
Artikel

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Pemanfaatan Hormon dalam Kontrasepsi

Max Joseph Herman

*Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Departemen Kesehatan RI, Jakarta*

PENDAHULUAN

Pertambahan penduduk dunia yang sangat pesat terutama di negara-negara berkembang dan kemajuan dalam dunia kedokteran serta kesehatan masyarakat yang menurunkan tingkat mortalitas dan meningkatkan harapan hidup menimbulkan tanggung jawab dunia kedokteran atas populasi yang berlebihan. Dalam hal ini kontrasepsi sangat efektif dan memegang peranan penting dalam kontrol ledakan penduduk dunia. Meskipun ada kekhawatiran akan penyalahgunaan seksual dan degenerasi moral, penggunaan hormon steroid dalam kontrasepsi oral (KO) dengan cepat tersebar luas dan terkenal.

Insiden reaksi samping serius yang tidak banyak meskipun sudah jelas dan hormon kontrasepsi harus dipertimbangkan untung ruginya terhadap akibat dan tidak terkendalinya pertumbuhan penduduk dunia. Lagi pula di negara-negara terbelakang morbiditas dan mortalitas kehamilan serta persalinan jauh melebihi insiden efek yang tidak diharapkan dari KO sehingga di beberapa negara KO bahkan dapat diperoleh tanpa resep dokter.

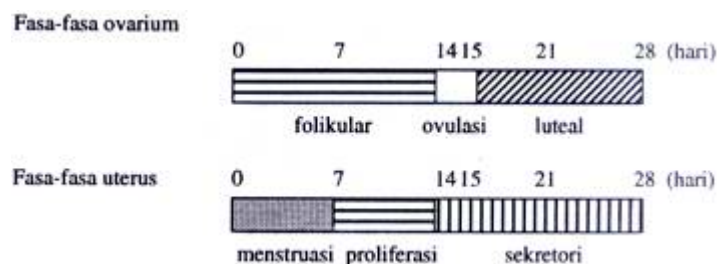
Selain risiko kesehatan, kontrasepsi juga memberikan banyak manfaat kesehatan non-kontrasepsi dan informasi ini penting untuk pengambilan keputusan. Misalnya KO bukan hanya mencegah kehamilan tetapi juga menurunkan risiko kanker endometrium dan ovarium serta melindungi terhadap penyakit radang pelvik akut dan kehamilan ektopik, meskipun KO juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler. Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) memberikan perlindungan kontrasepsi yang efektif tetapi meningkatkan potensi infeksi dalam kelompok risiko tinggi tertentu, metoda kontrasepsi barrier kurang begitu efektif tetapi melindungi dari infeksi penyakit akibat hubungan seksual (PHS) termasuk HIV. Kepentingan manfaat dan risiko kontrasepsi bervariasi antar masyarakat karena variasi prevalensi penyakit yang terlibat.

Antar negara serta antar waktu terjadi perubahan metoda yang banyak dipakai dengan pola perubahan yang bergantung

pada berbagai faktor seperti metoda, fasilitas medis dan personel yang tersedia, penetapan target, promosi metoda tertentu dan perubahan selera pemakai. Tiap metoda memiliki keuntungan dan kerugian, tidak ada metoda yang cocok untuk semua pemakai dan metoda tertentu bahkan merupakan kontraindikasi bagi kelompok tertentu. Sedangkan hormon mungkin digunakan pada AKDR, KO maupun implantasi atau injeksi.

SIKLUS MENSTRUASI

Karakteristik hormon dalam siklus menstruasi manusia berubah dari satu tahap perkembangan ovarium ke tahap berikutnya dan setelah usia mencapai 45 tahun ada kecenderungan ambang estrogen yang lebih rendah dalam siklus. Siklus menstruasi normal berlangsung rata-rata 28 hari dan terdiri atas 3 fasa dalam hubungannya dengan efek baik terhadap ovarium maupun terhadap uterus dapat dilihat di **Gambar 1**.



Gambar 1. Perbandingan Fasa-fasa Siklus Menstruasi dalam Efek terhadap Ovarium dan Uterus

Fasa-fasa sehubungan dengan efek terhadap ovarium adalah fasa folikular, ovulasi dan luteal. Fasa folikular berlangsung selama 14 hari awal dari siklus saat folikel yang mengandung oocyte berkembang dan membesar serta akhirnya satu folikel Graafian pecah dengan melepaskan telur (ovulasi). Fasa ovulasi berlangsung biasanya pada hari ke 13–15 dalam siklus saat

folikel yang pecah berubah bentuk menjadi corpus luteum yang memelihara produksi estrogen dan progesterin selama sisa waktu dalam siklus. Apabila tidak terjadi kehamilan, corpus luteum mulai berdegenerasi dan menghentikan produksi hormon dan penurunan produksi estrogen dan progesterin ini mengakibatkan perdarahan menstruasi hingga suatu siklus baru dimulai lagi.

