

KIAT-KIAT MENGGUNAKAN PREPARAT PROGESTERON

Disusun oleh :

Tono Djuwantono



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG
2011**

*Dipresentasikan pada: Workshop dan Simposium "Kupas Tuntas Kelainan Haid"
Bandung, 29 September-1 Oktober 2011*

KIAT-KIAT MENGGUNAKAN PREPARAT PROGESTERON

Tono Djuwantono

*Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas

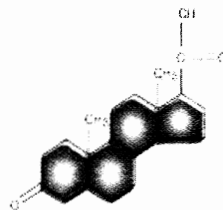
Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

RS dr. Hasan Sadikin Bandung

I. Pendahuluan

Progesteron merupakan suatu hormon steroid yang terlibat dalam siklus menstruasi dan kehamilan. Sediaan progesteron dan progestin merupakan suatu obat hormonal seks steroid yang paling banyak digunakan oleh ahli kebidanan dan penyakit kandungan untuk berbagai gangguan sistem reproduksi. Progesteron dan progestin digunakan antara lain untuk mengatasi masalah kelainan haid, komponen alat kontrasepsi, penanganan perdarahan uterus abnormal yang disebabkan oleh gangguan ovulasi, penundaan haid, komponen anti estrogen dalam terapi hormon pengganti dan penunjang fase luteal serta pengobatan ancaman terjadinya abortus pada kehamilan dini.

Progesteron dalam tubuh dihasilkan oleh ovarium, plasenta dan kelenjar adrenal. Selama tidak terjadi kehamilan sampai kehamilan muda progesteron dihasilkan oleh korpus luteum. Apabila terjadi kehamilan dan plasenta mulai berkembang, yaitu sekitar minggu ke-6 sampai minggu ke-8, produksi progesteron diambil alih oleh plasenta.^{1, 2} Progesteron memiliki 21 atom karbon dengan struktur kimia berupa 4 cincin siklik hidrokarbon yang mengandung gugus keton, gugus fungsional yang mengalami oksigenasi, dan dua gugus alkil metil. Sama seperti steroid lainnya, progesteron bersifat hidrofobik.¹

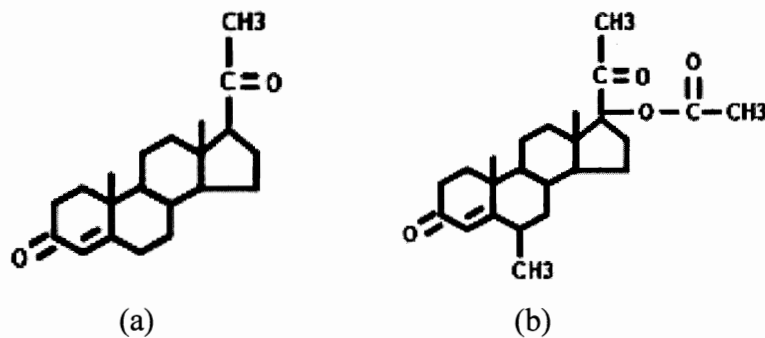


Gambar 1. Struktur kimia progesteron

Dikutip dari: Speroff dkk.¹

II. Membedakan istilah progesteron, progestin, dan progestogen

Seringkali terjadi kebingungan dalam membedakan istilah progesteron, progestin, dan progestogen. Bahkan ahli-ahli yang bekerja pada riset terkait dengan hormon sering mengalami kebingungan mengenai istilah tersebut. Penggunaan istilah progesteron, progestin dan progestogen seringkali tertukar-tukar, dalam struktur kimia dan molekul istilah-istilah tersebut memiliki potensi efek dan arti yang berbeda. Penggunaan istilah **progesteron** digunakan untuk hormon sex steroid yang dihasilkan dalam tubuh sehingga dapat dikatakan bersifat alamiah.² Istilah **progestin** berarti menunjukkan hormon progesteron yang dihasilkan secara sintesis dan memiliki struktur kimia yang berbeda dari progesteron. Progestin memiliki struktur kimia progesteron yang teresterifikasi. Berikut ini adalah gambar yang menunjukkan struktur kimia progesteron dan progestin.²



Gambar 2. Struktur kimia progesteron (a) dan progestin (b)

Istilah **progestogen** (seringkali dieja “progestagen”) adalah istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan hormon-hormon yang memiliki aksi seperti progesteron di dalam uterus sehingga progestagen ini meliputi progestin.²

III. Fungsi Progesteron

Hormon progesteron yang secara alami dihasilkan tubuh memiliki banyak fungsi dan peran untuk homeostasis tubuh. Salah satu fungsi progesteron yang paling penting untuk fisiologis tubuh wanita adalah mengatur sistem reproduksi, yaitu sebagai salah satu hormon yang berperan serta dalam mengatur siklus menstruasi. Selain itu, progesteron juga berfungsi untuk menjaga kelangsungan kehamilan.³

Peran progesteron yang paling penting selama siklus menstruasi adalah menginduksi transformasi endometrium dari fase proliferasi menjadi fase sekresi untuk mempersiapkan uterus apabila terjadi implantasi embrio. Fase proliferasi endometrium merupakan fase di mana endometrium mengalami penebalan karena terjadinya proliferasi sel-sel pada endometrium secara terus-menerus yang disebabkan karena stimulus estrogen dari folikel ovarium matang. Sekresi estrogen dari folikel ovarium menurun setelah ovulasi. Diperlukan endometrium yang tebal, yang mengandung banyak pembuluh darah dan kelenjar, untuk mempersiapkan kemungkinan terjadinya implantasi agar tersedia cukup nutrisi untuk perkembangan embrio dalam uterus.

Penebalan endometrium setelah ovulasi selanjutnya disokong oleh hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum di dalam ovarium. Korpus luteum yang terbentuk dari folikel ovarium yang telah mengalami ovulasi akan terus memproduksi progesteron dan sedikit estrogen. Progesteron yang disekresikan oleh korpus luteum menstimulasi perkembangan sel-sel pada endometrium. Selain itu, progesteron juga menstimulasi kelenjar-kelenjar endometrium untuk mensekresikan protein-protein yang berperan penting untuk memelihara endometrium dan menjaga endometrium dari kemungkinan terjadinya kerusakan struktur endometrium. Puncak sekresi progesteron terjadi 8 hari setelah ovulasi dan bila terjadi kehamilan maka progesteron dalam darah akan terus dipertahankan agar tetap tinggi sehingga penebalan dan keseimbangan struktur endometrium terus dipertahankan. Jika kadar progesteron menurun selama kehamilan maka kerusakan struktur endometrium dapat terjadi sehingga menimbulkan pendarahan subchorionik dan berisiko mengakibatkan keguguran. Sebaliknya, bila tidak terjadi kehamilan maka korpus luteum akan mengalami degenerasi setelah hari ke-23-24 siklus haid karena rendahnya kadar LH dalam darah yang merupakan mekanisme umpan balik negatif dari tingginya kadar progesteron dalam darah. Akibat dari degenerasi korpus luteum maka kadar progesteron dan estrogen dalam darah juga menurun. Penurunan hormon progesteron dan estrogen akan mengakibatkan kerusakan struktur endometrium sehingga terjadi pendarahan menstruasi. Dengan demikian, kita mengetahui bahwa progesteron sangat berperan penting dalam pengendalian siklus menstruasi dan pemeliharaan kehamilan dari risiko terjadinya pendarahan yang mengakibatkan abortus.⁴

IV. Mekanisme aksi progesteron di dalam sel

Sebagian besar efek progesteron diketahui berhubungan dengan reseptor progesteron (RP) dan juga reseptor steroid lainnya. Semua progestogen akan berikatan dengan RP dan menghasilkan efek pada endometrium dan poros hipotalamus-hipofisis-ovarium terlebih dahulu, namun masing-masing progestogen menimbulkan efek yang berbeda pada beberapa jaringan yang berbeda. Progestogen dari kelas yang sama mungkin saja tidak memiliki profil interaksi reseptor-steroid yang sama. Progestogen dapat berinteraksi dengan reseptor steroid lainnya (Tabel 1) seperti reseptor androgen (RA), reseptor estrogen (ER), reseptor glukokortikoid (RG), atau reseptor mineralokortikoid (RM), baik melalui aktivasi reseptor melalui ko-aktivator, atau mencegah aktivasi reseptor melalui ko-represor yang diperoleh dari sel target. Semua efek agonis atau antagonis progestogen ditentukan oleh keseimbangan antara koaktivator dan korepresor terkait dengan molekul progestogen. Progestogen yang berikatan dengan RP mungkin juga berikatan dengan reseptor steroid lainnya dengan aktivitas pengikatan yang rendah, meskipun afinitas ini tidak selalu berhubungan dengan respon biologis yang dapat bersifat agonis ataupun antagonis (dengan cara menghambat reseptor). Progestogen yang berhubungan dengan testosteron lebih cenderung berikatan dengan RA dan ikatan itu dapat menginduksi efek androgenik yang merugikan, terutama dalam pengobatan yang tidak menginginkan efek negatif dari androgen.^{5, 6}

Tabel 1. Afinitas relatif pengikatan Progestogen terhadap reseptor steroid yang berkaitan dengan efek biologis progestogen

