

Studi BANDING Fungsi Endokrin pada Akseptor Norplant vs Depoprovera

Oleh : Mochamad Anwar

Laboratorium Obstetri Ginekologi/Tim Epidemiologi Klinik dan Biostatistika
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Mochamad Anwar – *Comparative study of the endocrine functions in Norplant vs Depoprovera acceptors*

The steroidal contraceptive agents are highly predictable in preventing pregnancy, however, all currently used synthetic progestogens have certain potential side effects. These side effects may be due to either the direct actions of the synthetic steroids or the indirect actions through the women's own endocrine system.

The objective of the study is to evaluate potential alterations of the endocrine functions in women using Norplant compared to injectable contraceptive method.

The study was conducted in a cohort study by recruiting 25 women in each group receiving either Norplant or Depoprovera contraceptive method voluntarily. Six months after entering the study 10 ml of blood was taken from the cubital vein and follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactine (PRL), progesterone (P), oestradiol (E2), total testosterone (T), free testosterone (FT) and sex hormone binding globulin (SHBG) were measured using radioimmunoassay.

The mean of SHBG level in Norplant (29.44 ± 9.85 nmol/l) is statistically lower ($p=0.001$) compared to Depoprovera acceptors (50.64 ± 21.29 nmol/l), however, they were still in the normal range. The means of total testosterone and free testosterone level were higher in Norplant group, however, they were not statistically different ($p = 0.391$ and 0.182 respectively). No androgenicity symptoms were clinically found in both groups. Either Norplant or Depoprovera lowering the secretion of progestogen and oestrogen, indicated that the alterations of endocrine function occurred more frequently in the level of target organ (ovary) rather than in the level of hypophysis or hypothalamus. These findings were also confirmed by the mean levels of FSH, LH and prolactine which were also in the normal range.

It is concluded that there were no potential alterations of the endocrine functions in women using either Norplant or Depoprovera especially in androgenicity. The influence of both progestogen contraceptive methods were greater on the level of target organ.

Key words : contraception – Norplant – Depoprovera – radioimmuno assay – blood

PENGANTAR

Pada waktu ini terdapat dua kelompok progestin sintetis, yaitu derivat dari 19-nortestosteron termasuk levonorgestrel (LNG) dan 17- α progesteron termasuk depot-medroxy-progesteron asetat (DMPA). Norplant adalah suatu sistem kontrasepsi subdermal yang mengeluarkan 30 μ g levonorgestrel (LNG) dalam darah per hari dan efektif sebagai alat kontrasepsi selama 5 tahun. Sedangkan Depoprovera merupakan alat kontrasepsi yang berisi 150 mg DMPA efektif sebagai alat kontrasepsi selama 3 bulan.

Pemakaian preparat progestogen sebagai metode kontrasepsi aktif telah diterima secara luas sebagai suatu pendekatan baru untuk memenuhi kebutuhan dalam rangka pengendalian kesuburan yang efektif dan dapat diterima oleh para akseptor. Salah satu alasan pemakaian kontrasepsi progestogen tersebut adalah karena progestogen tidak menghambat laktasi sehingga merupakan suatu metode kontrasepsi yang tepat pada masa pasca persalinan. Namun demikian, masih banyak keraguan tentang efek samping atau komplikasi yang mungkin ditimbulkan oleh progestogen tersebut. Komponen progestogen pada pil kontrasepsi kombinasi dapat meningkatkan risiko terjadinya *stroke* dan penyakit jantung iskemik pada wanita (Meade, 1982). Selain itu progestogen juga mempunyai efek pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein bahkan dapat memacu terjadinya hiperinsulinemia (Kalkhoff, 1982). Penyakit-penyakit arteria dilaporkan meningkat pada pemakai pil kontrasepsi yang mengandung 250 μ g levonorgestrel dibandingkan dengan pil kontrasepsi yang hanya mengandung 150 μ g (Kay, 1982). Namun demikian, Anwar *et al.* (1993) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pemakaian kontrasepsi progestogen tidak mempengaruhi risiko terjadinya penyakit arteri koroner.

Efek samping dari berbagai progestogen tersebut sangat kompleks, lagi pula cara pemberian yang bermacam-macam seperti secara oral, suntikan, vaginal maupun implantasi dapat memberi efek yang berlainan (Shoupe & Mishell 1981). Efek samping tersebut mungkin sebagai akibat langsung dari efek farmakologik steroid sintetis yang digunakan atau merupakan efek tidak langsung melalui sistem endokrin wanita. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh Norplant dan Depoprovera terhadap fungsi endokrin wanita.

