

## I. PENDAHULUAN

Hampir semua wanita pernah mengalami gangguan haid selama masa hidupnya. Gangguan ini dapat berupa kelainan siklus atau perdarahan. Masalah ini dihadapi oleh wanita usia remaja, reproduksi dan klimakterik.<sup>1,2,3,4</sup>

Haid yang tidak teratur pada masa 3-5 tahun setelah menars dan pramenopause (3-5 tahun menjelang menopause) merupakan keadaan yang lazim dijumpai. Tetapi pada masa reproduksi (umur 20-40 tahun), haid yang tidak teratur bukan merupakan keadaan yang lazim, karena selalu dihubungkan dengan keadaan abnormal. Perdarahan abnormal dari uterus tanpa disertai kelainan organik, hematologik, melainkan hanya merupakan gangguan fungsional disebut sebagai perdarahan uterus disfungsiional.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14</sup> Berdasarkan gejala klinis perdarahan uterus disfungsiional dibedakan dalam bentuk akut dan kronis.<sup>1,3</sup> Sedangkan secara kausal perdarahan uterus disfungsiional mempunyai dasar ovulatorik (10%)<sup>k</sup> dan anovulatorik (70%).<sup>1,3,11</sup>

Perdarahan uterus disfungsiional akut umumnya dihubungkan dengan keadaan anovulatorik<sup>1,2,3,7,8,10,12,14,15,16</sup>, **tetapi perdarahan uterus disfungsiional kronis dapat terjadi pula pada siklus anovulatorik.** Walaupun ada ovulasi tetapi pada perdarahan uterus disfungsiional anovulatorik ditemukan umur korpus luteum yang memendek, memanjang atau insufisiensi. Pada perdarahan uterus disfungsiional anovulatorik, akibat tidak terbentuknya korpus leteum aktif maka kadar progesteronnya rendah dan ini menjadi dasar bagi terjadinya perdarahan.<sup>1,3</sup>

Penderita perdarahan uterus disfungsiional akut biasanya datang dengan perdarahan banyak<sup>1,3,6,8</sup>, sehingga cepat ditangani karena merupakan keadaan gawat darurat dan memerlukan perawatan di rumah sakit. Sedangkan perdarahan uterus disfungsiional kronis dengan perdarahan sedikit-sedikit dan berlangsung lama bukan merupakan keadaan gawat darurat. Meskipun tidak darurat tetapi perdarahan uterus disfungsiional kronis justru memerlukan perhatian yang sungguh-sungguh sehubungan dengan dampak jangka panjang yang ditimbulkannya seperti anemia sekunder, yang dapat mengganggu fungsi reproduksi.<sup>3</sup>

Secara klinis perdarahan uterus disfungsiional bukan merupakan masalah baru lagi karena penanggulangannya dapat dilakukan menurut gejala yang ditemukan. Dasar penanggulangannya adalah memperbaiki keadaan umum, menghentikan perdarahan dan mengembalikan siklus haid menjadi normal. Tetapi selama ini pengobatan terhadap perdarahan uterus disfungsiional hanya bersifat simtomatis, sedangkan sesungguhnya pilihan pengobatan yang rasional adalah yang bersifat kausal dan berdasar pada patofisiologinya.<sup>3</sup>

Hingga kini berbagai sediaan hormonal telah dipakai. Dari berbagai jenis sediaan hormonal tersebut, estrogen telah lama digunakan untuk pengobatan perdarahan uterus disfungsiional akut. Diketahui bahwa pemberian estrogen dosis tinggi serta dilatasi dan kuretase pada perdarahan uterus disfungsiional akut telah teruji secara bermakna menghentikan perdarahan. Tetapi pemakaian estrogen tunggal jangka panjang untuk perdarahan uterus disfungsiional akan berdampak negatif antara lain perdarahan lucut estrogen yang dapat berlangsung lama dan banyak. Pada pihak lain, pemakaian estrogen dan progesterone secara tersendiri atau gabungannya ternyata mampu melenyapkan gejala klinis perdarahan uterus disfungsiional kronis.<sup>3,6</sup>

Telah dikemukakan bahwa perdarahan pada perdarahan uterus disfungsiional kronis disebabkan oleh kadar progesterone yang turun<sup>3,17</sup> karena ovulasi diikuti dengan insufisiensi korpus luteum atau karena anovulasi (korpus luteum aktif tidak terbentuk).<sup>1,3,6,17</sup> Atas dasar ini maka untuk perdarahan uterus disfungsiional kronis pilihan terhadap sediaan progesteron dipikirkan lebih tepat dalam menghentikan perdarahan.<sup>3</sup> Jenis progesterone yang tersedia cukup beragam.<sup>1,3</sup> Masing-masing punya kekurangan dan kelebihan sendiri-sendiri. Pengaruh sampingan yang dicemaskan pada pemberian jangka panjang adalah dampak maskulinisasi, jika yang diberi adalah progesterone turunan testosteron. Oleh karena itu kecenderungan sekarang adalah memilih jenis progesterone alamiah.