Progestogen	RP	RA	RE	GR	MR
Progesteron	50	0	0	10	100
Medroxyprogesterone acetate	115	5	0	29	160
Chlormadinone acetate	67	3	0	8	0
Cyproterone acetate	90	6	0	6	8
Medrogestone					
Dydrogesterone	75	10	0	1	0
Dienogest	5	15	0	0	0
Norethisterone	75	45	0	2	70
Levonorgestrel	150	35	1		2

*RP= Reseptor Progesteron; RA= Reseptor Androgen; RE= Reseptor Estrogen; GR= Reseptor Glukokortikoid; RM= Reseptor Mineral kortikoid
Dikutip dari: Mueck dkk.⁷

V. Farmakokinetik Progesteron

Progesteron dapat diberikan secara oral, intramuskular, intravaginal, dan melalui rektum. Progesteron diabsorpsi dari saluran gastro-intestinal secara cepat, tetapi dengan cepat pula mengalami inaktivasi pada hati dan usus halus. Waktu paruh progesteron dalam darah yang diberikan secara oral hanya beberapa menit (2-3 menit). Progesteron dimetabolisasi dalam hati, sekitar 12% dimetabolisasi menjadi pregnadiol yang disekresikan dalam urin. Metabolit-metabolit progesteron menghasilkan efek negatif terhadap sistem saraf pusat (*Central Nervous System/CNS*) dan uterus. Metabolit-metabolit itu memiliki efek sedatif terhadap CNS, serupa dengan benzodiazepine yang menghasilkan efek samping seperti sedasi.⁸

Kadar progesteron dengan cepat mencapai 1.5 mg/ml setelah pemberian progesteron secara oral, dan kadarnya mencapai di bawah 0.5 mg/mL setelah 6 jam. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa progesteron oral tidak direkomendasikan untuk penggunaan penunjang fase luteal. Penelitian itu dilakukan pada 43 pasien yang menerima progesteron secara intramuskular dengan dosis 50 mg/hari, dibandingkan pemberian oral dengan dosis 600 mg/hari yang dimulai 2 hari sebelum transfer embrio. Ternyata hasil penelitian memperlihatkan bahwa angka implantasi secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang diberikan progesteron secara intramuskular (40.9% vs 18.1% $p < 0.004$).⁸

Levine dan Watson pada tahun 2000 membandingkan farmakokinetik gel progesteron yang diberikan melalui vagina (Crinone 8%, 90 mg) dengan progesteron oral dengan dosis 100 mg.⁹ Sebanyak 12 orang wanita pascamenopause secara acak diberi salah satu dosis progesteron tersebut. Progesteron yang diberikan melalui vagina memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dengan variabilitas yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan progesteron oral (AUC_{0-24} 1.48 ± 0.16 ng.h.mL/mg vs 0.035 ± 0.0053 ng.h/mL/mg.⁹ Pada tahun 2001 Ludwig dan Diedrich menemukan angka kehamilan yang sama pada kelompok yang diberi progesteron intramuskular dibandingkan dengan progesteron pervaginam. Akan tetapi sebagian besar pasien lebih memilih progesteron dalam sediaan pervaginam karena lebih mudah penggunaannya, tidak memerlukan waktu lama dan tidak menimbulkan rasa nyeri akibat penyuntikan. Selain itu, ditunjukkan bahwa transformasi endometrium yang sempurna hanya terjadi dengan pemberian progesteron melalui vagina dan tidak terjadi ketika progesteron diberikan secara oral ataupun melalui intramuskular. Hal

itu mungkin dikarenakan progesteron yang diberikan melalui vagina dapat mencapai uterus secara langsung, tanpa melewati metabolisme dihati.¹⁰

Progesteron menghasilkan kadar progesteron plasma yang tinggi dalam waktu 2 jam pertama dan puncaknya tercapai dalam waktu 8 jam. Progesteron yang diberikan melalui vagina atau rectum dengan dosis 100 mg menghasilkan kadar progesteron plasma dalam kisaran yang biasa ditemui selama fase luteal siklus menstruasi. Rata-rata kadar puncak progesteron dalam plasma setelah pemberian 100 mg progesteron dalam bentuk kapsul yang dimasukkan ke dubur (*suppository*) adalah sebesar 22.5 ng/mL. Tidak ditemukan perbedaan rata-rata konsentrasi puncak yang signifikan setelah pemberian 100 mg progesteron melalui vagina ataupun melalui rektum.¹¹

VI. Klasifikasi Progesteron

VI.1. Progesteron Alami

Progesteron alami yang tersedia secara komersil diperoleh dari senyawa-senyawa dalam kacang kedelai, akar ubi rambat Meksiko (*yam*), dan terkadang dari ovarium hewan. Hormon progesteron alami tidak dapat diperoleh dari sumber manapun juga tanpa proses ekstraksi dan sintesis. Progesteron alami yang diperoleh dari sumber-sumber tersebut harus mengalami proses mikronisasi agar dapat dimetabolisasi oleh tubuh dengan bioavailabilitas yang cukup tinggi. Mikronisasi adalah suatu proses yang ditujukan untuk meningkatkan waktu paruh progesteron dan menurunkan laju metabolisme progesteron di dalam saluran pencernaan. Mikronisasi dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel dan meningkatkan kelarutan progesteron.²

Konsentrasi progesteron maksimum dalam serum dapat dicapai lebih cepat bila progesteron alami yang telah mengalami mikronisasi ini diberikan secara per oral daripada diinjeksikan. Diketahui bahwa absorpsi progesteron termikronisasi ini meningkat dua kali lipat ketika ditelan bersama dengan makanan. Saat ini, progesteron alami yang telah dimikronisasi kebanyakan tersedia dalam bentuk krim yang dapat dioleskan pada wajah, leher, ataupun pada bagian vagina. Progesteron alami ini diketahui dapat digunakan sebagai terapi pada wanita dengan gejala-gejala menopause, terapi amenorrhea, terapi perdarahan uterine disfungsi, dan juga sebagai kontrasepsi.²

Tidak seperti pada progestin, progesteron alami yang telah dimikronisasi ini ternyata tidak mempengaruhi suasana hati (*mood*) pengguna, tidak menurunkan kadar kolesterol HDL atau memberikan efek negatif terhadap luaran hasil kehamilan. Efek samping dari penggunaan progesteron alami biasanya berupa rasa lelah (*fatigue*) dan sedasi. Berdasarkan beberapa penelitian, progesteron alami juga tidak menimbulkan efek androgenik dan estrogenik karena progesteron alami memiliki selektivitas tinggi terhadap reseptor progesteron dan tidak memiliki afinitas dengan reseptor steroid lainnya seperti reseptor androgen dan estrogen.^{12, 13}

Akan tetapi, penggunaan progesteron alami yang dimikronisasi ini ternyata memiliki beberapa kelemahan bila dibandingkan dengan progesteron sintetis. Bioavailabilitas dari progesteron alami ini terbukti paling rendah bila dibandingkan progesteron sintesis dan berdasarkan indeks McPhail diketahui bahwa progesteron sintetis memiliki aktivitas progestasional yang lebih tinggi dibandingkan progesteron alamiah.^{1, 2, 13} Contoh nama dagang progesteron alamiah yang ada di Indonesia adalah Cygest yang berupa tablet yang dapat dimasukkan melalui vagina atau rektum.

VI.2 Progesteron Sintetis/ Progestogen

Terdapat klasifikasi progestogen yang didasarkan pada struktur steroid progestogen (tabel 2), tepatnya dengan struktur steroid manakah progestogen memiliki kemiripan atau kedekatan struktur steroid.¹⁴ Awalnya, sebagian besar progestogen memiliki struktur steroid yang mirip dengan struktur kimia testosteron sehingga dikelompokkan dalam turunan/derivat 19-nortestosteron.¹⁵ Progestogen yang memiliki struktur steroid terkait dengan testosteron selanjutnya mengalami modifikasi yang ditujukan untuk mengurangi frekuensi efek samping negatif androgenik seperti masalah jerawat, kulit berminyak, pertumbuhan rambut, efek negatif terhadap *high-density lipoprotein (HDL)*, dan untuk meningkatkan potensi progestasional. Telah dikembangkan progestogen-progestogen lainnya dari struktur steroid progesteron atau spironolakton dengan tujuan untuk menghindari efek negatif androgenik terkait dengan hormon-hormon yang berhubungan dengan testosteron.^{14, 16, 17}

Tabel 2. Klasifikasi progestogen

Derivat progesteron	Derivat testosteron
Didrogesteron	✓ <i>Estrane</i>
Medrogestone	Norethisterone
	Dienoegest (<i>Non-ethyl</i>)
✓ <i>17-OH progesterone (pregnane)</i>	✓ <i>Ethyl gonanes</i>
Medroxyprogestone Ac	Levonorgestrel
Cyproteroen Ac	Desogestrel (etonogestrel)
Chlormadinone Ac	Gestodene
Megastrol Ac	Norgestimate (norelgestromin)
✓ <i>19-Norprogesterone</i>	
	✓ <i>Spirolactonone</i>
Nomegestrol Ac	Drospirenone
Trimegestone	

