - Penggunaan MHT sebagai rawatan barisan pertama/pencegahan osteoporosis bagi wanita 60 tahun dan ke atas adalah tidak disyorkan
 - Pemberian preskripsi yang dilakukan mengikut kesesuaian individu berdasarkan penilaian manfaat dan risiko adalah dibenarkan, terutamanya bagi wanita yang mengalami VMS yang berterusan
 - Rawatan estrogen topikal bagi simptom VVA/GSM adalah disyorkan bagi kumpulan umur ini
- Bilakah seseorang wanita perlu berhenti menggunakan MHT?

- Tidak sepatutnya ditetapkan secara sembarangan apa-apa tempoh maksimum penggunaan MHT (cth: 5 tahun)
- Wanita seharusnya diberi kuasa untuk membuat keputusan sendiri berdasarkan bukti kajian saintifik yang ada
- Jika dibandingkan dengan profil risiko-manfaat memulakan rawatan ketika usia ≥ 60 tahun, pelanjutan penggunaan MHT selepas usia ≥ 60 tahun mungkin mempunyai profil risiko-manfaat yang lebih baik dari segi penyakit kardiovaskular/VTE

4) Mengapa MHT?

- Adakah menopause sedang mengalami medikalisasi?
 - Bukan semua wanita yang melalui menopause memerlukan rawatan. Mungkin cukup sahaja dengan mengoptimalkan gaya hidup, pemakanan, senaman dan sebagainya
 - Walaubagaimanapun, simptom-simptom menopause yang teruk seharusnya dikenal pasti secara proaktif dan diberi perhatian oleh pengamal perubatan
 - Rawatan dengan MHT dan ubat-ubatan alternatif hendaklah sentiasa dipaksakan kepada langkah-langkah pengoptimuman kesihatan. Jika perlu, psikoterapi boleh diberikan
 - Kemudahan 'pemeriksaan menopause' yang rutin secara global boleh membantu mengurangkan penderitaan dan mengurangkan insidens penyakit tidak berjangkit (NCD) dengan mengenal pasti masalah-masalah kesihatan pada peringkat awal melalui proses saringan. Ini adalah penting kerana VMS berkait rapat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular
 - Visi *International Menopause Society (IMS)* adalah supaya semua wanita di seluruh dunia mempunyai akses yang saksama untuk mendapatkan pengetahuan dan perkhidmatan perubatan yang berasaskan bukti saintifik, dan seterusnya memberikan mereka kuasa untuk membuat pilihan yang terbaik demi kesihatan pada peringkat pertengahan usia
- Peranan rawatan bukan hormon
 - Semakin luas kepelbagaian pilihan rawatan, adalah semakin mudah untuk menangani menopause mengikut keperluan seseorang individu
 - Wanita yang memilih untuk tidak menggunakan terapi hormon, tidak mendapat kelegaan simptom yang memuaskan, mengalami simptom berterusan hingga usia lanjut, mengalami kesan sampingan daripada terapi hormon, atau mempunyai kontraindikasi terhadap terapi hormon seharusnya diberi peluang untuk memilih rawatan bukan hormon yang disokong oleh bukti saintifik.
 - *Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)/serotonin dan norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)* tidak boleh digunakan secara rutin untuk merawat VMS dalam kalangan wanita yang tidak mempunyai kontraindikasi kepada MHT
 - Akses kepada psikoterapi, contohnya terapi tingkah laku kognitif atau *cognitive behavioral therapy (CBT)*/hipnoterapi perlu diperbaiki di kebanyakan negara
 - Penghasilan dan perkembangan rawatan bukan hormon bagi merawat VMS, seperti *neuokinin receptor antagonist (NK)* serta akses kepadanya harus diteruskan. Ini adalah mustahak demi meluaskan lagi pilihan rawatan
- Ruang terapeutik yang masih belum dipenuhi
 - Masih terdapat aspek yang belum dipenuhi walaupun sudah ada peningkatan kesedaran tentang menopause. Antara aspek tersebut adalah:
 - VVA/GSM – simptom-simptom ini dialami lebih daripada 50% wanita yang sudah menopause namun hanya segelintir daripada mereka menerima MHT topikal, menyebabkan ramai wanita 'menderita dalam diam'