Fasa-fasa sehubungan dengan efek terhadap uterus adalah fasa menstruasi, proliferasi dan sekretori. Fasa menstruasi mulai pada hari pertama dari siklus dan berlangsung 3–6 hari dengan total darah dan cairan yang keluar bervariasi tetapi biasanya tidak lebih dari 60 ml. Fasa ini diikuti oleh fasa proliferasi (hari ke 6–14) saat lapisan endometrium dan kelenjar serta pembuluh rahim tumbuh sebagai respons terhadap stimulasi oleh estrogen. Fasa terakhir sekretori (hari ke 14–28) saat garis endometrium makin tebal dan kelenjar uterin mulai mengeluarkan sekret; fasa terakhir ini terutama diatur oleh progesterone

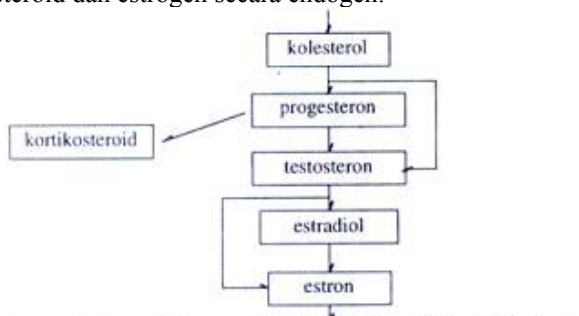
Estrogen

Estrogen atau hormon seks wanita bertanggung jawab atas pertumbuhan dan perkembangan tuba Falopi, ovarium, uterus dan alat kelamin eksternal serta karakteristik seksual sekunder wanita. Hormon tersebut terutama berkaitan dengan perubahan-perubahan siklus normal yang terjadi pada endometrium dan rahim selama siklus. Estradiol merupakan estrogen alam utama yang diproduksi oleh ovarium di samping beberapa estrogen yang diproduksi secara metabolik dalam hati.

Berbagai sediaan estrogen alam atau sintetik dikembangkan untuk pemakaian oral, parenteral maupun topikal. Absorpsi oleh membran mukosa saluran kelamin dan pencernaan biasanya baik dan absorpsi melalui kulit juga bisa menimbulkan efek sistemik. Estrogen digunakan untuk terapi pada beberapa kondisi wanita termasuk kontrol konsepsi, endometriosis, hipogonadisme, menopause dan perdarahan abnormal, sedangkan pada pria untuk penatalaksanaan paliatif kanker prostat yang tidak bisa dioperasi.

Progesterin

Merupakan hormon yang secara alami terutama diproduksi oleh corpus luteum dan plasenta yang berperan dalam reproduksi dengan mempersiapkan endometrium untuk implantasi telur dan membantu perkembangan serta berfungsinya kelenjar *mammary*. Di samping efek progestationalnya, progesterin sintetik tertentu memiliki efek anabolik, androgenik atau estrogenik (biasanya lemah). Progesteron merupakan progesterin alam yang paling banyak yang selain efeknya sebagai hormon juga berfungsi sebagai prazat untuk produksi berbagai androgen, kortikosteroid dan estrogen secara endogen.



Gambar 2. Hubungan Metabolik Berbagai Steroid Endogen

METODA KONTRASEPSI

Berbagai metoda kontrasepsi dikenal dan dikembangkan dalam usaha mengendalikan ledakan penduduk baik secara oral dengan memanfaatkan hormon dalam berbagai bentuk pil, AKDR, barrier, kontrasepsi jangka panjang, sterilisasi maupun metoda tradisional.

Kontrasepsi steroid sangat efektif, relatif aman dan mudah digunakan, sedangkan prospek pengembangan metoda non-steroid yang baru sulit sehingga penelitian dewasa ini lebih menekankan pada pengembangan sistem baru dalam pemberian kontrasepsi steroid. Rute non-oral unggul dalam hal menghindari efek first-pass hati sehingga memungkinkan penurunan dosis hormon dan mengurangi efek samping metabolik, memberikan kadar hormon serum yang tetap serta menyederhanakan kepatuhan pemakai. Implantasi subkutan levonorgestrel merupakan contoh yang dapat digunakan lima tahunan yang terdiri atas 6 kapsul karet-silikon yang tidak didegradasi biologis dan mengandung total levonorgestrel 36 mg dengan pelepasan zat aktif rata-rata 30 µg per hari. Tingkat kegagalan meningkat dari 0,04% pada tahun pertama menjadi 1,1% pada tahun kelima dan lebih tinggi pada wanita dengan obesitas. Sediaan ini seperti progesteron lainnya berkaitan dengan insiden tinggi ketidak-teraturan menstruasi.

Beberapa di antara steroid aktif oral yang mula-mula digunakan untuk inhibisi ovulasi memiliki aktivitas estrogenik bawaan dan beberapa sediaan progesterin ternyata terkontaminasi oleh estrogen. Kenyataan ini mendukung kenyataan bahwa estrogen meningkatkan efek supresif progesterin dan mendukung penggunaan kombinasi keduanya. Untuk meminimalkan efek samping dengan tetap menjamin fungsi kontrasepsi maka berdasarkan pengalaman dosis progesterin dan estrogen harus dikurangi.

Cincin vagina yang hanya mengandung progesteron melepaskan 20 µg levonorgestrel per hari dan digunakan untuk pemakaian selama 3 bulan dengan tingkat kegagalan sama dengan progesteron lain. Kontrol siklus yang lebih baik diberikan oleh cincin vagina kombinasi yang melepaskan 15 µg etinilestradiol dan 120 µg desogestrel sehari selama 21 hari dan tidak digunakan selama 7 hari dengan tingkat kegagalan sama dengan kontrasepsi oral kombinasi (KOK).