Dikutip dari : Muecka A dkk.¹⁴

VI.2.1 Progestogen Sintetis dari Derivat Progesteron

Progesteron merupakan suatu hormon steroid yang tersedia secara alamiah. Meskipun progesteron memiliki kemampuan berikatan dengan protein dalam serum yang cukup tinggi namun waktu paruhnya sangat singkat, yaitu hanya sekitar 5 menit. Selain itu, progesteron alami yang diberikan secara per oral memiliki daya absorpsi yang sangat rendah karena progesteron alami akan dimetabolisasi dengan cepat di hati menjadi metabolit-metabolit yang kehilangan sifat dan potensi progesteronnya. Oleh karena kelemahan-kelemahan farmakokinetik dari progesteron itulah maka dikembangkan berbagai macam progesteron sintetis yang memiliki daya absorpsi dan availabilitas yang jauh lebih tinggi daripada progesteron alamiah.^{3, 15}

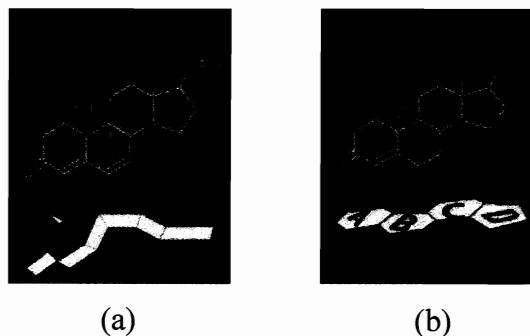
Progestin ternyata memiliki banyak fungsi klinis. Beberapa fungsi klinis itu antara lain untuk mengatur siklus menstruasi, sebagai terapi perdarahan uterus abnormal, pencegahan hiperplasia endometrium dan juga sebagai kontrasepsi.^{5, 12, 18, 19} Ketika progestin ditujukan untuk mengobati perdarahan uterus abnormal maka progestin bekerja dengan cara menghambat penambahan reseptor estrogen dan juga mengaktifkan kerja enzim 17-hidroksi steroid dehidrogenase pada sel-sel endometrium.^{20, 21} Aktivasi enzim tersebut akan mengakibatkan terjadinya konversi estradiol menjadi estron yang memiliki efek biologis lebih rendah daripada estradiol. Progestin dapat diberikan secara siklik maupun secara

kontinyu. Pemberian siklik diberikan selama 14 hari kemudian dihentikan selama 14 hari. Prosedur tersebut dilakukan berulang-ulang tanpa memperhatikan pola pendarahan.²¹ Berikut ini adalah uraian singkat mengenai beberapa progestagen sintesis yang tersedia pada saat ini, yaitu:

VI.2.1.1 Didrogesteron

Didrogesteron merupakan suatu retroprogesteron, yaitu stereoisomer progesteron, yang memiliki tambahan ikatan rangkap di antara atom karbon no. 6 dan 7. Molekul progesteron memiliki konformasi hampir berbentuk “datar”, sedangkan molekul retroprogesteron memiliki konformasi agak bengkok karena adanya pertukaran gugus metil pada atom karbon no.10 yang semula berada pada posisi β ikatan berubah jadi pada posisi α dan perubahan posisi atom hidrogen pada atom karbon no.9 dari posisi α ke posisi β .^{2,22}

Selain itu, terdapat tambahan ikatan rangkap di antara atom karbon no.6 (C6) dan no. 7 (C7) (Gambar 2). Didrogesteron merupakan suatu progestin yang memiliki selektivitas yang tinggi karena konformasi retrostrukturnya sehingga berikatan secara eksklusif dengan reseptor progesteron. Meskipun demikian, afinitas pengikatannya dengan reseptor progesteron lebih rendah daripada afinitas progesteron alami. Karena bioavailabilitas dan sifat progestogenik metabolitnya yang lebih baik, maka dosis pemberian didrogesteron terkait dengan proliferasi endometrium ternyata 10-20 kali lebih rendah daripada progesteron.



Gambar 2. Perbandingan struktur kimia dan konformasi antara didrogesteron (a) dengan progesteron (b). Dikutip dari Simon JA dkk.²

Didrogesteron dimetabolisme dengan mereduksi atom karbon no.20 (C20) mejadi derivat 20 α -hidroksi dan reaksi hidroksilasi gugus metil pada atom karbon no.21 (C21) dan karbon no.16 (C16). Persentasi keberadaan ketiga metabolit tersebut dalam urin setelah seseorang menerima didrogesteron adalah sebanyak 70%. Metabolit-metabolit tersebut memiliki struktur retrosteroid dan memiliki profil yang sama dengan didrogesteron. Karena selektivitasnya yang tinggi maka efek-efek yang tidak dimediasi oleh reseptor progesteron sangatlah sedikit atau bahkan tidak ada sama sekali.²³

Didrogesteron memiliki potensi progestasional dan efek antiestrogenik pada endometrium. Tidak seperti progestin sintetis lainnya, didrogesteron tidak berpengaruh terhadap parameter-parameter lemak dan juga tidak berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat. Selain itu, didrogesteron tidak menghasilkan metabolit-metabolit androgenik atau estrogenik. Diketahui bahwa ketika didrogesteron diberikan pada pasien dengan pendarahan uterin disfungsional atau siklus menstruasi yang tidak teratur ternyata didrogesteron mampu memperbaiki siklus menstruasi tanpa menghambat ovulasi atau mengganggu pematangan poros hipotalamus-hipofisis-ovarium dan juga tidak menimbulkan efek termogenik.²³⁻²⁶ Contoh progestin dari kelompok didrogesteron ini antara lain adalah Duphaston.

VI.2.1.2 Medrogeston

Medrogeston bukan derivat atau turunan dari 17 α -hidroksiprogesteron karena medrogestone memiliki satu gugus metil pada karbon no. 17 (C17) dan karbon no. 6 (C6), juga memiliki suatu ikatan rangkap di antara karbon no. 6 (C6) dan karbon no. (7). Setelah pemberian per oral, absorpsi terjadi dengan cepat dan bioavailabilitas mencapai hampir 100%; kadar puncak dalam plasma dicapai setelah 1 jam. Sebagian besar proporsi medrogestone berikatan dengan albumin. Inaktivasi molekul dapat dicapai melalui reaksi hidroksilasi.²

Medrogeston digunakan sebagai terapi pada pasien dengan aliran menstruasi yang kurang atau pendarahan uterus abnormal.²⁷ Medrogeston ditelan bersamaan dengan makanan atau segera setelah makan untuk mencegah peningkatan asam lambung. Medrogeston diberikan selama hari ke-15 sampai ke-25 pada siklus menstruasi. Menstruasi akan terjadi setelah 3-7 hari penggunaan obat dihentikan. Efek samping dari medrogeston adalah timbulnya rasa mual, kehilangan nafsu makan atau perasaan kembung. Efek samping ini dapat hilang setelah tubuh beradaptasi dengan obat ini.^{3, 28}

VI.2.2 17-OH progesteron (*pregnane*)

Atom karbon no.17 (C17) merupakan kunci utama untuk aktivitas progestogenik. Progesteron dapat kehilangan aktivitas progestogeniknya dengan masuknya gugus hidroksil pada atom karbon no.17 (C17). 17 α -hidroksiprogesterone secara hormonal bersifat inaktif, namun esterifikasi 17 α -hidroksiprogesterone dengan asetat pada salah satu lengannya mengakibatkan aktivitas progestogenik 17 α -hidroksiprogesterone menjadi lemah, sedangkan esterifikasi dengan asam kaproat pada lengan yang lain mengakibatkan progestin menjadi sangat aktif yang secara klinis digunakan untuk injeksi intramuskular, dan ditemukan pada sirkulasi sebagai senyawa ester yang tidak dimetabolisasi. Adapun beberapa progestin yang termasuk ke dalam kelompok 17-hidroksiprogesteron (*pregnane*) ini antara lain adalah Medroxyprogesterone Ac, Cyproteroen Ac, Chlormadinone Ac, dan Megastrol Ac.^{3, 13}

VI.2.2.1 Medroxyprogesterone Ac (*Medroxyprogesterone acetate* (MPA))

Medroxyprogesterone acetate yang diberikan secara per oral tidak mengalami *first pass effect metabolism* pada hati dan usus halus. Bioavailabilitasnya mencapai hampir 100%. MPA tidak memiliki afinitas pengikatan dengan *sex hormone-binding globulin* (SHBG) dan *corticosteroid binding globulin* (CBG). MPA dalam serum diketahui berikatan dengan albumin sampai 88%. Tahap metabolik yang paling penting adalah reaksi hidroksilasi. MPA seringkali digunakan sebagai kontrasepsi injeksi atau kontrasepsi oral dan juga untuk terapi hormon menopause untuk mencegah endometrial hyperplasia dan kanker endometrium. MPA juga digunakan untuk terapi endometriosis, dysmenorrhea, dan amenorrhea.³ MPA dikembangkan untuk memungkinkan hormon dapat digunakan secara oral karena progesteron (hormon yang dihasilkan tubuh) tidak dapat digunakan secara oral sebelum dikembangkannya proses mikronisasi. MPA merupakan kontrasepsi yang sangat efektif bila digunakan dengan dosis yang relatif tinggi untuk mencegah ovulasi. Nama dagang dari medroxyprogesteron asetat yang ada di Indonesia antara lainnya adalah Depo Provera dan Provera.^{3, 13, 28}