- POI/menopaus awal – Prevalens lebih tinggi dari yang dilaporkan sebelum ini (prevalens POI sehingga 4% terutamanya di negara-negara berpendapatan rendah dan sederhana); ramai yang masih tampil terlalu lewat untuk mendapatkan rawatan, atau tidak mendapatkan rawatan langsung, sehingga sampai suatu tahap di mana sudah berlaku komplikasi yang sepatutnya boleh dielakkan dan seterusnya menyebabkan lebih banyak masalah
- Perimenopaus – simptom-simptom perimenopaus sering berlaku dan amat mengganggu, tetapi untuk memberikan terapi hormon bagi golongan ini adalah lebih mencabar disebabkan paras hormon yang turun naik, maka ramai yang memilih untuk tidak memulakan rawatan walaupun ia boleh dilakukan
- Menopaus iatrogenik disebabkan:
 - Penyakit bukan kanser/kanser yang tidak bergantung pada hormon – MHT umumnya boleh diberikan tetapi sering dilupakan dan seterusnya menyebabkan penderitaan dan juga mengundang penyakit tidak berjangkit (NCD)
 - Kanser yang bergantung kepada hormon – manfaat dan risiko MHT serta pilihan rawatan bukan hormon perlu dipertimbangkan sebaiknya dan dibincangkan secara proaktif

5) **Di manakah seseorang boleh mendapatkan MHT?**

- Akses kepada MHT di negara berpendapatan rendah dan sederhana adalah terhad
- Wanita di banyak negara, terutamanya negara berpendapatan rendah atau sederhana tidak mempunyai akses atau hanya akses yang terhad kepada MHT dan pilihan alternatif untuk menangani menopaus – keadaan ini perlu diperbaiki
- Persatuan menopaus kebangsaan dan antarabangsa memainkan peranan yang penting dalam meningkatkan kesedaran dan memberikan pendidikan tentang menopaus dan MHT – ini boleh dicapai melalui terjemahan garis panduan/ bahan pendidikan atas talian/ aplikasi pintar/ kecerdasan buatan (AI)
- Penambahbaikan perkhidmatan kesihatan menopaus adalah perlu memandangkan sedang berlakunya penuaan global serta pandemik penyakit tidak berjangkit dalam Dekad Penuaan Sihat Pertubuhan Bangsa-Bangsa Bersatu
- Impak ‘pempengaruh sosial dan politik’ ke atas MHT
- Penyebaran maklumat tidak tepat dan palsu di media sosial dan media-media lain boleh mendatangkan kekeliruan dan kehilangan keyakinan terhadap menopaus dan MHT dalam kalangan wanita
- Harapan atau jangkaan terhadap manfaat dan risiko yang mungkin dihadapi apabila menggunakan MHT selalunya tidak selari dengan realiti. Ini mungkin akan mendatangkan kekecewaan kepada pengguna MHT
- Kerajaan, golongan profesional kesihatan dan masyarakat secara umumnya bertanggungjawab untuk memberi maklumat tentang menopaus kepada wanita dan memberi kuasa kepada mereka untuk membuat pilihan yang terbaik untuk diri mereka sendiri
- Nasihat yang bersesuaian tentang menopaus/MHT akan membawa kepada manfaat kepada individu dan masyarakat melalui:
 - Pengurangan beban perkhidmatan kesihatan
 - Penambahbaikan kecekapan dan produktiviti di tempat kerja

Catatan:

- (1) Sila rujuk manuskrip penuh untuk mendapatkan maklumat terperinci mengenai jenis-jenis MHT, dos, rejimen, rujukan dll.
- (2) Pautan kepada laman web IMS dan(<https://imsociety.org>) dan Menopause info (<https://menopauseinfo.org>)
- (3) Progestogen = progesteron dan progestin sintetik

This White Paper has been translated into Bahasa Malaysia by – Dr *Aini Hanan Azmi & Dr Premitha Damodaran, Menopause & Midlife Women’s Health Committee, Obstetrical & Gynaecological Society of Malaysia (OGSM)*

Kertas Putih ini diterjemah ke Bahasa Malaysia oleh – Dr *Aini Hanan Azmi & Dr Premitha Damodaran, Menopause & Midlife Women’s Health Committee, Obstetrical & Gynaecological Society of Malaysia (OGSM)*