Kontrasepsi hormonal

Hormon steroid kontrasepsi terutama tersedia dalam bentuk oral meskipun sediaan implantasi subkutan dan insersi vagina juga dikembangkan. Per oral hormon kontrasepsi yang digunakan mungkin dalam bentuk pil kombinasi, sekuensial, mini atau paska senggama dan bersifat reversibel. Kontrasepsi oral kombinasi merupakan campuran estrogen sintetik seperti etinilestradiol dan satu dari beberapa steroid C₁₉ dengan aktivitas progesteron seperti noretindron. Pada umumnya mengandung dosis estrogen dan progesteron yang tetap, digunakan selama 21 hari dan diikuti 7 hari tanpa kontrasepsi. Kombinasi ini sangat efektif dengan tingkat kehamilan 0,1–1,0% pada wanita pemakai tetap tahunan.

Kontrasepsi oral kombinasi (KOK) menghambat ovulasi dan menginduksi perubahan lendir serviks dan endometrium sehingga transport sperma dan implantasi embrio menjadi sulit. Sediaan tiga fasa yang mengandung estrogen dan progesteron

dalam perbandingan yang bervariasi dikembangkan untuk menurunkan dosis total bulanan progestogen dan lebih menyerupai perubahan-perubahan hormon dan siklus menstruasi, akan tetapi dosis estrogen harus dinaikkan untuk menjamin inhibisi ovulasi dan tidak banyak keunggulannya dibandingkan dengan pil monofasa.

Pemakaian dosis kecil progestogen (noretindron atau levonorgestrel) setiap hari memungkinkan cara kontrasepsi bebas estrogen. Ovulasi hanya dihambat pada $\pm 50\%$ dengan prinsip kerja berdasarkan kemampuan pengubahan lendir serviks yang menghambat transport sperma. Kontrasepsi dengan progestogen saja kurang efektif dibandingkan dengan kombinasi dan penggunaannya sering terbatas pada wanita dengan fertilitas yang memang sudah berkurang seperti yang lebih tua atau sedang menyusui atau dalam hal KOK merupakan kontraindikasi. Per im progestogen menghambat ovulasi lebih baik dari pada per oral tetapi menimbulkan gangguan menstruasi seperti halnya pemakaian oral. Dalam usaha untuk mengurangi efek samping, dosis estrogen dikurangi dan progestogen yang lebih baru serta rute pemakaian yang lain dipelajari. Tiap risiko harus dipertimbangkan terhadap bahaya sehubungan dengan kehamilan akibat persetubuhan yang tidak dijaga atau penggunaan metoda yang kurang efektif.

Mekanisme kerja hormon kontrasepsi

Pemakaian estrogen dan progestin dapat mengganggu fertilitas dengan berbagai cara dan jelas bahwa campuran keduanya menghambat ovulasi. Berbagai efek hormon-hormon ovarium terhadap fungsi gonadotropik dan hipofisis yang menonjol antara lain an estrogen adalah inhibisi sekresi FSH dan dari progesteron inhibisi pelepasan LH. Pengukuran FSH dan LH dalam sirkulasi menunjukkan bahwa kombinasi estrogen-progesteron menekan kedua hormon. Jelas bahwa ovulasi dapat dicegah baik dengan inhibisi stimulus ovarium maupun pencegahan pertumbuhan folikel.

Meskipun ovulasi tidak dicegah, kontrasepsi oral dapat bekerja langsung pada saluran kelamin. Endometrium harus berada dalam status perkembangan yang tepat di bawah pengaruh estrogen dan progesteron untuk terjadinya nidasi dan hampir tidak mungkin terjadi implantasi pada endometrium yang berubah akibat pengaruh sebagian besar penekan. Demikian pula sekret serviks yang banyak mengandung air pada saat ovulasi dianggap esensial bagi sperma dan lendir kental yang dihasilkan karena pengaruh progesteron merupakan lingkungan yang tidak mendukung bagi sperma.

Kekhawatiran akan efek tidak diharapkan dan estrogen mendorong penggunaan progestin semata dalam berbagai cara. Pemakaian terus menerus progestin dalam dosis yang cukup menghentikan siklus selama pemberian dan menyebabkan atropi ovarium serta endometrium. Dosis sangat kecil dapat mengubah struktur endometrium dan konsistensi lendir serviks tanpa memutus siklus atau menghambat ovulasi.

Dewasa ini kontrasepsi progestin tunggal menekan bervariasi FSH, LH dan ovulasi yang menjelaskan tingkat etikasinya yang lebih rendah dan pada kombinasi. Dengan pemakaian harian kontinu, menstruasi terjadi tetapi panjang siklus dan durasi

perdarahan sangat bervariasi sehingga mempengaruhi popularitasnya.

Dosis besar estrogen yang digunakan sebagai kontrasepsi pasca senggama bekerja dengan menghambat fertilisasi dan nidasi dengan berbagai cara. Motilitas saluran telur mungkin berubah seperti halnya endometrium dan penghentian dosis besar estrogen menginduksi perdarahan.