Farmakokinetik MPA

MPA yang diberikan secara oral dan melalui injeksi intramuskular dapat diabsorpsi dengan baik, yang mengalami puncak konsentrasi pada 2-4 jam setelah pemberian MPA. Waktu paruh MPA adalah 12-17 jam untuk MPA yang diberikan secara oral, dan 50 hari untuk pemberian MPA melalui injeksi intramuskular. MPA berikatan dengan albumin di dalam

darah, dan dimetabolisasi terutama melalui hati melalui reaksi hidrosilasi dan konjugasi. MPA intramuskular dilepaskan dengan lambat; dosis 150 mg MPA pertama kali terdeteksi dalam darah dalam waktu 30 menit setelah injeksi, mencapai kadar statis (*plateau*) pada konsentrasi 1 ng/mL selama 3 bulan, diikuti dengan penurunan konsentrasi secara bertahap yang berlangsung sampai 9 bulan pada beberapa perempuan. Kadar MPA yang tinggi dalam darah diketahui menghambat hormon LH dan proses ovulasi selama beberapa bulan, yang juga disertai dengan penurunan kadar progesteron sampai di bawah 0.4 ng/mL. Ovulasi dapat kembali terjadi ketika kadar MPA dalam darah berada di bawah 0.1 ng/ml. Kadar estradiol serum berada pada konsentrasi kurang lebih 50 pg/nl untuk kurang lebih 4 bulan setelah 4 bulan pasca injeksi (kisaran 10-92 pg/nl setelah beberapa tahun penggunaan), yang kemudian meningkat ketika kadar MPA dalam darah kurang dari 0.5 ng/mL.²⁹

Farmakodinamika MPA

Pada tubuh wanita, MPA diketahui dapat menghambat sekresi gonadotropin dari hipofisis yang dapat mencegah maturasi folikel ovarium, ovulasi, dan juga penipisan endometrium. Sedangkan pada tubuh laki-laki, MPA dapat menekan spermatogenesis dan meningkatkan kadar hormon pertumbuhan basal namun menurunkan pelepasan hormon pertumbuhan yang distimulasi insulin atau arginin.²⁸

Pada dosis yang rendah, MPA dapat sedikit menurunkan kadar HDL dan meningkatkan LDL pada dosis tertentu.²⁹ Meskipun demikian, perlu dipertimbangkan juga adanya perbedaan di antara tiap orang. *Hot flushes* jarang terjadi, lapisan dinding vagina masih lembab dan memiliki lipatan-lipatan ketika ditemukan kadar MPA yang signifikan dalam darah. Selain itu, endometrium mengalami atropi, dengan kelenjar yang kecil dan stroma yang telah mengalami desidualisasi dan mukus servik masih kental. Karena kadarnya dalam darah yang relatif stabil selama jangka waktu yang lama dan timbulnya banyak efek yang bermanfaat untuk mencegah fertilisasi maka MPA dianggap sebagai suatu cara untuk mengendalikan kehamilan.³⁰

MPA meningkatkan risiko kanker payudara, demensia, dan thrombus bila penggunaannya dikombinasikan dengan estrogen equine untuk terapi gejala-gejala menopause. Ketika digunakan sebagai suatu metode kontrasepsi, MPA biasanya tidak berinteraksi dengan obat-obatan lain.³¹ MPA diabsorpsi dengan lebih baik ketika diberikan secara oral dengan waktu paruh yang lebih lama sehingga kadarnya dalam darah lebih stabil.

VI.2.2.2 Cyproteroen Ac (*Cyproterone acetate (CPA)*)

Bioavailabilitas dari *Cyproteroen acetate (CPA)* hampir mencapai 100%. Senyawa ini tidak berikatan dengan CPA atau SHBG dalam serum, dan 93% dari senyawa ini berikatan dengan albumin serum. CPA disimpan dalam jaringan lemak dan dieskresikan dengan lambat. Oleh karena itu, CPA yang diberikan secara harian dengan dosis yang lebih tinggi menyebabkan akumulasi yang mengakibatkan efek depot/penimbunan. Tahap metabolik yang paling penting pada CPA adalah reaksi hidroksilasi dan de-asetilasi. Selain itu, metabolit-metabolit seperti 15 β -hidroksi-CPA menunjukkan aktivitas anti-androgenik, serupa dengan CPA, namun metabolit hanya memiliki 10% potensi progesterogenik CPA.³²

VI.2.2.3 Chlormadinone Ac (*Chlormadinone acetate (CMA)*)

Ciri dari *Chlormadinone acetate (CMA)* adalah adanya atom klorin (Cl) pada atom karbon no.6 (C6). Setelah CMA diberikan per oral, CMA diabsorpsi secara cepat dan tidak mengalami '*first pass effect metabolism*' di hati dan usus halus sehingga bioavailabilitasnya hampir mencapai 100%.³³ CMA diakumulasikan dalam jaringan lemak. Eliminasi CMA terjadi dengan lambat. Setelah 7 hari, hanya 34 % dari dosis yang diberikan yang diekskresikan. Inaktivasi terjadi terutama melalui reduksi gugus 3-keto dimana ikatan rangkap pada cincin A dipertahankan. Metabolit dari CMA yang paling penting adalah 3-hidroksi-CMA yang diketahui memiliki 70% aktivitas anti-androgenik CMA. Hidroksilasi terjadi pada karbon no.2, 3, dan 15 (C2, C3, C15). Sebagian besar metabolit dieskresikan melalui ginjal, sebagian besar dalam bentuk glukoronid. Konjugat-konjugat yang dieskresikan pada empedu dapat dihidrolisis di usus besar dan di reabsorpsi. Sirkulasi enterohepatik ini mungkin memiliki kaitan klinis dengan sifat anti-androgenik dari 3-hidroksi-CMA.^{33, 34}

CMA pertama kali disintesis tahun 1961 dan digunakan untuk terapi hormonal progesteron dan dikombinasikan dengan ethinyl estradiol sebagai kontrasepsi sejak tahun 1999. CMA memiliki efek progesterogenik yang sangat kuat yaitu sepertiga kali lebih tinggi daripada progesteron alami.^{3, 33} Selain itu, efek progesterogenik yang ditimbulkan CMA juga bergantung pada efek yang ditimbulkan oleh estrogen sebelumnya. Estrogen dapat menginduksi pembentukan reseptor progesteron dan proliferasi endometrium. CMA memiliki aktivitas anti-estrogenik namun tidak memiliki aktivitas androgenik parsial.^{3, 13} Namun, CMA memiliki sedikit efek glukokortikoid, memiliki efek anti-androgenik, dan tidak memiliki efek mineralokortikoid. CMA belum diketahui dapat digunakan untuk mempertahankan

kehamilan pada manusia. Efek anti-androgenik dari CMA diduga berasal dari kemampuan CMA untuk berikatan dengan reseptor androgen yang menghambat efek testosteron dan dihidrotestosteron endogen dan juga kemampuan CMA untuk menghambat aktivitas enzim 5α -reduktase. Dengan demikian pemberian dosis CMA sangat penting diperhatikan; efek agonistik muncul ketika dosis CMA ditingkatkan dari dosis yang optimal untuk efek antagonistik. CMA memiliki efek anti-gonadotropik yang kuat karena umpan balik negatif terhadap sekresi gonadotropin. Penggunaan CMA yang paling kini adalah sebagai kontrasepsi yang dikombinasikan dengan ethinyl estradiol (Neo Eunomin®, Belara®) yang telah terbukti sangat efektif.³⁴

VI.2.2.4 Megestrol Ac (*Megestrol acetate* (MA))

Sama halnya dengan MPA, bioavailabilitas *Megestrol acetate* (MA) hampir mencapai 100%. MA diketahui tidak berikatan dengan SHBG atau CBG dan sebagian besar MA yang bersirkulasi dalam darah berikatan dengan albumin serum. Jalur metabolik yang paling penting pada MA adalah reaksi hidroksilasi. Pada wanita, *megestrol acetate* biasanya digunakan sebagai terapi hormonal pada pasien menopause dengan gangguan menstruasi. Ini dikarenakan adanya potensi progestin dalam megestrol acetat. Pemberian *megestrol acetate* diketahui dapat menghentikan pendarahan uterin yang terjadi selama 54 hari menjadi 3 hari. Namun, *megestrol acetate* ini kemudian diketahui menimbulkan hiperplasia endometrium.³⁵

VI.2.3 Derivat 17α - Hidroxy 19-Norprogesterone

VI.2.3.1 Nomegestrol Acetate (NOMAC)

Nomegestrol acetate merupakan progestogen potensial yang aktif melalui pemberian per oral. Tidak seperti kebanyakan progestogen-progestogen lainnya yang disintesis dari derivat 19-nortestosteron, NOMAC merupakan progestagen yang disintesis dari derivat 19-norprogesteron.³ NOMAC dirancang untuk berikatan secara spesifik dengan reseptor progesteron dan tidak memiliki afinitas terhadap reseptor-reseptor steroid lain. Nomegestrol acetate memiliki efek antiestrogenik yang kuat pada endometrium dan memiliki potensi aktivitas antigonadotropik, namun tanpa disertai adanya aktivitas androgenik ataupun glukokortikoid.⁷ NOMAC dapat menghambat ovulasi pada dosis 1.25 mg/hari namun masih memungkinkan pertumbuhan folikel sedangkan ovulasi dan perkembangan dapat ditekan menggunakan NOMAC pada dosis 2.5 atau 5 mg/hari. Sama seperti progestin lainnya, aksi antigonadotropik *nomegestrol acetate* dimediasi pada tingkat hipotalamus dan hipofisis.

