

1. HEMORRHAGE
2. BODY MASS INDEX
3. CONTRACEPTION

Diterbitkan untuk  
Ujian tahap II

**DISERTASI**  
**BODY MASS INDEX SEBAGAI PREDIKTOR TERJADINYA**  
**PERDARAHAN UTERUS AKIBAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI**  
**DEPO-MEDROKSIPROGESTERON ASETAT**

**PENDEKATAN ENDOKRINOLOGI**  
**HORMON ESTRADIOL DAN PROGESTERON**

KK  
Dik  
Dik K ~~23~~ 23/02  
Ind  
b.



MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

**MOCHAMAD RASJAD INDRA**

**PROGRAM PASCA SARJANA**  
**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**SURABAYA**  
**1997**

**BODY MASS INDEX SEBAGAI PREDIKTOR TERJADINYA  
PERDARAHAN UTERUS AKIBAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI  
DEPO-MEDROKSIPROGESTERON ASETAT  
PENDEKATAN ENDOKRINOLOGI  
HORMON ESTRADIOL DAN PROGESTERON**

Disertasi  
Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Ilmu Kedokteran  
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga  
di bawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

**Prof. H. Soedarto, dr., DTM&H., Ph.D.**

untuk dipertahankan di hadapan  
Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga

Oleh :

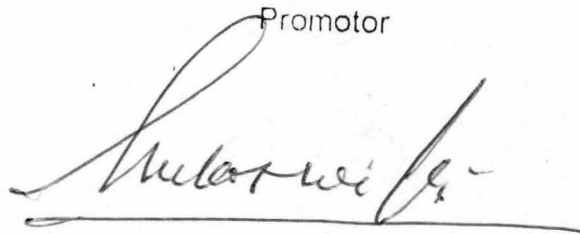
**Mochamad Rasjad Indra**  
NIM. 099211227 D

## Lembar Pengesahan

Disertasi ini Telah Disetujui  
Tanggal : 20 Nopember 1997

Oleh :

Promotor



Prof. Dr. dr. Lukas Widyanto  
NIP.130 039 762

Ko-Promotor I



Prof. dr. Prajitno Prabowo  
NIP. 130 206 142

Ko-Promotor II



dr. Widodo, J. P. MPH. Dr.PH.  
NIP. 130 610 121

Telah diuji pada ujian tertutup  
Tanggal 20 Oktober 1997

---

Panitia Penguji Disertasi

Ketua : Prof. Ma'rifin Husen, dr., M.Sc.

Anggota : 1. Prof. Dr. Lukas Widyanto, dr.  
2. Prof. Prajitno Prabowo, dr.  
3. Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.  
4. Dr. Biran Affandi, dr.  
5. Widodo J. Pudjirahardjo, dr., MPH., Dr.PH.  
6. Dr. Mulyohadi Ali, dr.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomor : 8456/J03/PP/1997  
Tanggal 27 Oktober 1997

## UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan hidayah Nya sehingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Secara khusus penulis menyampaikan terimakasih kepada Prof. Dr. dr. Lukas Widyanto selaku Promotor yang telah dengan sabar membimbing, memberi petunjuk, mendorong dan membangkitkan harapan penulis untuk menyelesaikan disertasi. Demikian pula penulis mengucapkan terimakasih kepada Prof. dr. Prajitno Prabowo dan dr. Widodo, J. P., MPH. Dr.PH. selaku Ko-Promotor yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran serta mendorong, mengarahkan dan memberi saran untuk menyelesaikan disertasi.

Penulis menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya dan rasa terimakasih kepada :

Tim Manajemen Program Doktor, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang telah memberi bantuan finansial sehingga meringankan beban saya dalam menyelesaikan disertasi ini.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. H. Soedarto, dr., DTM&H, Ph.D., dan mantan Rekttor Universitas Airlangga, Prof. H. Bambang Rahino, dr. atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh Program Doktor bidang Ilmu Kedokteran.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Soedijono, dr., dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr.

Sutarjadi, Apt., atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh Program Doktor bidang Ilmu Kedokteran.

Rektor Universitas Brawijaya, Prof. Drs. H. M. Hasyim Baisoeni, dan mantan Rektor Universitas Brawijaya, Prof. Drs. Z. A. Achmadi, MPA. atas persetujuan dan izin untuk mengikuti Program Doktor di Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, dr. A. Hidayat DSBO., dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dr. M Hidayat DSOG. atas persetujuan untuk mengikuti Program Doktor di Universitas Airlangga.

Direktur RSUD dr. Syaiful Anwar Malang, Direktur RSI Aisyah Malang, Direktur RS Panti Nirmala Malang dan Kepala Puskesmas di wilayah Kotamadya Malang atas izin melakukan penelitian serta bantuan fasilitasnya.

Kepala Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas izin melakukan pemeriksaan laboratorium.

Segenap dosen Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberi bekal ilmu yang bermanfaat, Prof. Abdoel Gani, S.H., M.Sc., Prof. dr. Prajitno Prabowo, Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo, Prof. Dr. H. J. Glinka SVD., Prof. dr. W. F. Maramis, Prof. Dr. dr Pitono Soeparto dan dr. Fuad Amsyari, MPH, Ph.D., Prof. dr. Noerrahmat dan Dr. M. Zainuddin, Apt.

Profesor dr. Ma'rifin Husin, M.Sc., Dr. dr. Biran Afandi, Dr. dr. Mulyohadi Ali yang telah mendorong serta membimbing saya dalam penulisan disertasi ini.

Dokter Rahayu Imam Santoso atas kesediannya sebagai konsulen dan bantuan melakukan pemeriksaan laboratorium.

Dokter Tatong Hariyanto MSPH, Ir. Solimun MS. dan drh. Setiawan Kusdarto MS atas koreksi dan saran-saran penyempurnaan disertasi.

Para akseptor KB suntik DMPA yang telah bersedia menjadi peserta penelitian. Karena tanpa keikutsertaannya tidak mungkin disertasi ini terwujud.

Istri dan anak-anak tercinta atas dorongan moral, kesabaran, pengertian, keihlasan mendampingi dan membantu penulis dalam menyelesaikan Program Doktor ini. Demikian pula kepada bapak, ibu dan ibu mertua yang telah membantu dalam do'a.

Akhirnya dengan tulus, penulis hanya dapat memohon kepada Allah SWT. agar melimpahkan rahmat, taufik dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan pendidikan Program Doktor ini. Amin.

## RINGKASAN

Depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) adalah kontrasepsi suntik yang mempunyai efektifitas tinggi dan cara pemakaiannya mudah. Akseptor DMPA di seluruh dunia mencapai 20 juta orang. Di Indonesia, akseptor KB suntik merupakan 15,2 % wanita usia subur, sedangkan di Jawa Timur mencapai 11,1 % dari wanita usia subur. Di sisi lain, sering terjadi penghentian pemakaian karena terjadinya perdarahan uterus yang merupakan efek samping DMPA. Mekanisme terjadinya perdarahan uterus tersebut belum terungkap secara tuntas dan penatalaksanaannya belum memberi hasil yang memuaskan. Untuk itu perlu dilakukan penelitian mengenai hal tersebut. Berdasarkan temuan hubungan kegemukan dengan perdarahan uterus pada akseptor Levonogestrel dan hasil penelitian pendahuluan tentang adanya hubungan antara BMI dengan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA pertama kali, maka peluang penelitian yang dapat dilakukan adalah mengenai BMI sebagai prediktor terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA melalui pendekatan endokrinologi hormon estradiol dan progesteron.

Tujuan penelitian adalah mengetahui hubungan antara kegemukan dengan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA penyuntikan pertama. Hipotesis penelitian yang akan diverifikasi adalah : (1) Kadar estradiol darah selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama lebih rendah pada akseptor kurus dibandingkan dengan yang gemuk, (2) Kadar estradiol darah selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali lebih fluktuatif pada akseptor



yang kurus dibanding yang gemuk, (3) Kadar estradiol darah selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali lebih fluktuatif pada akseptor yang mengalami perdarahan uterus tak teratur, dan (4) Ada hubungan antara kegemukan akseptor DMPA dengan terjadinya perdarahan uterus tak teratur akibat pemakaian DMPA.

Penelitian berbentuk observasional analitik melalui pendekatan prospektif. Teknik pengambilan sampel dengan metode *Purposive sampling*, di mana peserta penelitian adalah akseptor DMPA pertama di Kotamadya dan Kabupaten Malang dan yang fungsi reproduksinya normal. Peserta penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu gemuk ( $BMI \geq 20,16$ ) dan kurus ( $BMI < 20,16$ ). Variabel bebas adalah kegemukan (BMI) dan kadar estradiol dan progesteron darah. Untuk mendapatkan data kadar estradiol dan progesteron darah menurut deret waktu, masing-masing kelompok dikelompokkan lagi secara acak menjadi 9 subkelompok. Variabel tergantung adalah perdarahan uterus. Data perdarahan uterus didapat melalui pengisian Kartu Perdarahan Harian.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan fluktuasi kadar estradiol darah yang bermakna antara akseptor gemuk dan kurus, di mana akseptor kurus lebih fluktuatif dibandingkan dengan yang gemuk ( $p = 0,0001$ ). Kecilnya peluang terjadinya fluktuasi estradiol pada akseptor gemuk karena mekanisme kompensasi oleh estradiol ekstraovarium dari jaringan lemak. Di samping itu, kadar estradiol akseptor yang amenore berbeda dengan yang mengalami perdarahan uterus ( $p = 0,011$ ), dan fluktuasi kadar estradiol yang terjal lebih

## DAFTAR ISI

	Hal.
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	11
2.1 Medroksiprogesteron Asetat.....	11
2.2 Gangguan Pola Haid .....	22
2.3 Obesitas .....	40
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....	49
3.1 Defisiensi Estradiol dan Progesteron akibat Pemakaian DMPA ...	49
3.2 Perdarahan Sela Estrogen Merupakan Perdarahan Uterus Disfungsional akibat Pemakaian DMPA.....	49
3.3 Jaringan Lemak Penghasil Estrogen Ekstra-ovarium.....	50
3.4 Hipotesis.....	52
BAB 4 METODE PENELITIAN .....	54
4.1 Jenis Penelitian .....	54
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	55

banyak terjadi pada akseptor yang mengalami perdarahan uterus dibandingkan dengan yang amenore. Perdarahan uterus yang terjadi pada akseptor DMPA pertama kali adalah perdarahan sela estrogen. Di sisi lain, kadar progesteron pada kedua kelompok sangat rendah ( $<1$  ng/ml) dan perbedaannya tidak bermakna ( $p = 0,611$ ).

Analisis regresi logistik menghasilkan hubungan yang bermakna antara BMI dengan perdarahan uterus akibat DMPA ( $p = 0,001$ ). Selanjutnya, melalui fungsi diskriminan dihasilkan nilai pembatas BMI sebesar 21,63. Berdasarkan nilai pembatas BMI, maka akseptor dengan BMI lebih kecil 21,63 cenderung mengalami perdarahan uterus, sedangkan yang lebih besar atau sama dengan 21,63 cenderung mengalami amenore.

## ABSTRACT

Key word : Endometrial bleeding, Depo-Medroxyprogesterone Acetate, Body Mass Index, Estradiol, Progesterone.

Menstrual bleeding disturbances is the most common reason for discontinuation of DMPA use. However, the mechanism of this bleeding disturbances are not well understood. Simple and reliable management have not yet been investigated. There are some indications that bleeding patterns with low-dose progestogen-only methods are influenced by body weight. The objective of this study is to investigate the relationship between obesity and endometrial bleeding in DMPA user.

The study used prospective design with analytical observation. The subjects were divided in to two groups : obese (BMI  $\geq$  20.16) and non obese (BMI  $<$  20.16) group. The independent variables were obesity (BMI), serum estradiol and progesterone concentration. Time series data of estradiol and progesterone were collected by dividing each group into 9 subgroups randomly. The dependent variable was endometrial bleeding that occurred in the first 3 months after injection and collected by using the Bleeding Card.

There was a significant difference on estradiol concentration between obese and non obese group ( $p = 0.028$ ). Estradiol concentration of non obese group showed a greater fluctuation than the obese group ( $p = 0.0001$ ). The difference of estradiol concentration was also found between the

bleeding and the amenorrhoe group ( $p = 0.011$ ), and the bleeding group showed greater fluctuation of estradiol concentration than amenorrhoea group. On the other hand, progesterone concentration were very low ( $< 1$  ng / ml), and there wasn't significant difference between obese group and non obese group ( $p = 0.611$ ). Logistic Regression Analysis presented highly significant correlation between BMI and endometrial bleeding ( $r=-0.43$ ;  $p = 0.001$ ). Discriminate value of BMI 21.63 was found by discriminant analysis. These result suggested that DMPA users tend to suffer from endometrial bleeding if their BMI are less than 21.63 and amenorrhoea if their BMI are more than or equal to 21.63.

4.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	56
4.4 Prosedur Penyuntikan DMPA.....	60
4.5 Pengukuran Berat dan Tinggi Badan .....	61
4.6 Pengambilan Data Perdarahan Uterus.....	61
4.7 Variabel Penelitian .....	62
4.8 Analisis Data .....	63
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>65</b>
5.1 Karakteristik Peserta Penelitian .....	65
5.2 Kadar Estradiol dan Progesteron menurut Kegemukan .....	67
5.3 Kadar Estradiol menurut Terjadinya Perdarahan Uterus.....	72
5.4 Hubungan antara Kegemukan dengan Terjadinya Perdarahan Uterus.....	75
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>77</b>
6.1 Karakteristik Peserta Penelitian .....	77
6.2 Hubungan Kegemukan, Kadar Estradiol dan Perdarahan Uterus.	80
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>91</b>
7.1 Kesimpulan.....	91
7.2 Saran.....	91
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>93</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>104</b>

## DAFTAR TABEL

		Hal.
Tabel 2.1	Kekuatan ikatan dari berbagai jenis progestogen sintetik terhadap reseptor uterus manusia.....	16
Tabel 2.2	Dosis transformasi pada endometrium berbagai jenis progestogen sintetik.....	16
Tabel 2.3	Khasiat parsial berbagai jenis progestogen sintetik pada percobaan hewan.....	17
Tabel 2.4	<i>Reference Period Analysis : definitions</i> .....	23
Tabel 2.5	<i>Reference Period Analysis : bleeding pattern</i> .....	23
Tabel 2.6	<i>Clinically important bleeding patterns : Definitions using 90-day reference periods</i> .....	24
Tabel 2.7	Angka <i>drop out</i> per 100 akseptor selama 1 tahun karena semua sebab dan karena gangguan pola haid pada beberapa kontrasepsi suntik.....	28
Tabel 2.8	Khasiat kerja biologis berbagai jenis estrogen.....	46
Tabel 5.1	Nilai rerata beberapa variabel status ginekologis dan nilai p dengan Student t test.....	65
Tabel 5.2	Nilai modus beberapa variabel status obstetrik dan nilai p dengan <i>Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test</i> .....	66
Tabel 5.3	Nilai rerata kadar estradiol dan progesteron sebelum penyuntikan DMPA menurut kegemukan dan nilai p dengan Student t test .....	66
Tabel 5.4	Nilai rerata kadar estradiol serum harian (pg / ml) menurut kegemukan dan nilai p dengan Student t test.....	68
Tabel 5.5	Analisis profil kadar estradiol harian menurut kegemukan.....	69
Tabel 5.6	Nilai rerasta kadar progesteron serum harian (ng / ml) menurut kegemukan dan nilai p dengan Student t test.....	71

Tabel 5.7	Nilai rerata kadar estradiol serum harian (pg / ml) menurut terjadinya perdarahan uterus dan nilai p dengan Student t test.....	73
Tabel 5.8	Nilai Rerata <i>Body Mass Index</i> menurut terjadinya perdarahan uterus dan nilai p dengan student t test.....	75
Tabel 5.9	Analisis regresi logistik antara kejadian perdarahan uterus dengan BMI.....	75
Tabel 5.10	Uji validitas Model ( Fungsi ) Diskriminan.....	76



## DAFTAR GAMBAR

	Hal.
Gambar 2.1 Struktur Kimia Medroksiprogesteron Asetat.....	11
Gambar 2.2 Kadar Medroksiprogesteron Asetat darah pada 3 akseptor setelah penyuntikan DMPA 150 mg i.m.....	12
Gambar 2.3 Skema interaksi antar molekul pengendali di endometrium selama proses haid.....	38
Gambar 2.4 Biosintesis hormon steroid.....	44
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian.....	52
Gambar 4.1 Kerangka operasional penelitian.....	54
Gambar 5.1 Kurva kadar estradiol darah harian setelah penyuntikan DMPA menurut kegemukan akseptor.....	69
Gambar 5.2 Kurva kadar progesteron darah harian setelah penyuntikan DMPA menurut kegemukan akseptor.....	72
Gambar 5.3 Kurva kadar estradiol darah harian setelah penyuntikan DMPA menurut terjadinya perdarahan uterus.....	74

## DAFTAR LAMPIRAN

		Hal.
Lampiran 1	Lembar kuisioner.....	104
Lampiran 2	Kartu perdarahan harian .....	108
Lampiran 3	Tabel jadwal pemeriksaan kadar estradiol dan progesteron darah .....	108
Lampiran 4	Hasil <i>Student t test</i> karakteristik peserta penelitian.....	109
Lampiran 5	Hasil <i>Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test</i> karakteristik peserta penelitian .....	110
Lampiran 6	Hasil Analisis Profil kadar estradiol harian menurut kegemukan .....	111
Lampiran 7	Hasil <i>Student-t test</i> kadar estradiol harian menurut terjadinya perdarahan uterus (PU) .....	113
Lampiran 8	Hasil <i>Student t-tests</i> BMI menurut terjadinya perdarahan uterus.....	118
Lampiran 9	Hasil analisis Regresi Logistic antara BMI dengan terjadinya perdarahan uterus .....	118
Lampiran 10	Kurva Uji normalitas data BMI menggunakan metode eksploratif.....	120
Lampiran 11	Formulir Persetujuan.....	121

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang masalah

Kontrasepsi suntik merupakan salah satu kontrasepsi hormonal yang banyak dipakai. Ada tiga macam kontrasepsi suntik yang digunakan dalam program Keluarga Berencana di Indonesia yaitu Medroksiprogesteron asetat dalam bentuk depo (DMPA; *Depo Provera*), Noretisteron Enantat (NET-EN; *Noristerat*) dan Medroksiprogesteron asetat + Estradiol sipionat (*Cycloprovera*, *Cyclofem*). Kontrasepsi suntik memiliki beberapa keuntungan antara lain, sifatnya yang berdaya kerja lama, cara pemberiannya mudah (tidak membutuhkan keahlian khusus), relatif lebih bebas dari rasa takut lupa seperti pada kontrasepsi per oral dan efektifitasnya tinggi, yaitu 99,7 % (Fraser and Weisberg, 1981; Kaunitz and Rosenfield, 1995).

Berdasarkan keuntungan-keuntungan tersebut, maka angka pemakaiannya tinggi. Menurut laporan Liskin dan Quillin (1983) diperkirakan 2,3 juta wanita di dunia pada tahun 1981 memakai DMPA dan 275.000 lainnya memakai Net-En sebagai sarana kontrasepsinya. Sebagian besar akseptor KB suntik berada di negara sedang berkembang. Sejak Oktober 1992 *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* menerima DMPA sebagai salah satu kontrasepsi hormonal untuk digunakan di Amerika Serikat, meskipun pada saat itu kontrasepsi ini sudah digunakan oleh 20 juta wanita di 90 negara di seluruh dunia. Menurut Kaunits dan

Rosenfield (1995), akseptor KB suntik di Indonesia lebih dari 5,7 juta orang. Dari jumlah tersebut, 70 % adalah pemakai DMPA. Berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (1993), akseptor KB suntik aktif di Jawa Timur pada bulan Nopember 1993 sebesar 22,1 % dari semua model kontrasepsi yang tersedia.

Di sisi lain, DMPA memiliki efek samping yang merugikan. Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan pola haid. Fraser dan Weisberg (1981) melaporkan bahwa lebih dari 70 % wanita pemakai DMPA tidak pernah mengalami pola haid normal selama pemakaian kontrasepsi tersebut. Liskin dan Quillin (1983) melaporkan terjadinya amenore pada 55 % pemakai DMPA. Amenore dialami oleh 10 % pemakai DMPA pertama kali, dan prevalensinya meningkat menjadi 30 - 50 % setelah pemakaian satu tahun pertama (Belsey, 1988a). Gangguan pola haid lain akibat DMPA berupa perdarahan uterus yang sukar diprediksi baik jumlah maupun lamanya karena besarnya variasi baik antar maupun intra individu pemakainya (Belsey, 1988c). Tetapi dilaporkan juga bahwa hypermenore jarang terjadi. Dari hasil pengamatan di beberapa pusat penelitian WHO dilaporkan bahwa hanya 6 dari 1214 wanita atau 0,5 % yang membutuhkan perawatan intensif karena perdarahan berat. Menurut Fraser dan Weisberg (1981), semakin lama pemakaian DMPA, semakin meningkat pula kemungkinan terjadinya amenore, sedangkan kemungkinan terjadinya perdarahan uterus semakin menurun. Gangguan pola haid merupakan efek samping yang paling sering menjadi penyebab penghentian pemakaian. Diantara

kedua macam gangguan pola haid tersebut, perdarahan uterus lebih sering menjadi penyebab penghentian pemakaian dibandingkan dengan amenore (Liskin and Quillin, 1983; Affandi, 1987; Belsey, *et al.*, 1988b; Hadisaputra, *et al.*, 1990).

Mekanisme terjadinya perdarahan uterus akibat DMPA belum dapat dijelaskan secara menyeluruh (Fraser, *et al.*, 1990; Anderson, *et al.*, 1992). Hubungan antara morfologi endometrium dan kadar hormon reproduksi pada pemakai kontrasepsi hormonal juga sangat lemah (Kim-Byorklund, *et al.*, 1991; Johannisson, 1990). Di samping itu, belum ada uraian yang rinci tentang peran hormon estrogen dan progesteron pada terjadinya perdarahan uterus tak teratur akibat pemakaian DMPA.

Pencegahan maupun penghentian terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA telah dilakukan dengan pemberian estradiol, tetapi pada umumnya belum memberi hasil yang memuaskan (McDaniel and Fardthaisong, 1974; Fraser, 1990). Pendekatan konseling pada calon akseptor DMPA dilaporkan dapat meningkatkan penerimaan akseptor terhadap terjadinya perdarahan uterus atau amenore (Odlind and Fraser, 1990). Dalam hal ini, konseling perlu dikembangkan sehingga mampu memprakirakan terjadinya perdarahan uterus dengan menggunakan prediktor sebagai faktor pendukungnya. Untuk mendapatkan prediktor, diperlukan konsep dasar tentang mekanisme kerja DMPA dan mekanisme terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA.

Mekanisme kerja DMPA sebagai kontrasepsi adalah menghambat ovulasi, mengentalkan lendir mukosa mulut rahim dan menyebabkan endometrium tidak

memenuhi syarat untuk proses implantasi sel telur yang sudah dibuahi. Penghambatan ovulasi oleh DMPA melalui mekanisme penekanan hipotalamus dan hipofise sehingga kadar gonadotropin (FSH dan LH) darah menurun (Mishell *et al.*, 1977; Topozada *et al.*, 1978). Penurunan FSH dan LH darah menyebabkan terhambatnya pertumbuhan folikel serta hilangnya aktifitas siklis ovarium (Fotherby *et al.*, 1980; Bassol *et al.*, 1984) yang diikuti penurunan sintesis estradiol dan progesteron oleh ovarium sehingga kadar estradiol dan progesteron darah juga mengalami penurunan (Ortiz, 1977; Edgren, 1980). Kondisi ini disertai fluktuasi kadar estradiol darah harian yang tinggi sedangkan untuk progesteron fluktuasinya dapat dikatakan tidak berarti (Mishell *et al.*, 1972).

Teori rasional tentang perdarahan haid telah diajukan pada tahun 1920-an. Berdasarkan teori tersebut, penyebab terjadinya haid adalah lucut estrogen. Menurut Markee (1948), penurunan kadar progesteron selalu menyebabkan perdarahan uterus sedangkan penurunan kadar estradiol tidak selalu menyebabkan perdarahan uterus bila progesteron masih tinggi. Konsep ini juga didukung oleh Hisaw (1951) melalui penelitian efek hormon reproduksi pada traktus genitalia binatang coba yang telah dikastrasi.

Fluktuasi kadar hormon steroid endogen maupun eksogen di darah memberi kontribusi pada terjadinya perdarahan uterus. Berdasarkan macam fluktuasi hormon steroid, perdarahan uterus di luar haid dibagi menjadi 4 macam, yaitu perdarahan lucut (*withdrawal*) estrogen, perdarahan lucut progesteron, perdarahan sela (*breakthrough*) estrogen dan perdarahan sela progesteron.

Pemakaian progestogen jangka panjang untuk kontrasepsi (DMPA, Noristerat dan Levonogestrel), sering menyebabkan terjadinya perdarahan sela (Speroff *et al.*, 1994). Sedangkan perdarahan uterus akibat DMPA termasuk perdarahan disfungsional yang disebut perdarahan sela estrogen (Smith *et al.*, 1986; Fraser, 1990). Dengan demikian, perdarahan uterus pada pemakaian DMPA berkaitan dengan fluktuasi kadar estradiol darah yang rendah. Oleh karena itu, tambahan estradiol endogen atau eksogen berpeluang mencegah terjadinya perdarahan uterus.

Salah satu unsur yang dapat memberikan tambahan estradiol endogen adalah jaringan lemak, karena kemampuannya menghasilkan estrogen ekstra-ovarium dengan cara mengkonversi prohormon estrogen. Kemampuan sel lemak tersebut relatif kecil dibanding ovarium, tetapi masih lebih besar dibandingkan dengan jaringan tubuh yang lain. Hal ini disebabkan sel lemak dapat mensintesis enzim aromatase yang mengkatalisis perubahan androstenedion dan testosteron menjadi estron. Melalui reaksi keseimbangan, estron dapat berubah menjadi estradiol. Pada kondisi insufisiensi ovarium peran konversi prohormon estrogen oleh jaringan lemak ini menjadi relatif besar, misalnya pada wanita menopause (Carr, 1992).

Kegemukan atau obesitas didefinisikan sebagai besarnya massa jaringan lemak tubuh. Karena pengukuran massa jaringan lemak sukar dilakukan di lapangan, maka definisi praktis obesitas didasarkan pada *body mass index* (BMI). Body Mass Index adalah rasio berat badan dalam kilogram dan tinggi badan

kwadrat dalam meter. Body Mass Index merupakan cara pengukuran kegemukan yang paling mudah pelaksanaannya. Hasil pengukuran kegemukan dengan BMI berkorelasi kuat dengan cara pengukuran kegemukan lain (Edwards and Whyte, 1962; Kvist et al., 1988). Pendekatan matematik yang dilakukan oleh Deurenberg et al. (1991) dengan menggunakan faktor BMI, jenis kelamin dan umur untuk memperkirakan massa jaringan lemak tubuh, ternyata menunjukkan korelasi yang cukup tinggi antara BMI dengan massa jaringan lemak ( $r^2=0,8$  dan  $SE=4\%$ ). Korelasi positif antara kadar leptin darah dengan masa jaringan lemak tubuh dilaporkan oleh Considine et al. (1995). Sedangkan BMI berkorelasi kuat dengan ekspresi mRNA leptin sel lemak wanita, terutama pada jaringan lemak subkutan (Montague et al., 1997)

Hasil pengamatan di lapangan menunjukkan bahwa ada sebagian akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus tidak teratur dan ada yang mengalami amenore, menjadi dasar perlunya dilakukan identifikasi prediktor untuk hal tersebut. Hubungan antara perdarahan uterus dengan kegemukan akseptor telah dilaporkan pada pemakaian cincin vagina yang mengandung levonogestrel (LNG). Ponderal index berkorelasi dengan lamanya perdarahan dan panjangnya interval antara perdarahan (Belsey et al., 1988). Berdasarkan temuan tersebut, dilakukan penelitian pendahuluan secara retrospektif tentang hubungan antara kegemukan dengan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA. Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara kegemukan dan macam gangguan pola haid akibat pemakaian DMPA pada 3 bulan pertama.