Gangguan haid sering dialami wanita usia perimenars dan perimenopause. Angka kejadian yang sebenarnya di masyarakat jauh lebih tinggi daripada yang diajukan oleh beberapa penulis. Hal ini berhubungan dengan keengganan penderita, terutama pada usia perimenars untuk menjalani pemeriksaan. Selain itu sebagian

perdarahan uterus disfungsiional dapat berhenti atau sembuh sendiri tanpa pengobatan.

Di Amerika Serikat dan Inggris, perdarahan uterus disfungsiional merupakan 10% dari kunjungan rumah sakit<sup>3</sup>. dan 90% dari kasus perdarahan uterus abnormal<sup>5</sup>. Berdasarkan golongan usia 3-4% perdarahan uterus disfungsiional terjadi pada remaja. Dalam hubungannya dengan siklus haid, perdarahan uterus disfungsiional lebih sering ditemukan pada siklus anovulatorik yaitu sekitar 85-90%.

Di Indonesia belum ada angka yang menyebutkan kekerapan perdarahan uterus disfungsiional ini secara menyeluruh. Kebanyakan penulis memperkirakan kekerapannya sama dengan diluar negeri, yaitu 10% dari kunjungan ginekologik. Di RSCM/ FKUI pada tahun 1989 ditentukan 39% kasus perdarahan uterus disfungsiional dari kunjungan poliklinik endokronologi dan reproduksi.<sup>3</sup>

Dalam refat ini penulis akan mengulas kembali terutama mengenai penggunaan progesterone dalam pengobatan perdarahan uterus disfungsiional kronis pada masa reproduksi.

## II. PERDARAHAN UTERUS DISFUNSIONAL

Perdarahan abnormal dari uterus baik dalam jumlah, frekuensi maupun lamanya, yang terjadi didalam atau diluar haid sebagai wujud klinis gangguan fungsiional mekanisme kerja poros hipotalamus-hipofisis-ovarium, endometrium tanpa kelainan organik alat reproduksi, seperti radang, tumor, keganasan, kehamilan atau gangguan sistemik lain.<sup>1,3,6</sup>

Perdarahan uterus disfungsiional dapat berlatar belakang kelainan-kelainan ovulasi, siklus haid, jumlah perdarahan dan anemia yang ditimbulkannya. Berdasarkan kelainan tersebut maka perdarahan uterus disfungsiional dapat dibagi seperti table 1

Tabel 1. Latar belakang kelainan perdarahan uterus disfungsional (PUD) dan bentuk kelainannya.<sup>3</sup>

Dasar kelainan	Bentuk klinis
Ovulasi	PUD ovulatorik PUD anovulatorik
Siklus	Metroragia Polimenorea Oligomenorea Amenorea
Jumlah perdarahan	Menoragia Perdarahan bercak prahaid Perdarahan bercak paskahaid
Anemia	PUD ringan PUD sedang PUD berat

Perdarahan uterus disfungsional biasanya berhubungan dengan satu dari tiga keadaan ketidak seimbangan hormonal, berupa: *estrogen breakthrough bleeding*, *estrogen withdrawal bleeding* dan *progesterone breakthrough bleeding*.<sup>5,6,8</sup>

Pada perdarahan uterus disfungsional ovulatorik perdarahan abnormal terjadi pada siklus ovulatorik dimana dasarnya adalah ketidakseimbangan hormonal akibat umur korpus luteum yang memendek atau memanjang, insufisiensi atau persistensi korpus luteum.<sup>3</sup> Perdarahan uterus disfungsional pada wanita dengan siklus anovulatorik muncul sebagai perdarahan reguler dan siklik.<sup>5</sup>

Sedang pada perdarahan uterus disfungsional anovulatorik perdarahan abnormal terjadi pada siklus anovulatorik dimana dasarnya adalah defisiensi progesterone dan kelebihan progesterone akibat tidak terbentuknya korpus luteum aktif, karena tidak terjadinya ovulasi. Dengan demikian khasiat estrogen terhadap endometrium tak berlawanan.<sup>1,3</sup> Hampir 80% siklus mens anovulatorik pada tahun pertama menars dan akan menjadi ovulatorik mendekati 18-20 bulan setelah menars.<sup>5</sup>

Perdarahan uterus disfungsional dikatakan akut jika jumlah per darahan pada satu saat lebih dari 80 ml,<sup>3,6,16</sup> terjadi satu kali atau berulang dan memerlukan tindakan penghentian perdarahan segera. Sedangkan perdarahan uterus disfungsional kronis jika perdarahan pada satu saat kurang dari 30 ml terjadi terus menerus atau tidak hilang dalam 2 siklus berurutan atau dalam 3 siklus tak berurutan, hari perdarahan setiap siklusnya lebih dari 8 hari, tidak memerlukan tindakan

penghentian perdarahan segera, dan dapat terjadi sebagai kelanjutan perdarahan uterus disfungsional akut.