• *Pil kombinasi*

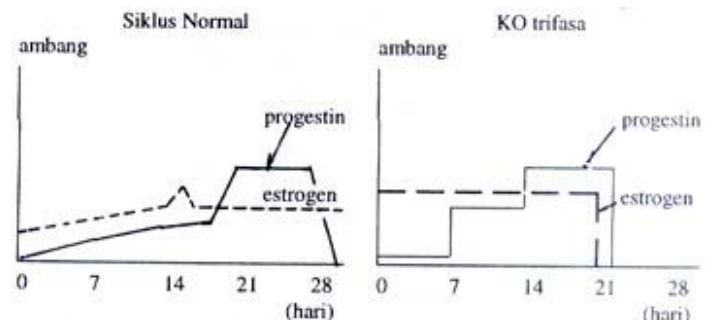
Sejak pertengahan tahun 60-an etinilestradiol merupakan estrogen dalam hampir semua KOK, tetapi dengan kadar yang makin lama makin kecil. Sediaan sekuensial umumnya mengandung < 35 µg. Sebaliknya dalam usaha untuk meminimalkan efek samping androgenik yang menyertai, tipe progestogen sintetik telah diubah. Progestogen yang terbaru yang disebut generasi ke-3 (desogestrel, gestoden, norgestimat) sangat poten kemampuannya untuk inhibisi ovulasi dan transformasi endometrium sehingga tidak mendukung kehamilan. Ketiganya merupakan antiestrogen lemah dengan aktivitas androgenik yang lebih kecil daripada pendahulunya dan berkaitan dengan lebih sedikit perubahan dari metabolisme lipoprotein serta mungkin karbohidrat.

Tiga tipe formula umum dari KOK dikembangkan yaitu mono-, bi- dan tri-fasa yang semuanya hampir 100% dapat melindungi dari kehamilan bila dipergunakan dengan benar meskipun juga menyebabkan morbiditas yang berarti, khususnya pada wanita perokok.

KO monofasa menggunakan estrogen dan progestin dalam perbandingan yang tetap selama 21 hari dari siklus menstruasi normal. Ovulasi dihambat dengan menekan ambang estrogen dan progestin endogen.

KO bifasa melepaskan jumlah hormon yang berbeda selama separuh waktu I dan ke II dari siklus menstruasi di mana ambang estrogen dan progestin yang lebih rendah digunakan dalam fasa folikular serta ditingkatkan dalam fasa luteal. Satu kelemahan dari formula ini adalah inhibisi ovulasi yang tidak konsisten dan ketidak-teraturan pola menstruasi.

KO trifasa merupakan bentuk KO yang terakhir dikembangkan dan paling mirip dengan pola normal ambang estrogen dan progesteron yang teramati selama siklus menstruasi di luar pengaruh hormon eksogen. Pendekatan ini memungkinkan dosis rendah estrogen dan progestin selama fasa folikular, dengan peningkatan progestin baik pada fasa ovulasi maupun luteal sehingga lebih mirip dengan ambang hormon yang terjadi secara alamiah (**Gambar 3**).



Gambar 3. Perbandingan Ambang Estrogen dan Progestin Selama Siklus Normal dan Penggunaan Kontrasepsi Oral Trifasa

Pil mini

Hanya mengandung progestogen dan merupakan satu-satunya alternatif hormon dari pemakaian KOK, diberikan 1 dd selama 28 hari siklus menstruasi dengan proteksi kehamilan pada penggunaan yang benar \pm 97%. Dapat diperkirakan efek sampingnya lebih sedikit, tetapi berhubungan dengan insiden tinggi gangguan menstruasi khususnya perdarahan tak teratur. Progestogen tidak berefek pada pembekuan darah atau agregasi trombosit dan merupakan pilihan untuk wanita dengan hipertensi. Perinjeksi, medroksiprogesteron asetat, bisa digunakan dan memberikan metoda kontrasepsi yang sangat efektif serta aman.

Pil pasca senggama

Konsep metoda kontrasepsi sesudah hubungan intim bukanlah hal yang baru dan cukup menarik. Dosis tinggi estrogen tunggal (misalnya 25 mg dietilstilbestrol sehari selama 5 hari) atau kombinasi dengan progestogen (100 μ g etinilestradiol dan 1 mg levonorgestrel 2 kali sehari dengan selang waktu 12 jam) dapat mengurangi risiko kehamilan setelah hubungan intim yang tidak dijaga dengan efek samping mual dan gangguan siklus menstruasi. Kenyataan bahwa obat harus digunakan dalam waktu 72 jam setelah senggama, di samping penyalahgunaannya untuk menggugurkan kandungan, kurang mendukung penggunaannya.

Alat kontrasepsi dalam rahim

Mungkin mengandung hormon mungkin pula tidak, sangat efektif (tingkat kegagalan 6% pada tahun I pemakaian) dan kegagalan akibat ekspulsi AKDR yang tidak terdeteksi. Kontrasepsi bersifat reversibel, mencegah kehamilan ektopik dan yang mengandung progesteron mengurangi kehilangan darah menstruasi serta dismenorrhoea. Tidak ada manfaat kesehatan non-kontrasepsi lain dari AKDR yang diketahui dari risiko yang mungkin adalah inflamasi pelvik, infertilitas tuba, absorsi septik atau spontan dari perforasi rahim.