BAHAN DAN CARA

Dilakukan studi kohort pada dua kelompok akseptor masing-masing 25 wanita yang menggunakan kontrasepsi Norplant atau Depoprovera secara sukarela. Akseptor diambil dari klinik-klinik Keluarga Berencana di Daerah Istimewa Yogyakarta dengan kriteria inklusi umur 18-40 tahun, dalam 3 bulan terakhir tidak memakai kontrasepsi hormonal, pada masa interval, dan dalam 3 bulan terakhir siklus menstruasinya normal.

Enam bulan setelah mendapatkan kontrasepsi tersebut, 10 ml darah akseptor diambil dari vena kubiti dan dilakukan pemeriksaan kadar *follicle stimulating hormone* (FSH), *luteinizing hormone* (LH), prolaktin (PRL), progesteron (P), estradiol (E2), testosteron total (T), testosteron bebas (FT) serta *sex hormone binding globuline* (SHBG) dengan teknik *radioimmunoassay*.

Untuk menghindari fluktuasi hormon yang berlebihan, pengambilan darah dilakukan setelah menstruasi atau terjadinya perdarahan per vaginam dan sebelumnya subjek mendapatkan istirahat cukup sekurang-kurangnya satu jam.

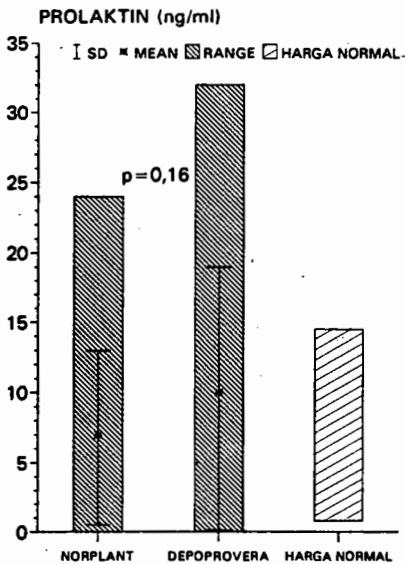
Konsentrasi hormon dari kedua kelompok tersebut dibandingkan dengan *Student's t-test* untuk melihat perbedaan rerata antara kedua kelompok. Perbedaan dianggap bermakna apabila $p < 0,05$.

HASIL

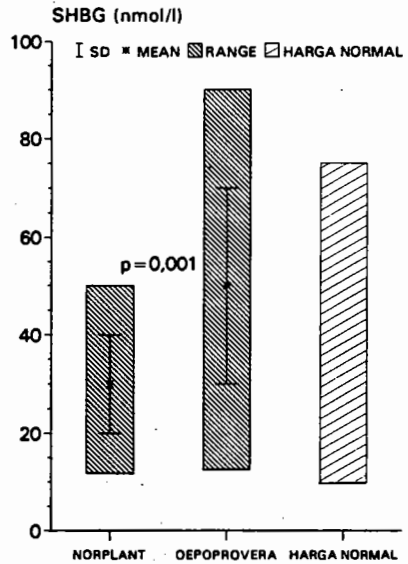
Frekuensi distribusi kedua kelompok akseptor tidak berbeda secara bermakna dalam hal umur ($29,4 \pm 5,28$ dan $29,2 \pm 6,34$ tahun), berat badan ($42,6 \pm 6,14$ dan $46,9 \pm 7,14$ kg), paritas ($p = 0,34$), dan tingkat pendidikan ($p = 0,34$).

GAMBAR 1 menunjukkan konsentrasi kadar prolaktin dalam darah setelah 6 bulan pemakaian Norplant dan Depoprovera. Harga rerata konsentrasi prolaktin pada akseptor Norplant lebih rendah ($6,18 \pm 6,78$ ng/ml) dibandingkan dengan harga rerata konsentrasi prolaktin pada akseptor Depoprovera ($9,54 \pm 9,44$ ng/ml). Namun demikian selain tidak berbeda secara bermakna ($p = 0,16$) juga kedua konsentrasi tersebut masih dalam batas normal ($1,4 - 14,6$ ng/ml).

Kadar SHBG setelah 6 bulan pemakaian kontrasepsi ditunjukkan dalam GAMBAR 2. Kadar rerata SHBG pada kelompok Norplant ($29,44 \pm 9,85$ nmol/l) lebih rendah secara bermakna ($p = 0,001$) dibandingkan dengan kelompok Depoprovera ($50,64 \pm 21,29$ nmol/l). Namun keduanya masih dalam batas normal.