### **III. PENATALAKSANAAN SECARA UMUM PERDARAHAN UTERUS DISFUNGSIONAL**

Penatalaksanaan perdarahan uterus disfungsional secara umum perlu memperhatikan faktor-faktor berikut:

a. Umur, status pernikahan, fertilitas.<sup>3,5</sup>

Hal ini dihubungkan dengan perbedaan penanganan pada tingkatan perimenars, reproduksi dan perimenopause. Penanganan juga seringkali berbeda antara penderita yang telah dan belum menikah atau yang tidak dan yang ingin anak.

b. Berat, jenis dan lama perdarahan.<sup>3,5</sup>

Keadaan ini akan mempengaruhi keputusan pengambilan tindakan mendesak atau tidak

c. Kelainan dasar dan prognosisnya.<sup>3,5</sup>

Pengobatan kausal dan tindakan yang lebih radikal sejak awal telah dipikirkan jika dasar kelainan dan prognosis telah diketahui sejak dini.<sup>3</sup>

Pada dasarnya tujuan penatalaksanaan perdarahan uterus disfungsional adalah:<sup>3,5,13</sup>

1. Memperbaiki keadaan umum
2. Menghentikan perdarahan
3. Mengembalikan fungsi hormon reproduksi.

Yang meliputi: pengembalian siklus haid abnormal menjadi normal, pengubahan siklus anovulatorik menjadi ovulatorik atau perbaikan suasana sehingga terpenuhi persyaratan untuk pemicuan ovulasi.

4. Menghilangkan ancaman keganasan

Pada perdarahan uterus disfungsional langkah pertama yang harus dikerjakan adalah memperbaiki keadaan umum, termasuk pengatasan anemia. Langkah kedua adalah menghentikan perdarahan, baik secara hormonal maupun operatif.<sup>3</sup> Setelah keadaan akut teratasi, sebagai langkah ketiga, dilakukan upaya pengembalian fungsi normal siklus haid dengan cara mengembalikan keseimbangan fungsi hormon reproduksi.<sup>3</sup>

Untuk ini dapat dilakukan pengobatan hormonal selama 3 siklus berturut-turut. Bilamana upaya ini gagal, maka diperlukan tindakan untuk meniadakan patologi yang ada guna mencegah berulangnya perdarahan uterus disfungsi.

Secara singkat langkah-langkah tersebut dapat diuraikan sebagai berikut:

1. Perbaikan keadaan umum

Pada perdarahan yang banyak sering ditemukan keadaan umum yang buruk, pada keadaan perdarahan uterus disfungsi akut anemia yang terjadi harus segera diatasi dengan transfusi darah. Pada perdarahan uterus disfungsi kronis keadaan anemia ringan seringkali dapat diatasi dengan diberikan sediaan besi, sedangkan anemia berat membutuhkan transfusi darah.

2. Penghentian perdarahan

**Pemakaian hormon steroid seks<sup>3,4</sup>**

a. Estrogen

Dipakai pada perdarahan uterus disfungsi untuk menghentikan perdarahan karena memiliki berbagai khasiat yaitu:

1. Penyembuhan luka (healing effect)
2. Pembentukan mukopolisakarida pada dinding pembuluh darah
3. Vasokonstriksi, karena merangsang pembentukan prostaglandin
4. Meningkatkan pembentukan trombin dan fibrin serta menghambat proses fibrinolisis.

b. Progestin

Berbagai jenis progestin sintetik telah dilaporkan dapat menghentikan perdarahan. Beberapa sediaan tersebut antara lain adalah noretisteron, MPA, megestrol asetat, didrogesteron dan linestrenol.<sup>1,3,8</sup>

Noretisteron dapat menghentikan perdarahan setelah 24-48 jam dengan dosis 20-30 mg/hari, medroksiprogesteron asetat dengan dosis 10-20 mg/hari selama 10 hari, megestrol asetat dengan didrogesteron dengan dosis 10-20 mg/hari selama 10 hari, serta linestrenol dengan dosis 15 mg/hari selama 10 hari. **Uraian lebih rinci terhadap pemakaian progestin ini akan diberikan pada bagian tersendiri .**

### c. Androgen

Merupakan pilihan lain bagi penderita yang **tak cocok** dengan estrogen dan progesterone. Sediaan yang dapat dipakai antara lain adalah isoksasol (danazol) dan metil testosteron (danazol merupakan suatu turunan 17- $\alpha$ -etinin-testosteron). Dosis yang diberikan adalah 200 mg/hari selama 12 minggu. Perlu diingat bahwa pemakaian jangka panjang sediaan androgen akan berakibat maskulinisasi.<sup>3</sup>

#### **Pemakaian penghambat sintesis prostaglandin.**

Pada peristiwa perdarahan, prostaglandin penting peranannya pada vaskularisasi endometrium. Dalam hal ini PgE<sub>2</sub> dan PgE<sub>2 $\alpha$</sub>  meningkat secara bermakna. Dengan dasar itu, penghambat sintesis prostaglandin atau obat anti inflamasi non steroid telah dipakai untuk pengobatan perdarahan uterus disfungsi, terutama perdarahan uterus disfungsi anovulatorik. **Untuk itu asam mefenamat dan naproksen seringkali dipakai dosis 3 x 500 mg/hari selama 3-5 hari terbukti mampu mengurangi perdarahan.**<sup>3</sup>

#### **Pemakaian antifibrinolitik**

Sistem pembekuan darah juga ikut berperan secara local pada perdarahan uterus disfungsi. Peran ini tampil melalui aktivitas fibrinolitik yang diakibatkan oleh kerja enzimatis. Proses ini berfungsi sebagai mekanisme pertahanan dasar untuk mengatasi penumpukan fibrin. Unsur utama pada system fibrinolitik itu adalah plasminogen, yang bila diaktifkan akan mengeluarkan protease plasmin.

