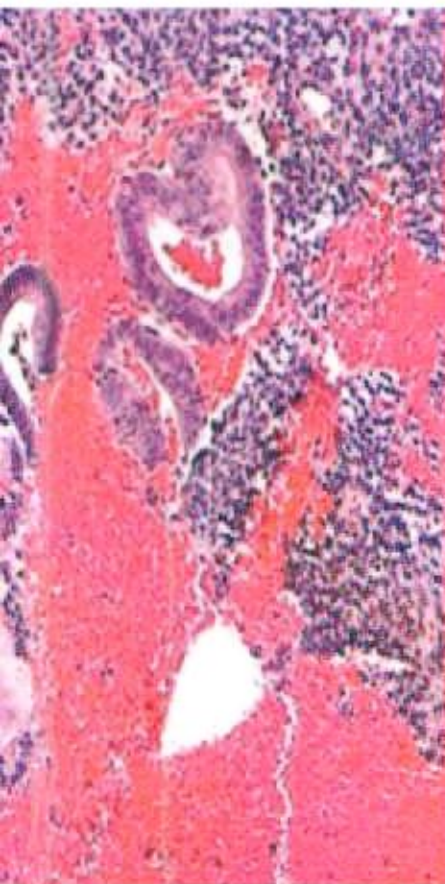


KUPAS TUNTAS



KELAINAN HAID

EDITOR :

Nanang Winarto Astarto

Tono Djuwantono

Wiryawan Permadi

Tita Husnitawati Madjid

Hartanto Bayuaji

Mulyanusa A Ritonga



SAGUNG SETO



DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PADJAJARAN
RUMAH SAKIT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG



KUPAS TUNTAS KELAINAN HAID

EDITOR

NANANG WINARTO ASTARTO

WIRYAWAN PERMADI

TITA HUSNITAWATI MADJID

HARTANTO BAYUAJI

TONO DJUWANTONO

MULYANUSA AMARULLAH RITONGA



SAGUNG SETO



DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PADJAJARAN
RUMAH SAKIT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG



KUPAS TUNTAS KELAINAN HAID

EDITOR

Nanang Winarto Astarto
Wiryawan Permadi
Tita Husnitawati Madjid
Hartanto Bayuaji
Tono Djuwantono
Mulyanusa Amarullah Ritonga

© 2011 CV Sagung Seto
PO.BOX 4661 / Jakarta 10001
Telp. (021) 8577251
Email : admsagung@sagung.co.id

Anggota IKAPI

Hak cipta dilindungi Undang-undang

Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

Desain Cover: Mariyam
Penata isi: Riefmanto
ISBN: 978-602-8674-65-2

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta.

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KONTRIBUTOR

ACHMAD BIBEN

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan
Sadikin, Bandung

A.A.N. ANANTASIKA

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Udayana/RS Sanglah,
Denpasar

ALI BAZIAD

Divisi Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Indonesia/RS dr Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

ANITA RACHMAWATI

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan
Sadikin, Bandung

ASSANGGA GUYANSYAH

RS. Dik Pusdikkes Kodiklat TNI-AD, Jakarta

AWAN NURTJAHYO

Subbagian Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Departemen Obstetri dan
Ginekologi FK Universitas Sriwijaya/RS.dr. M. Hoesin Palembang

BUDI WIWEKO

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Infertilitas
Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Indonesia/RS dr Cipto
Mangunkusumo Jakarta

DIAN TJAHYADI

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan
Sadikin, Bandung

DUDDY S NATAPRAWIRA

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

HARTANTO BAYUAJI

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

HENDY HENDARTO

Dept / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga / RSUD Dr Soetomo Surabaya

HERMANUS SUHARTONO

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Cendrawasih/RSUD Jayapura, Papua

KANADI SUMAPRAJA

Divisi Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Indonesia/RS dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

MULYANUSA AMARULLAH RITONGA

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

NANANG WINARTO ASTARTO

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

RUSWANA ANWAR

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

SUTRISNO

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Unbraw/RS dr Saiful Anwar, Malang

TINA AGOESTINA

RS Ibu dan Anak Sukajadi Bandung

TITA HUSNITAWATI MADJID

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

TONO DJUWANTONO

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

WIKU ANDONOTOPO

Fetal Diagnostic Centre

SMF Obstetri & Ginekologi, Eka Hospital

BSD City, Serpong, Tangerang, Banten

WIRYAWAN PERMADI

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin, Bandung

YUDI MULYANA HIDAYAT

Divisi Ginekologi Onkologi

Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Padjadjaran/ RS dr Hasan Sadikin Bandung