Selain itu, NOMAC memiliki aktivitas antiandrogenik parsial. Absorpsi NOMAC setelah pemberian oral terjadi secara cepat yang mencapai konsentrasi plasma puncak setelah 2-3 jam, dengan waktu paruh sekitar 50 jam.⁷

NOMAC telah berhasil digunakan untuk terapi beberapa masalah-masalah ginekologis seperti gangguan menstruasi, dismenorrhea, dan sindrom pramenstruasi. Selain itu, sebagai suatu komponen terapi hormon yang dikombinasikan dengan estradiol ternyata NOMAC dapat meringankan gejala-gejala menopause. Di Eropa, NOMAC telah disetujui digunakan sebagai agen monoterapi untuk terapi sindrom menopause, penyakit-penyakit uterin dan menorrhagia.^{7, 13, 14}

NOMAC, merupakan progestogen yang berasal dari 19-norprogesteron dengan selektivitas tinggi dan merupakan agonis reseptor progesteron yang sangat kuat.³ Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa NOMAC memiliki aktivitas anti-androgenik tanpa aktivitas androgenik. Progestogen ini tidak memiliki aktivitas antagonistik atau agonistik yang signifikan dengan reseptor estrogen (RE). NOMAC diketahui memiliki aktivitas antiestrogenik yang lebih tinggi dibandingkan medroxyprogesterone, megestrol, norethisterone, chlormadinone, atau cyproterone acetate. NOMAC tidak memiliki aktivitas terhadap reseptor glukokortikoid (RG) dan tidak memiliki afinitas terhadap reseptor mineralokortikoid (RM) pada ginjal. NOMAC yang kurang memiliki efek estrogenik ini tidak dapat mengaktifkan proliferasi sel dan mengurangi akumulasi estron intraselular yang dapat mencegah kerusakan endometrium. Hal ini mengindikasikan bahwa kontrasepsi oral yang mengandung NOMAC dan estradiol menghasilkan kerusakan endometrium yang lebih rendah daripada kontrasepsi oral lainnya yang juga mengandung estradiol.^{7, 14} Contoh nama dagang dari NOMAC yang tersedia di Indonesia adalah Lutenyl.

VI.2.3.2 Trimegestone

Trimegestone merupakan salah satu derivat 19-norprogesteron terkini untuk penggunaan klinis. Trimegestone merupakan suatu metabolit promegestone yang aktif. Trimegestone memiliki efek progestogenik yang kuat. Studi klinis mengenai trimegestone (TMG) menunjukkan bahwa TMG yang dikombinasikan dengan *ethynil estradiol* memiliki kemampuan memproteksi endometrium dengan sangat baik dengan profil pendarahan yang lebih baik daripada progestin lainnya.³⁶ TMG juga memiliki efek mineralokortikoid yang

sangat kecil dan juga tidak meningkatkan berat badan pengguna. Dengan demikian, TMG merupakan suatu progestin baru yang dapat memberikan pilihan baru bagi dokter dan pasien yang menginginkan proteksi endometrium dengan potensi, efikasi dan toleransi yang sangat baik.³⁶⁻³⁸

VI.3 Progesteron Sintetis Derivat dari Testosteron (19-nor testosterone)

VI.3.1 Estrane

VI.3.1.1 Norethisterone (NET)

Norethisterone juga disebut norethindrone dan seringkali digunakan sebagai norethisterone acetate (NETA). Kedua senyawa tersebut diabsorpsi dengan cepat dari saluran gastrointestinal. Bioavailabilitasnya sekitar 64%, 36% dari senyawa NET berikatan dengan SHBG, 61% berikatan dengan albumin serum dan 3% berada bebas dalam sirkulasi. Metabolit yang paling penting adalah 15 α - dihydro-norethisterone. NET memiliki aksi menyerupai progesteron alami sehingga dapat membantu mengendalikan proliferasi endometrium yang sehat dan juga peluruhan dinding rahim.³⁹ NET dapat digunakan sebagai terapi pada bentuk-bentuk gangguan menstruasi seperti menstruasi yang tidak teratur atau menstruasi dengan rasa nyeri, sindrom pramenstruasi dan endometriosis. NET juga digunakan untuk menunda onset menstruasi pada kondisi tertentu.^{39, 40} Transformasi endometrium sepenuhnya dapat dicapai dengan pemberian 80-150 mg norethisterone dalam jangka waktu 8-10 hari. Dosis tersebut cukup untuk membentuk endometrium sampai pada kondisi endometrium pada akhir fase luteal. Menstruasi dapat terjadi setelah 2-4 hari pemberian NET dihentikan. Norethisterone memiliki efek inhibitori terhadap sekresi gonadotropin pada lobus anterior hipofisis. Norethisterone dapat meningkatkan suhu tubuh basal: 10 mg norethisterone yang diberikan setiap hari dapat meningkatkan suhu tubuh basal sebesar 0.5°C. Selain aksi transformatori, norethisterone juga memiliki efek *styptic* (menahan pendarahan). Pengaruh lokal norethisterone terhadap endometrium mengakibatkan berhentinya pendarahan disfungsional.^{39, 40} Contoh dari nama dagang NET adalah Primolut N.

VI.3.1.2 Dienogest (Non-ethyl)

Dienogest yang disebut juga progestin *hybrid* memiliki profil farmakologis dan farmakodinamik yang unik, yang merupakan gabungan karakteristik dari 19-nortestosteron dengan derivat-derivat progesteron.^{3,15} Dienogest merupakan suatu senyawa 19-

nortestosteron, yang tidak mengalami alkilasi pada atom karbon no. 17 (C17). Terdapat suatu gugus *cyanomethyl* pada posisi 17 α dan juga ikatan rangkap di antara atom karbon no.9 (C9) dengan karbon no. 10 (C10) pada cincin B molekul. Senyawa tersebut diabsorpsi dengan cepat setelah diberikan secara per oral. Kadar puncak dicapai setelah 2 jam. Bioavailabilitasnya mencapai kurang lebih 90%. Sebanyak 10% dienogest berada dalam kondisi bebas di dalam sirkulasi dan 90% dienogest berikatan dengan albumin. Dienogest tidak berikatan dengan SHBG dan CBG. Dienogest dimetabolisasi melalui hidroksilasi dan aromatisasi. Dienogest yang tersedia digunakan secara kombinasi dengan ethinyl estradiol sebagai kontrasepsi dan terapi pada endometriosis. Dienogest memiliki afinitas sedang terhadap reseptor progesterone pada jaringan uterus manusia, yaitu kurang lebih 10% dari progesteron. Dienogest memiliki aktivitas antiandrogenik dan dapat meningkatkan ciri-ciri androgenik. Contoh nama dagang dari Dienogest adalah Visanne.⁴¹⁻⁴³

VI.3.2 Ethyl gonanes

VI.3.2.1 Levonorgestrel

Levonorgestrel diabsorpsi dengan cepat setelah diberikan secara per oral. Bioavailabilitasnya secara praktis mencapai 100% dan kadar puncaknya dicapai di antara 1 -3 jam setelah pemberian Levonorgestrel. Levonorgestrel berikatan dengan SHBG sebanyak 47.5%, berikatan dengan albumin serum sebanyak 50%, dan sebanyak 2.5% tidak berikatan. Levonorgestrel menyebabkan penurunan SHBG sampai 50%.³

Levonorgestrel antara lain digunakan sebagai kontrasepsi oral, kontrasepsi darurat, IUD , dan kontrasepsi implant. Levonorgestrel yang terkandung dalam IUD juga diketahui efektif untuk mengatasi pendarahan berat pada menstruasi.^{44, 45}

IUD yang melepaskan progesteron secara lokal memiliki efek yang kuat terhadap endometrium sehingga endometrium menjadi atrofik dan tidak aktif namun ovulasi tidak mengalami penekanan. Penurunan atau tidak terjadinya pendarahan menstruasi merupakan efek terapeutik dari levonorgestrel pada pendarahan uterin abnormal menometrorrhagia. Diduga bahwa atrofik epithelium endometrium merupakan kondisi yang melatarbelakangi aksi penghentian pendarahan pada penggunaan levonorgestrel.⁴⁵ Saat ini, *intrauterin system-levonorgestrel* (IUS-LNG) merupakan terpai medis yang paling efektif untuk menorrhagia yang tidak memiliki kaitan dengan patologi intrauterin. LNG-IUS juga mempengaruhi sistem pembuluh darah dalam endometrium. Perubahan yang diakibatkan oleh LNG-IUS antara lain

meliputi penebalan dinding arteri dan supresi arteri spiral dan thrombosis kapiler. Mekanisme itu diduga melatarbelakangi terjadinya penurunan aliran menstruasi. Selain itu, levonorgestrel juga memiliki aksi langsung pada endometrium. LNG-IUS diketahui telah menyebabkan penurunan regulasi reseptor estrogen baik pada jaringan glandular maupun jaringan stromal endometrium. Penggunaan LNG-IUS juga diketahui menurunkan reseptor estrogen dan progesteron secara signifikan. Penurunan regulasi reseptor endometrium selanjutnya dapat mencegah stimulasi oleh estrogen sehingga mengakibatkan jaringan endometrium mengkerut dan mengalami atrofi. Pemberian levonorgestrel intrauterin juga memiliki efek yang melawan efek proliferasi yang ditimbulkan estrogen pada endometrium selama terapi hormonal estrogen.⁴⁴⁻⁴⁷ Nama dagang LNG-IUS antara lain adalah Mirena.