Masalah peningkatan risiko kehamilan ektopik pada pemakaian AKDR jenuh hormon dapat diatasi dengan peningkatan dosis progestogen sintetik. AKDR jenuh levonorgestrel yang melepaskan 20 μ g sehari dapat digunakan. Dibandingkan dengan AKDR inert atau tembaga, AKDR ini menurunkan kehilangan darah menstruasi dan banyak yang menjadi amenorrhoea setelah beberapa bulan pemakaian yang disebabkan oleh atrofi endometrium dan mungkin destruksi reseptor estrogen dan endometrium. Fungsi ovarium jarang dipengaruhi, jadi amenorrhoea tidak disertai dengan hipoestrogenisme.

Kontrasepsi jangka panjang

Terutama berupa injeksi atau implantasi/susuk yang sangat efektif dalam waktu antara 1 bulan sampai dengan 5 tahun dan semuanya mengandung progestin yang mungkin mengganggu siklus menstruasi. Injeksi biasanya diberikan tiap 8-12 minggu dari bekerja dengan menghambat ovulasi, mengentalkan lendir serviks serta mengubah endometrium sehingga menyulitkan implantasi.

Amenorrhoea atau episode perdarahan tidak teratur dan tidak dapat diduga merupakan masalah yang paling umum pada injeksi dan merupakan alasan utama untuk penghentian pemakaiannya. Injeksi dapat melindungi terhadap penyakit inflamasi pelvik dengan mengubah lendir serviks selain terhadap kanker

endometrium dan serviks. Sedangkan implantasi subdermal progestin efektif untuk 3-5 tahun dengan efek samping sama dengan injeksi, hanya saja implant dapat dikeluarkan bila komplikasi serius.

Tabel 1. Komposisi dan dosis beberapa kontrasepsi oral

Estrogen (mg)	Progestin I (mg)
Kombinasi ²	
0,02 etinilestradiol	1,0 noretindronasetat
0,03 etinilestradiol	0,3 norgestrel
0,03 etinilestradiol	1,5 noretindronasetat
0,03 etinilestradiol	0,15 levonorgestrel
0,035 etinilestradiol	0,4 noretindron
0,035 etinilestradiol	0,5 noretindron
0,035 etinilestradiol	1,0 etinodioldiasetat
0,035 etinilestradiol	1,0 noretindron
0,05 mestranol	1,0 noretindron
0,05 etinilestradiol	0,5 norgestrel
0,05 etinilestradiol	1,0 etinodioldiasetat
0,05 etinilestradiol	1,0 noretindron
0,05 etinilestradiol	1,0 noretindronasetat
0,05 etinilestradiol	2,5 noretindronasetat
Sekuensial ³	
0,03 0,04 0,03 etinilestradiol	0,05 0,075 0,125 levonorgestrel
0,035 etinilestradiol	0,5 1,0 0,5 noretindron
0,035 etinilestradiol	0,5 0,75 1,0 noretindron
0,035 etinilestradiol	0,5 1,0 noretindron
Pil mini ⁴	
-	0,35 noretindron
-	0,075 norgestrel
Pil pasta senggama, Dietilstilbestrol	

Catatan:

1. Norgestrel bersifat androgenik kuat dan yang lain sedang
2. Kombinasi digunakan 21 hari dan 7 hari kosong. potensi estradiol \pm 20x mestranol
3. Sediaan bifasa, sel I digunakan 10 hari dan sel II 11 hari diikuti 7 hari tanpa pil. Sediaan trifasa, tiap sel digunakan 5-10 hari dalam 3 fasa berturut-turut diikuti 7 hari kosong
4. Digunakan tiap hari terus menerus, tidak begitu efektif
5. Dosis 25 mg 2 dd selama 5 hari dalam 72 jam setelah hubungan seks.

Kontrasepsi pria

Pengembangan metoda kontrasepsi hormon yang dapat dipercaya untuk pria lebih sulit, Regulasi spermatogenesis kurang dimengerti dari hubungan antara aktivitas seks dengan hormon jauh lebih langsung pada pria sehingga setiap metoda juga harus mencakup penggantian testosteron bila fungsi seks ingin dipertahankan. Penggunaan jumlah besar testosteron untuk inhibisi sekresi FSH serta LH dan karena itu spermatogenesis bukan hal yang baru. Sejak tahun 1950-an azoospermia sudah dapat dicapai dengan injeksi harian 25 mg testosteron propionat (androgen sintetik yang oral aktif seperti metiltestosteron dapat merusak hati). Kombinasi antagonis poten GRH dan testosteron lebih sering menimbulkan azoospermia tetapi kebutuhan injeksi harian antagonis ini menjadikan cara ini tidak praktis, lagi pula perubahan-perubahan pot faktor-faktor pembekuan darah, pembesaran prostat dan perubahan lipoprotein serum menjadi masalah untuk pemakaian jangka panjang.

Perkembangan terakhir

Perkembangan yang paling menjanjikan dalam bidang

kontrasepsi hormon adalah pemakaian agonis dan antagonis. Agonis GRH terikat pada reseptornya dalam hipofisis anterior dan setelah mula-mula menstimulir sekresi FSH serta LH, menimbulkan status hipogonadotropik. Ovulasi dihambat selama pemakaian intranasal kronis agonis GRH, buserelin, yang terbukti bermanfaat khususnya sebagai kontrasepsi dalam masa menyusui karena hanya jumlah kecil yang masuk ke dalam air susu. Bila aktivitas ovarium total ditekan, efek merusak status hipoestrogenik berkepanjangan pada tulang dan sistem kardiovaskular mungkin memerlukan terapi. Sebaliknya penekanan tidak sempurna dengan aktivitas ovarium sisa mungkin meningkatkan risiko hiperplasia endometrium dan kanker akibat efek-efek estrogen yang tidak ditentang.