DAFTAR ISI

MEMILIH DAN MEMILAH PEMERIKSAAN HORMON PADA KELAINAN SISTEM REPRODUKSI	
Achmad Biben	1
IMPLIKASI KLINIS PALM COEIN TERHADAP PENATALAKSANAAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL	
Hendy Hendarto	19
KIAT KAT MENGGUNAKAN PREPARAT HORMONAL SECARA AMAN : PILIHAN PENGGUNAAN PREPARAT ESTROGEN DALAM PRAKTEK SEHARI HARI	
Dian Tjahyadi, Mulyanusa Amarullah, Tono Djuwantono	30
KIAT-KIAT MENGGUNAKAN PREPARAT PROGESTERON	
Tono Djuwantono, Wiryawan Permadi, Dian Tjahyadi, Ike Kristina.....	42
PERAN SALINE INFUSION SONOGRAPHY DALAM PENATALAKSANAAN GANGGUAN HAID	
Hartanto Bayuaji	70
USG 3D & 4D DALAM MANAJEMEN KELAINAN HAID	
Wiku Andonotopo	84
KIAT-KIAT MENGGUNAKAN GNRH AGONIS PADA DISMENORE AKIBAT ENDOMETRIOSIS	
Ali Baziad.....	108
PILIHAN MANAJEMEN MENGATASI NYERI BERULANG DAN HIPERMENORE PADA ADENOMIOSIS	
Hanom Husni Syam	111
AMENOREA PRIMER : PENANGANAN BERBASIS RAWAT JALAN	
Kanadi Sumapraja	125
MANAGEMEN PRAKTIS AMENOREA SEKUNDER	
Sutrisno	136
KELAINAN HAID PADA ENDOMETRIOSIS	
Awan Nurtjahyo	151

PENGALAMAN PENEGAKAN DIAGNOSIS NIR-INVASIF ENDOMETRIOSIS DALAM PRAKTEK SEHARI-HARI	
Tita Husnitawati, Dennis Fachmi Ardiansyah, Jumadi, Bethy S Hernowo.....	159
MEMILIH REGIMEN, JENIS OBAT, SERTA LAMANYA PEMBERIAN TERAPI HORMON (TH) PADA PEREMPUAN MENOPAUSE	
Tina Agoestina.....	183
MEMILIH JENIS PREPARAT TERBAIK UNTUK MANIPULASI SIKLUS HAID	
Nanang Winarto Astarto, Dian Tjahyadi	206
APAKAH ENDOMETRIOSIS MENGGANGGU FUNGSI ENDOMETRIUM NORMAL?	
Ruswana Anwar	218
PERLUKAH MENGANGKAT MIOMA INTRAMURAL PADA GANGGUAN HAID SERTA INFERTILITAS?	
Duddy S Nataprawira, Mulyanusa A Ritonga.....	228
APAKAH PREPARAT ANTIFIBRINOLITIK MASIH BERGUNA DALAM PENANGANAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL	
Mulyanusa A Ritonga.....	241
PREPARAT KONTRASEPSI INJEKSI DMPA:	
MASALAH EFEK SAMPING DAN LAMA PENGGUNAAN YANG AMAN	
Anita Rachmawati.....	264
RASIONALITAS TERAPI HORMONAL UNTUK TERAPI PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL PADA REMAJA	
Dian Tjahyadi, Tono Djuwantono	273
PENGARUH KONTRASEPSI ORAL TERHADAP MATURASI POROS HIPOTHALAMUS HIPOFISE OVARIUM PADA PENANGANAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL KARENA DISFUNGSI OVULASI PADA REMAJA	
A.A.N Anantasika.....	283
SINDROM OVARIUM POLIKISTIK :	
TINJAUAN FENOTIPE DAN GENOTIPE UNTUK PENDEKATAN DIAGNOSIS SERTA EVALUASI ETIOLOGI	
Wiryawan Permadi, Dian Tjahyadi, Tono Djuwantono	289
PENANGANAN TERKINI GANGGUAN HAID PADA SINDROM OVARIUM POLIKISTIK	
Hermanus Suhartono.....	306

BAGAIMANA MENGATUR KELAINAN SIKLUS HAID PERIMENOPAUSE? PREPARAT HORMONAL ATAU INDUKSI OVULASI?	
Ruswana Anwar	310
PERAN HORMON STEROID DALAM REPRODUKSI	
Assangga Guyansyah	327
PENGANTAR <i>OFFICE HYSTEROSCOPY</i>	
Budi Wiweko	339
PILIHAN TERAPI HIPERPLASIA ENDOMETRIUM	
Yudi Mulyana Hidayat	348