VI.3.2.2 Desogestrel (etonogestrel)

Desogestrel merupakan suatu prekursor obat dalam bentuk tidak aktif yang aktivitasnya sangat didasarkan pada perubahan/transformasi desogestrel menjadi 3-keto- desogestrel, merupakan metabolit utama yang terbentuk dalam tubuh (*in vivo*).³ Namun demikian, bioavailabilitas desogestrel hanya 76%, dengan konsentrasi puncak dalam plasma setelah absorpsi dicapai dalam 1.15 jam. Sekitar 32% senyawa ini berikatan dengan SHBG, 66% dengan albumin, dan 2% dalam bentuk bebas. Pil kontrasepsi generasi ketiga ini diketahui dapat mengatasi jerawat dan hirsutisme. Desogestrel cocok digunakan pada pasien diabetes atau gangguan lemak karena desogestrel memiliki dampak terhadap glukosa darah dan profil lemak yang sangat rendah. Dosis yang diperlukan pada pemberian desogestrel juga lebih rendah daripada kontrasepsi lainnya.^{41, 48, 49}

VI.3.2.1 Gestodene

Gestodene yang merupakan generasi progestin terbaru bukanlah suatu *prodrug* dan diketahui diabsorpsi tanpa mengalami modifikasi seperti progestin lainnya sehingga bioavailabilitasnya hampir mencapai 100%.³ Gestodene yang dikombinasikan dengan ethynil estradiol diketahui efektif digunakan sebagai kontrasepsi. Kelebihan lain dari Gestodene sebagai kontrasepsi adalah gestodene memiliki aktivitas androgenik yang lebih rendah dibandingkan progestin lainnya.⁴⁹ Aktivitas progestasional gestodene diketahui sama dengan progestin lainnya, hanya saja dosis gestodene yang diberikan dalam takaran yang lebih rendah. Dilaporkan dalam suatu penelitian bahwa gestodene mengendalikan siklus menstruasi dengan lebih baik dibandingkan levonorgestrel. Selain itu, dibandingkan generasi progestin lainnya seperti

desogestrel dan norgestimate, gestodene memiliki efek yang lebih baik terhadap metabolisme lemak dan karbohidrat.⁵⁰

VI.2.3.4 Norgestimate (norelgestromin)

Juga merupakan suatu *prodrug* yang diabsorpsi dan dimetabolisasi dengan cepat serta diubah menjadi norgestrel.³ Absorpsi norgestimate terjadi secara cepat dan puncaknya dicapai setelah 1 jam pemberian norgestimate. Norgestimate yang dikombinasikan dengan ethinil estradiol dapat menjadi kontrasepsi untuk menekan ovulasi. Norgestimate mengelabui proses dalam tubuh agar tubuh menganggap bahwa ovulasi telah terjadi dengan cara mempertahankan kadar progesteron sintesis yang tetap tinggi sehingga mencegah ovulasi. Norgestimate berikatan dengan reseptor androgen dan progesteron. Sel-sel target meliputi sel-sel pada saluran reproduksi wanita, kelenjar payudara, hipotalamus, dan hipofisis. Ketika norgestimate berikatan dengan reseptor progesteron maka norgestimate akan memperlambat frekuensi pelepasan gonadotropin releasing hormone (GnRH) dari hipotalamus dan lonjakan LH pra-ovulasi.⁵¹

VI.3 Derivat Spirolactonone

VI.3.1 Drospirenone

Drospirenone diabsorpsi secara cepat setelah pemberian oral dan puncak konsentrasi plasma dicapai setelah 1-2 jam pemberian drospirenone. Bioavailabilitasnya mencapai 76%, dan sebanyak 95%-97% drospirenone berikatan dengan albumin serum. Drospirenone tidak berikatan dengan SHBG atau CBG.⁵⁰

Penggunaan pil oral yang mengandung 0.03 mg *ethinil estradiol* dan 3 mg drospirenone sebanyak dua kali sehari diketahui sangat efektif untuk terapi pendarahan akut. Pemberian pil kombinasi yang mengandung 0.02 mg *ethinil estradiol* dan drospirenone setelah pendarahan akut ternyata efektif untuk pendarahan disfungsional. Contoh nama dagang dari produk drospirenone adalah Yaz.

VII. Contoh –contoh dalam penggunaan klinis

VII.1 Metode kontrasepsi

Berdasarkan konsep mengenai umpan balik negatif progesteron terhadap poros hipotalamus-hipofisis-ovarium maka dikembangkanlah penggunaan progestin sebagai agen kontrasepsi yang berfungsi menekan ovulasi sehingga kehamilan yang tidak diinginkan dapat dihindari.³

Mekanisme utama aksi kontrasepsi hormonal adalah melalui penekanan sekresi gonadotropin releasing hormone (GnRH) pada hipotalamus yang selanjutnya akan menekan sekresi hormon FSH dan LH pada hipofisis anterior yang berperan penting untuk maturasi folikel dan proses ovulasi. Penekanan ovulasi dilakukan dengan pemberian hormon progesteron atau kombinasi hormon progesteron-estrogen melalui berbagai jalur pemberian seperti, per oral, injeksi, ataupun transdermal. Agen kontrasepsi hormonal menekan peningkatan FSH yang merupakan hormon yang diperlukan untuk menginisiasi perkembangan folikel dan seleksi folikel dominan serta mencegah terjadinya lonjakan LH yang diperlukan untuk memicu ovulasi.³

Selain mencegah ovulasi, agen kontrasepsi hormonal juga bekerja mencegah kehamilan dengan cara mempengaruhi mukus servik untuk mengganggu pergerakan sperma dalam saluran reproduksi wanita. Saat fase folikular, estrogen menginduksi produksi mukus servik yang lebih cair dan mukus cenderung tipis. Sebaliknya, progesteron menginduksi sekresi mukus servik yang lebih kental dan cenderung tebal. Mukus yang lebih kental dan tebal menjadi *barrier* penetrasi sperma dan menghambat pergerakan sperma dalam servik. Efek progesteron terhadap sekresi mukus ini menjadi sangat penting untuk diperhatikan pada penggunaan kontrasepsi oral progesteron berdosisi rendah karena progesteron dengan dosis rendah tidak menekan ovulasi secara konsisten.⁵²

VII.2 Terapi Untuk Pendarahan Uterus Abnormal

Pendarahan uterus abnormal (PUA) didefinisikan sebagai kelainan pendarahan dalam hal frekuensi, jumlah, dan lama pendarahan menstruasi. PUA dapat disebabkan oleh faktor fisiologis, patologis, ataupun farmakologis. Pendarahan menstruasi yang normal rata-rata berlangsung selama 5 hari, dengan volume hilangnya darah paling banyak terjadi pada hari ke-2, sedangkan menstruasi dianggap tidak normal bila pendarahan menstruasi terjadi selama > 7 hari atau < 2 hari. Volume hilangnya darah menstruasi pada menstruasi normal berkisar

30 ml per siklus dan batas atas volume darah yang hilang pada menstruasi normal adalah 60 ml. Volume hilangnya darah selama menstruasi sebesar > 80 ml dapat dikategorikan sebagai pendarahan uterus abnormal.^{20, 53}

Pendarahan uterus abnormal (PUA) meliputi pendarahan uterus disfungsional (PUD) dan pendarahan lain yang disebabkan oleh kelainan organik. PUD merupakan kelainan pendarahan uterus tanpa disertai kelainan saluran reproduksi, penyakit medis tertentu atau kehamilan. PUD ditandai dengan terjadinya pendarahan akut dan volume darah yang relatif lebih banyak dan dapat terjadi dengan atau tanpa terjadinya ovulasi, menoragia, pendarahan ireguler.²¹

Pemberian progesteron, baik alami maupun sintetis (progestin), merupakan salah satu terapi hormon untuk mengatasi pendarahan uterus abnormal, terutama PUD. Sebelumnya, berdasarkan beberapa percobaan acak diketahui bahwa progestin agak kurang efektif bila dibandingkan dengan penggunaan NSAID dan asam traneksamat dalam mengatasi pendarahan menstruasi reguler dengan aliran pendarahan menstruasi yang berat. Namun, progestin sangat bermanfaat untuk mengatasi masalah siklus menstruasi yang tidak teratur dan anovulasi bila diberikan selama 12-14 hari setiap bulannya. Penelitian terbaru, yaitu sejumlah kecil penelitian menemukan bahwa ternyata efektivitas progestin dalam mengatasi pendarahan uterus abnormal sama efektifnya pada terapi menggunakan NSAID, Danazol, ataupun kontrasepsi oral kombinasi. Progestin yang terkandung dalam kontrasepsi oral kombinasi juga bermanfaat untuk menurunkan volume aliran darah menstruasi. Progestin yang dilepaskan dari kontrasepsi sistem *Intrauterine Device* (IUD) juga telah terbukti dapat mengurangi pendarahan menstruasi.¹⁹