Bertitik tolak dari hasil penelitian pendahuluan yang juga didukung oleh konsep perdarahan sela estrogen sebagai mekanisme terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah ada hubungan antara fluktuasi kadar estradiol, kegemukan, dan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA pertama kali. Penelitian terhadap akseptor DMPA pertama kali perlu dilakukan karena pengalaman pertama pemakaian kontrasepsi sangat menentukan apakah seorang akseptor tetap memakai atau menolak kontrasepsi yang digunakannya.

Dalam keadaan belum tuntasnya upaya mengungkap mekanisme terjadinya perdarahan uterus akibat DMPA baik melalui pendekatan sistem hormonal maupun struktur dan fungsi endometrium, maka tersedianya cara untuk memprediksi kecenderungan calon akseptor mengalami perdarahan uterus tidak teratur bila memakai kontrasepsi suntik DMPA dirasakan sangat membantu.

## **1.2 Rumusan masalah**

Bertitik tolak dari konsep dan landasan empiris tersebut, maka peluang terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA lebih besar pada akseptor DMPA kurus dibanding yang gemuk karena kadar estradiol akseptor kurus lebih rendah serta fluktuatif dibanding akseptor gemuk. Oleh karena itu dapat dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah kadar estradiol darah selama tiga bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali lebih rendah pada akseptor kurus dibanding yang gemuk ?

2. Apakah kadar estradiol darah selama tiga bulan setelah penyuntikan DMPA pertama lebih fluktuatif pada akseptor kurus dibanding yang gemuk ?
3. Apakah kadar estradiol darah selama tiga bulan setelah penyuntikan DMPA pertama lebih fluktuatif pada akseptor yang mengalami perdarahan uterus tak teratur ?
4. Apakah ada hubungan antara kegemukan akseptor DMPA dengan terjadinya perdarahan uterus tak teratur akibat pemakaian DMPA ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui pengaruh kegemukan akseptor DMPA pertama dengan kadar dan fluktuasi estradiol darah selama 3 bulan pertama serta dengan resiko terjadinya gangguan pola haid yang berupa perdarahan uterus tak teratur.

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui kadar estradiol darah selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali pada akseptor yang kurus dan yang gemuk.
2. Mengetahui fluktuasi kadar estradiol darah selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali pada akseptor yang kurus dan yang gemuk.
3. Mengetahui fluktuasi kadar hormon estradiol selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali pada akseptor yang mengalami perdarahan uterus tak teratur.
4. Mengetahui pengaruh kegemukan akseptor DMPA dengan terjadinya perdarahan uterus tak teratur.

## **1.4 Manfaat penelitian**

### **1.4.1 Bidang pengembangan teori.**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi dalam pengembangan teori hubungan faal hormon reproduksi dengan terjadinya gangguan pola haid akibat pemakaian kontrasepsi suntik DMPA melalui pengamatan fluktuasi kadar hormon estradiol dan progesteron darah.
2. Hubungan antara pola kadar hormon reproduksi dan terjadinya perdarahan uterus tak teratur yang dihasilkan penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan konsep mekanisme terjadinya gangguan pola haid akibat pemakaian kontrasepsi progestogen atau kondisi insufisiensi ovarium yang lain.
3. Hubungan antara pola kadar hormon reproduksi dengan kegemukan akseptor DMPA dapat digunakan untuk mengembangkan konsep peran jaringan lemak sebagai penghasil estrogen ekstraovarium dalam kondisi insufisiensi ovarium.

### **1.4.2 Bidang pelayanan Kesehatan.**

1. Bila penelitian ini dapat menyimpulkan bahwa ada perbedaan pola hormon estradiol antara pemakai DMPA yang mengalami amenore dengan yang perdarahan uterus pada 3 bulan pertama, maka fenomena tersebut dapat digunakan untuk melengkapi pemeriksaan terhadap akseptor dalam rangka meningkatkan mutu pelayanan KB.
2. Bila kemudian dapat dihasilkan teori hubungan antara ciri antropometri dengan kemungkinan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA,

maka dapat dilanjutkan dengan pembuatan nomogram untuk kepentingan praktis di lapangan dalam memprediksi terjadinya perdarahan. Perangkat prediksi ini penting untuk meningkatkan mutu layanan dan konsultasi pemakaian kontrasepsi DMPA dalam era KB mandiri di Indonesia.

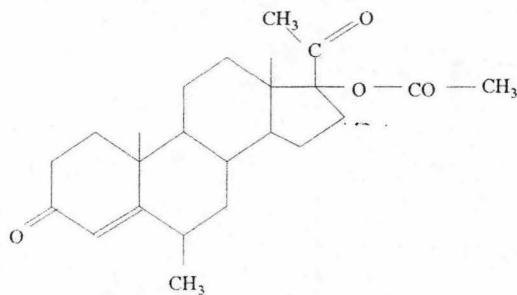
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Medroksiprogesteron Asetat

##### 2.1.1 Struktur Kimia Medroksiprogesteron Asetat

Medroksiprogesteron Asetat (MPA) merupakan salah satu preparat progestogen sintetik dengan struktur kimia 6  $\alpha$  metil - 17  $\alpha$  asetoksiprogesteron (Gambar 2.1).



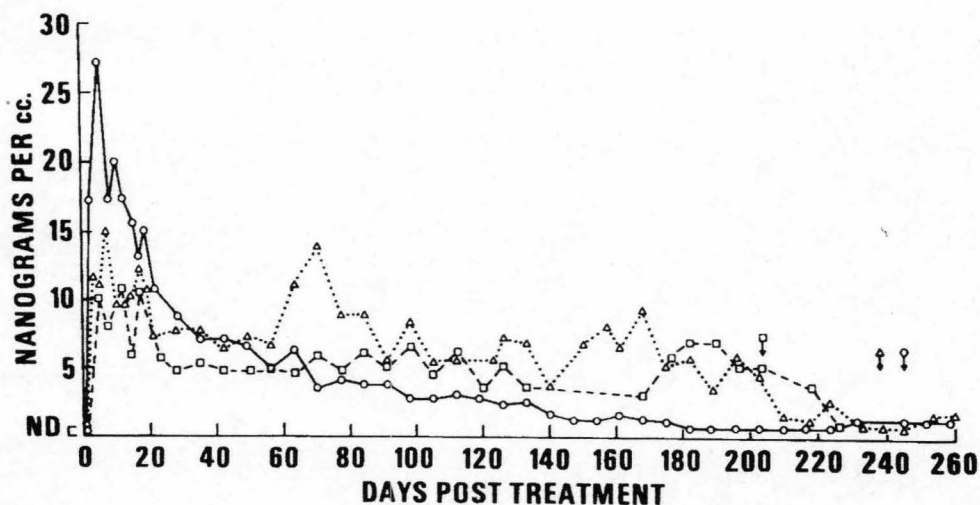
Gambar 2.1 Struktur kimia Medroksiprogesteron Asetat

Bahan ini dikemas dalam bentuk suspensi mikrokristal dan bila disuntikkan intramuskuler akan diabsorpsi secara pelan sehingga menghasilkan obat yang bekerja lama (*long acting*). Dari struktur kimia dan lama kerjanya, bahan ini kemudian disebut Depo-Medroksiprogesteron Asetat atau DMPA (Fotherby *et al.*, 1980). Selain DMPA, ada beberapa progestogen sintetik yang digunakan untuk pengobatan maupun kontrasepsi hormonal, antara lain Noretisteron, Norgestrel,

Klormadinon asetat, Noretisteron asetat, Noretinodrel, Linestrenol dan Etinodiol asetat.

### 2.1.2 Farmako-kinetik DMPA

Kadar DMPA dalam darah setelah penyuntikan intramuskuler dapat diukur menggunakan teknik radioimmunoassay beberapa jam setelah penyuntikan sampai beberapa bulan (Cornette *et al.*, 1971; Ortiz *et al.*, 1977; Fotherby *et al.*, 1980). Beberapa hari setelah penyuntikan, kadar DMPA di darah mencapai 1,5 - 3 ng/ml. Dengan fluktuasi yang kecil kadar ini kemudian menurun pelan dan tetap pada kadar sekitar 1 ng/ml selama 2 sampai 3 bulan. Penurunan berlangsung terus sampai menjadi 0,2 ng/ml pada bulan ke enam (Gambar 2.2). Tetap bertahannya kadar DMPA di darah disebabkan oleh absorpsi yang lambat di tempat penyuntikan (Cornette *et al.*, 1971).



Gambar 2.2 Kadar Medroksiprogesteron Asetat darah pada 3 akseptor setelah penyuntikan DMPA 150 mg i.m.

Dikutip dari : Cornette (1971): *Journal Clinic. Endocrin. dan Metab.*, 33:459.

Hasil penelitian Fotherby *et al.* (1980) menunjukkan bahwa metabolisme DMPA sebagian besar terjadi di hepar seperti halnya progesteron. Enzim yang berperan dalam *metabolisme* DMPA adalah Esterase, yang selain didapatkan di hepar, juga terdapat di beberapa jaringan lain. Inaktifasi DMPA di hepar akan menghasilkan pregnandiol yang kemudian di konyugasi oleh asam glukoronat untuk di ekskresikan melalui ginjal.

Gupta *et al.* (1979) menyimpulkan bahwa DMPA relatif cepat dibersihkan dari darah. *Metabolic Clearance Rate* (MCR) DMPA rata-rata sebesar 1688 liter setiap 24 jam. Dalam hal ini MCR DMPA masih lebih lambat dibanding progesteron.

### **2.1.3 Farmako-dinamik DMPA**

Mekanisme kerja DMPA sebagai kontrasepsi adalah menghambat ovulasi, mengentalkan lendir mukosa mulut rahim (sehingga dapat menghambat penetrasi spermatozoa) dan menghambat proliferasi endometrium sehingga endometrium menjadi tidak memenuhi syarat untuk proses implantasi sel telur yang sudah dibuahi. Dari ketiga mekanisme tersebut, penghambatan ovulasi adalah yang utama. Mekanisme ini sesuai dengan sifat progesteron yang menurut Aufrere dan Benson (1976) pada kadar tinggi dapat menghambat ovulasi melalui mekanisme umpan balik negatif ke Hipofise dan Hipotalamus.

Pemberian DMPA mengakibatkan sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) tertekan dan lonjakan kadarnya pada

pertengahan siklus haid ("*surge*") menghilang. Mishell *et al.* (1977) melakukan pengukuran kadar LH dan FSH serum terhadap 3 wanita akseptor DMPA 150 mg dan menyimpulkan bahwa kadar basal LH dan FSH tidak mengalami penurunan yang berarti, tetapi "*surge*" menghilang sampai 3 bulan setelah penyuntikan. Hasil penelitian Mackey *et al.* pada tahun 1978 terhadap 60 orang wanita akseptor DMPA yang disitir oleh Rosenfield (1974), mendapatkan bahwa penekanan kadar LH dan FSH hingga mencapai kadar subnormal. Keadaan tersebut ditemukan pada akseptor yang disuntik pertama kali sebesar 42 %, pada penyuntikan kedua sebesar 57 % dan pada penyuntikan ketiga sebesar 70 %.

Di samping berpengaruh terhadap LH dan FSH, pemberian DMPA juga menekan sekresi Estrogen dan Progesteron. Kedua hormon tersebut berada pada kadar seperti keadaan fase folikel awal sampai pertengahan. Hasil penelitian Zanartu *et al.* pada 1970 dengan melakukan biopsi ovarium terhadap 27 wanita pemakai DMPA 150 mg mulai 1 sampai 5 kali suntikan yang disitir oleh Rosenfield (1974), menunjukkan bahwa pertumbuhan folikel primer sampai folikel de Graaf tidak terganggu, tetapi tidak didapatkan korpus Luteum.

Penekanan kadar Estradiol akibat DMPA dilaporkan oleh Mishell *et al.* (1972). Rerata kadar estradiol darah akseptor DMPA setelah pemakaian 1 sampai 2 tahun adalah  $36 \pm 2,1$  pg / ml. Setelah pemakaian 2 sampai 4 tahun sebesar  $36 \pm 2,0$  pg / ml dan setelah 4 sampai 5 tahun adalah  $42 \pm 1,6$  pg / ml.



Berdasarkan hasil pengukuran kadar hormon ovarium harian pada 3 responden selama 60 hari didapatkan bahwa, rerata kadar estradiol serum adalah 54,3 pg/ml disertai fluktuasi cukup besar. Sedangkan rerata kadar progesteron adalah 1,4 ng / ml tanpa fluktuasi yang berarti (Mishell *et al.*, 1972)

Peningkatan kadar estradiol dan progesteron pada umumnya terjadi pada hari ke 90 setelah penyuntikan DMPA (Fotherby *et al.*, 1980; Bassol *et al.*, 1984). Melalui penelitian yang menghubungkan kadar DMPA serum dengan fungsi ovarium, Ortiz *et al.* (1977) mendapatkan bahwa peningkatan kadar estradiol serum sampai seperti pada keadaan pre-ovulasi dapat tercapai setelah kadar DMPA serum dibawah 0,2 - 0,5 ng/ml. Tetapi peningkatan estradiol tersebut belum diikuti ovulasi. Hal ini ditandai oleh rendahnya kadar progesteron serum (di bawah 1 ng/ml). Ditemukan pula bahwa ovulasi dapat terjadi pada 7 sampai 9 bulan setelah penghentian penyuntikan DMPA. Hal ini ditandai oleh meningkatnya kadar progesteron dan rendahnya kadar DMPA darah sampai tidak terukur lagi.

Ikatan DMPA dengan reseptornya pada uterus manusia lebih kuat dibandingkan dengan progestogen sintetis yang lain (dapat dilihat pada Tabel 2.1). Progestogen sintetis yang lain, seperti Noretisteron asetat, linestrenol dan etinodiol asetat baru memiliki khasiat biologik setelah lebih dahulu diaktifkan di hepar menjadi noretisteron.

Tabel 2.1 Kekuatan ikatan dari berbagai jenis progesteron sintetik terhadap reseptor uterus manusia.

Progesteron	Daya ikat
Progesteron (P)	100 %
Medroksiprogesteron asetat	100 %
Noretisteron	100 %
Norgestrel	100 %
Klormadinon asetat	80 %
Noretisteron asetat	40 %
Noretinodrel	23 %
Linestrenol	8 %
Etinodiol asetat	1 %

*Dikutip dari : Endokrinologi Ginekologi, Ali Baziad dkk. (1993).*

Penilaian khasiat biologik dapat dilakukan dengan cara membandingkan dosis transformasi progesteron terhadap endometrium seperti pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Dosis transformasi pada endometrium berbagai jenis progesteron sintetik

Progesteron	Dosis transformasi
Etinodiol asetat	10 mg
d - Norgestrel	12 mg
Klormadinon asetat	30 mg
Medroksiprogesteron asetat	30 mg
Noretisteron asetat	50 mg
Noretisteron	120 mg
Linestrenol	150 mg

*Dikutip dari : Endokrinologi Ginekologi, Ali Baziad dkk. (1993)*

Pada Tabel 2.2 terlihat bahwa dosis transformasi medroksiprogesteron asetat lebih rendah dibanding Noretisteron dan Linestrenol. Di samping itu,

medroksiprogesteron asetat memiliki khasiat anabolik tinggi dan anti-estrogen kuat ( Tabel 2.3 ).

Tabel 2.3 Khasiat parsial berbagai jenis progestogen sintetis pada percobaan hewan.

Progestogen	Estrogen	Antiestrogen	Androgen	Antian drogen
Progesteron	-	+	-	-
Klormadinon asetat	-	+	-	+
Medroksiprogesteron asetat	-	+	-	+
Noretisteron	+	+	+	-
Noretisteron asetat	+	+	+	-
Norgestrel	-	++	+	-
Linestrenol	+	+	+	-
Etinodiol asetat	+	+	+	-
Siprogesteron asetat	-	+	-	++

Dikutip dari : Endokrinologi Ginekologi, Ali Baziad dkk. (1993)

Data empiris sudah cukup mendukung bahwa DMPA dapat menekan kadar serum hormon-hormon reproduksi sehingga secara teoritis dapat menghambat proses ovulasi, akan tetapi belum ada kesamaan pendapat tentang titik tangkap kerjanya (*site of action*). Beberapa peneliti memprakirakan penghambatan ovulasi oleh DMPA terutama terjadi di hipofise. Mishell *et al.* (1977) melakukan penelitian terhadap 2 orang wanita pemakai DMPA dan menyimpulkan bahwa sebagai titik tangkap kerja DMPA adalah hipotalamus. Uji perangsangan hipofise dengan "Gonadotropic Releasing Hormone" ( GnRH ) 3 minggu setelah penyuntikan DPMA tidak menunjukkan perubahan respon yang bermakna dibanding sebelum

pemberian DMPA. Topozada *et al.* (1978) dengan menambah responden menjadi 5 orang dan meningkatkan frekuensi pengujian menjadi 2 minggu, 8 minggu dan 12 minggu setelah pemberian DMPA juga tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna antara respon hipofise sebelum dan sesudah pemberian DMPA.

Berdasarkan konsep dan landasan empiris di atas dapat dikatakan bahwa mekanisme kerja DMPA sebagai kontrasepsi adalah menekan hipofise dan hipotalamus sehingga fungsi ovarium terhambat. Penekanan hipofise ditandai oleh rendahnya kadar FSH dan LH darah, sedangkan penekanan fungsi ovarium ditandai oleh rendahnya kadar estradiol dan progesteron darah.

### **2.7.2 Interaksi antara Estrogen dan Progesteron**

Ada beberapa penelitian mengenai interaksi antara estrogen dan progesteron secara *in vivo*, tetapi masih didapatkan perbedaan pendapat mengenai fenomena tersebut. Novak *et al.* (1975) berpendapat bahwa ada hubungan antagonistik antara estrogen dan progesteron. Sebaliknya, hasil penelitian Goodman (1978) juga menunjukkan adanya efek agonistik antara estrogen dan progesteron, di mana tikus yang telah diambil ovariumnya dan tanpa penambahan progesteron eksogen, kadar estrogen sampai dengan 23 pg/ml (kadar diestrus) tidak mampu menghambat peningkatan kadar LH post ovariektomi. Di sisi lain, tanpa penambahan estrogen eksogen, peningkatan kadar progesteron sampai level diestrus juga tidak memberi efek hambatan

terhadap sekresi tonik LH. Penghambatan sekresi tonik LH oleh estrogen baru terjadi bila ada progesteron. Kadar progesteron setara dengan fase diestrus membutuhkan estrogen 13 pg/ml (setara hari ke 2 diestrus) untuk menghambat sekresi LH. Bila progesteron ditingkatkan sampai setara fase luteum, hanya dibutuhkan estrogen 10 pg/ml (setara hari ke 1 diestrus) untuk menghambat sekresi LH post ovariektomi.

Menurut Goodman (1978), interaksi antara progesteron dan estrogen juga terjadi pada mekanisme umpan balik positif estrogen, di mana progesteron dapat berperan sebagai fasilitator atau inhibitor. Hal ini tergantung pada dosis dan saat pemberiannya. Pada tikus yang telah diambil ovariumnya, penambahan progesteron seperti pada kadar diestrus (9 ng/ml), membutuhkan kadar estrogen setara proestrus (32 pg/ml) untuk menginduksi *LH surge*. Padahal jika tanpa penambahan progesteron hanya membutuhkan kadar estrogen sebesar 12 pg/ml.

March *et al.* (1979) melaporkan adanya efek fasilitasi progesteron terhadap umpan balik positif estrogen pada manusia setelah kadar estrogen di atas 150 - 200 pg/ml. Sebaliknya, progesteron akan menghambat umpan balik positif estrogen bila kenaikan kadarnya mendahului atau bersamaan dengan awal peningkatan kadar estrogen.

Oi Lian Kon (1982) berpendapat bahwa mekanisme antagonistik antara progesteron dan estrogen terjadi pada permulaan proses transkripsi sintesis protein. Kesimpulan ini berdasarkan pada ditemukannya *Nuclear Acceptor* yang

berbeda antara *Estrogen-Receptor Complex* dan *Progesterone-Receptor Complex* di nukleus.

#### **2.1.4 Efek Samping DMPA**

Efek samping kontrasepsi suntikan yang hanya mengandung progestogen yang paling mengganggu dan sering adalah gangguan pola haid (Liskin dan Quillin, 1984; Belsey *et al.*, 1988a). Efek sampingan lain yang banyak dilaporkan adalah peningkatan berat badan dan sakit kepala. Pengaruh kontrasepsi suntikan terhadap sistem kardiovaskuler lebih kecil dibandingkan kontrasepsi oral. Perubahan metabolik akibat pemakaian DMPA adalah peningkatan kadar insulin yang ringan dan peningkatan kadar lipoprotein berdensitas tinggi (Liskin dan Quillin, 1984).

Gangguan pola haid tersebut dapat berbentuk amenore atau perdarahan uterus. Perdarahan uterus akibat DMPA sangat bervariasi dan polanya sukar diprakirakan. Di samping itu, perdarahan uterus sering terjadi pada awal pemakaian DMPA, dan semakin lama pemakaian semakin besar peluang terjadinya amenore (Belsey, 1988a).

Berdasarkan temuan-temuan tersebut dapat dikatakan bahwa meskipun DMPA merupakan kontrasepsi yang banyak dipakai karena efektifitasnya tinggi dan mudah pemakaiannya, akan tetapi masih didapatkan efek samping berupa gangguan pola haid. Pada pemakaian awal, gangguan pola haid yang paling sering terjadi adalah perdarahan uterus.

## 2.2 Gangguan Pola Haid

### 2.2.1 Pendataan Gangguan Pola Haid

Haid adalah perdarahan uterus siklik yang terjadi setiap bulan pada wanita dewasa. Perdarahan tersebut merupakan runtuhnya lapisan endometrium uterus akibat penurunan (*withdrawal*) hormon reproduksi. Ada dua macam hormon reproduksi yang menjadi mediator dalam pengendalian haid, yaitu estrogen (E) dan progesteron (P). Jadi haid adalah perdarahan lucut P yang normalnya terjadi setiap 25 - 32 hari. Lama perdarahan haid adalah 2 - 8 hari, tetapi pada umumnya berkisar antara 3 - 5 hari. Volume darah yang dikeluarkan setiap haid adalah 30 - 50 ml (Novak *et al*, 1975).

Terdapat dua macam gangguan pola haid yaitu perdarahan uterus abnormal dan amenore. Di samping itu gangguan pola haid juga diklasifikasikan menurut siklusnya (*ritme*), banyaknya atau lamanya perdarahan. Mekanisme terjadinya gangguan pola haid dapat disebabkan oleh sebab organik (anatomik) atau endokrinologik (Baziad dkk., 1993).

Beberapa metode telah diusulkan untuk menganalisis gangguan pola haid (Belsey dan Farley, 1988). Analisis gangguan pola haid akibat pemakaian kontrasepsi oral biasanya didasarkan pada siklus menstruasi 28 hari, di mana perdarahan di luar haid disebut *Intermenstrual bleeding*. Bila penyebab gangguan pola haid merupakan kontrasepsi *long acting* (seperti DMPA), maka panjang siklus menstruasi tidak dapat digunakan sebagai unit analisis.

Pendekatan terhadap kontrasepsi *long acting* pertama kali diajukan oleh Rodriguez *et al.* (1976) dan disebut *the Reference Periode Method*. Yang dimaksud periode dalam metode ini adalah jumlah hari dimana analisis haid dilakukan dan merupakan kelipatan 30 hari, karena haid terjadi setiap bulan atau  $\pm 30$  hari. Banyaknya kelipatan tergantung jenis kontrasepsi yang dianalisis dan lama penelitian dilakukan. Panjang *the reference periode* yang terpendek adalah 3 kali 30 hari atau 90 hari. Belsey *et al.* (1986) mengusulkan modifikasi terhadap *the reference period of analysis* yang dapat dilihat pada Tabel 2.4 dan Tabel 2.5.

Karena definisi tersebut masih dirasakan kabur oleh para klinisi dan sukar dimengerti oleh pasien, para pakar WHO mengesahkan definisi pola perdarahan baru yang lebih praktis (Tabel 2.6). Dengan definisi klinis ini diharapkan pendataan dan analisa gangguan pola haid dapat dilakukan lebih mudah, terutama untuk keperluan konsultasi pemakaian kontrasepsi (Belsey *et al.*, 1986).



TABEL 2.4 *Reference Period Analysis : definitions*

<i>Bleeding</i>	Setiap perdarahan pervagina yang membutuhkan penggunaan tampon untuk mengatasinya
<i>Spotting</i>	Setiap perdarahan pervagina yang jumlahnya tidak terlalu banyak sehingga tidak dibutuhkan penggunaan tampon
<i>Bleeding / Spotting Episode</i>	Bleeding atau Spotting yang terjadi secara bergantian selama satu atau beberapa hari
<i>Bleeding / Spotting - Free Interval</i>	Satu atau beberapa hari dimana Bleeding atau Spotting tidak terjadi
<i>Bleeding / Spotting - Segment</i>	Interval waktu dalam hari dimana terjadi satu Bleeding / Spotting- episode dan diikuti Bleeding / Spotting - Free Interval
<i>Reference Periode</i>	Jumlah hari dimana analisis terhadap haid dilakukan

Dikutip dari : Belsey, et al., (1986)

TABEL 2.5 *Reference Period Analysis : bleeding pattern*

Jumlah hari terjadinya <i>bleeding / spotting</i>
Jumlah <i>bleeding/spotting episode</i>
Nilai rata-rata, interval dan maksimum dari <i>bleeding / spotting episode</i>
Nilai rata-rata, interval dan maksimum dari <i>bleeding / spotting - free interval</i>
Jumlah hari terjadinya <i>spotting</i>
Jumlah terjadinya <i>spotting episode</i>

Dikutip dari : Belsey, et al., (1986)

Berdasarkan konsep dan temuan diatas, maka *reference period* merupakan unit waktu yang sesuai untuk pengamatan gangguan pola haid akibat pemakaian DMPA. Karena peluang terjadinya siklus haid fisiologis sangat kecil dan besar variasi pola perdarahan uterus yang terjadi dan akibat pemakaian DMPA, maka untuk kepentingan praktis di lapangan gangguan pola haid akibat DMPA dapat dibagi menjadi dua, yaitu perdarahan uterus dan amenore.

Tabel 2.6 *Clinically important bleeding patterns : Definitions using 90-day reference periods*

No bleeding Tidak terjadi bleeding / spotting selama reference period
Prolonged bleeding Bleeding / spotting episodes yang berlangsung lebih dari 14 hari selama satu reference period
Frequent bleeding Terjadinya lebih dari 5 bleeding / spotting episodes pada reference period
Infrequent bleeding Terjadinya lebih dari 1-2 bleeding / spotting episodes pada reference period
Irregular bleeding 3-5 bleeding /spotting dan kurang dari 3 bleeding spotting - free intervals selama 14 hari atau lebih dalam satu reference period

Dikutip dari : Belsey, et al., (1986)

### 2.2.2 Perdarahan uterus abnormal

Secara garis besar perdarahan uterus abnormal ada dua, yaitu anatomis dan fungsional (Novak *et al.*, 1975). Penyebab anatomis terdiri dari lesi dan kelainan organik pada *tractus genitalia*. Perdarahan uterus akibat gangguan fungsional disebut perdarahan uterus disfungsional (PUD). Perdarahan ini biasanya tidak disertai ovulasi dan berkaitan dengan kelainan endokrin. Perdarahan uterus disfungsional berkaitan dengan gangguan mekanisme kerja poros hipotalamus-hipofise-ovarium.