Enzim tersebut akan menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin, sehingga proses fibrinolisis akhirnya akan terhambat pula. Sediaan yang ada untuk keperluan ini adalah asam amino kaproat (dosis yang diberikan adalah 4 x 1-1,5 gr/hari selama 4-7 hari).<sup>3</sup>

#### **Pengobatan operatif**

Jenis pengobatan ini mencakup: dilatasi dan kuretase, ablasi laser dan histerektomi.<sup>3,6,13</sup>

Dilatasi dan kuretase merupakan tahap yang ringan dari jenis pengobatan operatif pada perdarahan uterus disfungsi. Tujuan pokok dari kuretase pada

perdarahan uterus disfungsi adalah untuk diagnostik, terutama pada umur diatas 35 tahun atau perimenopause. Hal ini berhubungan dengan meningkatnya frekuensi keganasan pada usia tersebut. Tindakan ini dapat menghentikan perdarahan karena menghilangkan daerah nekrotik pada endometrium. Ternyata dengan cara tersebut perdarahan akut berhasil dihentikan pada 40-60% kasus.<sup>3</sup>

Namun demikian tindakan kuretase pada perdarahan uterus disfungsi masih diperdebatkan, karena yang diselesaikan hanyalah masalah pada organ sasaran tanpa menghilangkan kausa. Oleh karena itu kemungkinan kambuhnya cukup tinggi (30-40% sehingga acapkali diperlukan kuretase berulang.<sup>3</sup> Beberapa ahli bahkan tidak menganjurkan kuretase sebagai pilihan utama untuk menghentikan perdarahan pada perdarahan uterus disfungsi, kecuali jika pengobatan hormonal gagal menghentikan perdarahan.

Pada ablasi endometrium<sup>3,8,11,13</sup> dengan laser ketiga lapisan endometrium diablasi dengan cara vaporasi neodimium YAG laser.<sup>3,13</sup> Endometrium akan hilang permanen, sehingga penderita akan mengalami henti haid yang permanen pula. Cara ini dipilih untuk penderita yang punya kontraindikasi pembedahan dan tampak cukup efektif sebagai pilihan lain dari histerektomi, tetapi bukan sebagai pengganti histerektomi.<sup>3</sup>

Tindakan histerektomi pada penderita perdarahan uterus disfungsi harus memperhatikan usia dan paritas penderita. Pada penderita muda tindakan ini merupakan pilihan terakhir. Sebaliknya pada penderita perimenopause atau menopause, histerektomi harus dipertimbangkan bagi semua kasus perdarahan yang menetap atau berulang. Selain itu histerektomi juga dilakukan untuk perdarahan uterus disfungsi dengan gambaran histologis endometrium hiperplasia atipik dan kegagalan pengobatan hormonal maupun dilatasi dan kuretase.<sup>3</sup>

### 3. Mengembalikan keseimbangan fungsi hormon reproduksi

Usaha ini meliputi pengembalian siklus haid abnormal menjadi normal, pengubahan siklus anovulatorik menjadi ovulatorik atau perbaikan suasana sehingga terpenuhi persyaratan untuk pemicuan ovulasi.

**Siklus ovulatorik.** Perdarahan uterus disfungsi ovulatorik secara klinis tampil sebagai polimenorea, oligomenorea, menoragia dan perdarahan pertengahan siklus, perdarahan bercak prahaid atau pasca haid. Perdarahan pertengahan siklus diatasi dengan estrogen konjugasi 0,625-1,25 mg/hari atau etinilestradiol 50 mikrogram/ hari dari hari ke 10 hingga hari ke 15. Perdarahan bercak prahaid diobati dengan progesterone (medroksi progesteron asetat atau didrogestron) dengan dosis 10 mg/hari dari hari ke 17 hingga hari ke 26. Beberapa penulis menggunakan progesterone dan estrogen pada polimenorea dan menoragia dengan dosis yang sesuai dengan kontrasepsi oral, mulai hari ke 5 hingga hari ke 25 siklus haid.<sup>3</sup>

**Siklus anovulatorik.** Perdarahan uterus disfungsi anovulatorik mempunyai dasar kelainan kekurangan progesterone. Oleh karena itu pengobatan untuk mengembalikan fungsi hormon reproduksi dilakukan dengan pemberian progesterone, seperti medroksi progesterone asetat dengan dosis 10-20 mg/hari mulai hari ke 16-25 siklus haid. Dapat pula digunakan didrogestron dengan dosis 10-20 mg/hari dari hari 16-25 siklus haid, linestrenol dengan dosis 5-15 mg/hari selama 10 hari mulai hari ke 16-25 siklus haid. Pengobatan hormonal ini diberikan untuk 3 siklus haid. Jika gagal setelah pemberian 3 siklus dan ovulasi tetap tak terjadi, dilakukan pemicuan ovulasi. Pada penderita yang tidak menginginkan anak keadaan ini diatur dengan penambahan estrogen dosis 0,625-1,25 mg/hari atau kontrasepsi oral selama 10 hari, dari hari ke 5 sampai hari ke 25.<sup>3</sup>