Proses kerusakan atau peluruhan endometrium melibatkan banyak molekul sitokin dan protein lainnya yang aktivitasnya dipengaruhi oleh keberadaan progesteron. Kerusakan jaringan endometrium saat menstruasi terjadi karena adanya degradasi jaringan endometrium dan arteri spiral endometrium oleh sitokin-sitokin proinflamasi dan beberapa matriks metalloproteinase (MMP). Rendahnya kadar progesteron dalam darah ternyata meningkatkan aktivitas sitokin-sitokin proinflamasi, MMPs, dan sel Mast. Molekul-molekul tersebut secara aktif mendegradasi matriks ekstraselular endometrium yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan endometrium dan terjadinya pendarahan.^{4, 53}

Pemberian progesteron pada wanita yang mengalami pendarahan uterus abnormal dapat mengurangi banyaknya aliran darah menstruasi. Secara selular, keberadaan progesteron akan menurunkan aktivitas sitokin-sitokin proinflamasi (prostaglandin/PG, PGF2 α) dan MMP sehingga kerusakan endometrium dapat diturunkan.^{54, 55} Selain itu, progesteron dalam kadar yang cukup juga diketahui dapat menekan sekresi enzim-enzim hidrolitik yang dihasilkan oleh lisosom dalam sel-sel endometrium. Enzim hidrolitik dapat merusak integritas jaringan endometrium sehingga menyebabkan pendarahan. Penekanan aktivitas enzim hidrolitik dapat meringankan pendarahan.⁵⁶

Progesteron juga diketahui dapat menginduksi sel-sel endometrial untuk mensekresikan faktor-faktor pembekuan darah. Kurangnya konsentrasi progesteron dalam darah dapat menstimulasi penurunan pembentukan fibrinogen yang penting untuk pembekuan darah. Selain itu, peningkatan jumlah dan aktivitas prostaglandin akibat rendahnya kadar progesteron dalam darah dapat menghambat pembekuan darah karena prostaglandin memiliki aktivitas fibrinolitik. Dengan demikian, rendahnya progesteron akan meningkatkan jumlah, aktivitas prostaglandin, serta aktivitas fibrinolitik lokal pada endometrium yang mengakibatkan terhambatnya proses pembekuan darah.^{53, 55}

VII.3 Terapi untuk Gangguan Siklus Menstruasi

Siklus menstruasi memerlukan kesetimbangan antara hormon progesteron, estrogen, FSH, LH, dan GnRH. Kekurangan atau kelebihan salah satu dari hormon tersebut dapat mengganggu homeostasis sistem reproduksi sehingga mengakibatkan gangguan siklus menstruasi. Siklus menstruasi yang tidak teratur biasanya dikarenakan adanya anovulasi, yaitu folikel ovarium matang tidak melepaskan sel telur ke dalam rongga uterus.⁵³ Kegagalan folikel ovarium dalam mengovulasikan sel telur dikarenakan terjadinya dominansi estrogen. Pada kondisi ini, folikel ovarium terus-menerus mensekresikan hormon estrogen untuk mematangkan sel telur. Pematangan folikel yang terus berlangsung sampai minggu ke-3 menghasilkan sel telur yang tidak fungsional dan tidak diovulasikan. Karena sel telur tidak diovulasikan maka tidak terjadi pembentukan korpus luteum. Tidak adanya pembentukan korpus luteum mengakibatkan tidak dihasilkannya progesteron. Produksi estrogen yang terus-menerus tanpa adanya kadar progesteron yang mencukupi dapat mengakibatkan dinding uterus menebal dan menjadi abnormal, bahkan dapat mengarah pada perkembangan kanker endometrium. Endometrium terus menebal dengan pola ketebalan yang tidak sama. Lapisan endometrium yang sudah sangat tebal bisa mengalami ruptur sehingga terjadilah *spotting*

(bercak-bercak darah). Pendarahan dapat terjadi dengan aliran menstruasi yang banyak dan dalam waktu yang lama ataupun dengan frekuensi yang tidak teratur.^{19, 53}

Beberapa sumber menyebutkan bahwa pemberian progesteron dapat memperbaiki ketidakteraturan siklus menstruasi karena dominansi estrogen. Rendahnya konsentrasi progesteron endogen memberi sinyal pada hipofisis anterior untuk terus memproduksi estrogen. Oleh karena itu, diperlukan pemberian progesteron eksogen untuk memanipulasi tubuh agar sekresi estrogen diturunkan melalui mekanisme umpan balik negatif pada poros hipotalamus-hipofisis anterior-ovarium.^{1, 19}

VIII. Dosis Pemberian Progestin

Progestin yang dikombinasikan dengan estrogen telah digunakan secara luas untuk mengatasi pendarahan uterus abnormal.⁴⁷ Kontrasepsi oral kombinasi telah efektif digunakan untuk mengatasi PUA pada wanita perimenopause. Terdapat suatu penelitian acak yang membandingkan penggunaan kontrasepsi oral monofasik dengan agen lainnya seperti asam mefanemat, naproxen, dan Danazol dosis rendah terhadap 45 orang wanita yang mengalami pendarahan uterus abnormal. Hasil penelitian tersebut menunjukkan efektivitas yang sama dari kontrasepsi oral dengan agen-agen lainnya dalam mengatasi pendarahan uterus abnormal. Ditemukan juga bahwa kontrasepsi oral dapat memperbaiki siklus menstruasi yang tidak teratur menjadi lebih teratur serta menurunkan banyaknya aliran darah menstruasi (Tabel 3).⁵⁷

Karena kontrol siklus merupakan masalah yang penting untuk wanita perimenopause yang mengalami PUA maka sebaiknya formulasi dosis kontrasepsi oral yang digunakan dapat menimbulkan pendarahan menstruasi ringan, yaitu dengan kombinasi dosis *ethynil estradiol* (EE) yang rendah. Alasan untuk menggunakan EE dosis rendah adalah untuk meminimalkan risiko thrombo-embolisme vena. Penggunaan kontrasepsi oral dengan EE sebanyak 20-30 µg ditemukan paling efektif digunakan pada wanita perimenopause yang mengalami menorrhagia dan tidak merokok.⁴¹ Namun demikian, terdapat kelompok wanita perimenopause yang tidak dapat diberi kontrasepsi oral karena kebiasaan merokok, hipertensi, diabetes, atau migrain. Selain itu, juga pada wanita yang sebelumnya dapat menerima kontrasepsi oral namun tidak mampu mentoleransi kontrasepsi oral karena efek samping seperti timbulnya rasa mual. Beberapa klinisi memilih untuk tidak menggunakan

kontrasepsi oral pada wanita perimenopause yang mengalami obesitas karena kontrasepsi oral dapat menimbulkan risiko thrombo-embolisme vena. Meskipun progestin saja dapat digunakan pada wanita dengan risiko tinggi, yaitu mereka yang memiliki gejala-gejala vasomotor, kepadatan tulang rendah, atau hipoestrogen terkait dengan kebiasaan merokok namun penggunaan kombinasi estrogen dan progestin lebih menguntungkan daripada hanya menggunakan progestin saja.⁴¹

Terdapat alternatif bagi wanita yang tidak dapat menerima kontrasepsi oral kombinasi, yaitu dengan terapi hormon kombinasi dosis rendah atau terapi kombinasi hormon estrogen-progesteron secara sekuensial. Namun kelemahan dari formulasi ini adalah bahwa regimen ini seringkali tidak dapat mengontrol pendarahan uterus abnormal dengan baik. Terapi hormonal yang menggunakan kombinasi progesteron dan estrogen dengan dosis estrogen yang lebih rendah daripada kontrasepsi oral kombinasi secara kontinyu cukup dapat menekan ovulasi dan diketahui merupakan pendekatan terapeutik yang bermanfaat untuk mengobati pendarahan uterus abnormal. Namun, data-data mengenai rekomendasi tersebut masih sangat sedikit. Oleh karena itu, terdapat suatu alternatif yang dikemukakan oleh Kautniz, yaitu meliputi penggunaan kombinasi estradiol oral atau transdermal dengan injeksi depot medroksiprogesteron asetat, atau penggunaan estradiol 1 mg ditambah 0.5 mg norethindrone asetat, atau 5 mg EE yang dikombinasikan dengan 1 mg norethidrone acetate per hari. Masing-masing dari kombinasi tersebut diketahui dapat menekan proliferasi endometrium dan mengontrol pendarahan dengan baik pada wanita perimenopause dan postmenopause.⁴¹

Alternatif penggunaan progestin saja antara lain meliputi progestin per oral dan *levonorgestrel-intrauterine device*. Progestin memiliki peran penting dalam pengelolaan pendarahan uterus disfungsi pada wanita perimenopause. Variasi rute pemberian dan dosisnya pun beragam, mulai dari pemberian per oral, injeksi intramuskular, ataupun pemberian progestin secara lokal dan kontinyu dengan IUD. Masing-masing rute pemberian tentunya memiliki efikasi yang berbeda pada kondisi klinis yang berbeda. Tabel 4 menyajikan daftar dosis yang dianjurkan selama 12-14 hari per bulannya dan biasanya menghasilkan pendarahan yang teratur. Progestin siklik dapat memperbaiki perubahan hiperplastik pada sebagian besar pasien dan dapat mengontrol pendarahan yang tidak teratur.^{57, 58}