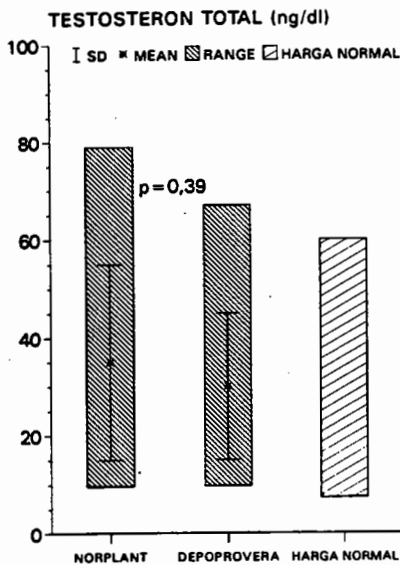


GAMBAR 1. – Konsentrasi hormon prolaktin setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera

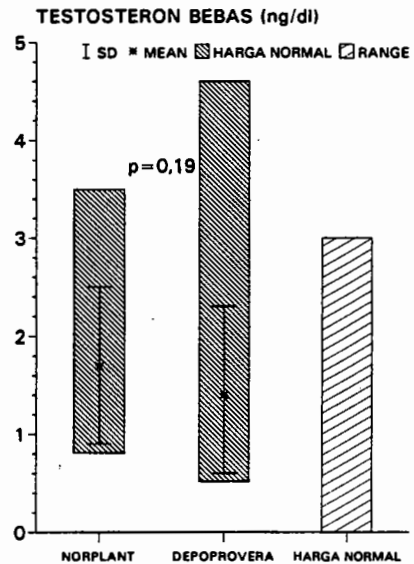


GAMBAR 2. – Konsentrasi SHBG setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera

GAMBAR 3 menunjukkan kadar testosteron total dalam darah pada kedua kelompok akseptor. Harga rerata pada kelompok Norplant ($34,75 \pm 20,41$ ng/dl), meskipun relatif lebih tinggi, tetapi tidak berbeda bermakna ($p = 0,39$) dibandingkan dengan kelompok Depoprovera ($30,28 \pm 15,86$ ng/dl). Konsentrasi testosteron bebas ditunjukkan pada GAMBAR 4, dengan harga rerata pada kelompok Norplant ($1,66 \pm 0,79$ ng/dl) lebih tinggi daripada harga rerata kelompok Depoprovera ($1,36 \pm 0,82$ ng/dl) namun juga tidak berbeda secara bermakna ($p = 0,19$).



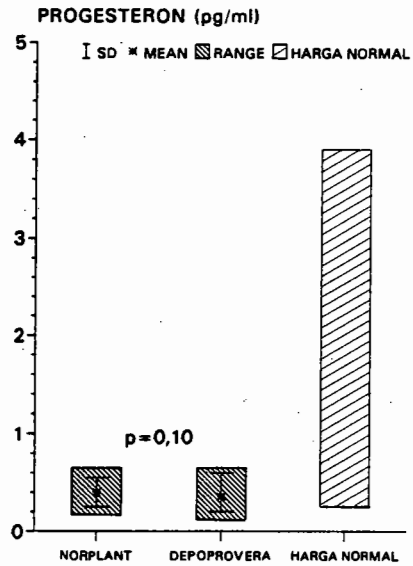
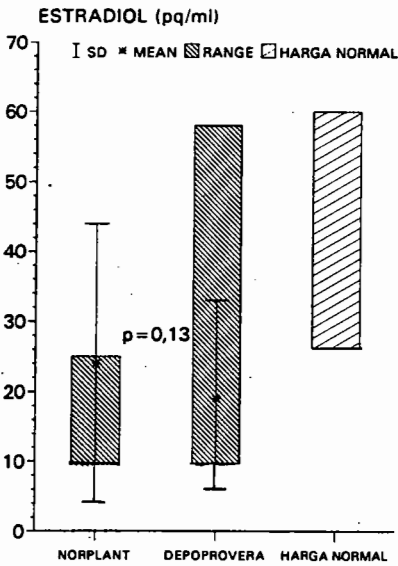
GAMBAR 3. - Konsentrasi testosteron total setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera



GAMBAR 4. - Konsentrasi testosteron bebas setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera

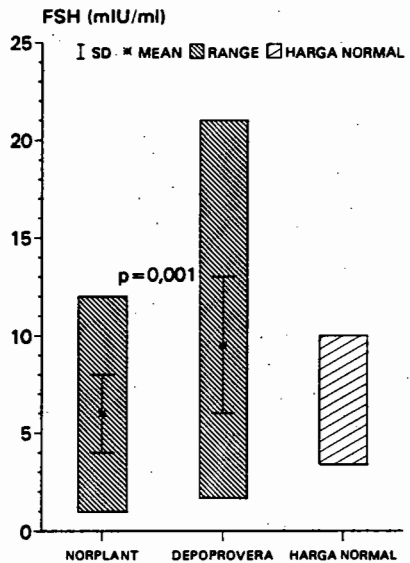
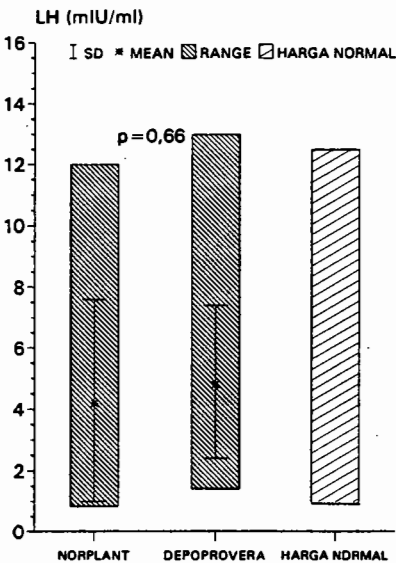
Pada penelitian ini didapatkan bahwa baik Norplant (GAMBAR 5) maupun Depoprovera menghambat sekresi estradiol. Harga rerata kadar estradiol pada kelompok Norplant ($24,03 \pm 19,95$ pg/ml) tidak berbeda bermakna ($p = 0,13$) dengan kadar estradiol pada akseptor Depoprovera ($19,84 \pm 14,03$ pg/ml) dan kedua harga rerata tersebut di bawah harga normal (28 - 343 pg/ml). Harga rerata kadar progesteron pada kelompok Norplant ($0,39 \pm 0,14$ ng/ml) dan pada kelompok Depoprovera ($0,30 \pm 0,14$ ng/ml), meskipun masih dalam batas normal tetapi relatif sangat rendah dan tidak berbeda secara bermakna ($p = 0,10$) (GAMBAR 6).

Pengaruh umpan balik (*feed back mechanism*) dari Norplant dan Depoprovera ditunjukkan melalui aktivitas fungsi endokrin baik di tingkat *hypothalamus*, *hypophysis* maupun di tingkat *target organ* (ovarium). Konsentrasi LH tidak berbeda bermakna ($p = 0,66$) pada kelompok Norplant ($4,31 \pm 3,23$ mIU/ml) dibandingkan dengan kelompok Depoprovera ($4,68 \pm 2,58$ mIU/ml) (GAMBAR 7), sedangkan konsentrasi FSH berbeda secara bermakna ($p = 0,001$) pada kelompok Norplant ($6,13 \pm 2,49$ mIU/ml) dibandingkan dengan kelompok Depoprovera ($8,87 \pm 2,83$ mIU/ml) (GAMBAR 8), namun keduanya masih dalam batas normal.



GAMBAR 5. – Konsentrasi hormon estradiol setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera

GAMBAR 6. – Konsentrasi hormon progesteron setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera



GAMBAR 7. – Konsentrasi hormon LH setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera

GAMBAR 8. – Konsentrasi hormon FSH setelah pemakaian 6 bulan pada akseptor Norplant dan Depoprovera

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan konsentrasi SHBG lebih rendah secara bermakna ($p = 0,001$) pada kelompok akseptor Norplant dibandingkan dengan kelompok Depoprovera. Dalam plasma darah, levonorgestrel (LNG) terutama terikat pada SHBG, sehingga ada hubungan yang positif bermakna antara plasma LNG dengan konsentrasi SHBG. Pada wanita, konsentrasi SHBG yang rendah bila disertai dengan kadar testosteron yang tinggi akan menjadi faktor yang penting untuk menimbulkan manifestasi tanda-tanda androgenisasi seperti acne atau hirsutisme (Keller *et.al.*, 1984). Terdapat suatu korelasi *border line* antara beratnya acne dengan kadar SHBG (Palatsi, 1984). Selain acne dan hirsutisme tanda-tanda androgenisasi pada wanita yang paling sering timbul adalah alopecia. Sedangkan yang lebih jarang adalah obesitas, virilisasi dan acanthosis nigricans. Perubahan-perubahan ini adalah akibat produksi androgen yang berlebihan atau naiknya sensitivitas *target organ* (Redmond & Bergfeld, 1990). Estrogen cenderung menaikkan kadar SHBG, sedangkan androgen (dan progesteron dengan aktivitas androgenik yang relatif lebih tinggi) cenderung untuk menurunkan kadar SHBG (Lammers & Atsma, 1989).