#### **IV. DASAR PENGGUNAAN PROGESTERON DALAM PENGOBATAN PERDARAHAN UTERUS DISFUNGSIONAL KRONIS**

Progesteron merupakan hormon golongan progestin yang terpenting pada manusia. Selain karena khasiat hormonalnya, progesterone juga penting karena merupakan pembakal estrogen, androgen dan adrenokortiko steroid. Hormon ini pertama kali diisolasi dari korpus luteum.<sup>3</sup>

Pada awalnya progestin yang dikenal secara alamiah adalah progesterone. Belakangan dihasilkan jenis progestin lain yang dikenal sebagai progestin sintetik.

**a. Sifat kimia dan klasifikasi**

Progesteron merupakan steroid dengan jumlah atom karbon (C) 21, yang dengan pengurangan atau penambahan atom karbon atau dengan atom O akan dihasilkan progestin lain. Melalui proses reduksi progestin diubah menjadi satu bentuk inaktif yaitu pregnandiol. Senyawa ini dipakai sebagai petanda adanya progesterone di urine.<sup>3</sup>

Progesteron alamiah larut dalam lemak dan cepat mengalami absorpsi sehingga tidak disimpan ditubuh. Untuk mengatasi kekurangan itu, telah dibuat progestin sintetik yang larut dalam air dan lambat diabsorpsi sehingga kerjanya lebih lama dan dapat digunakan secara oral. Hingga kini dikenal dua golongan progestin yaitu:

1. Progestin yang berasal dari progesterone alamiah
  - a. Turunan progesterone
  - b. Turunan asetoksiprogesteron
2. Progestin yang berasal dari testosteron
  - a. Turunan testosteron
  - b. Turunan 19 nortestosteron

**b. Biosintesis, metabolisme dan sekresi**

Progesteron terutama dibentuk di ovarium oleh sel granulosa folikel matang, dan korpus luteum dari bahan dasar kolesterol melalui senyawa antara (pregnenolon) dengan bantuan enzim dehidrogenase dan isomerase. Selain itu hormon tersebut dihasilkan pula oleh plasenta, testis dan sel-sel korteks kelenjar adrenal. Sintesis dan sekresinya dipengaruhi oleh hormon LH. Pada fase praovulasi hormon ini disekresikan 1-3 mg /hari, sedangkan pada fase luteal madya sekresinya mencapai puncak (20-30 mg/hari). Kemudian menurun lagi dan pada fase haid mencapai keadaan terendah karena hanya disekresikan 1 mg/hari.<sup>3</sup>

Pengubahan progesterone alamiah menjadi bentuk tidak aktif, 10-20% berlangsung dihati. Dalam 4 hari pertama setelah disuntikkan, 40-70% progesterone dapat ditemukan dalam urine dan seperenamnya dijumpai dalam bentuk pregnandiol (metabolit biologis inaktif) dalam bentuk terikat dengan asam glukoronat. Selebihnya 13-20% keluar dalam feses dan 10% disimpan dalam lemak tubuh. Progestin sintetik turunan testosteron barulah akan memiliki khasiat biologis, jika terlebih dahulu diaktifkan di hati menjadi noretisteron.<sup>3</sup>

**c. Khasiat biologis pada genitalia interna**

Disamping khasiat progesteronnya, progestin juga mempunyai khasiat androgen dan estrogen yang derajatnya bergantung pada jenisnya.

Pada endometrium, hormon ini mengakibatkan fase sekresi jika sebelumnya telah dirangsang oleh estrogen. Perubahan tersebut ini ditandai oleh tampaknya badan-badan golgi pada sel endometrium. Setelah 14 hari paska ovulasi rangsangan progesteron akan lucut. Penggunaan progesterone yang lebih dari 14 hari akan mengakibatkan degenerasi endometrium, stroma edematosa dan menyusut. Jika sediaan ini dipakai lebih lama lagi, maka endometrium akan menjadi atrofik.<sup>3</sup>

Jika endometrium yang telah mengalami perangsangan estrogen (fase proliferasi) memperoleh progesterone dosis yang relatif rendah 20-40 mg) maka aterjadi perdarahan bercak. Perdarahan tersebut timbul akibat pengelupasan permukaan endometrium. Penghentiannya dapat dilakukan dengan pemberian progesterone yang cukup, tanpa mengubah fase endometrium karena hormon ini bekerja langsung pada pembuluh darah. Fase sekresi baru akan timbul jika dosis mencapai 200 mg atau pada pemakaian 10 hari.<sup>3</sup>

Terhadap miometrium progesteron berkhasiat menghambat kontraksi. Penurunan kadarnya akan cepat mempengaruhi kerja oksitosin dan prostaglandin.