Lockwood *et al.* (1993) melalui penelitian hubungan antara kadar estradiol dan medroksiprogesteron asetat (MPA) dengan ekspresi faktor jaringan pada kultur jaringan endometrium melaporkan bahwa terdapat hubungan antara hormon steroid dengan terjadinya perdarahan uterus.

Menurut Speroff *et al.* (1994) ada 3 kategori utama patofisiologik PUD. Pertama, PUD yang berkaitan dengan fluktuasi estrogen, disebut perdarahan sela estrogen (PSE) atau *estrogen breakthrough bleeding*. Kedua, PUD yang berkaitan dengan lucut estrogen, disebut perdarahan lucut estrogen (PLE) atau *estrogen withdrawal bleeding* dan ketiga, PUD yang berkaitan dengan fluktuasi progesteron, disebut perdarahan sela progesteron (PSP) atau *progesteron breakthrough bleeding*.

Perdarahan uterus disfungsi terutama disebabkan oleh lucut estrogen (Bayer and DeCherney, 1993). Perdarahan lucut estrogen dapat terjadi pada pemberian estrogen setelah pengangkatan kedua ovarium atau radiasi terhadap folikel-folikel yang matang untuk tujuan kastrasi yang kemudian dihentikan pemberiannya. Sesuai dengan prinsip diatas, perdarahan yang terjadi setelah kastrasi dapat dihentikan dengan substitusi estrogen eksogen. Sedangkan perdarahan akan timbul lagi bila pemberian estrogen dihentikan.

Ada keterkaitan semikuantitatif antara jumlah estrogen yang menstimulasi endometrium dengan macam perdarahan sela estrogen. Pemberian estrogen dengan dosis relatif rendah menyebabkan timbulnya perdarahan bercak (*spotting*). Sebaliknya pada dosis tinggi dan menetap cenderung menyebabkan terjadinya amenorea. Di sisi lain, pengambilan corpus luteum akan menyebabkan terlepasnya endometrium. Secara farmakologik kondisi yang serupa dapat

dihasilkan dengan pemberian progesteron atau derivat progestogen yang diikuti penghentian pemberiannya (Speroff *et al.*, 1994).

Perdarahan sela progesteron terjadi bila nisbah antara progesteron dan estrogen terlalu tinggi. Dalam kondisi estrogen yang rendah, pemberian progesteron terus menerus akan menimbulkan perdarahan intermiten dengan lama perdarahan bervariasi. Keadaan ini mirip dengan mekanisme terjadinya PSE.

Perdarahan lucut progesteron (PLP) terjadi hanya bila endometrium sudah mengalami proliferasi oleh pengaruh estrogen endogen maupun eksogen. Bila sudah terjadi PLP, pemberian estrogen tidak mampu menghentikan perdarahan kecuali bila dosisnya ditingkatkan menjadi 10 - 20 kali lipat (Speroff *et al.*, 1994).

### **2.2.3 Amenore**

Amenore merupakan gangguan pola haid yang ditandai oleh tidak terjadinya haid selama 3 bulan atau lebih. Amenore bukan merupakan penyakit tetapi suatu gejala (*symptom*). Secara tradisional amenore dibagi menjadi dua yaitu : amenore primer dan sekunder. Disebut amenore primer bila individu yang bersangkutan belum pernah mengalami haid sejak kecil sehingga mencapai umur 18 tahun. Bila seseorang sudah pernah haid normal kemudian tidak mengalami amenore disebut amenore sekunder (Novak *et al.*, 1975). Oleh karena pengelompokan amenore tersebut kurang memberi manfaat klinis, maka Carr (1992) membagi amenore menurut patofisiologinya menjadi 4 kelompok yaitu: akibat

kelainan anatomis, kegagalan fungsi ovarium, anovulasi kronis disertai produksi estrogen dan anovulasi kronis tanpa produksi estrogen. Di sisi lain, Speroff *et al.* (1994) berpendapat bahwa sesuai dengan prinsip dasar fisiologi haid, amenore dapat dibagi menjadi 4 kompartemen penyebab. Kompartemen satu merupakan kelompok amenore akibat gangguan pada uterus atau di *tractus genitalia externa*. Kompartemen dua adalah kelompok amenore akibat gangguan ovarium. Kompartemen tiga disebabkan oleh gangguan pada hipofise anterior dan kompartemen empat akibat kelainan pada sistem syaraf pusat atau hipotalamus.

Penggunaan obat-obatan terutama hormon steroid jangka panjang sering menyebabkan terjadinya amenore sekunder yang patologis. Tetapi pada umumnya amenore ini berakhir setelah penghentian penggunaan obat. Amenore dapat terjadi akibat pemakaian kontrasepsi DMPA. Mekanisme terjadinya amenore pada akseptor DMPA dikaitkan dengan penipisan endometrium dan penekanan poros hipotalamus-hipofise-ovarium (Odlind and Fraser, 1990).

#### **2.2.4 Gangguan Pola Haid Akibat Kontrasepsi DMPA**

Gangguan pola haid pada wanita pemakai kontrasepsi steroid merupakan masalah yang sudah lama mendapat perhatian para klinisi dan peneliti. Masalah ini menjadi penting setelah banyak terjadi penghentian pemakaian kontrasepsi akibat terjadinya gangguan pola haid tersebut. Depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) merupakan kontrasepsi steroid suntik yang sering menimbulkan

gangguan pola haid dibandingkan dengan kontrasepsi suntik lain (Belsey *et al.*, 1988a).

Angka penghentian pemakaian DMPA karena gangguan pola haid pada tahun pertama lebih dari 50 % dari semua sebab penghentian. Di antara gangguan pola haid yang terjadi, perdarahan uterus lebih sering menjadi alasan penghentian dibandingkan dengan amenore (Tabel 2.7).

Tabel 2.7 Angka *drop out* per 100 akseptor selama 1 tahun karena semua sebab dan karena gangguan pola haid pada beberapa kontrasepsi suntik.

Metode	Referensi	Semua sebab	Gangguan pola haid		GPH / semua (%)
			Amenore	Perdarahan uterus	
<i>Suntik 3 bln.</i>					
DMPA 150	WHO, 1986	41.2	12.5	15.5	68
DMPA 100	WHO, 1986	40.2	7.2	13.8	52
DMPA 150	WHO, 1983	51.4	11.9	15.0	52
DMPA 150	WHO, 1977	28.8	11.5	9.3	72
NET-EN 200	WHO, 1977	24.4	1.8	10.3	50
<i>Suntik 2 bln.</i>					
NET-EN	WHO, 1983	49.7	6.8	13.6	41
<i>Suntik 1 bln.</i>					
HRP 112	WHO, 1988	35.5	2.1	6.3	24
HRP 102	WHO, 1988	36.8	1.6	7.5	25

Catatan :

DMPA : Depo Medroksiprogesteron Asetat

NET-EN : Norethisterone Enantate

HRP 112 : Kombinasi DMPA 25 mg dan Estradiol Sipionat 5 mg

HRP 102 : Kombinasi NET-EN 50 mg dan Estradiol Valerat 5 mg

Dikutip dari : Odlind, V. and Fraser, I. S. (1990). *Contraception and menstrual bleeding disturbances : a clinical overview in Contraception and mechanisms of endometrial bleeding* D'Arcangues, C. (Ed.) p. 10.

Penelitian mengenai gangguan pola haid pada pemakaian norethisterone dilaku-kan oleh Landgren *et al.* (1979a), tetapi tidak menemukan hubungan antara jumlah hari perda-rahkan dengan berat badan, tinggi badan, dosis

progestogen, fungsi ovarium atau histologi endometrium. Johannisson (1990) mendapatkan bahwa faktor pembeda antara kelompok yang mengalami perdarahan dan yang tidak adalah diameter kelenjar endo-metrium. Landgren *et al.* (1979b) menyimpulkan bahwa akseptor kontrasepsi progestogen dosis rendah jangka panjang lebih sedikit mengalami perdarahan uterus bila selama penggunaan kontrasepsi tetap ovulasi dibanding dengan yang tidak ovulasi. Di samping itu, Rarick *et al.* (1990) mendapatkan estradiol sebagai prediktor terjadinya perdarahan uterus pada penggunaan progestogen untuk pengobatan oligomenore dan amenore. Kesimpulan ini menunjukkan bahwa estrogen atau progesteron endogen mempunyai peluang berperan dalam mengurangi terjadinya perdarahan walaupun mekanismenya belum jelas (Olive and Schalaff, 1992).

Bertitik tolak dari konsep dan temuan tersebut, maka dapat dikatakan bahwa estrogen dan progesteron darah berpeluang mempunyai hubungan dengan perdarahan uterus yang terjadi akibat pemakaian kontrasepsi progestogen.

### **2.2.5 Stroma Endometrium Selama Siklus Haid**

Gambaran histologis endometrium selama siklus haid telah di deskripsikan oleh Noyes (1950), dan dikembangkan secara ultrastruktur oleh Wynn (1977). Perubahan histologis endometrium pada siklus haid pada individu yang mengalami ovulasi ditandai oleh gambaran fase proliferasi diikuti fase sekresi setelah ovulasi.

Fase proliferasi ditandai oleh adanya gambaran aktifitas mitosis baik di kelenjar maupun di stroma. Pada fase proliferasi awal, tebal endometrium 1 - 2 mm, permukaannya dilapisi sel kuboid, sedangkan kelenjarnya dilapisi sel silindris. Stroma merupakan bagian yang kompak dan terdiri atas sel *stellate* atau *spindle*.

Beberapa saat setelah ovulasi terbentuk *vacuola* dalam sel epitel kelenjar dan akan menghilang pada pertengahan fase sekresi. Pada fase sekresi ini bagian stroma mengalami edema dan pada minggu-minggu terakhir siklus haid, endometrium dapat dibedakan menjadi tiga lapis yaitu *zona compacta*, *spongiosa* dan *zona basalis*. Zona compacta merupakan bagian paling superfisial dan terdiri dari stroma yang padat terletak tepat dibawah epitelium. Zona spongiosa terutama terdiri dari kelenjar yang berkelok-kelok dan dilatasi. Kedua lapisan tersebut merupakan bagian fungsional endometrium. Bagian terdalam endometrium adalah zona basalis yang bersebelahan dengan myometrium. Bagian ini terdiri dari arteri basalis, bagian basal dari kelenjar dan stroma endometrium yang padat.

Ultrastruktural selama fase proliferasi menunjukkan gambaran mitosis dan cilliogenesis, sedangkan fase sekresi ditandai oleh adanya mitochondria yang besar, polyribosome, endoplasmic reticulum kasar dan pertumbuhan Golgy apparatus serta penumpukan glikoprotein intraseluler (Wynn, 1977).



Diferensiasi endometrium ditandai oleh perubahan gambaran immunohisto-kimia untuk beberapa enzim yang didapatkan di bagian stroma atau kelenjar. Sel-sel kelenjar dapat mengikat cat enzim alkalin fosfatase,  $\gamma$ -glutamiltransferase, peptidase, peroksidase dan  $\beta$ -glukuronidase. Sedangkan sel-sel stroma dapat mengikat cat leusin aminopeptidase. Disamping itu, sel stroma men-sekresi glikoprotein, fibronektin dan laminin (Siegfried *et al.*, 1984). Beberapa enzim lain seperti fosfatase, laktat dehidrogenase, suksinat dehidrogenase serta esterase non spesifik ditemukan baik di stoma maupun di sel kelenjar.

Untuk persiapan implantasi dan pembentukan plasenta, pada hari ke 21 siklus haid, endometrium mengalami proses decidualisasi yang diawali dengan munculnya sel decidua yang mengandung glikogen disekitar arteriol spiralis. Sel decidua berfungsi memasok kebutuhan glukosa endometrium. Fase sekresi ditandai oleh adanya infiltrasi lekosit. Makrofag dididapatkan di endometrium sepanjang siklus, dan jumlahnya sangat meningkat pada saat menjelang haid (Kamat and Isaacson, 1987; Bulmer and Ritson, 1988). Lekosit lain yang juga ditemukan di endometrium ialah limfosit (dahulu disebut Endometrial Stromal Granulocytes dan sekarang dianggap sebagai *Large Granular Lymphocytes* atau LGLs). Sel limfosit tersebut menginfiltrasi ke stroma pada fase sekresi dan banyak ditemukan menjelang perdarahan haid (Bulmer *et al.*, 1986).

Akibat lucut progesteron pada akhir fase sekresi, terjadi kerapuhan membran lisosom sehingga sebagian besar enzim yang terdapat dalam lisosom

terlepas ke intrasel. Enzim dari lisosom ini selanjutnya mencerna dan menghidrolisis isi sel serta menyebabkan degradasi serat kolagen. Enzim yang dikeluarkan oleh lisosom antara lain *acid phosphatase*, *β-glukuronidase* dan *acid cathepsin D* (Henzl *et al.*, 1972)

### 2.2.6 Vaskularisasi Endometrium selama Siklus Haid

Setelah memasuki miometrium, *arteri Coalescent* membentuk arteria Arcuatum. Sedangkan arteria Radialis menembus miometrium tegak lurus arteria arcuatum menuju ke lapisan miometrium yang lebih dalam dan endometrium. Setelah mencapai *endomyometrial junction*, arteria tersebut memberi cabang pendek ke zona basalis yang disebut arteria basalis. Sedangkan dua pertiga bagian luar endometrium yang merupakan lapisan fungsional mendapat vaskularisasi dari kelanjutan arteria radialis yang disebut arteria spiralis. Arteria spiralis ini merupakan *end-arteriole* yang memberi cabang-cabang ke bagian superfisial membentuk anyaman kapiler, di mana setiap cabang arteri Spiiralis memasok 4 - 7 mm<sup>3</sup> jaringan endometrium (Markee, 1940). Kapiler-kapiler tersebut hilang pada peristiwa haid. Suatu anyaman vena akan membawa balik darah dari arteri superfisial endometrium. Vena-vena ini kemudian menembus *mioendometrial junction* dan meninggalkan endometrium.

Perubahan endometrium yang terjadi selama siklus haid telah lama ditemukan. Hasil penelitian Markee (1940) yang mengamati endometrium Rhesus yang ditanam pada cavum anterior bola mata kelinci, mendapatkan bahwa

penurunan endometrium dimulai 2 - 6 hari sebelum awal perdarahan haid dan berkaitan dengan penurunan kadar hormon steroid. Penurunan endometrium terutama disebabkan oleh resolusi dari stroma yang mengalami edema. Pada saat itu lekukan arteria spiralis semakin menonjol sehingga aliran eritrosit hampir terhenti selama 60 - 90 menit. Kemudian diikuti konstriksi arteriole antara 4 - 23 jam sebelum perdarahan terjadi. Perdarahan haid terjadi setelah pembuluh darah yang konstriksi mengalami dilatasi dan sebagian pecah sehingga mengeluarkan darah haid. Berhentinya perdarahan haid secara berangsur-angsur disebabkan oleh konstriksinya arteriol-arteriol yang tadinya mengalami dilatasi. Belum diketahui secara pasti apakah perdarahan lucut (*withdrawl bleeding*) atau sela (*breakthrough bleeding*) yang terjadi akibat pemberian steroid eksogen juga mengikuti pola ini (Smith, 1990). Disamping itu, pembentukan fibrin juga sebagai mekanisme hemostasis utama di endometrium (Gelety dan Chaudhuri, 1995).

### **2.2.7 Peranan Makrofag dan Sel Darah Putih Lain Selama Siklus Haid**

Makrofag dan sel limfomioid banyak ditemukan di stroma endometrium. Dari studi imunohistologis diketahui bahwa keberadaan sel darah putih di endometrium dipengaruhi oleh hormon ovarium, yaitu ada yang berkaitan dengan proses implantasi, dan ada yang berkaitan dengan pelepasan dan perdarahan endometrium.

Makrofag banyak ditemukan di endometrium baik selama fase proliferasi maupun sekresi. Pada lapisan fungsional, makrofag berada dalam keadaan

terpencar dan di zona basalis mengelompok di dekat epitel kelenjar. Dilaporkan adanya peningkatan makrofag 20 - 30 % pada akhir fase sekresi menjelang haid (Kamat dan Isaacson, 1987).

Peranan makrofag di endometrium masih belum jelas. Beberapa penulis menduga ada kaitannya dengan fagositosis, pembuatan antigen, pelepasan mediator sitotoksik  $H_2O_2$  atau mediator lain yaitu interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ), PGE2 serta growth factor antara lain transforming growth factor  $\beta$  ( $TGF\beta$ ), platelet-derived growth factor-A (PDGF-A) dan insulin-like growth factor (IGF) (Rappolee *et al.*, 1987).

Akumulasi limfosit granuler dekat pembuluh darah endometrium di zona basalis mungkin berkaitan dengan perdarahan dan necrosis jaringan. *Large Granular Lymphocyte (LGL's)* merupakan jenis limfosit utama yang meng-infiltrasi endometrium selama fase sekresi dan meningkat menjelang haid (Bulmer *et al.*, 1986). Sel-sel tersebut terutama berubah menjadi *Natural Killer Cells* dan bersama-sama makrofag membersihkan debris pada selama perdarahan haid.

### **2.2.8 Peranan Molekul Pengendali Selama Siklus Haid**

Molekul pengendali merupakan mediator komunikasi antar sel. Molekul yang berperan pada siklus haid antara lain prostaglandin, beberapa faktor pertumbuhan dan radikal bebas.

## Prostaglandin

Ditemukannya prostaglandin di darah haid dan endometrium menumbuhkan teori peranan unsur lokal dalam proses haid. Penemuan berikutnya tentang kemampuan sintesis prostaglandin dibawah pengaruh hormon steroid makin menguatkan teori peranan prostaglandin pada proses haid ini.

Pemaparan prostaglandin ke dalam cavum uteri kera rhesus dapat menurunkan aliran darah di endometrium (Einer-Jensen, 1973). Pada manusia, pemaparan yang sama menyebabkan terjadinya perdarahan haid ringan (Wiqvist *et al*, 1971; Topozada *et al*, 1980). Prostaglandin juga dapat digunakan untuk menginduksi perdarahan uterus dan pengguguran pada kehamilan muda (Karim, 1983). Sintesis prostaglandin oleh endometrium berhubungan dengan volume darah haid. Penurunan kemampuan endometrium men-sintesis prostaglandin akan menyebabkan penurunan volume darah haid. Penggunaan obat anti radang non steroid (NSAIDs) pada menorrhagia juga dapat menurunkan volume darah haid ( Anderson *et al.*, 1976; Fraser *et al.*, 1981).

Kapasitas produksi prostaglandin terbesar pada sel kelenjar dan paling tinggi terjadi pada fase proliferasi (Smith dan Kelly, 1988). Progesteron menghambat laju sintesis dan sekresi PGs oleh endometrium, tetapi sekaligus meningkatkan kapasitas sintesisnya. Pengaruh progesteron terhadap kapasitas sintesis dan sekresi PGs tereksresi pada saat terjadi lucut progesteron. Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  menginduksi vasokonstriksi dan merupakan faktor pencetus

vasospasme sebagai respon terhadap lucut progesteron. Konsep ini sesuai dengan hasil pengamatan bahwa terdapat hubungan antara progesteron dan sintesis prostaglandin, tetapi belum terkait dengan alur mekanisme hubungan antara perdarahan uterus dengan lucut estrogen (Smith *et al.*, 1982).

Perdarahan uterus tidak teratur dan disfungsional tampaknya ada kaitannya dengan kelebihan produksi prostaglandin E dan F ( Bydgeman dan Lundstrom, 1988 ).

### **Faktor Pertumbuhan ( *Growth Factor* )**

Rendahnya respon pertumbuhan endometrium terhadap estrogen *in vitro* dalam proses proliferasi dan diferensiasi endometrium menimbulkan dugaan adanya alternatif peranan faktor pertumbuhan lain. Sel stroma dan kelenjar memiliki reseptor terhadap *epidermal growth factor* (EGF) (Lin *et al.*, 1988), dan estrogen berperan sebagai mediator dari ekspresi reseptor growth factor tersebut (Lingham *et al.*, 1988). Estrogen dan EGF bersama-sama merangsang pertumbuhan sel kelenjar endometrium, tetapi tidak merangsang sel stroma meskipun sel stroma memiliki reseptor EGF (Haining *et al.*, 1988). Endometrium manusia ternyata juga mengekspresi *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF $\beta$ ) dan mensekresi *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) pada media kultur. Laporan tentang kemampuan EGF dalam stimulasi sintesis PGE<sub>2</sub> oleh sel amnion (Casey *et al.*, 1988) lebih menguatkan teori hubungan antara *growth factor*, prostaglandin,

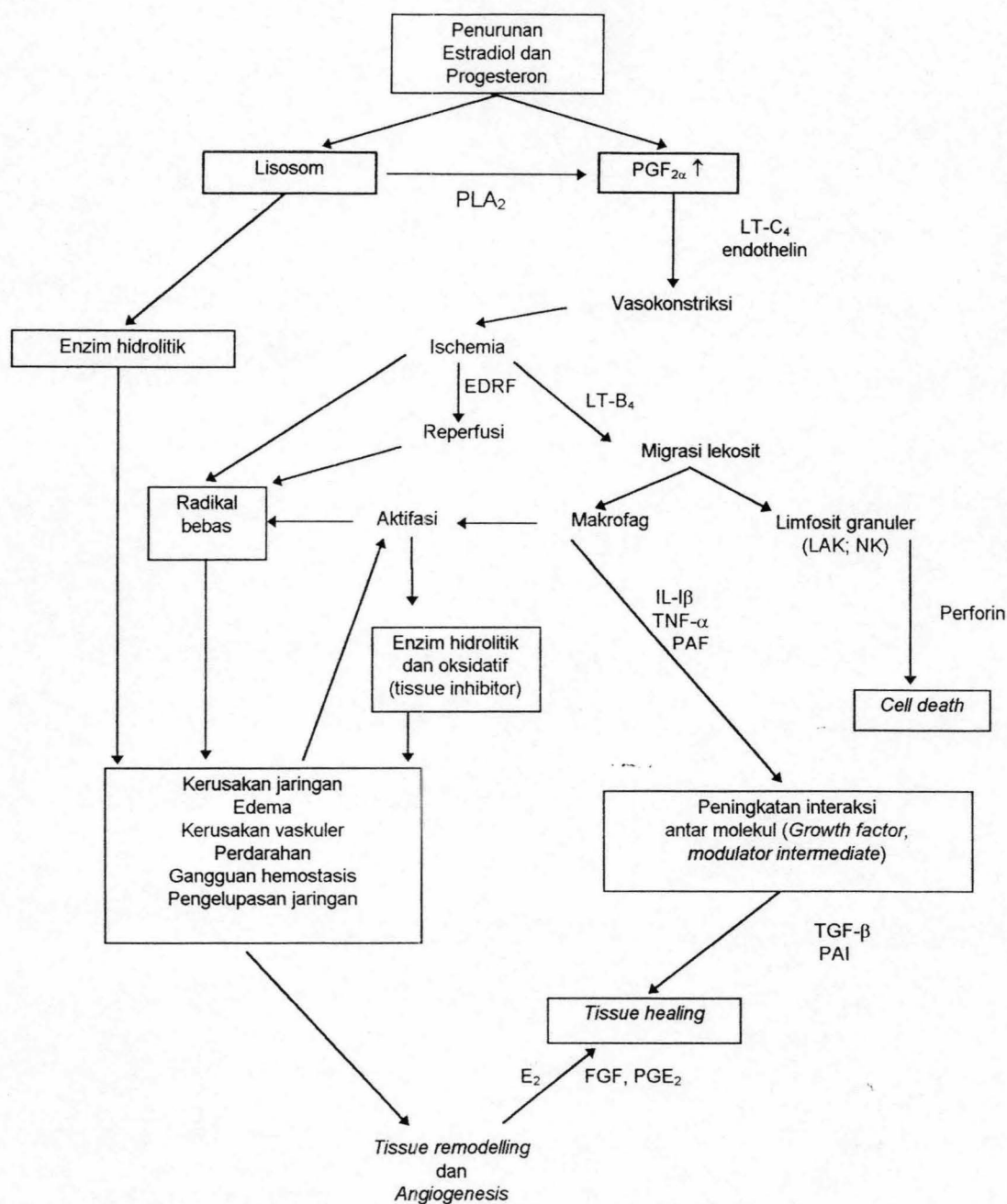
hormon steroid dengan fungsi endometrium (yang erat kaitannya dengan mekanisme perdarahan haid).

### **Radikal Bebas**

Haid diperkirakan diawali oleh timbulnya ischemia lokal karena vasokonstriksi ujung arteriol dari arteria spiralis. Pemicu vasokonstriksi antara lain prostaglandin  $F2\alpha$  ( $PGF2\alpha$ ) dan mungkin juga leukotrien seperti famili  $LTC4$  yang disekresikan pada fase sekresi siklus haid. Kondisi ischemia ini menimbulkan peningkatan radikal bebas.

Superoksid radikal dikeluarkan oleh neutrofil. Produksi ini meningkat pada keadaan metabolisme neutrofil meningkat sebagai respon terhadap kemoatraktan dalam proses peradangan. Proses ini tidak hanya memicu pelepasan enzim oksidatif dan hidrolitik, bahkan menghasilkan oksigen radikal yang potensial menghancurkan jaringan sekitarnya. Interaksi antara oksigen dan hemoglobin menjurus ke pembentukan radikal bebas yang sangat sitotoksik yang mungkin berperan dalam mekanisme penghancuran sel endometrium selama proses haid.

Didapatkannya hubungan yang kompleks antara molekul-molekul pengendali selama selama proses perdarahan haid. Secara sederhana hal tersebut diilustrasikan pada Gambar 2.3.



PG = prostaglandin;  
 PLA<sub>2</sub> = phospholipase A<sub>2</sub>;  
 PAI = plasminogenactivator inhibitor;  
 PAF = platelet-activating factor;  
 TNF-α = tumor necrosis factor α;

LAK = lymphokine-activated killer cell;  
 LT-B<sub>4</sub> = leukotriene B<sub>4</sub>;  
 EDRF = endothelium-derived relaxing factor;  
 FGF = fibroblast growth factor;  
 TGF-β = transforming growth factor β.

NK = natural killer cell;  
 LT-C<sub>4</sub> = leukotrien C<sub>4</sub>;  
 IL-1β = interleukin 1β;

Gambar 2.3 Skema interaksi antar molekul pengendali di endometrium selama proses haid (Fraser, 1990)



Haid normal adalah mekanisme siklis yang ditandai oleh perubahan histologi jaringan endometrium dan ovarium yang khas serta diikuti oleh perubahan kadar hormon reproduksi yang spesifik pula. Mekanisme tersebut juga ditandai oleh hubungan antar molekul pengendali yang kompleks, sehingga perdarahan uterus yang terjadi akibat pemakaian DMPA sangat kecil peluangnya dapat dikategorikan sebagai perdarahan haid normal. Berdasarkan keadaan hormon reproduksi, gambaran histologis dan variasi perdarahannya yang sangat besar, maka perdarahan uterus akibat DMPA layak dikategorikan sebagai perdarahan sela estrogen (*estrogen breakthrough bleeding*).

Odlind dan Fraser (1990) melakukan tinjauan terhadap penelitian-penelitian tentang mekanisme terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian kontrasepsi hormonal, dan menyimpulkan bahwa terdapat 3 kelompok penelitian. Pertama penelitian tentang pengaruh kontrasepsi hormonal terhadap hormon steroid di darah, kedua terhadap fungsi ovarium dan ketiga terhadap fungsi endometrium. Pendekatan kelompok pertama berdasarkan konsep mekanisme penurunan kadar steroid sebagai pemicu perdarahan haid normal. Kelompok kedua dan ketiga mengandalkan landasan empiris berupa temuan adanya hubungan yang bermakna antara respon ovarium terhadap pemberian kontrasepsi progestogen dengan lamanya perdarahan uterus yang dialami akseptor (Landgren dan Diczfalusy, 1980).