Pada penelitian ini baik kadar testosteron total maupun testosteron bebas relatif lebih tinggi pada kelompok akseptor Norplant dibandingkan dengan kelompok Depoprovera, namun demikian secara statistik tidak berbeda bermakna ($p = 0,39$ dan $p = 0,18$). Kadar kedua hormon tersebut masih dalam batas normal dan secara klinik tidak didapatkan tanda-tanda androgenitas pada seluruh akseptor.

Efek relatif dari berbagai jenis progestogen sangat kompleks. Sebagian besar progestogen yang terdapat dalam pil kontrasepsi umumnya berasal dari derivat *19-nortestosteron* yang mempunyai efek metabolik (Shoupe & Mishell, 1989). Efek metabolik tersebut tidak hanya tergantung pada efek-progestogennya saja melainkan juga pada sifat androgenik dan anti estrogennya. Selain itu pengaruh LNG terhadap fungsi ovarium juga bermacam-macam (Luukkainen, 1989) antara lain menyebabkan terjadinya anovulasi dengan menghambat sebagian produksi estradiol, atau sebaliknya selain menyebabkan terjadinya anovulasi bahkan meningkatkan produksi estradiol. Sebagai pengaruh dari progesteron, fase proliferasi dapat saja tetap normal tetapi fase luteal tidak adekuat atau bahkan siklus menstruasi tetap normal. Pada penelitian ini didapatkan bahwa baik Norplant maupun Depoprovera menghambat sekresi estradiol pada tingkat yang sama. Selain kadarnya secara statistik tidak berbeda bermakna ($p = 0,13$) harga rerata kadar estrogen pada kedua kelompok lebih rendah dari harga normalnya (28-343 pg/ml). Menurunnya kadar estrogen ini kemungkinan akibat pengaruh progestogen pada *target organ* di perifer (ovarium). Hal ini tampak dari konsentrasi hormon gonadotropin baik FSH maupun LH yang masih dalam batas normal, meskipun konsentrasi FSH lebih rendah secara bermakna pada kelompok Norplant ($p < 0,01$). Demikian pula kadar prolaktin dari kedua kelompok juga masih dalam batas normal.

KESIMPULAN

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa baik Norplant yang berisi levonorgestrel (LNG) maupun Depoprovera yang berisi DMPA tidak menyebabkan terjadinya efek androgenik dan pengaruhnya pada fungsi endokrin hanya pada tingkat *target organ* di perifer.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada Associate Professor Dr. Takeshi Maruo dari School of Medicine, Kobe University, Japan, atas bantuannya mengusahakan pemeriksaan *radioimmunoassay* di Laboratory SRL For Communication, Kobe, Japan, serta atas saran-sarannya pada waktu membuat proposal penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

- Anwar, M., Soejono, S. K., Maruo, T. & Abdullah, N. 1993 Comparative assessment of the effects of subdermal levonorgestrel implant system vs long acting progestogen injection method on lipid metabolism. *Asia Oceania J. Obstet. Gynecol.* 19(4):1-6.
- Kalkhoff, R. K. 1982 Metabolic effects of progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142:735-7.
- Kay, C. R. 1982 Progestogen and arterial disease. Evidence from The Royal College of General Practitioner study, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142: 719-22.
- Keller, E., Jasper, A., Zwimer, M., Unterberg, H., Schumacher, T. & Schindler 1984 Influence of a disogesterol/ethinyl estradiol combination pill on sex hormone binding globulin and plasma estrogen. *dalam* R. F. Harrison, J. Bonnar, & W. Thompson, (eds.): *Proc. XIth Congr. Fertil. Steril.*, pp.631-6, Helsinki, June 15-18.
- Lammers, P., & Atsma, W. J. 1989 Metabolic effects of a new low-dose oral contraceptive containing 20µg ethinyl estradiol, *dalam* Newton (ed.): *Proc. Symp. XIIIth World Congr. Fertil. Steril.*, pp. 65-72, Rio de Janeiro, October 5-9.
- Luukkainen, T., Lahtenamki, P., & Toivonen, J. 1990 Lévonorgestrel releasing intrauterine device *Annals Med.* 22:85-90.
- Mead, T. W. 1982 Effects of progestogen on the cardiovascular system. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142:776-9.
- Palatsi, R., Hirvensalo, E., Liukko, P., Malmiharju, T., Mattila, L., Riihiluoma, P., & Ylostalo, 1984 Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm. Venerol.* 64: 517-23.
- Redmon, G. P., Bergfeld, W. F., 1990: Diagnostic approach to androgen disorders in women: Acne, hirsutism, and alopecia. *Cleve Clin. J.* 57 (5) : 423-7.
- Shoupe, D., & Mishell, D. R. 1989 Norplant: Subdermal implant system for long term contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160: 1286-92.
-