Perkembangan epitel vagina ternyata juga dipengaruhi oleh progesterone, dasar ini telah dipakai untuk menilai ovulasi dengan pemeriksaan sitologi serial usap vagina.

## Dasar Pemilihan Progestin

Melihat kelebihan dan kekurangan yang dimiliki oleh masing-masing jenis progestin, maka untuk memperoleh hasil guna yang tinggi, diperlukan ketepatan memilih progestin yang sesuai dengan keadaan penderita.

Secara umum pemilihan itu didasarkan pada:

### a. Farmakokinetik

Progestin golongan turunan progesterone alamiah merupakan senyawa yang telah aktif. Sedangkan golongan turunan testosteron merupakan senyawa yang belum aktif, sehingga harus diubah terlebih dahulu didalam hati menjadi noretisteron. Prasyarat ini merupakan beban bagi hati. Selain itu sebagian besar obat mengalami biotransformasi di dalam hati sehingga akan dapat menimbulkan interaksi dengan hormon progestin.

### b. Farmakologi

Khasiat metabolik dari kedua golongan progestin tersebut di atas dapat dilihat pada table 2.

Tabel 2. Farmakologi progestin.<sup>3</sup>

Progestin	Inhibisi Gonadotropin	Aktivitas		Metabolisme		
		Androgen	Estrogen	Katabolisme	Anabolisme	Retensi Na
Gol I	-	-	-	+	-	-
Gol II	+	+	+	-	+	+

Ket: Gol I : Progestin turunan progesterone alamiah

Gol II : Progestin turunan testosteron

Keuntungan dari progestin turunan progesterone alamiah adalah bahwa hormon ini:

1. Mempengaruhi metabolisme lipid (HDL) seperti diketahui HDL merupakan lipoprotein yang kardioprotektif, sehingga penurunan HDL akan meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.
2. Menghambat enzim 5-reduktase, sehingga mampu menurunkan kadar testosteron penyebab maskulinisasi.

### 3. Tidak mengganggu fungsi ovarium dan sintesis steroid seks

Golongan progesteron alamiah lebih banyak mempunyai keuntungan dibandingkan dengan golongan progesterone turunan testosteron baik segi afinitas terhadap reseptor progesterone di uterus maupun potensi relatif khasiat progesterone, estrogen dan androgen.<sup>3</sup>

#### **Golongan progestin turunan progesterone alamiah.**

Golongan hormon ini merupakan hasil rekayasa dari progesteron alamiah, sehingga khasiatnya menyerupai induknya. Rekayasa ini dikembangkan karena adanya keterbatasan sifat-sifat progesterone alamiah. Rumus kimianya pun juga menyerupai rumus kimia progesteron. Jenis-jenis progestin turunan progesterone alamiah adalah:

1. Progesteron (preg-4-ene-3,20-dion)
2. Didrogesteron (6-dehiroretro progesterone)
3. Hidroksiprogesteron kaproat
4. Medroksi progesterone asetat ( $6\alpha$ -metil  $17\alpha$  asetoksi progesterone)
5. Megestrol asetat

#### **Mekanisme kerja**

Golongan progestin ini menyebabkan perubahan pada endometrium yang telah mengalami perangsangan estrogen. Dari berbagai jenis hormon ini golongan hidroksi progesterone kaproat yang punya khasiat hambatan gonadotropin.<sup>1,3</sup>

Mekanisme yang pasti bagaimana progesterone menghentikan perdarahan pada perdarahan uterus disfungsi belum sepenuhnya dapat diterangkan. Dipikirkan kemampuan ini dicapai berkat khasiat progesteron terhadap pembentukan prostaglandin, pembentukan dan stabilisasi dinding lisosom, penghambatan kontraksi miometrium dan perangsangan arteriol. Khasiat tersebut diperoleh secara tersendiri atau sebagai interaksi dari pengaruh-pengaruh itu.<sup>3</sup>

Sintesis prostaglandin dipengaruhi oleh kadar progesterone melalui perangsangan pembentukan badan golgi lisosom sel endometrium. Di dalam badan ini disimpan enzim-enzim hidrolase asil. Enzim utama dari hidrolase asil adalah fosfolipase  $A_2$  yang berfungsi sebagai katalisator pada pembentukan prostaglandin.

Prostaglandin dibentuk dari asam arakhidonat dengan katalisator enzim fosfolipase A<sub>2</sub>. Dalam hal ini progesterone memiliki dua khasiat penting, yaitu menstabilkan dinding lisosom ini sehingga menghambat keluarnya enzim fosfolipase A<sub>2</sub> ke sitoplasma dan mengaktifkan enzim 15-hidroksi prostaglandin dehidrogenase, suatu enzim penghancur prostaglandin. Kedua kerja ini menyebabkan pembentukan prostaglandin terhambat.<sup>3</sup>

Selain itu progesterone melalui proses aromatisasi juga memicu dan memelihara pembentukan prolaktin pada endometrium yang sebelumnya mengalami perangsangan estrogen. Pada kadar yang tinggi ternyata prolaktin mampu menghambat pembentukan prostaglandin. Dengan demikian prolaktin ikut berperan dalam penghentian perdarahan.<sup>3</sup>