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

Bertitik tolak dari ketiga kelompok penelitian tersebut, telah dilakukan beberapa penelitian yang mengenai hubungan antara kegemukan dan gangguan pola haid yang terjadi akibat pemakaian kontrasepsi progestogen. Diantara akseptor cincin vagina yang mengandung levonogestrel (LNG) 0.02 mg ternyata akseptor dengan *ponderal index* besar lebih sedikit mengalami perdarahan uterus dibanding yang *ponderal index*-nya kecil (Belsey *et al.*, 1988c). Hal ini berarti fungsi ovarium akseptor yang gemuk lebih sedikit dipengaruhi oleh kontrasepsi LNG dibanding yang kurus. Anggapan ini diperkuat oleh temuan adanya korelasi positif antara berat badan dan angka kehamilan pada akseptor kontrasepsi cincin vagina yang mengandung LNG (WHO, 1990). Temuan-temuan tersebut menunjukkan adanya peluang hubungan antara terjadinya perdarahan uterus akibat penggunaan kontrasepsi progestogen dengan kegemukan atau obesitas akseptor. Tetapi hubungan antara obesitas dengan terjadinya perdarahan uterus pada pemakaian DMPA belum pernah dilaporkan. Belum ditemukannya hubungan tersebut karena jumlah sampel (akseptor DMPA) yang terlalu kecil (Fraser *et al.*, 1990).

### 2.3 Obesitas

Obesitas (*obesity*) adalah peningkatan jumlah lemak tubuh (*body fat*) atau jaringan lemak (*adipose tissue*), sedangkan *overweight* adalah peningkatan berat badan (*body weight*) dikaitkan dengan tinggi badan (*body height*). Bertitik tolak

dari uraian tentang obesitas tersebut, maka berat badan dibagi menjadi 2 kompartemen yaitu :  $BW = BF + FFM$

Dalam hal ini :

BW : *Body weight* (berat badan)  
 BF : *Body fat* ( lemak tubuh)  
 FFM : *Free fatty mass* (Massa lemak bebas)

atau :  $BW = AT + LBM$

Dalam hal ini :

AT : *Adipose tissue* (jaringan lemak)  
 LBM : *Lean body mass* (Massa tubuh tanpa lemak)

*Free fatty mass* (FFM) adalah bagian tubuh yang tidak berlemak, termasuk cairan ekstrasel, stroma sel vaskuler jaringan lemak dan juga membran sel, sitoplasma serta organel sel lemak. *Lean body mass* (LBM) merupakan semua jaringan tubuh selain jaringan lemak (AT). Berdasarkan model di atas baik FFM maupun LBM dapat didekati melalui pengukuran kalium tubuh total atau *total body potassium* (TBK) (Forbes *et al*, 1961; Kvist, Sjostrom and Chowdhury, 1990) atau pengukuran air tubuh total atau *total body water* (TBW) (Sheng and Huggins, 1979). Dengan asumsi massa jenis 1,1 untuk FFM dan 0,9 untuk BF, presentase BF dapat dihitung dengan menggunakan persamaan Siri setelah dilakukan pengukuran massa jenis tubuh melalui teknik pletismografi (Siri, 1956).

Melalui pengukuran TBK dan TBW dapat pula diterapkan model 4 kompartemen sebagai berikut ( Bruce *et al*, 1980 ) :

$$BW = BF + FFECS + BCM + ECW$$

Dalam hal ini :

BF	: <i>Body fat</i> (Lemak tubuh)
FFECS	: <i>Free fat extracellular solid</i> (Partikel ekstraseluler bebas lemak)
BCM	: <i>Body cell mass</i> (Massa sel tubuh)
ECW	: <i>Extracellular water</i> (Cairan ekstraseluler)

Berdasarkan model tersebut dalam 1 kilogram massa sel tubuh (*body cell mass*) terdapat 120 mmol Kalium, sehingga  $BCM = TBK / 120$ . Diasumsikan pula bahwa kandungan air BCM adalah 75 % , sehingga *extracellular water* (ECW) =  $TBW - 0,75 BCM$ . Selanjutnya *fat-free extracellular solids* (FFECS) merupakan 12 % dari berat badan ideal terhadap tinggi badan.

Pengukuran kompartemen tubuh secara tidak langsung tersebut sangat tergantung pada spesifisitas populasi, sebab baik FFM, LBM, TBK maupun TBW bervariasi menurut jenis kelamin, umur, ras dan derajat obesitas. Secara individual kompartemen-kompartemen tersebut masih dipengaruhi oleh banyak faktor misalnya dehidrasi, fitness dan gangguan endokrin serta gastrointestinal (Sjostrom, 1991).

### 2.3.1 Estrogen dan Progesteron Ekstra-ovarium pada Obesitas

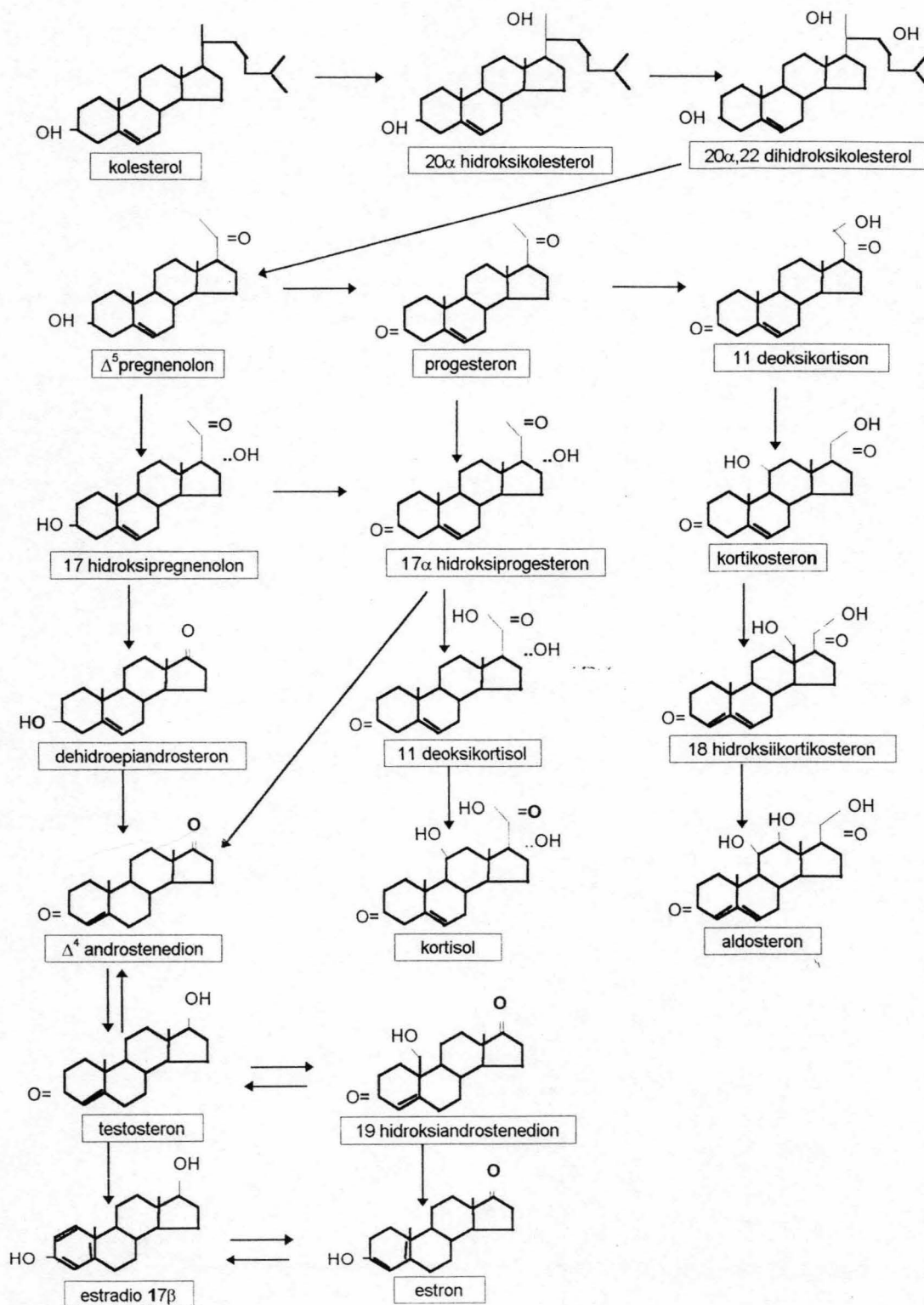
Produk utama ovarium adalah 17- $\beta$  estradiol ( $E_2$ ) dan progesteron. Hormon-hormon tersebut juga diproduksi oleh jaringan di luar ovarium, misalnya kelenjar adrenal, testis dan plasenta. Prazat semua steroid adalah kolesterol. Setelah mengalami pemotongan dan oksidasi rantai samping, kolesterol diubah menjadi  $\Delta^5$  pregnenolon. Pregnenolon adalah steroid poros (*pivotal*) di mana dari zat

tersebut semua hormon steroid lainnya dibentuk. Di dalam sitosol, oleh 17-hidroksilase spesifik pregnenolon diubah menjadi progesteron dan 17-hidroksipregnenolon. Di endoplasmic reticulum dan mitochondria, oleh enzim oksigenase dan dehidrogenase spesifik yang memerlukan molekul oksigen dan NADPH, dari kedua steroid ini dapat dihasilkan bermacam-macam hormon aktif. Hasil gabungan reaksi-reaksi enzimatik adalah penambahan gugus hidroksil atau keto pada posisi C<sub>11</sub>, C<sub>17</sub> atau C<sub>21</sub> (Speroff *et al.*, 1994).

Hormon estrogen adalah C<sub>18</sub> steroid. Estrogen berbeda dengan androgen karena tidak adanya gugus metil pada C<sub>10</sub>. Sedangkan perbedaannya dengan steroid alami yang lain adalah terdapatnya cincin A aromatik. Hormon estrogen bentuk aktif yang utama dalam sirkulasi adalah 17- $\beta$  estradiol .

Androgen testosteron dan androstenedion merupakan prazat untuk sintesis estrogen dalam testis, ovarium, adrenal dan plasenta. Perubahan testosteron menjadi estrogen melalui tiga langkah yang dikatalisis oleh enzim aromatase kompleks yang memerlukan oksigen dan NADPH yaitu: (1) 19-hidroksilasi menjadi 19-hidroksitestosteron atau 19-hidroksiandrostenedion; (2) 19-oksidasi menjadi derivat - derivat keto; dan (3) lisis aldehida untuk membuang gugus keto pada C<sub>19</sub> dan menyebabkan aromatisasi cincin A (Gambar 2.4).

Pada wanita usia subur yang tidak hamil produksi estradiolnya 100 - 300 ug per hari. Sedangkan produksi progesteron pada fase folikel sebesar 2 - 3 mg per hari dan pada fase luteum produksi meningkat menjadi 20 - 30 mg per hari.



Gambar 2.4 Biosintesis hormon steroid

Konsep prohormon dan *Prohormone Pathway* mempunyai peranan penting dalam mempelajari hormon ovarium dibanding hormon lain. Pada wanita dengan fungsi ovarium normal, sebagian besar estradiol ( $E_2$ ) di darah berasal dari folikel dan korpus luteum. Di samping itu, estradiol juga dapat dihasilkan oleh *prohormone pathway* melalui mekanisme konversi testosteron menjadi estradiol, tetapi dalam jumlah kecil. Sebaliknya, estron ( $E_1$ ) hanya sedikit disekresi oleh ovarium. Sebagian besar estron di darah berasal dari prohormon testosteron dan androstenedion. Konversi androstenedion menjadi estron terutama terjadi di sel lemak. Oleh karena itu, obesitas pada wanita merupakan faktor yang sangat berpengaruh terhadap mekanisme konversi ini (Carr, 1992).

Aktifitas biologis estron lebih kecil dibanding estradiol (Tabel 2.8.), tetapi pada keadaan insufisiensi ovarium peran estron menjadi relatif besar sehingga dapat mengurangi gejala yang diakibatkan oleh defisiensi estrogen. Kondisi demikian dapat dijumpai pada menopause dan pemakaian kontrasepsi suntik DMPA. Dalam kondisi insufisiensi ovarium ini penyediaan estrogen darah melalui konversi prohormon testosteron atau androstenedion menjadi estron terutama terjadi di sel - sel lemak. Estron yang terbentuk kemudian akan berubah menjadi estradiol melalui reaksi keseimbangan: Estron  $\leftrightarrow$  Estradiol (Siiteri dan McDonald, 1973). Berbeda dengan estrogen, konversi steroid perifer menjadi progesteron

tidak didapatkan pada wanita normal, kecuali pada keadaan hamil. Sehingga progesteron darah hanya berasal dari ovarium dan kelenjar adrenal.

Tabel 2.8 Khasiat kerja biologis berbagai jenis estrogen.

	FSH	LH	SHBG	CBG	Angioten sinogen
Estradiol	1	1	1	1	1
Estriol	0,3	0,1	-	-	-
Estron sulfat	0,9	0,9	0,9	0,7	1,5
Estrogen konjugasi	1,1	1	3	1,5	5
Etinilestradiol	120	100	500	600	350

Dikutip dari : Endokrinologi Ginekologi, Ali Baziad dkk. (1993).

Bertitik tolak dari fakta adanya peran konversi estrogen dari prohormonnya di sel lemak dan terjadinya perdarahan sela estrogen akibat pemakaian DMPA, maka dilakukan penelitian pendahuluan tentang hubungan antara obesitas dan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA pada tiga bulan pertama. Dari penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara *Body Mass Index* (BMI) dengan timbulnya gangguan pola haid akibat pemakaian DMPA pada tiga bulan pertama setelah penyuntikan.

### 2.3.2 Body Mass Index Sebagai Ukuran Masa Lemak Tubuh

Pengukuran massa jaringan lemak secara langsung melalui seksi mayat atau analisis kimia pada cadaver sangat rendah keterlaksanaannya, karena metode tersebut secara etis hanya dapat dilakukan pada manusia secara terbatas dan tidak mungkin dilakukan pada penelitian klinik maupun epidemiologik dengan



jumlah sampel besar. Kemajuan teknologi telah memungkinkan untuk mengukur massa jaringan lemak tubuh secara langsung lain, misalnya melalui keseimbangan dengan *fat-soluble gases*, atau pengukuran kandungan mineral tulang. Tetapi kedua cara tersebut kurang praktis dan memerlukan keahlian khusus. Pengukuran tidak langsung yang paling realistis adalah *Multiscan Computed Tomography* (MCT) yang telah mengalami beberapa pengembangan teknik sehingga digunakan sebagai kalibrasi hasil pengukuran tidak langsung yang lain (Sjostrom, 1991).

*Body mass index* (BMI) adalah rasio antara berat dan tinggi badan ( $\text{berat(kg)} / \text{tinggi(m)}^2$ ). Cara pengukuran BMI sangat mudah dan praktis (Edwards and Whyte, 1962), dan nilainya berkorelasi kuat dengan cara pengukuran kegemukan dengan MCT (Kvist *et al.*, 1988). Pendekatan matematik yang dilakukan oleh Deurenberg *et al.* (1991) dengan menggunakan faktor BMI, jenis kelamin dan umur untuk memperkirakan massa jaringan lemak tubuh, ternyata menunjukkan korelasi yang cukup tinggi antara BMI dengan massa jaringan lemak ( $r^2=0,8$  dan  $\text{SEE}=4\%$ ).

Beberapa ahli cenderung menggunakan BMI sebagai indikator *overweight* dibandingkan dengan obesitas, karena pada dasarnya BMI bukan merupakan ukuran masa jaringan lemak tubuh. Tetapi kemudahan pelaksanaan di lapangan serta korelasi yang kuat dengan cara pengukuran tidak langsung yang lain menyebabkan BMI masih digunakan sebagai indeks kegemukan. Di samping itu,

klasifikasi BMI oleh para ahli pada umumnya dikaitkan dengan mortalitas atau morbiditas beberapa penyakit (WHO, 1995).

Considine *et al.* (1995) mendapatkan hubungan antara kadar leptin darah dengan massa jaringan lemak tubuh. Leptin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel lemak dan berfungsi mengatur berat badan. Mekanisme kerja leptin ialah menekan nafsu makan dan meningkatkan termogenesis melalui penghambatan sekresi Neuropeptida Y (NPY) oleh Hipotalamus (Dryden and Williams, 1996). Montague *et al.* (1997) mendapatkan hubungan antara BMI dengan ekspresi mRNA leptin sel jaringan lemak subkutan wanita. Temuan tersebut menunjukkan peluang adanya hubungan antara BMI dengan beberapa hasil pengukuran massa jaringan lemak secara tidak langsung serta dengan ekspresi mRNA leptin pada sel jaringan lemak subkutan wanita. Oleh karena itu BMI layak untuk digunakan sebagai indikator obesitas, terutama pada wanita.

## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Defisiensi Estradiol dan Progesteron akibat Pemakaian DMPA

Mekanisme kerja utama DMPA sebagai kontrasepsi adalah menekan hipotalamus dan hipofise (Mishell *et al.*,1977; Topozada *et al.*,1978) sehingga kadar LH dan FSH darah menjadi rendah. Rendahnya LH dan FSH menyebabkan pertumbuhan folikel ovarium terhambat (Rosenfield,1970). dan selanjutnya mengakibatkan penurunan sintesis estradiol dan progesteron yang diikuti oleh rendahnya kadar estradiol dan progesteron darah (Ortiz *et al.*,1977). Kondisi ini disertai fluktuasi kadar estradiol darah yang tinggi tanpa adanya fluktuasi kadar progesteron yang berarti (Mishell *et al.*, 1972). Dapat dikatakan bahwa, defisiensi estradiol yang terjadi pada pemakaian DMPA merupakan perwujudan dari insufisiensi ovarium akibat penekanan poros hipotalamus - hipofise - ovarium oleh DMPA.

#### 3.2 Perdarahan Sela Estrogen Merupakan Perdarahan Uterus Disfungsional akibat Pemakaian DMPA.

Perdarahan uterus tak teratur akibat DMPA merupakan salah satu gangguan pola haid akibat pemakaian kontrasepsi DMPA dan dapat digolongkan sebagai perdarahan uterus disfungsional akibat hormon steroid eksogen (d'Arcangues *et al.*,1992).

Perdarahan uterus disfungsi (PUD) adalah perdarahan uterus abnormal (frekwensi atau jumlah dan lamanya) yang terjadi baik di dalam maupun di luar siklus haid. Perdarahan ini disebabkan gangguan fungsional pada poros hipotalamus - hipofise - ovarium tanpa adanya kelainan organik organ reproduksi (Jutras and Cowan, 1990; Long and Gast, 1990). Sesuai dengan patofisiologi terjadinya, PUD dibagi tiga kategori. Pertama, PUD yang disebabkan oleh fluktuasi estrogen yang disebut perdarahan sela estrogen (*estrogen breakthrough bleeding*). Kedua, PUD yang disebabkan oleh lucut estrogen disebut perdarahan lucut estrogen (*estrogen withdrawal bleeding*). Ketiga, PUD yang disebabkan oleh fluktuasi kadar progesteron disebut perdarahan sela progesteron (*progesteron breakthrough bleeding*) (Speroff *et al.*, 1994).

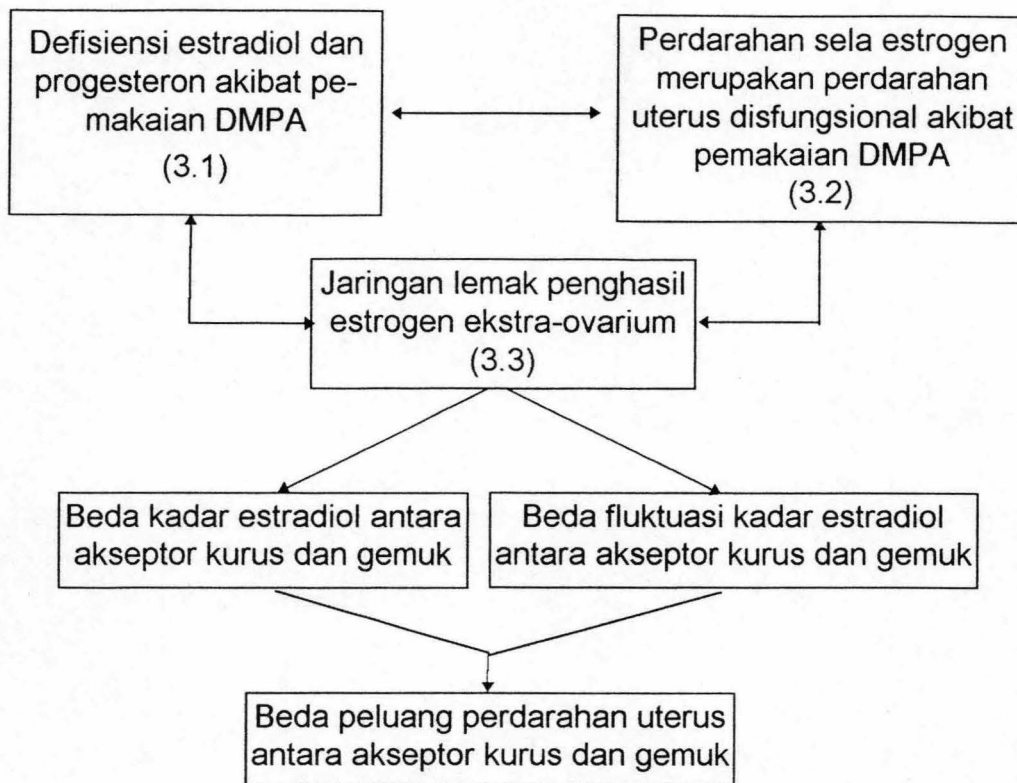
Rendahnya estradiol disertai fluktuasi kadar harian yang besar sangat memungkinkan terjadinya perdarahan sela estrogen pada pemakai DMPA (Smith *et al.*, 1986; Fraser, 1990). Konsep ini ditunjang oleh adanya hubungan antara perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA dengan kadar estradiol darah (Lockwood *et al.*, 1993).

### **3.3 Jaringan Lemak Penghasil Estrogen Ekstra-ovarium.**

Estradiol darah terutama berasal dari ovarium. Disamping itu estradiol juga dihasilkan dalam jumlah lebih kecil oleh kelenjar adrenal dan dari proses konversi prohormon oleh jaringan lemak (Siiteri and McDonald, 1973). Jaringan atau organ penghasil estradiol di luar ovarium disebut penghasil estrogen ekstra-

ovarium. Dalam kondisi insufisiensi ovarium, peran jaringan lemak sebagai penghasil estrogen ekstra-ovarium relatif menjadi lebih besar. Makin gemuk individu yang mengalami insufisiensi ovarium, makin besar kontribusi jaringan lemak terhadap kadar estradiol darah (Siiteri and McDonald, 1973).

Oleh karena DMPA menyebabkan insufisiensi ovarium dan pada kondisi demikian kontribusi jaringan lemak akseptor terhadap estradiol darah meningkat, maka kadar estradiol darah akseptor DMPA yang gemuk diduga akan lebih tinggi dibanding yang kurus. Disamping penambahan kadarnya, estradiol ekstra-ovarium dari jaringan lemak mungkin dapat meredam fluktuasi kadar estradiol darah. Dikaitkan dengan konsep terjadinya perdarahan uterus akibat sela estradiol, maka peredaman ini selanjutnya akan mengurangi resiko terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA.



Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian

### 3.4 Hipotesis

Konsep perdarahan sela estrogen sebagai salah satu mekanisme terjadinya perdarahan uterus disfungsional merupakan landasan konsep terjadinya perdarahan uterus pada pemakaian DMPA. Meningkatnya peran jaringan lemak sebagai penghasil estrogen ekstra-ovarium pada kondisi insufisiensi ovarium secara teoritis seharusnya juga berlaku pada akseptor DMPA. Dari temuan adanya sebagian pemakai DMPA yang mengalami perdarahan uterus dan peran jaringan lemak sebagai penghasil estrogen ekstra-ovarium yang dapat mengkompensasi kekurangan estradiol serta meredam fluktuasi dapat

dirumuskan suatu hipotesis yang mengkaitkan antara terjadinya gangguan pola haid yang berupa perdarahan uterus tak teratur dengan kegemukan akseptor DMPA melalui mekanisme kompensasi kadar estradiol darah oleh jaringan lemak.

### **Hipotesis mayor**

Ada hubungan antara kegemukan akseptor kontrasepsi DMPA pertama kali dengan kadar dan fluktuasi estradiol darah selama 3 bulan pertama serta dengan resiko terjadinya perdarahan uterus tak teratur akibat DMPA.

### **Hipotesis minor**

1. Kadar estradiol selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali lebih rendah pada akseptor kurus dibanding yang gemuk.
2. Kadar estradiol selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali lebih fluktuatif pada akseptor kurus dibanding yang gemuk.
3. Kadar estradiol selama 3 bulan setelah penyuntikan DMPA pertama kali lebih fluktuatif pada akseptor yang mengalami perdarahan uterus tak teratur.
4. Ada pengaruh kegemukan akseptor DMPA terhadap terjadinya perdarahan uterus tak teratur akibat pemakaian DMPA.

## BAB 4

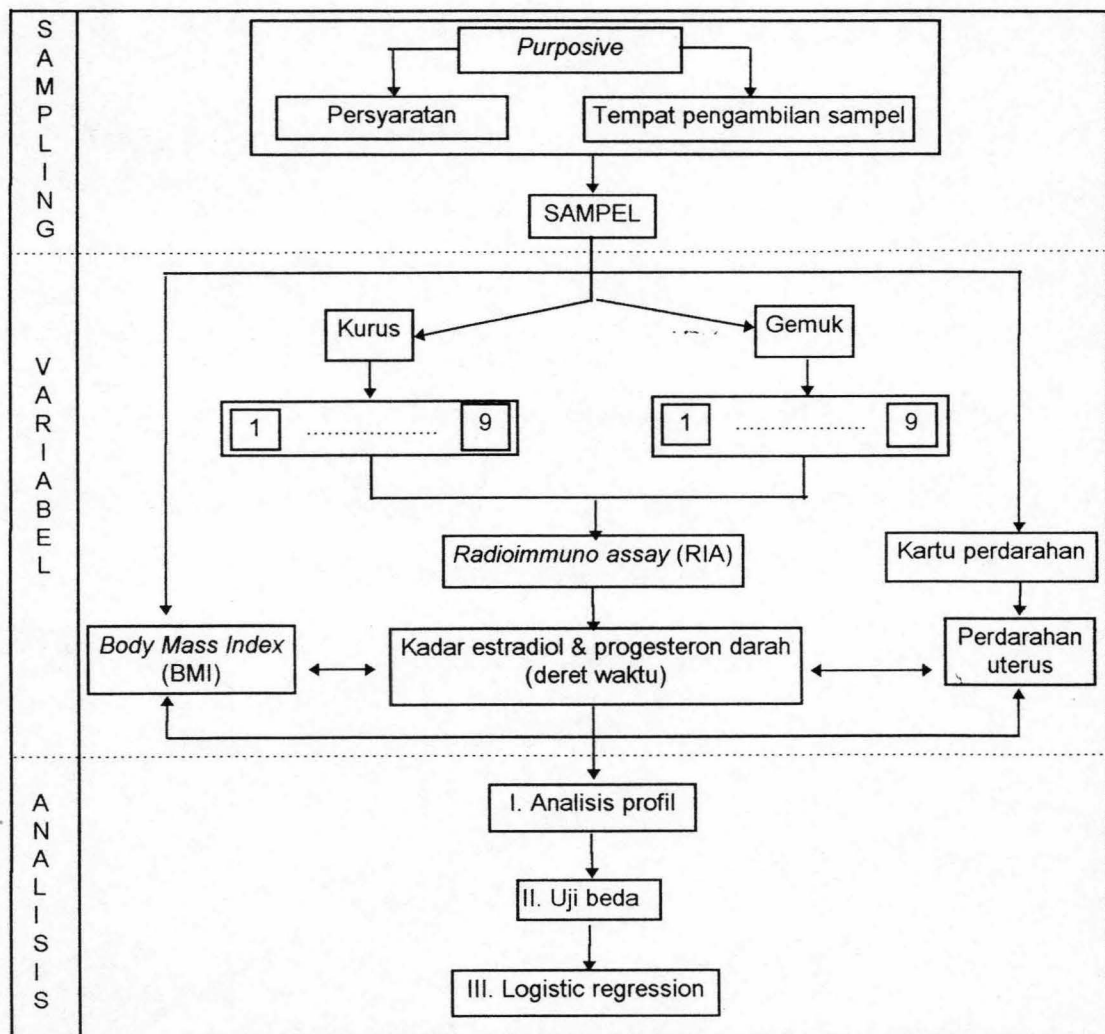
### MATERI DAN METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat analitik observasional melalui pendekatan prospektif.