Antagonis progesteron menawarkan potensi besar untuk pengaturan fertilitas. Progesteron esensial untuk sejumlah fungsi reproduksi termasuk pembentukan dan pemeliharaan kehamilan. Antagonis progesteron seperti mifepriston memblokir kerja progesteron pada endometrium sehingga menimbulkan lingkungan yang menghambat kehamilan. Dalam kombinasi dengan prostaglandin sangat efektif dan aman untuk mengakhiri kehamilan masih dini. Bila diberikan dalam fasa awal luteal dari siklus dapat mencegah pengembangan endometrium fasa sekresi dan mungkin efektif pada pemberian sekali sebulan. Kemampuan mifepriston untuk memblokir ovulasi bila diberikan dalam fasa folikular siklus dan mencegah pengembangan endometrium fasa sekresi menjelaskan alasan penggunaannya sebagai kontrasepsi pasca senggama.

Metoda barrier

Mencakup kondom, diafragma dan *sponge*.

Sterilisasi

Merupakan kontrasepsi yang aman dan sangat efektif dengan risiko sebagian besar karena teknik anestesi atau bedah yang tidak memadai (tubektomi untuk wanita dan vasektomi untuk pria).

Metoda tradisional

Mencakup pantang berkala atau ritme, senggama terputus, pencucian vagina atau puasa total yang semuanya kurang efektif dibandingkan dengan metoda modern. Proses menyusui juga dapat menunda ovulasi dan dapat dianggap bentuk kontrasepsi. Pantang berkala biasanya didasarkan pada kalender, suhu basal tubuh dan/atau sifat lendir serviks.

EFEK-EFEK HORMON KONTRASEPSI

Di samping mencegah kehamilan berbagai efek baik yang tidak diharapkan maupun yang bermanfaat terhadap kesehatan mungkin timbul akibat pemakaian kontrasepsi, misalnya metoda barrier membantu melindungi terhadap penyakit akibat hubungan seksual termasuk HIV dan kanker serviks, KOK mengurangi kista payudara ganas, kista ovarium kambuhan, anemia kekurangan besi tetapi sekaligus juga peningkatan risiko terutama penyakit kardiovaskular.

Dari efek yang tidak diharapkan yang paling diperhatikan adalah efek samping kardiovaskular dan induksi atau promosi tumor. Kebanyakan data efek samping KO diperoleh secara

retrospektif dan tanpa kontrol yang memadai. Lagi pula umumnya sediaan yang digunakan mengandung jumlah estrogen dan progestin yang lebih besar dari pada yang banyak digunakan masa kini, sehingga banyak pandangan mengenai efek samping KO sekarang merupakan ekstrapolasi dan data terdahulu. Oleh karena itu penilaian rasio risiko-manfaat sangat penting agar diperoleh metoda kontrasepsi yang efektif dengan risiko sekecil mungkin.

Kanker endometrium dan ovarium

KOK memiliki efek protektif terhadap kanker baik endometrium maupun ovarium dan dosis lebih kecil dan estrogen dan progestin memberikan proteksi yang sama bila mekanisme kerjanya melibatkan pemeliharaan perdarahan reguler akibat penghentian kontrasepsi. Bila dosis kecil memungkinkan untuk pemakaian di atas usia 35 tahun risiko kanker endometrium lebih jauh dikurangi.

Kanker hati

Di daerah tertentu ada hubungan yang erat antara infeksi virus hepatitis B dan kanker hati dan dalam hal ini penggunaan jangka pendek KOK tidak meningkatkan risiko kanker hati, sebaliknya di daerah kanker hati jarang ditemukan ada hubungan antara kanker hati dan pemakaian KOK.

Kanker serviks

Hubungannya dengan hormon kontrasepsi tidak sejelas seperti halnya dengan aktivitas seksual. Dengan mengabaikan aktivitas seksual dan metoda kontrasepsi barrier yang memiliki efek protektif, tampaknya tidak ada hubungan kenaikan risiko kanker serviks dengan pemakaian KOK.

Kanker payudara

Meskipun estrogen menstimulasi pertumbuhan jaringan payudara dan pemakaiannya dalam jangka panjang sewajarnya bila berkaitan dengan peningkatan risiko kanker payudara seperti halnya terbukti pada wanita paska menopause, dalam studi tidak terlihat adanya peningkatan risiko dan tidak ada hubungan antara dosis dan lama pemakaian dengan risiko tersebut, sebaliknya sediaan dengan kadar progestin tinggi seperti pada pil mini dapat menurunkan risiko.

Penyakit kardiovaskular dan metabolisme lemak

Ada kenaikan risiko kematian 4–7 kali akibat penyakit kardiovaskular pada wanita pemakai KO yang mengandung 50 µg estrogen dan jelas bahwa penurunan dosis estrogen menurunkan risiko. Risiko ini sering dikaitkan dengan perubahan kadar lipoprotein serum dan diketahui bahwa KOK tidak mengubah kadar kolesterol serum total tetapi meningkatkan kadar trigliserida dan ada juga progestin yang lebih baru yang meningkatkan kolesterol HDL serum. Risiko ini biasanya berupa thromboemboli vena, infark miokardium dan stroke yang terutama terjadi pada wanita dengan usia lebih dari 30 tahun dan merokok atau memiliki faktor risiko kardiovaskular lain.