Progesteron juga mampu menetralkan khasiat estrogen pada endometrium dengan merangsang perubahan estrogen menjadi metabolit yang inaktif, estron. Perubahan ini dicapai melalui perangsangan estradiol dehidrogenase, estrogen sulfotransferase dan aromatisasi. Selanjutnya, progesterone juga merupakan anti mitosis dan anti pertumbuhan sel endometrium serta menurunkan konsentrasi reseptor endometrium.<sup>3</sup>

Terhambatnya pembentukan dan turunnya kadar prostaglandin, terutama PgF<sub>2α</sub> ketika kadar progesterone tinggi, menyebabkan berkurangnya atau hilangnya kontraksi miometrium, terutama subendometriunya. Pada pihak lain kadar prostaglandin yang rendah menyebabkan dua perubahan yaitu:

- a. Lenyapnya vasokonstriksi arteriol, sehingga daerah-daerah iskemik akan mendapatkan pasokan darah lagi.
- b. Turunnya kadar leukotrien, sehingga enzim hidrolitik dan oksidase (penghambat jaringan) tidak dapat diaktifkan lagi. Dengan demikian hasil akhir dari pemberian progesterone pada perdarahan uterus disfungsional akan menghentikan perdarahan. Sampai dosis tertentu, merangsang pertumbuhan sel-sel epitel kelenjar endometrium dan arteriol yang tampil sebagai henti perdarahan.

## V. PENGGUNAAN PROGESTIN UNTUK PENGOBATAN PERDARAHAN UTERUS DISFUNGSIONAL KRONIS

Pengobatan perdarahan uterus disfungsional kronis dengan hormon progesterone didasarkan pada gejala klinis dan patofisiologinya. Pada perdarahan uterus disfungsional anovulatorik maksud pemberian progesteron selain untuk menghentikan perdarahan, juga adalah untuk mengembalikan panjang siklus haid kebatas normal.

**Perdarahan uterus disfungsional ovulatorik.** Bentuk klinis perdarahan uterus disfungsional ovulatorik adalah oligomenorea dan polimenorea. Pada oligomenorea dasar dari terjadinya perdarahan ini adalah fase proliferasi yang memanjang atau fase sekresi yang memanjang. Pada fase proliferasi yang memanjang diberikan progesterone selama 10 hari, mulai hari ke 15 hingga hari ke 25 siklus haid. Sedangkan pada fase sekresi yang memanjang progesterone diberikan mulai hari ke 17 sampai hari ke 25, (tabel 3)<sup>3</sup>

Tabel 3. Jenis, dosis dan cara pemberian progesterone pada PUD kronik.<sup>3</sup>

Jenis Progestin	Dosis mg/hari	Cara pemberian	Sediaan mg/ml	Nama dagang
Progesteron	50-100	Im sup	Susp 25,50,100 Sup 25	
MPA	10-20	oral	Tab 2,5,10	Provera
Hidroksi progesteron	125-250/ siklus	im	Susp 125,250	Dilalutin Proluton depot
Didrogesteron	10-20	oral	Tab 10	Duphaston
Linestrenol	5-10	oral	Tab 5	Endometril
Noretisteron	5-20	oral	Tab 5,10	Primolut N

**Perdarahan uterus disfungsional karena kelainan korpus luteum.** Kelainan korpus luteum dapat berupa insufisiensi korpus luteum atau korpus luteum persisten (memanjang).

Bentuk klinis pada insufisiensi korpus luteum adalah bercak prahaid dan polimenorea. Kedua kelainan ini diobati dengan progesteron mulai hari ke 17 hingga hari ke 26. Korpus luteum persisten akan menimbulkan bentuk klinik oligomenorea, seperti juga pada oligomenorea yang lain, disini juga diberikan progesterone mulai hari ke 15 hingga hari ke 25.<sup>3</sup>

**Perdarahan uterus disfungsi anovulatorik.** Perdarahan uterus disfungsi kronik anovulatorik menampilkan gejala oligomenorea dan metroragia. Disini oligomenorea diatasi dengan pemberian progesterone mulai hari ke 15 sampai hari ke 25. Metroragia diatasi dengan progesterone mulai hari ke 16 sampai hari ke 25.

Semua pengobatan tersebut diatas diberikan dalam 3 siklus. Perdarahan lutut akan terjadi sekitar 2-3 hari paska penghentian obat. Keadaan yang sering menyertai pengobatan progesterone ini adalah terjadinya perdarahan bercak, yang diakibatkan oleh nisbah estrogen dan progesterone yang berubah. Hal tersebut dapat diatasi dengan peningkatan dosis atau pemberian gabungan estrogen dan progesterone dalam bentuk kontrasepsi oral.<sup>3</sup>

Pada perdarahan uterus disfungsi kronis dengan bentuk perdarahan bercak prahaid dan paskahaid, pemberian progesterone terkadang masih menimbulkan perdarahan bercak. Keadaan ini tidak dapat dikatakan sebagai dampak pengobatan progesterone sebelum dilakukan pemeriksaan estrogen dan progesterone serum. Jika nisbah estrogen/progesterone menunjukkan nilai yang berbeda dari keadan sebelumnya, perdarahan tersebut mungkin sekali disebabkan oleh pengaruh pengobatan progesterone.