Kerangka operasional pelaksanaan penelitian dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Pengambilan data dilaksanakan selama satu tahun.



Gambar 4.1 Kerangka operasional penelitian



#### 4.2 Populasi dan sampel penelitian

Populasi penelitian ini adalah penduduk Kodya dan Kabupaten Malang peserta KB suntik DMPA.

Unit sampel (*sampling unit*) penelitian adalah akseptor KB suntik DMPA pertama kali yang memenuhi persyaratan sebagai berikut :

1. Umur antara 18 - 40 tahun
2. Siklus haid sebelum pemakaian DMPA teratur dan minimal sudah pernah melahirkan satu kali sebagai indikator kenormalan fungsi reproduksi peserta penelitian.
3. Tidak pernah memakai kontrasepsi DMPA atau kontrasepsi hormonal lain dan tidak memakai obat-obat steroid 3 bulan sebelum dan selama dilakukan penelitian. Hal ini dimaksud untuk menghindari kemungkinan adanya pengaruh hormon steroid lain.
4. Tidak mengalami infeksi dasar panggul selama penelitian dilakukan. Persyaratan ini dilakukan untuk menghindari kemungkinan gangguan pola haid karena proses infeksi,
5. Tidak menderita penyakit diabetes mellitus, hiperprolaktinemia, anemia maupun gangguan fungsi liver.
6. Bersedia menjadi peserta penelitian dengan menandatangani lembar

persetujuan (Lampiran 11)

#### **4.2.1 Pengisian lembar kuisisioner**

Data - data mengenai karakteristik peserta penelitian yang terdiri dari biodata, status ginekologis dan obstetrik dilakukan dengan pengisian lembar kuisisioner (Lampiran 1). Pengisian lembar kuisisioner oleh peserta penelitian dibimbing oleh PLKB yang telah mendapat penjelasan cara pengisiannya oleh peneliti.

#### **4.3 Teknik pengambilan sampel**

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah pengambilan sampel dengan sengaja (*purposive sampling*). Sampel diambil dari calon akseptor KB suntik DMPA yang datang ke rumah sakit dr. Syaiful Anwar Malang, rumah sakit Panti Nirmala Malang, BKIA Aisyah Malang, Puskesmas Dau dan Puskesmas Klojen Malang. Pemilihan tempat - tempat tersebut didasarkan pada pertimbangan : (a) untuk memudahkan koordinasi pelaksanaan penelitian, (b) tersedia Petugas Lapangan Keluarga Berencana (PLKB) yang dapat membantu pelaksanaan penelitian, dan (c) dapat mewakili populasi.

#### **4.3.1 Sampel Penelitian**

##### **Peserta penelitian**

Peserta penelitian ditentukan sebesar 30 orang setiap sub kelompok. Penentuan besar sampel tersebut didasarkan pada pertimbangan bahwa analisis

statistik yang digunakan mempunyai asumsi sebaran datanya normal. Hal ini disesuaikan dengan dalil limit pusat (*central limit theorem*) yang menyatakan bahwa data dari sampel sebesar 30 sudah dapat mendekati sebaran normal.

Peserta penelitian dibedakan menjadi dua kelompok (k), yaitu kelompok kurus ( $BMI < 20,16$ ) dan kelompok gemuk ( $BMI \geq 20,16$ ). Masing-masing kelompok dibagi menjadi sembilan sub kelompok (sk) secara acak, dimana setiap sub kelompok terdiri dari 30 orang. Dengan demikian subyek penelitian yang diperoleh adalah sebesar  $n_s = k \times sk \times n_{ij}$ .

Dalam hal ini :

k = Kelompok

sk = Subkelompok

$n_{ij}$  = Jumlah sampel pada kelompok ke I dan subkelompok ke j

Sehingga diperoleh subyek penelitian sebanyak :

$$n_s = 2 \times 9 \times 30 \text{ orang}$$

$$= 540 \text{ orang}$$

### **Materi Penelitian**

Sebelum dilakukan penyuntikan DMPA, setiap peserta penelitian yang telah menanda tangani lembar persetujuan diambil darahnya untuk pemeriksaan kadar estradiol dan progesteron awal.

Setelah penyuntikan DMPA, pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar estradiol dan progesteron darah dilakukan tiga kali pada masing-masing sub

kelompok dalam kurun waktu tiga bulan, dengan penjadwalan sedemikian rupa sehingga dihasilkan data tiga harian. Berdasarkan rata-rata panjang siklus haid 28 hari, maka data dalam kurun waktu tiga bulan tersebut dapat disusun menjadi data harian untuk kurun waktu satu siklus haid.

Jadwal pengambilan darah untuk sub kelompok satu dilakukan pada hari ke 3, ke 30 dan ke 57. Untuk sub kelompok dua pada hari ke 6, ke 33 dan ke 60. Pada sub kelompok tiga dilakukan hari ke 9, ke 36 dan ke 63. Sub kelompok empat dan seterusnya dilakukan sesuai dengan sistematika tersebut di atas, dan secara lengkap dapat dilihat pada Lampiran 3.

Dengan demikian diperoleh spesimen darah sebanyak :

$$\begin{aligned}n_m &= 4 \times n_s \\ &= 4 \times 540 \\ &= 2.160 \text{ buah.}\end{aligned}$$

#### **4.3.2 Pengambilan spesimen**

Spesimen darah didapat dari darah vena cubiti peserta penelitian dengan menggunakan spuit sebanyak 5 ml. Pengambilan darah dilakukan antara pukul 09.00 - 12.00. Setelah dibiarkan selama 2 - 3 menit, darah kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit sehingga serum terpisah dari sel darah. Serum ditampung dalam 3 tabung pemeriksaan. Setiap tabung pemeriksaan diisi 100  $\mu$ L serum.

### 4.3.3 Pengukuran Kadar Estradiol dan Progesteron

Pengukuran kadar estradiol dan progesteron darah dilakukan dengan teknik radioimmunoassay (RIA) yaitu dengan kit *Coat-A-Count procedure* (TKE25 untuk estradiol dan TKPG5 untuk progesteron). Radioimmunoassay dilakukan di Makmal Endokrin Laboratorium Patologi Klinik F.K. UNAIR / R.S. dr. Sutomo Surabaya. Pemantapan Kualitas Laboratorium secara rutin dilakukan oleh WHO.

#### 4.3.3.1 Prosedur pemeriksaan RIA

Cara pemeriksaan menggunakan tabung polipropilen khusus yang dilapisi antibodi (TE21 untuk estradiol dan TPG1 untuk progesteron). Prinsipnya ialah kompetisi antara estradiol / progesteron berlabel  $I^{125}$  (TE22 untuk estradiol dan TPG2 untuk progesteron) dengan estradiol / progesteron darah sampel dalam berikatan dengan antibodi yang telah dilapiskan pada dinding tabung.

Setelah diinkubasi selama 3 jam, campuran estradiol / progesteron sampel dan estradiol / progesteron berlabel bebas dipisahkan dari yang terikat antibodi dengan menuangkan isi tabung (*decanting*). Tabung yang telah dikosongkan kemudian diukur radiasinya dengan *gamma counter*. Semakin tinggi angka yang ditunjukkan oleh gamma counter berarti semakin rendah kadar estradiol / progesteron darah, dan sebaliknya. Kadar estradiol / progesteron sampel ditetapkan dengan cara membandingkan hasil pengukuran gamma counter

dengan kurva standard.

#### **4.3.3.2 Presisi pemeriksaan**

Pemeriksaan RIA dengan metoda Count - A Count ini memiliki presisi yang tinggi dimana koefisien variasi Intraassay untuk estradiol sebesar 4,0 - 7,0 % dan untuk progesteron sebesar 5,8 - 8,4 %. Koefisien interassay untuk estradiol sebesar 4,2 - 8,1 % dan untuk progesteron sebesar 7,2 - 10 %.

#### **4.3.3.3 Sensitifitas pemeriksaan**

Kadar estradiol terendah yang dapat diukur dengan metoda ini adalah 8 pg/ml, sedangkan kadar progesteron terendah 0,05 ng/ml.

#### **4.3.3.4 Spesifisitas pemeriksaan**

Antibodi yang digunakan untuk metoda pemeriksaan ini sangat spesifik baik untuk estradiol maupun progesteron. Reaksi silang (*cross-reactivity*) dengan steroid endogen lain maupun obat-obat yang mengandung steroid sangat rendah sehingga dapat diabaikan.

#### **4.4 Prosedur Penyuntikan DMPA**

Penyuntikan DMPA dilakukan pada hari ke 3 sampai ke 5 setelah awal perdarahan haid antara pukul 09.00 sampai 12.00 dengan dosis 150 mg intramuskuler pada daerah gluteus.

#### **4.5 Pengukuran Berat dan Tinggi Badan**

##### **Alat pengukur berat dan tinggi badan**

Pengukuran berat dan tinggi badan dilakukan dengan menggunakan *International Health Scale* dalam kilogram (kg) untuk berat badan dan dalam centimeter (cm) untuk tinggi badan.

##### **Cara pengukuran berat dan tinggi badan**

Pengukuran berat dan tinggi badan dilakukan pada saat peserta penelitian akan disuntik DMPA. Pengukuran dilakukan oleh PLKB. Pada saat dilakukan pengukuran berat dan tinggi badan, peserta penelitian diminta untuk menanggalkan alas kaki (sandal atau sepatu) dan pakaiannya kecuali pakaian dalam.

#### **4.6 Pengambilan data perdarahan uterus**

Untuk mendata perdarahan uterus yang mungkin terjadi selama penelitian dilakukan, peserta penelitian diminta mengisi lembar perdarahan uterus (Lampiran 2). Lembar perdarahan uterus ini berupa kartu yang berisi kolom tanggal sebanyak 90 kolom dan keterangan cara mengisi bila terjadi perdarahan uterus selama penelitian dilakukan.

Agar diperoleh data perdarahan uterus yang teliti (valid), maka dilakukan :

(a) penjelasan teknis kepada PLKB, (b) penjelasan kepada calon peserta penelitian, dan (c) supervisi pelaksanaan pengisian lembar perdarahan.

Penjelasan teknis kepada PLKB dilakukan oleh peneliti sebelum penelitian dilaksanakan. Hal - hal yang dijelaskan meliputi : (a) pengertian tentang perdarahan uterus sesuai dengan definisi variabel, (b) Cara pengisian lembar perdarahan, dan (c) cara mengontrol kebenaran pengisian lembar perdarahan.

Sebelum menjadi peserta penelitian, setiap calon peserta penelitian diberi penjelasan oleh peneliti dan atau PLKB perihal : (a) pengertian dan pemahaman tentang perdarahan, (b) cara mengisi lembar perdarahan, dan (c) waktu penyerahan lembar perdarahan kepada peneliti dan atau PLKB.

Selama pelaksanaan penelitian, supervisi mengenai ketepatan pengisian lembar perdarahan dilakukan sebanyak tiga kali, yaitu bersamaan dengan pengambilan darah untuk pemeriksaan estradiol dan progesteron. Supervisi dilakukan oleh peneliti dan atau PLKB mengenai perdarahan uterus dan saat terjadinya.

#### **4.7 Variabel penelitian**

Variabel penelitian terdiri atas variabel bebas dan variabel tergantung.

##### **4.7.1 Variabel bebas**

1. Kadar Estradiol ( $E_2$ ) dan Progesteron (P)
2. Kegemukan (BMI).

##### **4.7.2 Variabel tergantung**

Kejadian perdarahan uterus selama 3 bulan.



#### 4.7.3 Definisi operasional variabel penelitian

1. Perdarahan uterus pada penelitian ini dikategorikan menjadi dua, yaitu terjadi perdarahan dan tidak terjadi perdarahan.
  - (a) Perdarahan uterus (PU), yaitu perdarahan uterus yang dapat berupa spotting atau metroragia.
  - (b) Tidak terjadi perdarahan uterus atau Amenorea (A).
2. Kegemukan ditentukan secara kuantitatif dengan Body Mass Indeks (BMI) dan secara kualitatif menjadi dua kategori, yaitu kurus dan gemuk.
  - (a) Kurus (K) adalah kondisi fisik dimana *Body Mass Index (BMI)* < 20,16\*).
  - (b) Gemuk (G) adalah kondisi fisik dimana *Body Mass Index (BMI)* >= 20,16\*).
3. Kadar Estradiol (E<sub>2</sub>) darah ialah kadar E<sub>2</sub> serum selama 3 bulan yang diukur dengan teknik radioimmunoassay.
4. Kadar Progesteron (P) darah ialah kadar P serum selama 3 bulan yang diukur dengan teknik radioimmunoassay.

Catatan : \*) Penentuan gemuk dan kurus berdasarkan hasil penelitian pendahuluan

#### 4.8 Analisis data

- a. Perbedaan fluktuasi kadar estradiol dan progesteron diuji dengan analisis profil (Johnson and Wichern, 1982).
- b. Perbedaan kadar estradiol dan progesteron diuji dengan uji t.
- c. Pengaruh BMI terhadap terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA diuji dengan menggunakan analisis regresi logistik.

Derajat kemaknaan ( $\alpha$ ) yang digunakan sebesar 5 %. Hasil analisis dikatakan bermakna bila memiliki  $p < \alpha$ .

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Karakteristik Peserta Penelitian

Hasil analisis status ginekologik berupa umur, umur menarse, panjang siklus haid dan lama perdarahan haid untuk kelompok gemuk dan kurus disajikan dalam Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Nilai rerata beberapa variabel status ginekologis menurut kegemukan dan nilai p dengan Student t test

Variabel	Gemuk		Kurus		p *)
	n = 270		n = 270		
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	
Umur	26,09	4,76	25,77	4,51	0,420
Umur menarse	13,41	1,38	13,58	1,13	0,126
Siklus haid	29,85	2,46	30,15	2,50	0,162
Lama haid	6,28	1,09	6,34	0,89	0,517

Keterangan : p<sup>)</sup> = Nilai peluang dari Student t test.

Hasil analisis status obstetrik peserta penelitian berupa jumlah kehamilan (hamil), kelahiran aterm (aterm) dan kelahiran prematur atau abortus (prematur) untuk kelompok gemuk dan kurus disajikan dalam Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Nilai modus beberapa variabel status obstetrik dan nilai p dengan *Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test*

Variabel	Gemuk n = 270	Kurus n = 270	p <sup>*)</sup>
	Modus	Modus	
Hamil	1	1	0,886
Aterm	1	1	0,868
Prematur	0	0	0,367

Keterangan : p<sup>\*)</sup> = nilai peluang pada *Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Test*.

Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa status ginekologik dan obstetrik peserta penelitian adalah normal. Perbedaan status ginekologik dan obstetrik antara kelompok gemuk dan kurus ternyata tidak bermakna.

Perdarahan uterus yang terjadi pada akseptor DMPA disebabkan oleh mekanisme sela estrogen (PSE). Oleh karena itu kadar estradiol peserta penelitian sebelum penyuntikan DMPA harus dalam keadaan homogen. Hasil pemeriksaan kadar estradiol dan progesteron darah sebelum penyuntikan DMPA (hari ke 0) disajikan pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Kadar estradiol dan progesteron sebelum penyuntikan DMPA menurut kegemukan dan nilai p dengan *Student t test*.

Variabel	Gemuk		Kurus		p <sup>*)</sup>
	n = 270		n = 270		
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	
Estradiol	119,810	39,20	118,130	40,80	0,626
Progesteron	0,383	0,26	0,390	0,26	0,759

Keterangan : p<sup>\*)</sup> = Nilai peluang dari *Student t test*.

Perbedaan kadar estradiol dan progesteron hari ke 0 antara kelompok gemuk dan kurus ternyata tidak bermakna.

## **5.2 Kadar estradiol dan progesteron menurut kegemukan**

### **Estradiol**

Nilai rerata kadar estradiol darah harian untuk kelompok gemuk dan kurus disajikan pada Tabel 5.4. Didapatkan perbedaan kadar estradiol darah yang bermakna antara akseptor gemuk dengan yang kurus ( $p = 0,028$ ). Tetapi perbedaan tersebut tidak seluruhnya konsisten antara kadar harian dengan totalnya. Dari 27 hari pengamatan, perbedaan kadar yang bermakna didapatkan pada 19 pengamatan, dengan rincian : rerata kadar estradiol kelompok kurus lebih besar dibanding kelompok gemuk didapatkan pada 9 pengamatan.

Tabel 5.4 Nilai rerata kadar estradiol serum harian (pg / ml) menurut kegemukan dan nilai p dengan Student t test.

Hari	Gemuk			Kurus			p <sup>1)</sup>
	n	Rerata	S.D	n	Rerata	S.D	
1	30	98.10	34.90	30	131.58	69.51	0.022 s
2	30	127.79	48.70	30	105.69	35.45	0.049 s
3	30	143.58	51.75	30	108.70	59.45	0.018 s
4	30	125.43	28.64	30	132.81	39.07	0.407 ns
5	30	177.58	81.35	30	90.53	15.54	0.0001 s
6	30	164.83	105.18	30	51.89	21.66	0.0001 s
7	30	140.05	6.76	30	132.79	15.59	0.023 s
8	30	118.24	32.65	30	63.77	51.77	0.0001 s
9	30	134.33	45.97	30	159.70	87.57	0.165 ns
10	30	78.94	23.28	30	139.47	40.63	0.0001 s
11	30	104.88	39.93	30	102.52	42.28	0.825 ns
12	30	83.66	52.06	30	129.20	49.19	0.001 s
13	30	89.09	21.86	30	174.27	23.49	0.0001 s
14	30	97.89	23.62	30	154.80	92.27	0.002 s
15	30	102.84	24.06	30	98.94	33.44	0.607 ns
16	30	47.54	20.48	30	147.69	18.81	0.0001 s
17	30	56.68	37.58	30	159.69	41.17	0.0001 s
18	30	24.95	6.73	30	29.43	10.83	0.059 ns
19	30	45.34	25.58	30	139.76	80.19	0.0001 s
20	30	54.77	6.99	30	77.85	64.26	0.055 ns
21	30	73.70	37.06	30	34.42	27.90	0.0001 s
22	30	113.80	44.49	30	133.74	41.59	0.078 ns
23	30	105.40	35.31	30	77.04	4.25	0.0001 s
24	30	98.79	54.79	30	74.61	28.79	0.037 s
25	30	159.24	151.65	30	85.98	23.13	0.011 s
26	30	78.21	63.32	30	65.34	16.22	0.285 ns
27	30	79.30	58.50	30	105.72	38.97	0.044 s
Total	810	100.92	64.08	810	107.70	59.60	0.028 s

Keterangan : p<sup>1)</sup> = nilai peluang dari Student t test

s = bermakna

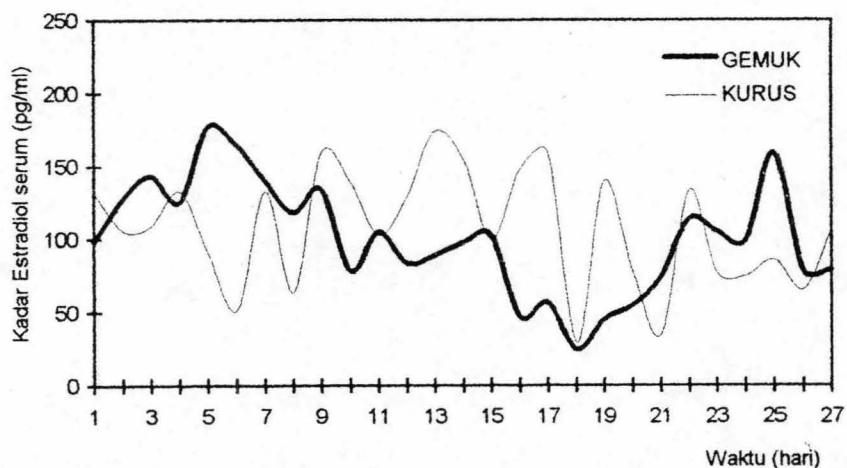
ns = tidak bermakna

Perdarahan sela estrogen (PSE) merupakan perdarahan uterus yang disebabkan penurunan kadar estradiol darah. Penurunan kadar dapat terjadi bila ada fluktuasi kadar estradiol darah. Perbedaan pola fluktuasi estradiol antara kelompok gemuk dan kurus hasil analisis profil disajikan pada Tabel 5.5.

Tabel 5.5 Analisis profil kadar estradiol harian menurut kegemukan

Test Name	Value	Approx F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	.97726	54.53732	26.00	33.00	.0001
Hotellings	42.96880	54.53732	26.00	33.00	.0001
Wilks	.02274	54.53732	26.00	33.00	.0001
Roys	.97726				

Berdasarkan hasil analisis profil didapatkan bahwa perbedaan pola fluktuasi kadar estradiol darah harian antara kelompok gemuk dan kurus adalah bermakna. Pertelaan secara grafis pola fluktuasi kadar estradiol darah antara kelompok gemuk dan kurus tersebut disajikan pada gambar 5.1



Gambar 5.1 Kurva kadar estradiol darah harian setelah penyuntikan DMPA menurut kegemukan akseptor.

Ternyata perbedaan fluktuasi tersebut juga tampak pada pertelaan grafis, dimana kadar estradiol kelompok kurus lebih sering mengalami fluktuasi yang

terjal. Sedangkan perbedaan kadar antara kelompok gemuk dan kurus tidak menunjukkan konsistensi antara kadar harian dan totalnya.

### **Progesteron**

Nilai rerata kadar progesteron darah harian antara kelompok gemuk dan kurus disajikan pada Tabel 5.6. Secara keseluruhan, tidak didapatkan beda kadar progesteron darah bermakna antara kelompok gemuk dan kurus ( $p = 0,610$ ). Tidak adanya beda kadar tersebut juga didukung oleh hasil pengamatan kadar harian yang tidak konsisten. Perbedaan kadar yang bermakna terjadi pada 17 hari pengamatan, tetapi 7 hari pengamatan menunjukkan kelompok gemuk lebih besar dan 10 hari pengamatan kelompok kurus lebih besar.



Tabel 5.6 Nilai rerata kadar Progesteron serum harian (ng/ml) menurut kegemukan dan nilai p dengan Student t test.

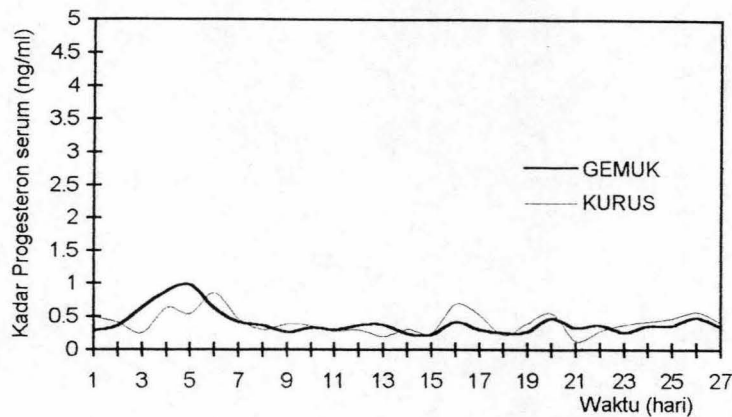
Hari	Gemuk (n = 270)			Kurus (n= 270)			p <sup>1)</sup>
	n	Rerata	S.D	n	Rerata	S.D	
1	30	.285	.25	30	.500	.18	0.001 s
2	30	.366	.26	30	.410	.26	0.514 ns
3	30	.638	.51	30	.251	.07	0.001 s
4	30	.888	.59	30	.637	.04	0.024 s
5	30	.979	.59	30	.541	.17	0.001 s
6	30	.638	.47	30	.868	.12	0.012 s
7	30	.420	.05	30	.468	.02	0.001 s
8	30	.373	.07	30	.300	.13	0.010 s
9	30	.270	.09	30	.396	.13	0.001 s
10	30	.338	.13	30	.364	.07	0.336 ns
11	30	.302	.10	30	.276	.10	0.318 ns
12	30	.378	.21	30	.309	.15	0.142 ns
13	30	.385	.27	30	.206	.11	0.001 s
14	30	.249	.14	30	.310	.23	0.221 ns
15	30	.227	.18	30	.252	.07	0.475 ns
16	30	.425	.12	30	.700	.15	0.001 s
17	30	.301	.10	30	.531	.16	0.001 s
18	30	.258	.20	30	.227	.08	0.428 ns
19	30	.279	.10	30	.399	.23	0.010 s
20	30	.485	.10	30	.563	.14	0.017 s
21	30	.335	.18	30	.137	.08	0.001 s
22	30	.375	.13	30	.287	.11	0.006 s
23	30	.269	.14	30	.386	.10	0.001 s
24	30	.364	.13	30	.431	.16	0.085 ns
25	30	.376	.24	30	.477	.13	0.048 s
26	30	.490	.29	30	.583	.13	0.115 ns
27	30	.355	.33	30	.424	.13	0.294 ns
Total	810	0.409	0.32	810	0.416	0.21	0.610 ns

Keterangan : p<sup>1)</sup> = nilai peluang dari Student t test

s = bermakna

ns = tidak bermakna

.Pertelaan secara grafis pola fluktuasi kadar progesteron darah antara kelompok gemuk dan kurus disajikan pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2 Kurva kadar progesteron darah harian setelah penyuntikan DMPA menurut kegemukan akseptor

Kadar progesteron darah harian baik pada kelompok gemuk maupun kurus ternyata sangat rendah dibanding wanita usia subur normal. Kondisi progesteron yang mirip dengan awal fase folikel ini berpeluang kecil sebagai penyebab terjadinya perdarahan uterus, baik perdarahan sela maupun lucut progesteron.

### 5.3 Kadar estradiol menurut terjadinya perdarahan uterus

Nilai rerata kadar estradiol darah harian antara akseptor DMPA yang mengalami amenore dan perdarahan uterus disajikan pada Tabel 5.7.

Tabel 5.7 Nilai kadar estradiol serum harian (pg / ml) menurut terjadinya perdarahan uterus dan nilai p dengan Student t test.