Perubahan metabolisme lipida akibat penggunaan KOK rumit dan hubungan perubahan ambang lipoprotein serum dengan penyakit kardiovaskular tidak langsung. KOK meningkatkan produksi faktor X, II dan plasminogen, menurunkan produksi

antitrombin dan meningkatkan agregasi platelet dengan menurunkan produksi prostaglandin. Perubahan-perubahan ini mungkin hanya penting pada wanita perokok karena merokok juga meningkatkan risiko trombogenesis, sehingga disimpulkan bahwa KOK aman untuk wanita yang tidak menderita gangguan sistem sirkulasi sebelumnya dan lebih-lebih bila tidak merokok.

Toleransi glukosa

Tidak seperti estrogen, progestin mengganggu toleransi glukosa dan derajatnya bergantung pada baik tipe maupun dosis progestin yang bersangkutan. Gangguan paling menonjol pada turunan nandrolon dan paling kecil pada medroksiprogesteron asetat. Progestogen generasi ke-3 bila ada hanya kecil saja efeknya pada metabolisme karbohidrat. Lagi pula pada umumnya wanita yang metabolisme karbohidratnya terganggu setelah pemakaian OK akan kembali memiliki toleransi glukosa normal selama 6 bulan pemakaian. Meskipun demikian KOK dapat meningkatkan kebutuhan insulin pada diabetes melitus dan nilai peningkatan insulin yang dibutuhkan tidak berarti bila dibandingkan dengan jaminan kontrasepsi pada wanita dengan kehamilan merupakan suatu kontraindikasi.

Hipertensi

KOK menyebabkan hipertensi pada $\pm 4-5\%$ wanita normotensi dan meningkatkan tekanan darah pada $\pm 9-16\%$ pada wanita dengan hipertensi sebelumnya. Efek ini mungkin karena baik estrogen maupun progestin memiliki kemampuan untuk mempermudah retensi ion natrium dan sekresi air akibat kenaikan aktivitas renin plasma dan pembentukan angiotensin yang menyertainya. Efek hormon maupun risiko ini berhubungan dengan ras, sejarah keluarga, kegemukan, makanan, rokok dan lama pemakaian KOK. Beberapa progestogen generasi ke-3 memiliki efek antimineralokortikoid sehingga menurunkan risiko hipertensi. Pemantauan tekanan darah selama 3 bulan awal pemakaian memungkinkan pendeteksian wanita yang rentan dan efek ini hampir selalu bersifat reversibel.

Efek lainnya

Efek samping ringan yang sering seperti mual, muntah, pusing, dan kenaikan bobot badan merupakan manifestasi kehamilan dini dan gejala umum pada pemakaian KO serta biasanya hanya untuk jangka pendek atau pada 1-2 siklus awal seperti halnya perdarahan yang tidak teratur. Pemakaian KO terus selama kehamilan mungkin menyebabkan deformasi dan maskulinisasi janin dan pemakaian segera setelah persalinan mengurangi laktasi dan menyebabkan ekskresi steroid dalam air susu.

KO dapat mengurangi risiko penyakit radang pelvik yang sering kali menyebabkan kemandulan dengan dua mekanisme yang mungkin, yaitu perubahan lendir serviks sehingga patogen tidak bisa naik ke saluran kelamin bagian atas atau penurunan darah menstruasi sehingga mengurangi jumlah medium yang dibutuhkan untuk pertumbuhan patogen.

KO juga dapat berinteraksi dengan obat lain melalui kerjanya yang bertentangan (antagonis farmakologis) seperti halnya dengan antihipertensi dan antikoagulan oral maupun melalui peningkatan metabolisme hati seperti halnya dengan rifampin.

KONTRASEPSI DI INDONESIA

Penggunaan kontrasepsi di Indonesia direkomendasikan dengan tahapan pola dasar memakai pendekatan secara paritas (**Tabel 2 dan 3**).

Tabel 2. Tahapan Pola Dasar Penggunaan Kontrasepsi dengan Pendekatan Paritas

Masa menunda kehamilan	Masa mengatur jarak kehamilan		Masa mengakhiri kehamilan	
I	Ha	fib	IIIa	flub
	3 - 4 tahun			
2	0	3	0	
Pil Sederhana AKDR	AKDR Pil Sederhana	AKDR Suntikan Susuk KB Pil Sederhana	Kontap Susuk KB Suntikan Pil	Kontap AKDR Susuk KB Suntikan Pit Sederhana

Tabel 3. Bagan Pendekatan Secara Paritas

Jumlah anak	Umur				
	20	20-24	25-29	30-34	35
0	I	I	I	Risiko tinggi	
1	IIa	IIa	IIb	IIb	Risiko tinggi
2	IIb	IIIa	Ma	IIIa	IIIb
3/lebih	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb	IIIb

PEMANTAUAN RESPONS PEMAKAI KONTRASEPSI

Efek tidak diharapkan yang lebih ringan dan KO biasanya akibat formulasi dan membutuhkan waktu ± 3 bulan agar tubuh dapat menyesuaikan diri. Sering kali pada saat ini dibutuhkan pemantauan respons, khususnya untuk identifikasi bila efek tidak diharapkan terjadi akibat kelebihan atau kekurangan estrogen atau progestin.