Tabel 3. Kombinasi Estrogen/ Progesteron yang digunakan untuk AUB

Formulasi Kontrasepsi
Siklik Kontrasepsi oral kombinasi dosis rendah (ethynil estradiol < 35 µg) Injeksi kontrasepsi bulanan (medroxyprogesterone asetat 25 mg/estradiol cypionate 5 mg per injeksi) Kontrasepsi tempel transdermal (150 norelgestromin/20 µg ethynil estradiol harian) Kontrasepsi cincin vagina (~120 µg etonogestrel/15 µg ethynil estradiol per hari)
Kontinyu Injeksi Depot-medroxyprogesterone asetat per 3 bulan (150 mg per injeksi) ditambah estrogen per oral atau transdermal Levonorgestrel-Intrauterine Device ditambah estrogen
Formulasi menopause kombinasi kontinyu dengan progesterone dosis tinggi Norethindrone asetat 0.5 mg/estradiol 1 mg Norethindrone asetat 1 mg/ethynil estradiol 5µg

Dikutip dari: Carr dkk.⁵⁷

Tabel 4. Terapi Progestin Oral Siklik

Progestin	Kekuatan tablet (mg)	Dosis Harian ^a
Medroxyprogesteron asetat	2.5,5.0, 10,0	5.0-10.0 mg
Norethidrone asetat	5.0	2.5-5.0 mg ^b
Norethidrone	0.35	0.7-1.0 mg ^c

Dikutip dari: Carr dkk.⁵⁷

Keterangan:

- a). Diberikan selama 12-14 setiap bulannya
- b). ½-1 tablet per hari
- c). 2-3 tablet per hari

Namun, terdapat suatu penelitian yang menunjukkan bahwa penggunaan progestin oral pada wanita perimenopause yang mengalami PUA ovulatori kurang efektif bila dibandingkan dengan agen lainnya seperti NSAID, placebo, asam tranexamat, dan *progesteron-releasing* IUD untuk terapi menorrhagia pada wanita yang mengalami PUA dengan ovulatori.^{40, 59}

Kesimpulan

Progesteron merupakan salah satu hormon steroid yang memegang peranan penting dalam kontrol siklus menstruasi dan terapi pendarahan uterus abnormal. Defisiensi hormon progesteron pada tubuh wanita dapat menimbulkan gangguan fisiologis sistem reproduksi yang salah satu manifestasinya adalah terjadi siklus menstruasi yang tidak teratur dan pendarahan uterus abnormal. Pemberian progesteron merupakan salah satu cara untuk

mengatasi ketidakaturan siklus menstruasi dan pendarahan uterus abnormal. Pemilihan progestin harus dilakukan secara cermat, yaitu dengan mempertimbangkan kelebihan dan kekurangan yang dimiliki setiap varian progestin. Sebaiknya dipilih progestin dengan bioavailabilitas yang besar, farmakokinetik dan farmakodinamika yang relatif cepat, dan dengan efek samping yang seminimal mungkin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fritz MA, Speroff L. *Hormon Biosynthesis, Metabolism, and Mechanism of Action. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Simon JA. An overview of progesterone and progestins. *The Journal of Family Practice.* 2007;3-5.
3. Sitruk-Warea R, Nathb A. The use of newer progestins for contraception. Elsevier. 2010;82:410-7.
4. Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL. Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression. *Frontiers in Bioscience.* 2003;8:78-85.
5. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone. *Middle East Fertility Society Journal.* 2007;12(3):147-52.
6. Gadkar-Sable S, Shah C, Rosario G, Sachdeva G, Puri C. Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. *Front Biosci.* 2005;10:2118-30.
7. Mueck A, Sitruk-Wareb R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. Elsevier. 2011;76:531-9.
8. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5):452-66.
9. Levine H, Watson N. Comparison of Crinone 8% administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2000;73(3):516-21.
10. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:452-66.
11. Nillius SJ, Johansson ED. Plasma level of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. *Amer J Obstet Gynaec.* 1991;110(4):470-7.
12. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;96(2):95-108.
13. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause.* 2002;9(1):6-15.
14. Muecka A, Sitruk-Wareb R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. Elsevier. 2011;76:531-9.
15. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008;61(1-2):151-7.
16. Liu Z, Auboeuf D, Wong J, Chen JD, Tsai SY, Tsai MJ, dkk. Coactivator/corepressor ratios modulate PR-mediated transcription by the selective receptor modulator RU486. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(12):7940-4.

17. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996;51(2):188-215.
18. Dutta D. Management of Luteal phase defect in adolescent girl. *Aian J Obs & Gynaecol*. 2001;4:559-64.
19. Fraser IS. Regulating menstrual bleeding. A prime function of progesterone. *J Reprod Med*. 1999;44:158-64.
20. Munro MG. Abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Part I-pathogenesis and clinical investigation. *J Am Gynecol Laparosc*. 1999;6:391-418.
21. Vilos GA. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. SOGC Clinical for the management of abnormal uterine bleeding. 2001;106:1-6.
22. Bishop PMF. A new oral progesterone in the treatment of dydrogesterone in dysmenorrhoea. *Proc Roy Soc Med*. 1961;54:752-4.
23. Yaaqoub NK. A Comparative Study between Norethisterone Progestogens and Dydrogesterone in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding. *American Medical Journal* 2010;1(1):23-6.
24. Sipowicz I, Chomczk I. Dydrogesterone in the regulation of cycle disturbances in adolescence. *Gin Pol*. 1999;69:768-70.
25. Mueck AO, Seeger H, Buhling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S51-60.
26. Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2006;55(2):115-21.
27. Revesz C, Chappel CI. Biological activity of medrogestone: a new orally active progestin. *J Reprod Fertil*. 1966;12(3):473-87.
28. Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids*. 2003;68:879-90.
29. Salimtschik M, Mouridsen HT, Loeber J, Johansson E. Comparative pharmacokinetics of medroxyprogesterone acetate administered by oral and intramuscular routes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1980;4(4):267-9.
30. Boroditsky R, Gullbert E. Injectable Medroxyprogesterone Acetate for Contraception. SOGC. 2000;94:14-8.
31. De Lena M, Brambilla C, Valagussa P, Bonadonna G. High-dose medroxyprogesterone acetate in breast cancer resistant to endocrine and cytotoxic therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1979;2(3):175-80.
32. Klebe U, Moltz L, Pickartz H. Effects of cyproterone acetate and ethinylestradiol on endometrial histology. *Arch Gynecol*. 1983;234(2):113-20.
33. Ebeling K, Ray R, Nischan P, Thomas DB, Kunde D, Stalsberg H. Combined oral contraceptives containing chlormadinone acetate and breast cancer: results of a case-control study. *Br J Cancer*. 1991;63(5):804-8.
34. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate — Pharmacodynamic properties and therapeutic applications. Elsevier. 2009;79(4): 272-81.
35. Guven M, Dikmen Y, Terek MC, Ozsaran AA, Itil IM, Erhan Y. Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(4):183-6.
36. Philibert D, Bouchoux F, Degryse M, Lecaque D, Petit F, Gaillard M. The pharmacological profile of a novel norpregnane progestin (trimegestone). *Gynecol Endocrinol*. 1999;13(5):316-26.
37. Grubb G, Spielmann D, Pickar J, Constantine G. Clinical experience with trimegestone as a new progestin in HRT. Elsevier. 2003;68:921-6.

38. Winneker RC, Bitran D, Zhang Z. The preclinical biology of a new potent and selective progestin: trimegestone. *Steroids*. 2003;68(10-13):915-20.
39. Bishop PM, Cabral De Almeida JC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. *Br Med J*. 1960;1(5179):1103-5.
40. Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. *Postgrad Med J*. 1991; 67:833 - 6.
41. Kautniz AM. Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):532-7.
42. McCormack, Paul L. Dienogest: A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs*. 2010;70:2073-88.
43. Mueck AO. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Review*. 2011;6(1):5-15.
44. Hurskainen R, Teperi J, Rissenen P. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: A randomized trial. *Lancet*. 2001;357:273-7.
45. Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Womens Health (Lond Engl)*. 2005;1(2):171-82.
46. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine system versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. (Cohrane Review). In *Cochrane Library*. 2002(1):Oxford: Update software.
47. March CM. Bleeding problems and treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41:928-39.
48. McClamrock HD, Adashi EY. Pharmacokinetics of desogestrel. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1021-8.
49. Siekmann L, Siekmann A, Bidlingmaier F, Brill K, Albring M. Gestodene and desogestrel do not have a different influence on concentration profiles of ethinylestradiol in women taking oral contraceptives--results of isotope dilution mass spectrometry measurements. *Eur J Endocrinol*. 1998;139(2):167-77.
50. Van-Groop T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas*. 2002;42:93-104.
51. Davis A, Godwin A, Lippman J. Triphasic norgestimatepethynil estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 2000;96:913-20.
52. Ansari AH, Gould KG. Contraception and the cervix. *Adv Contracept*. 1986;2(2):101-15.
53. Livingstone M, Fraser I. Mechanism of abnormal uterine bleeding. *Human Reproduction*. 2002;8:60-7.
54. Smith S, Abel M, Kelly R. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunction uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:434-42.
55. Smith S, Abel M, Kelly R. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981a;88(434-442).
56. DeDuve C, Wattiaux R. Function of lysosomes. *Am Rev Physiol*. 1996;28:435-92.
57. Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: Relationship to vascular disease. *Contraception*. 1997;55:257-72.
58. Kaunitz AM. Abnormal uterine bleeding in the perimenopausal patient. *Contemp OB/GYN*. 2002:69-88.
59. ACNM. Abnormal and dysfunction uterine bleeding. *Clinical Bulletin*. 2002:207-13.