Hari	Amenore			Perdaraha uterus			p <sup>*)</sup>
	n	Rerata	S.D	n	Rerata	S.D	
1	24	111.01	25.82	36	117.40	70.98	0,6000 ns
2	24	140.71	46.03	36	100.76	34.15	0,0008 s
3	24	163.82	35.04	36	101.03	56.92	0,0000 s
4	21	129.02	22.74	39	129.18	39.24	0,9800 ns
5	21	201.55	80.81	39	97.71	30.26	0,0000 s
6	21	183.39	104.91	39	67.96	57.07	0,0001 s
7	27	141.24	10.79	33	132.48	12.50	0,0051 s
8	27	120.04	35.74	33	67.25	49.55	0,0000 s
9	27	159.04	51.92	33	137.18	82.19	0,2200 ns
10	21	85.61	14.61	39	121.91	50.34	0,0001 s
11	21	103.71	33.80	39	103.69	44.52	1,0000 ns
12	21	79.78	49.84	39	120.78	53.12	0,0050 s
13	15	79.14	11.13	45	149.19	43.11	0,0000 s
14	15	92.37	11.43	45	137.67	80.73	0,0006 s
15	15	103.60	22.27	45	99.99	31.03	0,6300 ns
16	12	63.75	18.47	48	106.08	56.85	0,0001 s
17	12	73.00	19.98	48	116.98	69.40	0,0004 s
18	12	24.24	6.88	48	27.92	9.64	0,1400 ns
19	24	41.98	17.69	36	126.27	81.01	0,0000 s
20	24	55.46	7.30	36	73.54	59.33	0,0700 ns
21	24	85.33	32.02	36	33.22	25.56	0,0000 s
22	21	119.51	41.21	39	126.07	45.59	0,5700 ns
23	21	105.67	35.42	39	83.44	21.72	0,0140 s
24	21	113.39	43.41	39	72.34	39.46	0,0009 s
25	12	111.32	132.62	48	125.43	109.89	0,7400 ns
26	12	80.17	67.82	48	69.68	39.88	0,6000 ns
27	12	62.89	13.06	48	99.91	54.32	0,0001 s
Total	531	109.93	60.38	1089	101.57	62.55	0.0110 s

Keterangan : p\*) = nilai peluang dari Student t test.

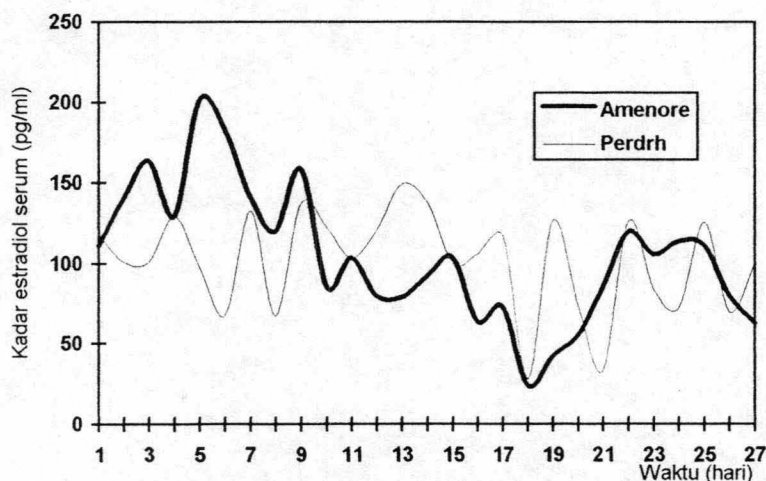
s = bermakna

ns = tidak bermakna

Mengacu pada Tabel 5.7, secara keseluruhan terdapat perbedaan bermakna kadar estradiol darah antara akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus dan amenore ( $p = 0,011$ ). Tetapi perbedaan tersebut tidak

konsisten dengan pengamatan harian. Dari 17 kadar harian yang berbeda, didapatkan 9 pengamatan yang menunjukkan bahwa kadar estradiol akseptor yang mengalami perdarahan uterus lebih kecil dibandingkan dengan yang amenore. Berdasarkan hal tersebut dapat dikatakan bahwa kadar estradiol akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus berbeda dengan yang amenore.

Untuk mengetahui pola fluktuasi dan perbedaannya, secara grafis disajikan pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3 Kurva kadar estradiol darah harian setelah penyuntikan DMPA menurut terjadinya perdarahan uterus

Berdasarkan pertelaan visual (Gambar 5.3) didapatkan bahwa akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus lebih sering mengalami fluktuasi kadar estradiol yang terjal dibanding yang amenore.

#### 5.4 Hubungan antara kegemukan dengan terjadinya perdarahan uterus

Nilai rerata BMI antara akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus dan amenore uterus disajikan pada Tabel 5.8.

Tabel 5.8 Nilai Rerata *Body Mass Index* menurut terjadinya perdarahan uterus dan nilai p dengan Student t test.

	Rerata	SD.	n	p*)
Perdarahan uterus	19,90	2,19	363	0,000
Amenore	23,37	2,51	177	
Total	21.04	2.81	540	

Keterangan : p\*) = nilai peluang dari Student t test.

Mengacu pada Tabel 5.8, didapatkan perbedaan BMI yang bermakna antara akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus dan amenore. Perbedaan tersebut ternyata juga diikuti oleh hasil uji regresi logistik yang sangat bermakna ( $p = 0,000$ ) seperti yang disajikan pada Tabel 5.9.

Tabel 5.9 Analisis regresi logistik antara kejadian perdarahan uterus dengan BMI

Variabel	B	S.E.	Wald	db	p	R	Exp(B)
BMI	- 0,6314	0,0562	26,397	1	0,000	- 0,426	0,5318
Konstan	14,2803	1,2267	135,514	1	0,000		

BMI (*Body Mass Index*) diukur sebelum penyuntikan DMPA

Hasil uji t yang bermakna antara akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus dengan yang amenore dan uji Regresi Logistik antara BMI dengan terjadinya perdarahan uterus dapat digunakan sebagai dasar kelayakan melakukan analisis diskriminan. Analisis diskriminan (metode Fisher) antara BMI

dan terjadinya perdarahan uterus (PU) menghasilkan model (fungsi) diskriminan sebagai berikut :

$$PU = 1,51145 \text{ BMI}$$

dengan titik pembeda (*cut point*):

$$m = 32,6954.$$

Transformasi titik pembeda ke peubah asal menghasilkan nilai pembatas :

$$\text{BMI} = 21,63$$

Fungsi diskriminan tersebut layak digunakan sebagai fungsi pembeda atau untuk tujuan prediksi dengan tingkat kesalahan sebesar 21,11 %. Tingkat kesalahan tersebut terdiri dari salah pengelompokan ke perdarahan sebesar 7,22 % dan salah pengelompokan ke amenore sebesar 13,89 % (Tabel 5.10).

Tabel 5.10 Uji Validitas Model (Fungsi) Diskriminan

Kenyataan	Dugaan		Total
	Amenore	Perdarahan	
Amenore	138 (25.56)	39 (7.22)	177 (32.78)
Perdarahan	75 (13.89)	288 (53.33)	363 (67.22)
Total	213 (39.44)	327 (60.56)	540 (100.00)

Keterangan : Angka dalam kurung menunjukkan persentase

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Peserta Penelitian

Peserta penelitian adalah penduduk Kotamadya dan Kabupaten Malang akseptor Keluarga Berencana (KB) suntik DMPA pertamakali yang datang ke Klinik KB Rumah Sakit dr Syaiful Anwar, Panti Nirmala, Aisyiah dan Puskesmas - puskesmas di Kodya Malang yang melayani kontrasepsi suntik DMPA.

Perdarahan uterus merupakan gangguan pola haid yang dapat terjadi akibat pemakaian DMPA (Fraser dan Weisberg, 1981). Perdarahan uterus yang terjadi setelah penyuntikan DMPA tidak hanya disebabkan oleh DMPA, tetapi dapat disebabkan oleh ketidak normalan fungsi reproduksi dari sebab-sebab lain (Agus Abadi *et al.*, 1994, Speroff *et al.*, 1994). Oleh karena itu peserta penelitian harus memenuhi persyaratan, yaitu fungsi reproduksinya normal. Secara klinis kenormalan fungsi reproduksi dapat diketahui dari status ginekologik dan obstetrik (Sperrof *et al.*, 1994). Status ginekologik terdiri dari umur, umur menarse, panjang siklus haid dan lama perdarahan haid. Status obstetrik terdiri dari jumlah kehamilan, kelahiran aterm dan kelahiran prematur atau abortus.

Umur peserta penelitian dibatasi antara 18 - 40 tahun. Rentang umur tersebut merupakan masa produktif wanita, karena berada diantara rerata umur menarse dan menopause. Umur menarse wanita normal berkisar antara 12 - 18 tahun, sedangkan umur menopause wanita normal adalah 42 - 51 tahun (WHO, 1995).

Hasil analisis penelitian pada Tabel 5.1 menunjukkan bahwa umur menarse peserta penelitian dalam batas normal. Dari rentang umur dan umur menarse ternyata tidak didapatkan beda umur ( $p = 0,420$ ) dan umur menarse ( $p = 0,126$ ) yang bermakna antara kelompok gemuk dan kurus.

Tidak adanya beda umur yang bermakna antara kedua kelompok tersebut sangat mendukung hasil penelitian, karena dengan bertambahnya umur wanita akan diikuti oleh penurunan fungsi reproduksinya. Penurunan ini berkaitan dengan berkurangnya jumlah Germ cell sebagai calon folikel ovarium akibat proses degenerasi. Degenerasi Germ Cell dimulai sejak janin berumur 5 bulan. Sampai dengan saat kelahiran laju degenerasi berjalan sangat cepat dan setelah kelahiran proses berjalan terus sampai menopause dengan kecepatan lebih rendah (Baker, 1963).

Panjang siklus haid dan lama perdarahan haid peserta penelitian masih dalam batas normal (Tabel 5.1), tetapi masih didapatkan variasi pada kelompok gemuk maupun kurus. Variasi tersebut ternyata juga tidak menghasilkan beda yang bermakna antara kedua kelompok, baik siklus haid ( $p = 0,162$ ) maupun lama perdarahan haid ( $p = 0,517$ ). Analisis variabel siklus haid dan lama haid sebelum menjadi akseptor DMPA dibutuhkan karena hipotesis yang akan diuji berkaitan dengan gangguan pola haid akibat pemakaian DMPA.

Peserta penelitian disyaratkan mempunyai anak minimal 1 orang dan dari hasil pengambilan sampel baik kelompok gemuk maupun kurus sudah memenuhi



persyaratan tersebut. Hasil analisis status obstetri menunjukkan bahwa seluruh peserta penelitian sudah pernah melahirkan. Pada umumnya peserta penelitian pernah hamil dan melahirkan aterm serta tidak ada beda jumlah kehamilan ( $p = 0,886$ ) dan kelahiran aterm ( $p = 0,868$ ) yang bermakna antara kelompok gemuk maupun kurus. Disamping itu sebagian besar peserta penelitian tidak pernah mengalami kelahiran prematur maupun abortus, dan beda antara kedua kelompok juga tidak bermakna ( $p = 0,367$ ). Persyaratan tersebut dimaksudkan untuk lebih memperkuat kenormalan fungsi reproduksi peserta penelitian disamping umur menarse dan siklus haidnya.

Penyuntikan DMPA yang dilakukan pada awal siklus haid yaitu hari ke 3 sampai ke 5 sesudah hari pertama keluarnya darah haid memberikan keseragaman titik awal penelitian. Pada permulaan siklus haid kadar estradiol dan progesteron darah berada pada awal fase folikel (Speroff *et al.*, 1994). Paparan hasil analisis kadar estradiol dan progesteron sebelum penyuntikan DMPA pada Tabel 5.3 (hari ke 0) menunjukkan bahwa tidak didapatkan beda kadar estradiol ( $p = 0,626$ ) dan progesteron ( $p = 0,759$ ) yang bermakna antara kelompok gemuk dan kurus. Homogenitas status hormonal kedua kelompok diperlukan berkaitan dengan adanya hubungan antara perubahan kadar estradiol atau progesteron dengan kegemukan dan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA.

Kenormalan fungsi reproduksi ditunjukkan oleh status ginekologik dan status obstetrik peserta penelitian. Berkaitan dengan variabel - variabel yang diamati, maka kenormalan fungsi reproduksi tersebut dapat mengeliminasi bias hasil penelitian. Tidak didapatkannya perbedaan status ginekologik, obstetrik dan hormonal yang bermakna antara kelompok gemuk dan kurus diharapkan sangat mendukung keabsahan hasil analisis penelitian.

## **6.2 Hubungan Kegemukan, Kadar Estradiol Darah dan Terjadinya Perdarahan Uterus**

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan BMI (*Body Mass Index*) yang bermakna antara akseptor DMPA yang mengalami perdarahan uterus dan yang amenore (Tabel 5.8). Hal ini diperkuat oleh adanya hubungan yang bermakna antara BMI dengan terjadinya perdarahan uterus pada analisis regresi logistik (Tabel 5.9). Hubungan tersebut menunjukkan bahwa semakin besar BMI calon akseptor DMPA semakin kecil peluang untuk mengalami perdarahan uterus. Pernyataan tersebut dapat dilihat dari besarnya koefisien model regresi logistik ( $b = -0,63$ ). Koefisien tersebut menggambarkan besarnya pengaruh BMI terhadap terjadinya perdarahan uterus melalui penghitungan *Odd ratio* :  $e^{-0,631} = 0,532 = 0,5$ . Besaran ini menunjukkan bahwa pertambahan BMI sebesar 1 menyebabkan resiko terjadinya perdarahan uterus menjadi setengah kali lipat

Penelitian - penelitian untuk mengungkap mekanisme terjadinya perdarahan uterus akibat kontrasepsi hormonal telah dilakukan, tetapi belum menghasilkan

gambaran patogenesis yang menyeluruh. Odland dan Fraser (1990) melakukan tinjauan terhadap hal tersebut dan menemukan 3 kelompok penelitian. Pertama penelitian tentang pengaruh kontrasepsi hormonal terhadap hormon steroid di darah, kedua terhadap fungsi ovarium dan ketiga terhadap fungsi endometrium. Pendekatan kelompok pertama berdasarkan konsep mekanisme penurunan kadar steroid sebagai pemicu perdarahan haid normal. Kelompok kedua dan ketiga mengandalkan landasan empiris berupa temuan adanya hubungan yang bermakna antara respon ovarium terhadap pemberian kontrasepsi progestogen dengan lamanya perdarahan uterus yang dialami akseptor (Landgren and Diczfalusy, 1980; Landgren *et al*, 1979b).

Beberapa penelitian dari kelompok kedua antara lain mengenai hubungan antara kegemukan dengan perdarahan uterus akibat pemakaian kontrasepsi progestogen. Belsey *et al*. (1988) melakukan penelitian pada cincin vagina yang mengandung levonogestrel dan mendapatkan hubungan berat badan dengan perdarahan uterus. Sedangkan Fraser *et al*. (1990) berpendapat bahwa belum ditemukannya hubungan yang bermakna antara berat badan dan timbulnya perdarahan uterus oleh para peneliti pada akseptor DMPA disebabkan oleh jumlah sampel yang terlalu kecil. Mengingat jumlah akseptor DMPA di Kotamadya dan Kabupaten Malang cukup besar, maka hal ini memberi peluang untuk meneliti terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian DMPA. Hasil penelitian pendahuluan menunjukkan, bahwa terdapat hubungan bermakna

antara BMI dengan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA. Landasan-landasan empiris tersebut mendukung hasil penelitian ini, yaitu semakin gemuk calon akseptor DMPA semakin kecil peluangnya mengalami perdarahan uterus.

Penelitian mengenai kadar progesteron dan estradiol darah pada akseptor DMPA termasuk kelompok penelitian pertama. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, kadar progesteron darah selama 81 hari sesudah penyuntikan DMPA pertama kali ternyata berada dibawah 1 ng / ml (Tabel 5.6 dan Gambar 5.2). Rendahnya kadar tersebut juga didukung oleh tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok gemuk dan kurus. Perdarahan uterus dapat disebabkan oleh penurunan kadar progesteron, misalnya pada perdarahan haid normal. Tetapi perdarahan ini dapat terjadi bila didahului oleh fase proliferasi endometrium. Sedangkan proliferasi endometrium membutuhkan peningkatan kadar estradiol seperti pada fase folikel siklus haid. Rendahnya kadar progesteron hasil penelitian ini tampaknya sesuai dengan konsep mekanisme kerja DMPA. Mekanisme kerja DMPA sebagai kontrasepsi adalah menghambat hipotalamus dan hipofise sehingga kadar gonadotropin darah (LH dan FSH) menjadi rendah. Rendahnya gonadotropin di darah ini selanjutnya akan diikuti oleh terhambatnya pertumbuhan folikel-folikel ovarium sehingga sekresi estradiol dan progesteron oleh ovarium juga menurun (Mishell *et al.*,1977). Nilai rerata kadar progesteron darah akseptor DMPA adalah 1,4 ng / ml, dimana kadar

tersebut sama dengan kadar progesteron darah wanita usia subur pada fase folikel awal sampai pertengahan (Ortiz *et al.*, 1977).

Rendahnya kadar progesteron yang tidak didahului oleh kadar estradiol yang cukup tinggi setelah penyuntikan DMPA menunjukkan bahwa progesteron berpeluang sangat kecil sebagai pemicu perdarahan uterus akibat DMPA. Disamping rendahnya kadar progesteron, didapatkannya perbedaan kadar yang tidak bermakna antara kedua kelompok menunjukkan bahwa kadar progesteron darah setelah penyuntikan DMPA tidak dipengaruhi oleh kegemukan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada beda pola fluktuasi kadar yang bermakna antara akseptor DMPA yang gemuk dan kurus (Tabel 5.5), seperti dapat dilihat pada paparan grafis yang menunjukkan bahwa kadar estradiol darah akseptor kurus lebih sering mengalami fluktuasi yang terjal dibanding akseptor gemuk (Gambar 5.1). Disisi lain, didapatkan pula bahwa kadar estradiol akseptor kurus secara keseluruhan justru lebih besar dibanding yang gemuk, tetapi perbedaan tersebut tidak diikuti oleh kondisis harian yang konsisten (Tabel 5.4).

Penekanan sumbu hipotalamus - hipofise - ovarium oleh DMPA menghambat sekresi estradiol oleh ovarium, sehingga rerata kadar estradiol darah menjadi rendah dengan fluktuasi kadar estradiol darah harian cukup besar ( Mishell *et al.*, 1972 ). Tetapi belum ada temuan tentang adanya hubungan antara fluktuasi kadar tersebut dengan kegemukan. Hubungan antara kegemukan dengan penekanan fungsi ovarium oleh kontrasepsi levonogestrel menunjukkan bahwa

fungsi ovarium akseptor yang gemuk lebih sedikit dipengaruhi oleh levonogestrel dibanding yang kurus (Belsey *et al.*, 1988c). Berkaitan dengan hal tersebut masih perlu dilakukan penelitian tentang hubungan antara kegemukan dengan pola fluktuasi kadar estradiol darah akseptor DMPA.

Kegemukan merupakan kondisi yang menggambarkan seberapa besar kelebihan berat badan dikaitkan dengan tinggi badan. Untuk kepentingan praktis, kegemukan juga didefinisikan sebagai derajat besarnya massa jaringan lemak atau obesitas, karena pengukuran massa jaringan lemak tubuh manusia sukar dilakukan. Pengukuran kegemukan dapat dilakukan dengan menggunakan *body mass index* (BMI) yang juga disebut Quetelet's index (WHO, 1995)..

Estradiol terutama dihasilkan oleh ovarium. Selain itu juga dihasilkan oleh jaringan lemak, melalui proses konversi prohormon androstenedion atau testosteron menjadi estron. Estron yang terbentuk kemudian berubah menjadi estradiol melalui reaksi keseimbangan :  $\text{estron} \leftrightarrow \text{estradiol}$  (Siiteri and McDonald, 1973). Estradiol dari jaringan lemak disebut estradiol ekstraovarium dan dapat menambah estradiol darah. Kondisi ini dapat dilihat pada menopause yang mampu mengurangi gejala yang disebabkan oleh defisiensi estradiol. Sebaliknya, tambahan estradiol ekstraovarium pada usia pubertas justru menyebabkan gangguan pola haid (Jaffe, 1978).

Bila estradiol dari jaringan lemak menambah estradiol darah, maka seharusnya kadar estradiol darah akseptor DMPA yang gemuk lebih besar

dibanding yang kurus. Berdasarkan uraian di atas didapatkan bahwa, jaringan lemak tidak selalu memberi tambahan estradiol darah tetapi melakukan kompensasi pada keadaan estradiol rendah sehingga dapat meredam fluktuasinya.

Massa jaringan lemak akseptor DMPA kurus lebih kecil dibandingkan yang gemuk. Dengan demikian, kemampuan kompensasi akseptor kurus lebih rendah. Dikaitkan dengan fluktuasi kadar estradiol darah pemakai DMPA, maka kadarnya di dalam darah lebih fluktuatif. Sedangkan pada akseptor gemuk kemampuan kompensasinya lebih tinggi, sehingga kadar estradiolnya kurang fluktuatif.

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kadar estradiol bermakna antara akseptor yang mengalami perdarahan dan amenore. Secara keseluruhan kadar estradiol darah akseptor DMPA yang mengalami perdarahan lebih kecil dibandingkan dengan yang amenore. Tetapi perbedaan antara kedua kelompok tersebut tidak terlalu besar serta tidak didukung oleh kondisi harian yang konsisten (Tabel 5.7). Fluktuasi kadar estradiol yang terjal lebih banyak didapatkan pada akseptor yang mengalami perdarahan uterus dibandingkan dengan yang amenore (Gambar 5.3).

Beberapa peneliti telah mencoba menghubungkan terjadinya perdarahan uterus dengan fungsi ovarium dan endometrium. Faktor diameter kelenjar endometrium dapat menjadi pembeda yang bermakna antara kelompok yang mengalami perdarahan dengan yang tidak mengalami perdarahan (Johannisson,

1990). Disamping itu, kadar estradiol merupakan salah satu prediktor terjadinya perdarahan uterus pada penggunaan progestogen untuk pengobatan oligomenore dan amenore (Rarick, Shangold and Ahmed, 1990).

Hasil penelitian Olive dan Schlaff (1992) menunjukkan bahwa, akseptor progestogen yang mengalami ovulasi berpeluang lebih kecil terjadi perdarahan uterus. Hal ini memberikan pengertian tentang adanya hubungan antara penekanan fungsi ovarium oleh kontrasepsi progestogen dengan terjadinya perdarahan uterus. Hubungan antara fluktuasi kadar hormon estradiol dengan gambaran jaringan stroma endometrium dapat digunakan sebagai dasar mekanisme pengendalian perdarahan uterus (Lockwood *et al.*, 1993). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengamati adanya hubungan antara fluktuasi kadar estradiol dengan terjadinya perdarahan uterus tak teratur akibat pemakaian kontrasepsi DMPA. Penelitian tersebut membutuhkan pengambilan data kadar estradiol darah harian secara deret waktu (*time series*). Berkaitan dengan adanya kode etik kedokteran, maka pengambilan data tersebut sulit dilakukan. Bertitik tolak dari jumlah akseptor DMPA di Malang yang cukup besar dan metode pengelompokan dalam pengambilan darah yang diterapkan pada penelitian ini, maka memberikan peluang didapatkannya data deret waktu. Hal ini memungkinkan dilakukannya pengamatan fluktuasi kadar estradiol darah.

Teori rasional tentang hubungan antara steroid ovarium dan perdarahan haid telah dikemukakan sejak tahun 1923. Rendahnya kadar estradiol dan



progesteron akibat pemakaian DMPA dan lebih fluktuatifnya kadar estradiol dibanding progesteron menunjukkan bahwa peluang estradiol sebagai pemicu perdarahan uterus lebih besar. Perdarahan uterus akibat DMPA merupakan salah satu jenis perdarahan uterus disfungsional yang disebut perdarahan sela estrogen (*estrogen breakthrough bleeding*) (Smith *et al.*, 1986; Fraser, 1990). Pilihan perdarahan sela tersebut didasarkan atas temuan rendahnya kadar estradiol sehingga peluang terjadinya perdarahan lucut atau *withdrawal* sangat kecil.

Hasil penelitian ini sesuai dengan konsep dan temuan terdahulu, yaitu ada hubungan antara fluktuasi estradiol dengan terjadinya perdarahan uterus pada akseptor DMPA. Peluang perdarahan uterus lebih besar pada akseptor yang mengalami fluktuasi kadar estradiol darah lebih banyak yang terjal. Bila dikaitkan dengan rendahnya kadar estradiol setelah penyuntikan DMPA, maka hasil penelitian ini menegaskan konsep bahwa perdarahan uterus yang terjadi akibat pemakaian DMPA tersebut adalah perdarahan sela estrogen yang disebabkan oleh fluktuasi kadar estradiol darah.

Perdarahan uterus disfungsional pada akseptor DMPA merupakan perdarahan sela estrogen. Semakin fluktuatif kadar estradiol di dalam darah, semakin besar peluang terjadinya perdarahan. Dikaitkan dengan lebih fluktuatifnya kadar estradiol akseptor DMPA yang kurus dibandingkan yang gemuk, maka peluang perdarahan uterus pada akseptor kurus lebih besar.

Perdarahan uterus akibat pemakaian kontrasepsi DMPA merupakan problema program keluarga berencana yang sampai sekarang belum dapat diselesaikan. Bahkan terjadinya efek samping DMPA tersebut menjadi alasan utama penghentian pemakaian DMPA (Fraser and Weisberg, 1981; Liskin and Quillin, 1983; Belsey *et al.*, 1988; Hadisaputra, 1990). Upaya yang telah dilakukan untuk mengatasi terjadinya perdarahan uterus akibat DMPA antara lain tindakan kuratif dengan pemberian estradiol bila terjadi perdarahan dan tindakan preventif dengan menambahkan estradiol pada preparat medroksiprogesteron. Disamping itu juga dilakukan pendekatan persuasif agar akseptor dapat memahami dan menerima kemungkinan timbulnya gangguan pola haid tanpa diikuti rasa cemas berlebihan. Tetapi upaya-upaya tersebut masih belum memberi hasil memuaskan. Efektifitas penambahan estradiol, baik untuk terapi maupun untuk pencegahan masih belum memuaskan (Fraser, 1990). Pada keadaan demikian, ditemukannya faktor yang menjadi prediktor terjadinya perdarahan uterus pada pemakaian DMPA dapat mendukung upaya preventif serta promotif dalam dalam mengantisipasi timbulnya perdarahan. Tindakan preventif oleh pemberi layanan KB melalui seleksi terhadap calon akseptor DMPA. Sedangkan upaya promotif dapat dilakukan dengan menyebarkan prediktor tersebut kepada masyarakat agar masyarakat dapat menentukan sendiri kontrasepsi apa yang paling sesuai.

Adanya hubungan antara kegemukan dengan pola fluktuasi kadar estradiol dan antara pola fluktuasi kadar estradiol dengan perdarahan uterus pada

akseptor DMPA dapat digunakan untuk kelayakan penelitian tentang hubungan antara kegemukan dengan perdarahan uterus. Kesesuaian kedua hasil penelitian tersebut juga didukung oleh konsep perdarahan sela estrogen sebagai mekanisme perdarahan uterus akibat pemakaian kontrasepsi progestogen jangka panjang. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara BMI dan perdarahan uterus, dimana peluang terjadinya perdarahan semakin besar pada calon akseptor yang BMI nya rendah (Tabel 5.9).

Berdasarkan hasil penelitian dan konsep-konsep yang ada, maka hipotesis penelitian ini dapat diterima. Untuk memudahkan penggunaan BMI sebagai prediktor perdarahan uterus pada calon akseptor DMPA, diperlukan kriteria tertentu. Kriteria tersebut dapat diperoleh dengan membuat fungsi diskriminan. Dari fungsi tersebut dapat ditentukan titik pembeda BMI, yaitu sebesar 21,63. Calon akseptor DMPA yang memiliki BMI dibawah titik pembeda dapat diprediksi akan mengalami perdarahan uterus, dan sebaliknya. Dengan demikian BMI dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya perdarahan uterus melalui mekanisme perdarahan sela estrogen pada pemakaian kontrasepsi suntik DMPA pertamakali.