Bercak darah dan perdarahan pada bagian awal siklus mungkin menunjukkan defisiensi estrogen, sedangkan mual-muntah (khususnya pagi hari), edema mungkin pula terjadi karena efek estrogen. Efek lain seperti payudara lunak, depresi, lelah dan tidak ada inisiatif disebabkan oleh progestin. Sebagian besar efek tidak diharapkan karena KO dapat dikurangi atau dihilangkan dengan memantau efek samping yang disebabkan oleh kekurangan/kelebihan hormon dan mengganti sediaan yang lebih mendekati siklus hormon individu.

KESIMPULAN

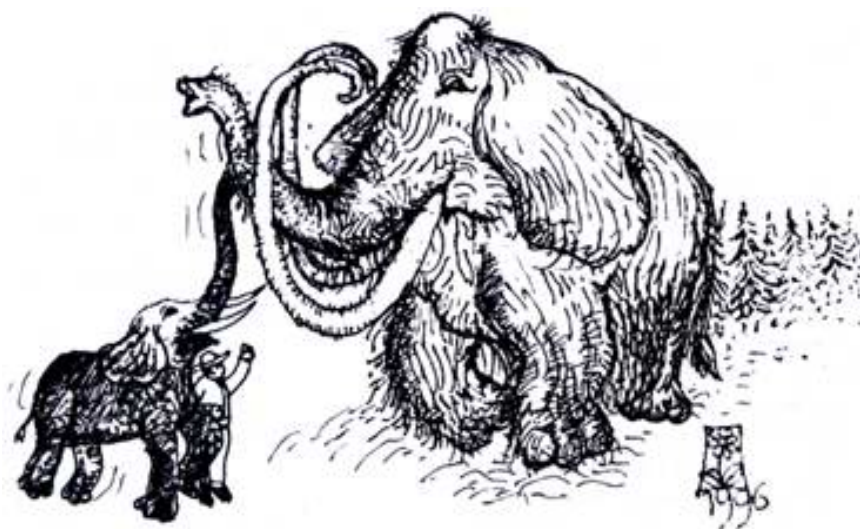
Insiden gangguan kardiovaskular yang meningkat selama masa kehamilan dan postpartum serta kenaikan mortalitas akibat berbagai sebab selama kehamilan mendukung pandangan bahwa kenaikan insiden gangguan kardiovaskular akibat KO merupakan risiko yang relatif kecil dan dapat ditentukan karena kehamilan secara efektif dapat dicegah olehnya. Komplikasi serius kehamilan demikian jauh lebih sering dan pada akibat pemakaian KO sehingga kesulitan yang timbul dan kehamilan yang tidak diharapkan masih lebih tinggi bila digunakan metoda kontrasepsi lain yang kurang efektif. Sehubungan dengan kanker sedikitnya laporan tentang efek samping meskipun penggunaan KO sangat

banyak dan luas mencerminkan perioda laten yang dibutuhkan untuk transformasi selular sehingga studi prospektif tambahan dibutuhkan untuk menentukan apakah KO berhubungan dengan berkembangnya tumor. Lagi pula perlu dipertimbangkan penilaian faktor yang dapat mengubah efek KO seperti usia saat kehamilan I untuk kanker payudara dan jumlah partner seks untuk kanker serviks.

Metoda kontrasepsi hormon dewasa ini dalam klinis telah terbukti efektif dan bisa diterima, lagi pula manfaat metoda ini dari segi kesehatan melebihi risiko dan efek sampingnya. Setelah faktor risiko diidentifikasi (merokok, hipertensi dan obesitas) terbukti KOK aman untuk kebanyakan wanita untuk sebagian besar masa reproduksinya. Meskipun demikian kebutuhan kontrasepsi maupun risiko-manfaatnya bagi wanita berubah selama perjalanan hidup reproduksinya.

KEPUSTAKAAN

1. Baird DT, Glasier AF. Hormonal Contraception, N. Engi. J. Med. 1993; 328(21): 1543-7.
2. BKKBN. Pola Pengembangan Pelayanan Kontrasepsi dalam Pelayanan Swasta. Jakarta, 1988: 15-6.
3. Cutler WB et al. The Medical Management of Menopause and Premeno pause. Pennsylvania: J.B. Lippincott Company, 1984: 164, 175.
4. Gilman Act al. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., vol. II. Singapore: Pergamon Press Inc. 1991: 1402-09.
5. National Research Council. Contraception and Reproduction. Washington: National Academy Press, 1989: 36-52, 92-3.
6. Pagliaro AM et al. Pharmacologic Aspects of Nursing. Missouri: CV Mosby Co, 1986: 1450-4.
7. Rayburn WF et al. Every Woman's Pharmacy-A Guide to Safe Drug Use. Toronto: CV Mosby Co, 1983: 99-114.
8. World Health Organization. Contraceptive Method Mix : Guidelines for Policy and Service Delivery, 1994.



Para ahli (a.e.jepang) sedang mencari sperma beku fosil mamut dari padang es Siberia untuk diinseminasikan gajah biasa, sehingga diharapkan raksasa yang telah punah itu, akan muncul di planet bumi lagi!