## VI. KESIMPULAN

Perdarahan uterus disfungsi kronis adalah perdarahan abnormal dari uterus tanpa disertai kelainan organik, melainkan semata-mata sebagai perwujudan dari kelainan fungsional dan terjadi secara berulang. Berbeda dengan perdarahan disfungsi akut yang cepat mendapatkan penanganan karena sifat gawat daruratnya, maka perdarahan uterus disfungsi kronis ini seringkali kurang atau tidak mendapat penanganan secara seksama. Padahal kalau dilihat dampaknya,

keadaan ini justru memerlukan penanganan yang cepat, tepat, terarah dan sungguh-sungguh.

Untuk mencapai penanganan yang tepat diperlukan pengetahuan tentang patofisiologi dari perdarahan uterus disfungsi kronis tersebut. Turunnya progesterone yang diakibatkan kelainan pada lisosom, sintesis prolaktin endometrium maupun sintesis prostaglandin, kini diketahui mendasari terjadinya peristiwa perdarahan ini.

Pada dasarnya penanganan perdarahan uterus disfungsi kronik ini bertujuan memperbaiki keadaan umum, menghentikan perdarahan dan memulihkan fungsi hormon reproduksi.

Pengobatan dilakukan sesuai dengan gejala klinis yang tampil. Progesteron dipikirkan lebih sesuai untuk pengobatan perdarahan uterus disfungsi kronik mengingat dasar patofisiologinya.

Progestin turunan progesterone alamiah tampak lebih menguntungkan daripada progestin turunan testosteron.

Polimenorea pada perdarahan uterus disfungsi ovulatorik disebabkan oleh fase proliferasi yang memendek atau fase sekresi yang memendek. Pada fase proliferasi yang memendek diberikan estrogen pada hari ke 10-15 dengan dosis 0,3-0,6 mg/hari, sedangkan pada fase sekresi yang memendek diberikan progesterone hari ke 17 sampai hari ke 26.

## VII. DAFTAR PUSTAKA

1. Fraser LS. Treatment of disfungsi uterine bleeding with oral, intramuskular or intra uterine progestogens in: Show RW. Disfungsi Urine Bleeding. Vol 2. New Jersey-USA. The Parthenon Publishing group, 1990:139-48
2. A Guide For Patients: Aabnormal uterine bleeding. American Society for Reproductive Medicine. Birmingham-Alabama 1996:1-15
3. Kadarusman Y, Jacob TZ, Baziad A. Perdarahan uterus disfungsi kronis pada masa reproduksi: Aspek patofisiologi dan pengobatan dengan progesterone. Majalah Obstet Ginekol Indones 1993;19:67-88
4. Mayo JL. A Healthy menstrual cycle. Clinical Nutrition Insight. Advance Nutrition Publication Inc. 1997:1-7
5. Kahn B. Abnormal uterine bleeding-Reproductive age women. Women's Health and Gynecology. Clinical Practice Guidelines for Primary Caare Burses 2000:4-6
6. Shelby KE. Common disturbances in menstrual function in: Women's Hormones Across the Life Span. Texas-USA. Nurse week 2002:10-28

7. Yen SSC, Jaffe RB. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders in: *Reproductive Endocrinology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo: W.B. Saunders Company. 1991:620-1
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and Infertility*. 4<sup>th</sup> ed. London-Baltimore-Hongkong-sydney: Williams and Wilkins 1989:575-90
9. Ryan J. Terminology in: *A Work in progress-effective case management*. Third National Family Court Conference. Legal Aid Commission on New South Wales 1998:23-24
10. Hillard PA. Benign diseases of the female reproductive tract: Symptoms and signs in: *Novak's Gynecology*. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore-USA. Williams & Wilkins 1996:331-98
11. Symonds EM. Disorders of the menstrual cycle in: *Essential Obstetrics and Gynaecology*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh-London-Madrid-Melbourne-New York-Tokyo: Churchill Livingstone Inc 1992:219-228
12. Garmel GM. Gynecologic Emergencies in: *Emergency Medicine Board Review Manual*. *Emergency Medicine* 2000;6(2):2-7
13. Baliga BS, Raza S. Rational Management of Dysfunctional Uterine Bleeding (DUB). *Obstetrics and Gynaecology Communications* 2000;2(4):23-31
14. Munro MG. Abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *The Journal of The American Association of Gynecologic Laparoscopist* 2000;7(1):23-9
15. Prawirohardjo S. Gangguan haid dan siklusnya dalam: *Ilmu Kandungan*. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta 1991:172-6
16. Haarlow SD. *Bleeding Disorders: Menorrhagia and dysfunctional uterine bleeding*. New York-USA. The Robert H. Ebert Program on Critical Issues in Reproduction Health and Population 1995:35-7
17. Jacob TZ, Baziad A. *Endokrinologi Reproduksi*, Jakarta. Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia 1994:9,50-51