Penelitian yang dilakukan oleh para pakar WHO (1995) menyimpulkan bahwa pada umumnya wanita pengguna kontrasepsi mengharapkan tidak terjadi perubahan pola haid selama penggunaan kontrasepsi. Akseptor muda dan lebih berpendidikan ternyata lebih dapat menerima timbulnya amenore akibat

penggunaan kontrasepsi (Snowden dan Christian, 1983). Kesalahan pendugaan ke amenore dipandang lebih menimbulkan masalah dibandingkan dengan kesalahan ke perdarahan. Hasil uji validitas fungsi diskriminan menunjukkan kesalahan tersebut sebesar 13,89 % (Tabel 5.10). Dengan tingkat kesalahan sebesar itu, maka nilai pembeda tersebut dapat digunakan untuk memprakirakan macam gangguan pola haid yang akan terjadi secara praktis di lapangan. Nilai aplikatif dari penggunaan BMI sebagai petanda macam gangguan pola haid didukung oleh cara pengukurannya yang relatif sederhana, yaitu cukup dengan mengukur berat dan tinggi badan kemudian dihitung dengan menggunakan rumus BMI yang sudah ada.

Untuk lebih memudahkan pelaksanaan di lapangan, penghitungan BMI dapat diganti dengan memanfaatkan Nomogram BMI yang dimodifikasi, yaitu daerah dibawah nilai pembeda diberi tanda perdarahan (misalnya warna merah) dan diatas nilai pembeda diberi tanda amenore (misalnya warna hijau).

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Jaringan lemak mempunyai kemampuan mengkompensasi estradiol pada saat kadarnya di dalam darah rendah.
2. Kemampuan kompensasi estradiol oleh jaringan lemak akseptor DMPA gemuk lebih besar dibandingkan akseptor kurus, sehingga kadarnya di dalam darah kurang fluktuatif. Keadaan ini mengakibatkan kecilnya peluang terjadinya perdarahan sela estrogen (sebagai mekanisme perdarahan disfungsional pada pemakai DMPA).
3. Peluang terjadinya perdarahan sela estrogen akibat DMPA lebih besar pada akseptor yang kurus dibandingkan dengan yang gemuk, dengan titik pembeda BMI 21,63. Calon akseptor dengan BMI lebih kecil 21,63 cenderung mengalami perdarahan, sedangkan yang sama atau lebih besar 21,63 cenderung mengalami amenore.

#### 7.2 Saran

1. Untuk menerapkan temuan ini pada pelaksanaan KB nasional di Indonesia, perlu ditindaklanjuti penelitian dengan populasi yang lebih besar secara nasional.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menerapkan temuan tentang adanya kompensasi estrogen oleh jaringan lemak pada wanita menopause yang juga

mengalami insufisiensi ovarium akibat proses ketuaan. Penerapan konsep ini pada menopause dapat menunjang pelaksanaan program peningkatan kualitas hidup para lanjut usia.

3. Konsep, prinsip dan prosedur yang digunakan dalam penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk meneliti hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal yang lain dengan timbulnya gangguan pola haid terutama kontrasepsi hormonal yang hanya terdiri dari progestogen saja.
4. Konsep kompensasi estradiol oleh jaringan lemak pada kondisi insufisiensi ovarium hasil penelitian ini merupakan temuan awal. Oleh karena itu perlu dicari mekanisme umpan balik yang mendasarinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, G.E., W.D. Odell, R.S. Swerdloff, and K. Hopper. 1972. Simultaneous Radioimmunoassay of Plasma FSH, LH, Progesterone, 17-Hydroxy-progesterone and Estradiol-17 beta During the Menstrual Cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 34:312-316.
- Affandi, B. 1987. Clinical, Pharmacological and Epidemiological Studies on A Levonogestrel Implant Contraceptive, Disertasi, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Agus, A., B. Sukaputra, H. Sumampouw, L. Dewata, D. Angsar, N. Abdullah, Samsulhadi, Sudarto, Suhartono, P. Prabowo. 1994. Pedoman Diagnosis dan Terapi Lab. / UPF Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan, FK. UNAIR & RSUD dr Sutomo, Surabaya, pp.104.
- Anderson, A.B.M., P.J. Haynes, J. Guillebaud and A.C.Turnbull. 1976. Reduction of Menstrual Blood-loss by Prostaglandin-synthetase Inhibitors. *Lancet*. 1:774 - 776.
- Arimura, A. 1974. Immunoreactive LH-Releasing Hormone in Plasma ; Midcycle Elevation in Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 38:510-516.
- Aufrere, M.B. and H. Benson. 1976. Progesterone : An Overview and Recent Advanced. *J. Pharmaceutical Sciences*. 65:783-792.
- Baker, T.G. 1963. A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries, *Proc R Soc Lond [Biol]*. 158: 417-422.
- Bassol, S., J. Garza-Flores, M.C. Cravioto, V. Diaz-Sanchez, K. Fotherby, R. Lichtenberg, G. Perez-Palacios. 1984. Ovarian Function Following a Single Administration of Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) at Different Doses. *Fertility and Sterility*. 42: 216-222.
- Bayer, S. R. and A.H. DeCherney. 1993. Clinical Manifestation and Treatment of Disfunctional Uterine Bleeding. *JAMA*. 269(14): 1823 - 1828.
- Baziad, A., T.Z. Jacob, E. J. Surjana, Z. Alkaff. 1993. Endokrinologi Ginekologi. Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia. Jakarta. pp. 195.
- Belsey, E. N. 1988a. Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception*. 38: 181-206.
- Belsey, E. N. 1988b. Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. The association between vaginal bleeding pattern and reasons for discontinuation of contraceptive use. *Contraception* 38: 207-225.

- Belsey, E. N. 1988c. Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Determinants of menstrual bleeding pattern among women using natural and hormonal methods of contraception. II. The influence of individual characteristics. *Contraception*. 38: 243-257.
- Belsey, E. N., and T.M.M. Farley. 1988. The Analysis of Menstrual Bleeding Patterns : A review. *Contraception*. 38:129-134.
- Belsey, E.N., D. Machin, and C. d'Arcangues. 1986. The Analysis of Vaginal Bleeding Patterns Induced by Fertility Regulating Methods. *Contraception* 34:253-258.
- Biro Pusat Statistik, 1995. Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia Tahun 1994. BPS. Jakarta.
- Brenner, P.F., D.R. Mishell. 1977. Serum level of d-Norgestrel, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Estradiol and Progesterone in Women During and Following Ingestion of Combination Oral Contraceptive Containing d-Norgestrel. *Am. J. Obst. Gynecol.* 129:133-138.
- Bruce A., H. Andersson, B. Arvidsson, B. Isaksson. 1980. Body composition. Prediction of Normal Body Potassium, Body Water, and Body Fat in Adults on The Basis of Body Height, Body Weight and Age. *Scand J Clin Lab Invest.* 40: 461-473.
- Bugomil, R.J., M. Ferin, and R.L. Vandewiele. 1972. Mathematical Studies of the Human Menstrual Cycle. II. Simulation Performance of a model of the Human menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 35:144-148.
- Bulmer, J.N. , S.V. Hagin, C.M. Browne, and W.D. Billington. 1986. Localization of Immunoglobulin-containing Cells in Human Endometrium in The First Trimester of Pregnancy and Throughout The Menstrual Cycle. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* 23:31-44.
- Bulmer, J.N. and A. Ritson. 1988. The Decidua in Early Pregnancy. (In) *Early Pregnancy Loss Mechanism and Treatment*. Beard, R.W. & F. Sharp. eds. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. pp.171-180.
- Bydgeman, M. and V. Lundstrom. 1988. Menstruation and Dysmenorrhoea. (In) *Prostaglandins*. Curtis-Pryor, P. B. ed. Edinburgh. Churchill Livingstone. pp. 4490 - 495.
- Carr, B. R. 1992. Disorder of The Ovary and Female Reproductive Tract. (In) *William Textbook of Endocrinology*. Wilson, J.D. and D.W. Foster. ed. W.B. Saunders Co 8th. Philadelphia. p: 733 -798.
- Casey, M.L., K. Korte and P.C. McDonald. 1988. Epidermal Growth Factor Stimulation of Prostaglandin E<sub>2</sub> Biosynthesis in Amnion Cells. Induction of Prostaglandin H<sub>2</sub> Synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 263: 7846-7854.



- Considine, R.V., M.K. Sinha, M.L. Heiman, A. Kriauciunas, T.W. Stephens, M.R. Nyce, J.P. Ohannessian, C.C. Marco, L.J. McKee, T.L. Bauer, J.F. Caro. 1995. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans, *N. Engl. J. Med.*, 334: 292-95.
- Cornette, J.C., K.T. Kirton, and G.W. Duncan. 1971. Measurement of Medroxy-progesterone Acetate (Provera) by Radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrin. & Metab.* 33: 459-464.
- Daniel W.W., 1978. *Biostatistic : A Foundation from Analysis in the health sciences.* John Wilys and Sons 2<sup>nd</sup>. New York p :145-146.
- d'Arcangues, C., V. Odlind and I.S. Fraser. 1992. Disfunctional Uterine Bleeding Induced by Exogen Hormones. (In) *Steroid Hormones and Uterine Bleeding.* Ed. Alexander, N.J. and C. d'Arcangues. AAAS Press, USA. p. 81-106.
- Despres J.P., A. Nadeau, A. Tremblay. 1989. Role of Deep Abdominal Fat in The Association between Regional Adipose Tissue Distribution and Glucose Tolerance in Obese Women. *Diabetes.* 38 : 304 - 309.
- Deurenberg, P., J.A. Weststrate, J.C. Seidell. 1991. Body Mass Index as A Measure of Body Fatness: Age and Sex-specific Prediction Formulas. *British journal of nutrition.* 65: 105-114.
- Dryden, S. and G. Williams. 1996. The Role of Hypothalamic Peptides in The Control of Energy Balance and Body Weight. *Curr Opin Endo Diabetes*, 3: 51-58
- Edwards, K.D.G., and H.N. Whyte. 1962. The Simple Measurement of Obesity. *Clin. Sci.* 22 : 347-350.
- Einer-Jensen, N. 1973. Decreased Endometrial Blood Flow and Plasma Progesterone Level After Instillation of 10 µg Prostaglandin F<sub>2</sub> into The Lumen of The Uteri of Rhesus Monkeys. *Prostaglandins.* 4: 517 - 522.
- Ferin, M., H. Rosenblatt, P.W. Carmel, J.L. Antunes, and R.L. Van dewiele. 1979. Estrogen-Induced Gonadotropin Surge in Female Rhesus Monkeys after Pituitary Stalk Section. *Endocrinology.* 104: 50 - 53.
- Finn, C.A., and L. Martin. 1978. Effect of A Long-acting Progestin on Reproductive Function in Female Mice. *J. Endocrinol.* 79: 235-239.
- Forbes GB. J. Gallup, J.B. Hursh. 1961. Estimation of Total Body Fat from Potassium-40 Content . *Science.* 133:101-102.
- Fotherby, K., S. Koetsawang, M. Mathrubutham. 1980. Pharmacokinetic Study of Defferent Doses of Depo-Provera. *Contraception.* 22:527-532.

- Fraser, I.S. 1990. Toward a Better Understanding of The Effects of Progestogens on The Mechanisms of Endometrial Bleeding: Recommendations for Research. (In) Contraception And Mechanism of Endometrial Bleeding , d'Arcangues, C., I.S. Fraser, J.R. Newton, V. Odlind. Ed. Cambridge University Press, Cambridge. p :491-502.
- Fraser, I.S. and E. Weisberg. 1981. A Comprehensive Review of Injectable Contraception with Special Emphasis on Depot Medroxyprogesterone Acetate, The Journal of Australia (Special Supplement), 1 (1).
- Gelety, T.J., and G. Chaudhuri. 1995. Haemostatic Mechanism in The Endometrium: Role of Cyclo-Oxygenase Products and Coagulation Factors, Br-J-Pharmacol. 144 (5): 975 - 80.
- Goding, J.R., K.J. Catt, J.M. Brown, C.C. Kaltenbach, I.A. Cumming, and B.J. Mole. 1969. Radioimmunoassay for Ovine Secretion of LH during Estrous and Following Estrogen Administration in the Sheep. Endocrinology. 85:133-137.
- Goodman, R.L.. 1978. A Quantitative Analysis of the Physiological Role of Estradiol and Progesterone in the Control of Tonic and Surge Secretion of LH in the Rat, Endocrinology. 102 (1) :142-149.
- Gupta, C., J. Osterman, R. Santen, and Bardin. 1979. In vivo Metabolism of Progestin.: V. The Effect of Protocol Design of Distribution of Medroxyprogesterone Acetate in Women. J.Clin. Endocrin. and Metab. 48:816-820.
- Hadisaputra, W., Y. Prihartono, S. Sudomo. 1990. Studi Perbandingan Kontrasepsi Suntikan DMPA dan Net En di Jakarta, Medika (8): 614- 619.
- Haining, R.W., H.M. Frazer and S.K. Smith. 1988. Effect of Epidermal Growth Factor (EGF) on Proliferation of Separated Cells of Human Endometrium. Journal of Reproduction and Fertility, Abstract No. 56.
- Haspel, A.A. and R. Roland. 1982. Benefit and Risks of Hormonal Contraception, The Proceeding of An International Symposium, Amsterdam pp: 192.
- Haymes EM. H.J. Lundegren, J.L. Loomis, E.R. Buskirk. 1976. Validity of The Ultrasonic Technique As A Method of Measuring Subcutaneous Adipose Tissue. Ann Hum Biol. 20: 719-725.
- Henzl, M.R., R.E. Smith, G. Boost, and E.T. Tyler. 1972. Lysosomal Concept of Menstrual Bleeding in Humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 34: 860-875.
- Hourihan, H.M., B.L. Sheppard, J. Bonnar. 1986. A Morphometric Study of Effect of Oral Norethisterone or Levonogestrel on Endometrial Blood Vessels. Contraception. 34:03-12.

- Jaffe, R. B. 1978. The Menopause and Perimenopausal Period, In *Reproductive Endocrinology*. Yen, S. S. C. and Jaffe, R. B. eds. Philadelphia, W. B. Saunders, p. 469-474.
- Jaffe, R.B., and W.R. Keye, Jr. 1974. Estradiol Augmentation of Pituitary Responsiveness to Gonadotropin-Releasing Hormone in Women, *J. Clinic. Endocrinol. & Metab.* 39(5): 850-855.
- Johannisson, E. 1990. Endometrial Morphology during The Normal Cycle and Under The Influence of Contraceptive Steroids. (In) *Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding*, C. D'Arcangues, I.S. Fraser, J.R. Newton, and V. Odland, eds. Cambridge University Press. Cambridge. p: 53-80.
- Johnson, R.A. and D.W. Wichern. 1982. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. Prentice-Hall. New Jersey. p. 461-531.
- Jutras, M. L., and B.D. Cowan. 1990. Abnormal Bleeding in The Climacterium. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 17: 409-426.
- Kamat, B. R. and P.G. Isaacson. 1987. The Immunocytochemical Distribution of Leukocytic Sub-populations in Human Endometrium, *American Journal of Pathology.* 127: 66 - 73.
- Karim, S. M. M. 1983. Clinical Applications of Prostaglandins in Obstetrics and Gynecology. (In) *Cervagem: A New Prostaglandin in Obstetric and Gynecology*. Karim, S. M. M., ed. MTP Press. Lancaster. p.: 15-34.
- Karsch, E.J., R.F. Weick, W.R. Butler, D.J. Dierschke, L.C. Krey, G. Weiss, J. Hotchkiss, T. Yamaji, and E. Knobil. 1973. Induced LH Surge in the Rhesus Monkey. : Strength - Duration Characteristics of the Estrogen Stimulus. *Endocrinol.* 92:1740-1745.
- Kastin, A.J. 1972. Release of LH and FSH after Administration of Synthetic LH-RH, *J. Clinic. Endocrinol. & Metab.* 34: 753-757.
- Kaunitz, A.M. and A. Rosenfield. 1995. Injectable Contraception with Depot Medroxyprogesterone Acetate Current Status. *Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology.* 36: 29-36.
- Kim-Byorklund, T., B-M. Landgren, E. Johannisson. 1991. Morphometric Studies of The Endometrium, The Fallopian Tube and The Corpus Luteum during Contraception with The 300 Micrograms Norethisterone ( NET ) Minipill, *Contraception.* 43: 459-474.
- Kvist H., B. Chowdhury, U. Grangard, U. Tylen, L. Sjostrom. 1988a. Total and Visceral Adipose Tissue Volumes Derived from Measurements with Computed Tomography in Adult Men and Women: Predictive Equations. *Am J Clin Nutr.* 48: 1351-1361.

- Kvist H. B. Chowdhury, L. Sjostrom, U. Tylen, A. Cederblad. 1988b. Adipose Tissue Volume Determination in Males by Computed Tomography and <sup>40</sup>K. *Int J Obes.* 12: 249-266.
- Kvist H. L. Sjostrom, B. Chowdhury. 1990. Body Fat and Adipose Tissue Determinants by Computed Tomography and by Measurements of Total Body Potassium. In: *Advances in In vivo Body Composition Studies*. Yasumura. ed. Plenum Press. New York. p:197-218.
- Landgren, B.M., E. Johannisson, B. Masironi, E. Diczfalusy. 1979. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Small Doses of Norethisterone Released from Vaginal Rings Continuously 90 Days. *Contraception.* 19: 253-271.
- Landgren, B.M., E. Johannisson, B. Masironi, E. Diczfalusy. 1979. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigations with Vaginal Devices Releasing Levonogestrel at a Constant, Near Zero Order Rate. *Contraception.* 26:567-85.
- Landgren, B.M. and Diczfalusy. 1980. Hormonal Effects of The 300 µg Norethisterone (NET) Minipill. *Contraception,* 21:87-113.
- Lin, T.H., V.R. Mukku, G. Verner, J.L. Kirkland and G.M. Stansel. 1988. Autoradiographic Localization of Epidermal Growth Factor Receptor to All Major Uterine Cell Types. *Biology of Reproduction,* 38: 403-411.
- Lingham, R.B., G.M. Stansel, D.S. Loose-Mitchell. 1988. Estrogen Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Messenger Ribonucleic Acid. *Molecular Endocrinology,* 2: 230-235.
- Liskin, L.S., and W.F. Qullin. 1983. Long acting Progestins Promise and Prospects. *Population Reports.* 11: K-17.
- Lockwood, C.J., Y. Nemerson, G. Krikun, V. Hausknecht, L. Markiewicz, M. Alvarez, S. Guller, F. Schatz. 1993. Steroid-modulated Stromal Cell Tissue Factor Expression: A Model for The Regulation of Endometrial Hemostasis and Menstruation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77(6):1725 -1726.
- Long, C.A., and M.J. Gast. 1990. Menorrhagia. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 17: 343-359.
- Malacara, J.M. 1972. Luteinizing Hormone Releasing Factor Activity in Peripheral Blood from Women During the Midcycle Luteinizing Hormone Ovulatory Surge. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 34: 271-279.
- March, C.M., U. Goebelsmann, R.M. Nakamura, and D.R. Mishell, Jr. 1979. Roles of Estradiol and Progesterone in Eliciting the Midcycle LH and FSH Surges. *J. Clin. Endocr. and Metab.* 49(4): 507-513.

- Markee, J.E. 1940. Menstruation in Intraocular Endometrial Transplants in The Rhesus Monkey. Contribution to Embriology. Carnegie Institution of Washington Publication No. 518,28(No. 177): 219-308.
- Markee, J. E. 1948. Morphological Basis for Menstrual Bleeding. Relation of Regression to The Initiation of Bleeding. Bulletin of The New York Academy of Medicine, 24: 253 - 268.
- McCormack, J.T., T.M. Plant, D.L. Hess, and E. Knobil. 1977. The Effect of Luteinizing Hormone Releasing Hormone Anti Serum Administration on Gonadotropin Scretion in the Rhesus Monkey. Endocrinology. 100: 663-668.
- McDaniel, E.B., and T. Fardthaisong. 1974. Use-effectiveness of Six Month Injection of DMPA as A Contraseptive. Am. J. Obstet. Gynecol. 119:175-181.
- Midgley, A.R. 1967. Radioimmunoassay for Human Follicle- Stimulating Hormone (Preliminary Communication). J. Clinic. Endocrinol. & Metab.27: 295.
- Midgley,A.R.Jr. and R.B. Jaffe. 1968. Regulation of Human Gonadotropins : IV. Correlation of Serum Concentration of Follicle Stimulating and Luteinizing Hormone During Menstrual Cycle. J. Clinic. Endocrinol. & Metab. 28: 1699-1704.
- Mishell, D.R. Jr., K.M. Kharma, I.H. Thorneycroft, and R.M. Nakamura. 1972. Estrogenic Activity in Women Receiving An Injectable Progesterone for Contraception. Am. J. Obstet. Gynecol. 113: 372-376.
- Mishell, D.R.Jr., O.A. Kletzky, P.F. Brenner, S. Roy, and J. Nicoloff. 1977. The Effect of Contraseptive Steroid on Hypothalamic-Pituitary Function. Am. J. Obstet. Gynecol. 128(1): 60-74.
- Montague, C.T., J.B. Prins, L. Sanders, J.E. Digby, S. O'Rahilly. 1997. Depot- and Sex-specific Differences in Human Leptin m-RNA Expression. Implication for the control of regional fat distribution. Diabetes. 46: 342-347.
- Nakai, Y., T.M. Plant, D.L. Hess, E.J. Keogh, and E. Knobil. 1978. On The Site of The Negative and Positive Feedback Action of Estradiol in the Control of Gonadotropin Secretion in The Rhesus Monkey. Endocrinology. 102: 1008-1013..
- Novak, E.R., G.S. Jones, H.W. Jones. 1975. Novak's Textbook of Gynecology, The William & Wilkins Co., Baltimore, USA. pp: 822.
- Noyes, R.W. 1950. Dating The Endometrial Biopsy. Fertil Steril, 1: 3-25.

- Odlind, V. and I.S. Fraser. 1990. Contraception and Menstrual Bleeding Disturbance: a Clinical Overview. In *Contraception And Mechanism of Endometrial Bleeding*, d'Arcangues, C. I.S. Fraser, J.R. Newton, V. Odlind. ed. Cambridge University Press, Cambridge p: 5-32.
- Oi Lian Kon and Spelsberg, T. C. 1982. Nuclear Binding of Estrogen-Receptor Complex : Receptor-Specific Nuclear Aceptor Sites. *Endocrinology*, 111: 1925 - 1931.
- Olive, D.L., and W.D. Schlaff. 1992. Amenorrhea and Breakthrough Bleeding Associated with Contraceptive Use. (In) *Steroid Hormones and Uterine Bleeding*. Alexander, N.J., and C. d'Arcangues. ed, AAAS Press. Washington DC, p. 329-336.
- Ortiz,A., M. Hiroi, F.Z. Stanczyk, U. Goebelsmann and D.R. Mishell,.Jr. 1977. Serum Medroxyprogesterone Acetate (MPA) Concentration and Ovarian Function Following Intramuscular Injection of Depo-MPA. *J. Clinical Endocrinol. & Metab.* 44 (1): 32-38.
- Plant,T.M., Y. Nakai, P. Belchetz, E. Keogh and E. Knobil. 1978. The Site of Action of Estradiol and Phentolamine in the Inhibition of the Pulsative, Circhoral Discharge of LH in the Rhesus Monkey (Macac Mulatta). *Endocrinology*. 102:1015-1019.
- Price, R.A., R.J. Cadoret, A.J. Stunkard, E. Troughton. 1987. Genetic Contribution to Human Fatnes; An Adoption Study. *Am. J. Psychiatry*. 144:1003-1008.
- Province, M.A. D.C. Rao. 1985. Path Analysis of Family Resemblance with Temporal Trends; Application to Height, Weight and Quetelet Index in Northeastern Brazil. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 178 - 192.
- Rappolee, D.A., D. Mark, M.J. Banda and Z. Werb. 1988. Wound Macrophages Express TGF- $\alpha$  and Other Growth Factors in Vivo: Analysis by m-RNA Phenotyping. *Science*, 241: 708-712.
- Rarick, L.D., M.M. Shangold and S.W. Ahmed. 1990. Cervical Mucus and Serum Estradiol as Predictors of Response to Progestin Challenge, *Fertility & Sterility*, 54(2): 353 - 355.
- Rodriquez, G., A. Faundes-Latham and L.E. Atkinson. 1976. An Aproach to the Analysis of Menstrual Patterns in the Critical Evaluation of Contraceptives. *Studies in Family Planning*. 7: 42-47.
- Rosenfield, A.G. 1974. Injectable Long-acting Progesterone Contraception : A Neglected Modality, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 120: 537-546.
- Rubinstein, L. 1978. The Effect of Oral Contraceptive on The Gonadotropin Response to LH-RH, *Am, J. Obstet. Gynecol.*, 52: 571-576.

- Saxena, B.B., H. Demura, H.M. Gandy and R.E. Peterson. 1968. Radioimmunoassay of Human Follicle Stimulating and Luteinizing Hormone in Plasma. *J. Clinical Endocrinol. & Metab.* 28:519-523.
- Sheng H. P. and R.A. Huggins. 1979. A Review of Body Composition Studies with Emphasis on Total Body Water and Fat. *Am J Clin Nutr.* 32: 630-647.
- Sheppard, B.L., J. Bonnar. 1983. The Effects of Intrauterine Contraception Devices on The Ultrastructure of The Endometrium in Relation to Bleeding Complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 146: 829-839.
- Siegfried, J.M., K.G. Nelson, J.L. Martin and D.G. Kaufman. 1984. Histochemical Identification of Culture Cells from Human Endometrium. *In Vitro*, 20: 25-32.
- Siiteri, P. K., P.C. Mc Donald. 1973 Role of Extraglandular Estrogen in Human Endocrinology. In *Handbook of Physiology*, section 7, Endocrinology, Geiger, S. R. E.B. Astwood, R.O. Greep. eds. American Physiology Society. Washington, D. C. p: 615-629.
- Siler, T.M. and S.C. Yen. 1973. Augmented Gonadotropin Response to Synthetic LRF in Hypogonadal State. *J. Clinical Endocrinol. & Metab.* 37:491-496.
- Siri, W.E. 1956. Body Composition from Fluid Spaces and Density Analysis of Methods. University of California Radiation Lab Rep. 3349. Donner Laboratory of Biophysics. University of California.
- Sjostrom L. 1991. A Computer Tomography Based Multicompartment Body Composition Technique and Anthropometric Predictions of Lean Body Mass, Total and Subcutaneous Adipose Tissue. *Int J Obes.* 15: 19-30.
- Smith, S.K. 1990. The Physiology of Menstruation. (In) *Contraception and Mechanism of Endometrial Bleeding*. C. D'arcangues ed. Press Syndicate of The University of Cambridge. Cambridge. p: 33-51.
- Smith, S.K., M.H. Abel, R.W. Kelly and D.T. Baird. 1982. The Synthesis of Prostaglandins from Persistent Proliferative Endometrium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55: 284-289.
- Smith, S.K., R.J.E. Kirkmann, B.B. Arce, A.S. Mc Neilly, N.B. Loudon and D.T. Baird. 1986. The Effect of Deliberate Omission of Trinordiol or Microgynon on The Hypothalamo - Pituitary - Ovarian Axis. *Contraception.* 34: 513 - 522.
- Smith, S.K. and R.W. Kelly. 1988. The Release of PGF<sub>2α</sub> and PGE<sub>2</sub> from Separated Cells of Human Endometrium and Decidua. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 33: 91-96.
- Snowden, R., B. Christian. 1983. *Patern and Perceptions of Menstruation*. London : Croom Helm.

- Sorensen, T.I.A., C. Holst, A.J. Stunkard, Skovgaard. 1992. Correlation of Body Mass Index of Adult Adoptees and Their Biological and Adoptive Relative. *Int. J. Obes.* 16(3): 227 - 236.
- Speroff, L., R.H. Glass, N.G. Kase. 1994. Hormone Biosynthesis, Metabolism and Mechanism of Action. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility* 5th ed. William & Wilkins. Baltimore. USA. p: 31-92.
- Speroff, L., R.H. Glass, N.G. Kase. 1994. Regulation of the Menstrual Cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*, 5 th ed. William & Wilkins. Baltimore. USA. p: 183-230.
- Steinkamp, R.C. 1965. Measures of Body Fat and Related Factors in Normal Adults. II. A Simple Clinical Method to Estimate Body Fat and Lian Body Mass. *Journal Chronic Disease.* 18:1291-1296.
- Stunkard, A.J., T.I.A. Sorensen, C. Hanis. 1986. An Adoption Study of Human Obesity, *N. Eng. J. Med.*, 314: 193 -198.
- Toppozada, M., A. El-Attar, M.A. El-Ayyat and Y. Khamis. 1980. Management of Uterine Bleeding by PGs or Their Synthesis Inhibitors. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research.* 8: 1459 - 1463.
- Toppozada, M., C. Parmar and K. Fotherby. 1978. Effect of Injectable Contraceptive Depo-Provera and Norethisterone Oenanthate on Pituitary Gonadotropin Response to LH-RH, *Fertility Sterility*, 30(5): 545-548.
- Vandenberg, G., G. De Vane and S.S.C. Yen. 1974. Effect of Exogenous Estrogen and Progestin on Pituitary Responsiveness to Synthetic LH-RF. *J. Clinical Investigation.* 53:1750-1754.
- Volt P.A. and S.M. Ostrove. 1984. Evaluation of A Portable Ultrasonoscope in Assessing The Body Composition of College-age Women. *Med Sci Sports Exercise.* 16: 97-102.
- Warwick D.P. 1986. The Indonesian Family Planning Program: Government Influence and Client Choice, *Application and Development Review* 12, no. 3.
- Wentz, A. C., Facog, G.S. Jones and L. Rocco. 1975. Gonadotropin Responses Following LH-RH Administration in Normal Subjects, *Obstetry Gynecology*, 45: 239-244.
- WHO Expert committee on Physical status 1995. The use and interpretation of anthropometry. *WHO Technical report series* 854: 312-340.
- WHO Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation 1990. Microdose Intravaginal Levonogestrel Contraception: A Multicentred Clinical Trial. III. The Relation between Pregnancy Rate and Body Weight. *Contraception.* 41: 143-150.



- Wildt, W., A. Hausler, J.S. Hutchison, G. Marshall and E. Knobil. 1981. Estradiol As a Gonadotropin Releasing Hormone in the Rhesus Monkey. *Endocrinology*. 108: 2011-2017.
- Wiqvist, N., M. Bygdeman and K. Kirton. 1971. Non-steroidal Antifertility Agents in The Female. (In) Nobel Symposium 15: Control of Human Fertility Diczfalusy, E., and B. Borell, eds. 1: 137 - 149.
- Wynn, R.M. 1977. Histology and Ultrastructure of The Human Endometrium. (In) *Biology of The Uterus*. Wynn, R.M., ed. Plenum Press. New York. p: 341-376.
- Yamaji, T., D.J. Dierschke, Bhattacharja and E. Knobil. 1972. The Negative Feedback Control by Estradiol and Progesterone of LH Secretion in the Ovariectomized Rhesus Monkey. *Endocrinology*. 90: 771-776.
- Yen, S.S.C., G. Vandenberg, R. Rebar and Y. Ehara. 1972. Variation of Pituitary Responsiveness to Synthetic LRF During Different Phase of The Menstrual Cycle. *J. Clinical Endocrinol. & Metab.* 35: 931-935.
- Young, Jr. and R.B. Jaffe. 1976. Strength-duration Characteristics of Estrogen Effects on Gonadotropin Response to Gonadotropin-releasing Hormone in Women: II. Effects of varying Concentrations of Estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 42: 432-437.

## LAMPIRAN

Lampiran 1 : Lembar kuesioner

### A. IDENTITAS PRIBADI RESPONDEN

1. Nama : \_\_\_\_\_

Label responden (diisi Nama Rumah sakit dan No. urut

--	--	--

RS    Klp    No

2. Umur / Tgl. lahir : \_\_\_\_ \_\_\_\_ tahun / bulan \_\_\_\_\_, tahun \_\_\_\_\_

3. Alamat : Jalan : \_\_\_\_\_ NO : \_\_\_\_\_

Desa : \_\_\_\_\_ RT : \_\_\_\_\_ RW : \_\_\_\_\_

Kecamatan : \_\_\_\_\_

Kota / Kabupaten : \_\_\_\_\_

4. Pendidikan istri :

- 1> Tidak pernah sekolah
- 2> Tamat SD
- 3> Tamat SLTP
- 4> Tamat SLTA
- 5> Tamat Perguruan tinggi

4

5. Pendidikan suami :

- 1> Tidak pernah sekolah
- 2> Tamat SD
- 3> Tamat SLTP
- 4> Tamat SLTA
- 5> Tamat Perguruan tinggi

5

6. Istri bekerja ( Ya / Tidak ) Bila bekerja, lama kerja perhari rata - rata : \_\_\_\_\_ jam

6

Kontrasepsi yang pernah dipakai selama 6 bulan terakhir (Ya/Tidak) Bila ya : a> Jenis kontrasepsi :

1> IUD

2> Pil

3> Suntik

4> Susuk

b> Lama memakai kontrasepsi : \_\_\_\_\_ bulan

Mulai tgl. \_\_\_\_\_ s/d \_\_\_\_\_

7a

7b

## B. RIWAYAT HAID SEBELUM MEMAKAI KONTRASEPSI

1. Umur menarche : \_\_\_\_\_ tahun

1

2. Siklus haid 6 bulan terakhir :

a. terpanjang : ----- hari

b. terpendek : \_\_\_\_\_ hari

2

3. Lama haid 6 bulan terakhir :

a. terpanjang : \_\_\_\_\_ hari

b. terpendek : \_\_\_\_\_ hari

3

4. Gangguan haid yang pernah dialami 6 bulan terakhir (Ya/Tidak)

Bila ya : a. Tidak haid lebih dari 3 bulan : Ya / Tidak

b. Darah haid lebih dari 3 pembalut perhari :  
sekali / beberapa kali / sering

c. Perdarahan haid lebih dari 6 hari :  
sekali / beberapa kali / sering

d. Perdarahan diluar haid :  
sekali / beberapa kali / sering

4

**C. RIWAYAT KEHAMILAN, PERSALINAN DAN LAKTASI**

1. Jumlah kehamilan : 1 / 2 / 3 / > 3 kali
2. Jumlah melahirkan :
  - a. Aterm : \_\_\_\_\_ kali
  - b. Abortus/Imatur/Prematur : \_\_\_\_\_ kali
3. Status menyusui sekarang (Ya / Tidak) \* \* \*

1

2

3

**D. PENENTUAN KELOMPOK DAN HASIL PEMERIKSAAN**

1. Berat badan dalam Kg.
2. Tinggi badan dalam cm.
3. Body Mass Index (BMI)
4. Kelompok kegemukan peserta
5. Kelompok undian peserta ( I s/d IX )
6. Kadar progesteron awal

Lampiran 2 : Kartu perdarahan

Kartu Perdarahan Harian

\_\_\_\_\_

Data administrasi (diisi oleh peneliti)

Nomor Sukarelawan : \_\_\_\_\_

Identifikasi diri

Nama (initial) : \_\_\_\_\_

Tanggal lahir : \_\_\_\_\_  
(hari/bulan/tahun)

BULAN	TAHUN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	

Beri tanda pada kartu ini setiap hari dengan menggunakan tanda berikut :

- o Tidak ada perdarahan
- / Bercak (paling banyak 1 kotex per hari)
- + Perdarahan (2 kotex atau lebih per hari)

Harap kembali ke klinik bersama kartu ini pada tanggal \_\_\_\_\_  
(hari/bulan/tahun)

\_\_\_\_\_  
Staf peneliti  
Paraf, tempat & tanggal

Form 34529-DC-bahasa

Jangan lupa minta kartu baru !

Lampiran 3 : Tabel jadwal pemeriksaan kadar hormon estradiol dan progesteron .

3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81						
I									I									I														
	II									II									II													
		III									III									III												
			IV									IV									IV											
				V									V									V										
					VI									VI									VI									
						VII									VII									VII								
							VIII									VIII										VIII						
								IX									IX															IX

Keterangan :

Absis : Waktu pemeriksaan dalam hari

Ordinat : Nomor kelompok

I - IX : Kelompok undian

**Lampiran 4 : Hasil Student t test karakteristik peserta penelitian**

**UMUR by KEGEMUKAN**

	Number			
Variable	of Cases	Mean	SD	SE of Mean
GEMUK	270	26.0963	4.766	.290
KURUS	270	25.7741	4.508	.274

Mean Difference = .3222

Levene's Test for Equality of Variances: F= 1.513 P= .219

**t-test for Equality of Means**

95%

Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff	CI for Diff
Equal	.81	538	.420	.399	(-.462, 1.107)
Unequal	.81	536.34	.420	.399	(-.462, 1.107)

**UMUR MENARSE by KEGEMUKAN**

	Number			
Variable	of Cases	Mean	SD	SE of Mean
GEMUK	270	13.4148	1.387	.084
KURUS	270	13.5815	1.130	.069

Mean Difference = -.1667

Levene's Test for Equality of Variances: F= 5.222 P= .023

**t-test for Equality of Means**

95%

Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff	CI for Diff
Equal	-1.53	538	.126	.109	(-.381, .047)
Unequal	-1.53	516.94	.126	.109	(-.381, .047)

t-tests for independent samples of BMI

**PANJANG SIKLUS HAID by KEGEMUKAN**

	Number			
Variable	of Cases	Mean	SD	SE of Mean
GEMUK	270	29.8556	2.464	.150
KURUS	270	30.1556	2.509	.153

Mean Difference = -.3000

Levene's Test for Equality of Variances: F= .216 P= .642

**t-test for Equality of Means**

95%

Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff	CI for Diff
Equal	-1.40	538	.162	.214	(-.721, .121)
Unequal	-1.40	537.82	.162	.214	(-.721, .121)

## LAMA HAID by KEGEMUKAN

	Number			
Variable	of Cases	Mean	SD	SE of Mean
GEMUK	270	6.2889	1.090	.066
KURUS	270	6.3444	.890	.054

Mean Difference = -.0556

Levene's Test for Equality of Variances: F= 7.006 P= .008

## t-test for Equality of Means

95%

Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff	CI for Diff
Equal	-.65	538	.517	.086	(-.224, .113)
Unequal	-.65	517.30	.517	.086	(-.224, .113)

## Lampiran 5: Hasil Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test karakteristik peserta penelitian

## PENDIDIKAN ISTRI by KEGEMUKAN

Mean Rank	Cases
267.00	270 BMI = 1.00
274.00	270 BMI = 2.00
540	Total

			Corrected for ties
U	W	Z	2-Tailed P
35505.0	72090.0	-.5469	.5844

## PENDIDIKAN SUAMI by KEGEMUKAN

Mean Rank	Cases
265.98	270 BMI = 1.00
275.02	270 BMI = 2.00
540	Total

			Corrected for ties
U	W	Z	2-Tailed P
35230.5	71815.5	-.7058	.4803

## JUMLAH KEHAMILAN by KEGEMUKAN

Mean Rank	Cases
271.41	270 BMI = 1.00
269.59	270 BMI = 2.00
540	Total

Corrected for ties

U	W	Z	2-Tailed P
36204.5	73280.5	-.1439	.8856

JUMLAH KELAHIRAN ATERM by KEGEMUKAN

Mean Rank	Cases	
271.54	270	BMI = 1.00
269.46	270	BMI = 2.00
540	Total	

Corrected for ties

U	W	Z	2-Tailed P
36170.5	73314.5	-.1660	.8681

JUMLAH KELAHIRAN PREMATUR / ABORTUS by KEGEMUKAN

Mean Rank	Cases	
267.00	270	BMI = 1.00
274.00	270	BMI = 2.00
540	Total	

Corrected for ties

U	W	Z	2-Tailed P
35505.0	72090.0	-.9015	.3673

**Lampiran 6: Hasil Analisis Profil kadar estradiol harian menurut kegemukan**

## Profile analysis

Test Name	Value	Approx F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	.97726	54.53732	26.00	33.00	.000
Hotellings	42.96880	54.53732	26.00	33.00	.000
Wilks	.02274	54.53732	26.00	33.00	.000
Roys	.97726				



Univariate F-tests with (1,58) D. F.

Varia	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	P
ES1	46314.8166	77549.0266	46314.8166	1337.05218	34.63950	.000
ES2	2454.27292	296329.415	2454.27292	5109.12784	.48037	.491
ES3	26793.2628	267570.349	26793.2628	4613.28187	5.80785	.019
ES4	133774.260	302820.330	133774.260	5221.04017	25.62215	.000
ES5	10044.5462	470599.483	10044.5462	8113.78419	1.23796	.270
ES6	167512.310	351221.197	167512.310	6055.53789	27.66266	.000
ES7	33436.4835	111935.787	33436.4835	1929.92737	17.32525	.000
ES8	95629.1618	460317.287	95629.1618	7936.50495	12.04928	.001
ES9	18546.5487	425353.328	18546.5487	7333.67806	2.52896	.117
ES10	59341.7469	152339.740	59341.7469	2626.54724	22.59306	.000
ES11	34415.6710	235993.814	34415.6710	4068.85887	8.45831	.005
ES12	23577.0792	198124.377	23577.0792	3415.93753	6.90208	.011
ES13	11991.2858	275240.091	11991.2858	4745.51880	2.52687	.117
ES14	55458.7212	323926.717	55458.7212	5584.94339	9.93004	.003
ES15	162361.703	82170.9695	162361.703	1416.74085	114.60226	.000
ES16	123.32402	136969.574	123.32402	2361.54439	.05222	.820
ES17	13500.0000	4495.00000	13500.0000	77.50000	174.19355	.000
ES18	145615.513	102746.991	145615.513	1771.49985	82.19900	.000
ES19	121338.057	217991.231	121338.057	3758.46949	32.28390	.000
ES20	76350.2099	265470.268	76350.2099	4577.07358	16.68101	.000
ES21	58337.1562	164758.369	58337.1562	2840.66153	20.53647	.000
ES22	52606.3106	178081.305	52606.3106	3070.36732	17.13356	.000
ES23	34982.2421	120328.586	34982.2421	2074.63080	16.86191	.000
ES24	261.25066	163625.483	261.25066	2821.12901	.09261	.762
ES25	36127.7893	810656.047	36127.7893	13976.8284	2.58483	.113
ES26	54696.4306	767491.764	54696.4306	13232.6166	4.13346	.047

**Lampiran 7:** Hasil *Student-t test* kadar estradiol harian menurut terjadinya perdarahan uterus (PU)

TWOSAMPLE T FOR EST-H1

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	24	111.0	25.8	5.3
2	36	117.4	71.0	12

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (-32.5, 20)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= -0.49 P=0.62 DF= 47

TWOSAMPLE T FOR EST-H2

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	24	140.7	46.0	9.4
2	36	100.8	34.2	5.7

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (17.7, 62.2)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= 3.64 P=0.0008 DF= 39

TWOSAMPLE T FOR EST-H3

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	24	163.8	35.0	7.2
2	36	101.0	56.9	9.5

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (39.0, 86.6)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= 5.28 P=0.0000 DF= 57

TWOSAMPLE T FOR EST-H4

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	39	129.2	39.2	6.3
1	21	129.0	22.7	5.0

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-15.9, 16.2)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 0.02 P=0.98 DF= 57

TWOSAMPLE T FOR EST-H5

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	39	97.7	30.3	4.8
1	21	201.6	80.8	18

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-141.7, -66)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -5.68 P=0.0000 DF= 23

## TWO SAMPLE T FOR EST-H6

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	39	68.0	57.1	9.1
1	21	183	105	23

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-166.1, -65)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -4.68 P=0.0001 DF= 26

## TWO SAMPLE T FOR EST-H7

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	27	141.2	10.8	2.1
2	33	132.5	12.5	2.2

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (2.7, 14.8)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= 2.91 P=0.0051 DF= 57

## TWO SAMPLE T FOR EST-H8

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	27	120.0	35.7	6.9
2	33	67.2	49.6	8.6

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (30.7, 74.9)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= 4.78 P=0.0000 DF= 57

## TWO SAMPLE T FOR EST-H9

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	27	159.0	51.9	10
2	33	137.2	82.2	14

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (-13, 57)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= 1.25 P=0.22 DF= 54

## TWO SAMPLE T FOR EST-H10

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	21	85.6	14.6	3.2
2	39	121.9	50.3	8.1

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (-53.7, -18.9)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= -4.19 P=0.0001 DF= 48

## TWO SAMPLE T FOR EST-H11

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	21	103.7	33.8	7.4
2	39	103.7	44.5	7.1

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (-20.6, 20.6)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= 0.00 P=1.0 DF= 51

## TWO SAMPLE T FOR EST-H12

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
1	21	79.8	49.8	11
2	39	120.8	53.1	8.5

95 PCT CI FOR MU 1 - MU 2: (-69, -13.2)

TTEST MU 1 = MU 2 (VS NE): T= -2.97 P=0.0049 DF= 43

## TWO SAMPLE T FOR EST-H13

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	45	149.2	43.1	6.4
1	15	79.1	11.1	2.9

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (56.0, 84.2)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 9.95 P=0.0000 DF= 56

## TWO SAMPLE T FOR ESTR-H14

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	45	137.7	80.7	12
1	15	92.4	11.4	3.0

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (20, 70.2)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 3.66 P=0.0006 DF= 48

## TWO SAMPLE T FOR EST-H15

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	45	100.0	31.0	4.6
1	15	103.6	22.3	5.8

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-18.6, 11.4)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -0.49 P=0.63 DF= 33

## TWO SAMPLE T FOR EST-H16

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	48	106.1	56.9	8.2
1	12	63.7	18.5	5.3

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (22.7, 62.0)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 4.33 P=0.0001 DF= 53

## TWO SAMPLE T FOR EST-H17

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	48	117.0	69.4	10
1	12	73.0	20.0	5.8

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (21, 67.1)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 3.81 P=0.0004 DF= 56

## TWO SAMPLE T FOR EST-H18

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	48	27.92	9.64	1.4
1	12	24.24	6.88	2.0

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-1.3, 8.7)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 1.52 P=0.14 DF= 23

## TWO SAMPLE T FOR EST-H19

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	36	126.3	81.0	14
1	24	42.0	17.7	3.6

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (56, 112.6)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 6.03 P=0.0000 DF= 39

## TWO SAMPLE T FOR EST-H20

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	36	73.5	59.3	9.9
1	24	55.46	7.30	1.5

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-2.2, 38.4)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 1.81 P=0.079 DF= 36

## TWO SAMPLE T FOR EST-H21

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	36	33.2	25.6	4.3
1	24	85.3	32.0	6.5

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-67.9, -36.3)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -6.68 P=0.0000 DF= 41

## TWO SAMPLE T FOR EST-H22

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	39	126.1	45.6	7.3
1	21	119.5	41.2	9.0

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-16.8, 29.9)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 0.57 P=0.57 DF= 44

## TWO SAMPLE T FOR EST-H23

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	39	83.4	21.7	3.5
1	21	105.7	35.4	7.7

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-39.6, -4.9)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -2.62 P=0.014 DF= 28

## TWO SAMPLE T FOR EST-H24

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	39	72.3	39.5	6.3
1	21	113.4	43.4	9.5

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-64.1, -18.0)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -3.61 P=0.0009 DF= 37

## TWO SAMPLE T FOR EST-H25

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	48	125	110	16
1	12	111	133	38

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-75, 103)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 0.34 P=0.74 DF= 14

## TWO SAMPLE T FOR EST-H26

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	48	69.7	39.9	5.8
1	12	80.2	67.8	20

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (-55.0, 34)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= -0.51 P=0.62 DF= 12

## TWO SAMPLE T FOR EST-H27

PU	N	MEAN	STDEV	SE MEAN
2	48	99.9	54.3	7.8
1	12	62.9	13.1	3.8

95 PCT CI FOR MU 2 - MU 1: (19.6, 54.5)

TTEST MU 2 = MU 1 (VS NE): T= 4.26 P=0.0001 DF= 57

**Lampiran 8 :** Hasil *Student t-tests* BMI menurut terjadinya perdarahan uterus

Variable	Number of Cases	Mean	SD	SE of Mean
BMI				
PUD 1	177	23.3690	2.519	.189
PUD 2	363	19.8915	2.194	.115

Mean Difference = 3.4775

Levene's Test for Equality of Variances: F= .630 P= .428

	t-test for Equality of Means				95% CI for Diff
Variances	t-value	df	2-Tail Sig	SE of Diff	
Equal	16.46	538	.000	.211	(3.062, 3.893)
Unequal	15.69	309.63	.000	.222	(3.041, 3.914)

**Lampiran 9:** Hasil analisis Regresi Logistic antara BMI dengan terjadinya perdarahan uterus

Dependent Variable Encoding:

Original Value	Internal Value
1.00	0
2.00	1

Dependent Variable.. PUD

Beginning Block Number 0. Initial Log Likelihood Function

-2 Log Likelihood 683.20121

\* Constant is included in the model.

Beginning Block Number 1. Method: Enter

Variable(s) Entered on Step Number

1.. BMI

Estimation terminated at iteration number 4 because

Log Likelihood decreased by less than .01 percent.

-2 Log Likelihood 476.559  
Goodness of Fit 526.602

Chi-Square df Significance

Model Chi-Square 206.642 1 .0000  
Improvement 206.642 1 .0000

Classification Table for PUD

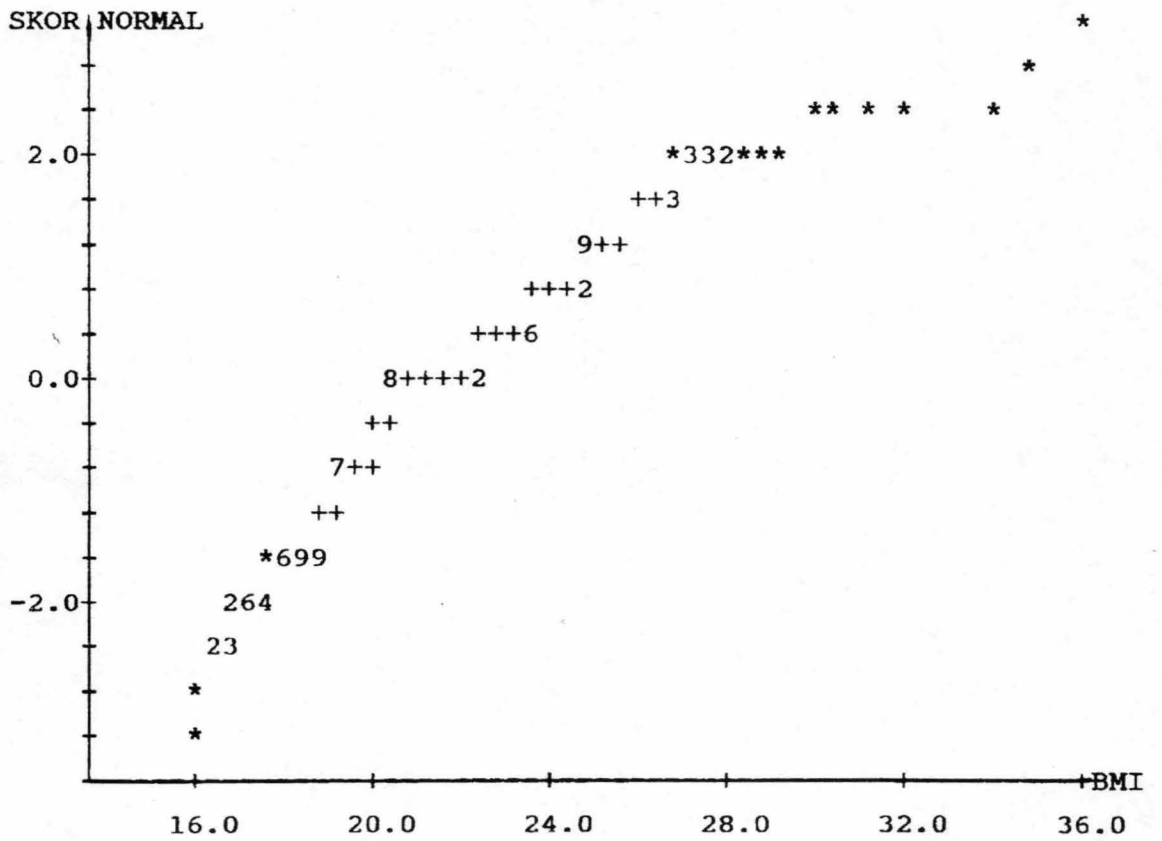
		Predicted		Percent correct
		1.00 1	2.00 2	
Observed	1.00	106	171	59.89%
	2.00	47	316	87.05%
Overall				78.15%

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
BMI	-.6196	.0552	126.0909	1	.0000	-.4262	.5382
Constant	14.0146	1.2042	135.4530	1	.0000		



Lampiran 10: Kurva Uji normalitas data BMI menggunakan metode eksploratif



INTERPRETASI : Mengingat gambar di atas mendekati garis lurus dan mendekati sudut 45° maka data dapat dikatakan mendekati sebaran normal.

## Lampiran 11 : Formulir Persetujuan

### Informasi

Penelitian : Body Mass Index sebagai prediktor terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian kontrasepsi Depo-Medroksiprogesteron Asetat oleh : dr. M. Rasjad Indra, MS.

Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui hubungan antara kegemukan dengan terjadinya perdarahan uterus akibat pemakaian kontrasepsi DMPA pertamakali.

Penelitian menggunakan kuisioner, pengukuran berat dan tinggi badan serta pengambilan darah untuk pengukuran kadar hormon estradiol dan progesteron dengan metode Radioimmunoassay (RIA) di Makmal Endokrin Laboratorium Patologi Klinik FK UNAIR / RS. dr. Sutomo Surabaya. Jumlah darah yang dibutuhkan untuk bahan pemeriksaan sebanyak 4 kali 5 ml dengan selang waktu 28 hari.

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah dapat dilakukannya prakiraan terjadinya perdarahan uterus pada calon akseptor DMPA.

Resiko medis yang timbul dalam penelitian ini hanya minimal, yaitu resiko dalam pengambilan darah. Resiko tersebut berupa perdarahan di tempat pengambilan darah setelah jarum dicabut dan kemungkinan timbulnya hematoma atau bercak kehitaman di daerah sekitar pengambilan darah. Perdarahan atau hematoma yang timbul dapat sembuh sendiri tanpa pengobatan.

Hasil penelitian akan dilaporkan pada publikasi ilmiah, akan tetapi nama dan identitas peserta penelitian akan dirahasiakan. Nama anda perlu dicantumkan pada formulir persetujuan dan akan disimpan dalam arsip dr. M. Rasjad Indra di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Apabila anda membutuhkan penjelasan lebih lanjut berkaitan dengan penelitian ini, dipersilakan menghubungi dr. M. Rasjad Indra MS (Tlp. 0341 460420).

### Persetujuan

Saya mengerti bahwa peran serta saya dalam penelitian ini bersifat sukarela dan mempunyai pilihan untuk tidak diikutsertakan. Pengunduran diri dari penelitian ini setiap saat dapat saya lakukan tanpa ancaman denda atau kerugian.

Saya mempunyai waktu yang tidak terbatas untuk mempelajari lembar persetujuan dan diberikan kesempatan untuk mengajukan pertanyaan.

Saya mengerti tujuan penelitian dan setuju untuk berperan serta. Dengan menandatangani pernyataan di bawah ini, saya secara sukarela setuju menjadi peserta penelitian.

Malang,

Peneliti,

Peserta penelitian,