RASIONALITAS TERAPI HORMONAL UNTUK TERAPI PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL PADA REMAJA

Dian Tjahyadi, Tono Djuwantono

Perdarahan uterus abnormal (PUA) merupakan salah satu permasalahan yang sering ditemui pada masa transisi dari anak-anak menjadi dewasa. Meskipun sering terjadi, masalah ini tidak dideskripsikan secara spesifik untuk remaja. Siklus menstruasi sering kali irreguler pada remaja putri yang masih muda akibat siklus anovulatori. Etiologi dari PUA, termasuk *heavy menstrual bleeding* (HMB) pada remaja seringkali terjadi akibat gangguan aksis hipotalamus-pituitari-ovarium (HPO), yang berakibat siklus anovulatori dan ovulasi yang tidak dapat diprediksi selama beberapa bulan hingga beberapa tahun setelah menars.

Dalam penanganan PUA pada remaja, banyak klinisi yang merasa khawatir dan ragu-garu menggunakan terapi hormonal. Hal ini dikarenakan protokol terapi yang ada saat ini diperuntukkan oleh pasien dewasa dan bukan untuk pasien remaja. Timbul anggapan bahwa terapi hormonal pada remaja dapat mengganggu aksis HPO sehingga berdampak kurang baik. Namun apakah hal ini memang benar adanya ?. Dalam makalah ini akan dibahas rasionalitas terapi hormonal pada PUA remaja berdasarkan fisiologi endokrinologi sistem HPO pada masa remaja. Berdasarkan hal tersebut diketahui bahwa sebetulnya sistem HPO pada remaja tidaklah bersifat immatur sebagaimana anggapan banyak klinisi selama ini, sehingga untuk penanganan PUA yang diakibatkan oleh karena anovulasi terapi hormonal pada remaja merupakan suatu hal yang rasional dan dapat dipertanggungjawabkan.

Remaja putri mengalami perubahan fisik maupun psikologis, termasuk yang berkaitan dengan menstruasi. Perdarahan uterus abnormal (PUA) merupakan salah satu permasalahan yang sering ditemui pada masa transisi dari anak-anak menjadi dewasa. Meskipun sering terjadi, masalah ini biasanya tidak dilaporkan secara khusus dan prevalensi tidak dideskripsikan spesifik untuk remaja. Sebuah penelitian kecil memaparkan bahwa masalah ini tidak berkaitan dengan etnis dan geografis, artinya diseluruh dunia remaja putri mengalami kelainan yang hampir sama. Di Nigeria, 12.1% remaja putri mengalami perdarahan menstruasi yang berlebihan sehingga mempengaruhi kinerja dan prestasi di sekolah.¹ Di Hong Kong, 17.9 % anak perempuan dengan usia rata-rata 15 tahun mengalami menstruasi berlebihan.² Di Swedia, 37% anak perempuan dengan usia rata-rata 16,7 tahun dilaporkan mengalami menstruasi berlebihan.³ Tingkat yang sama juga dilaporkan dari Malaysia dan Turki.^{4,5}

Perdarahan uterus abnormal meliputi beberapa tipe pola perdarahan. Pada literatur medis, digunakan berbagai istilah yang berbeda untuk menggambarkan gejala PUA dan kelainan yang mendasari diantaranya perdarahan uterus disfungsi / *dysfunctional uterine bleeding (PUD/DUB)*, *menorrhagi*, *metrorrhagi*, *menometrorrhagi* dan lain sebagainya. Hal ini terkadang menimbulkan kebingungan oleh karena pengelompokan penyakit berdasarkan gejala klinis ini tidak seragam dan diagnosis tersebut mungkin merujuk pada beberapa etiologi yang mungkin terjadi bersamaan.⁶

Sebuah kelompok studi yang didirikan oleh *the International Federation of Gynecology and Obstetrics* merekomendasikan istilah-istilah ini harus digantikan oleh penjelasan singkat yang menjelaskan regularitas dari siklus frekuensi menstruasi, dan volume serta durasi terjadinya menstruasi.^{7,8} Siklus menstruasi sering kali ireguler pada remaja putri yang masih muda akibat siklus anovulatori. Oleh karena itu, istilah perdarahan menstruasi berlebihan *heavy menstrual bleeding (HMB)* memberikan deskripsi yang lebih baik untuk kehilangan darah berlebihan saat menstruasi, dan hal ini merupakan masalah yang paling sering terjadi pada remaja putri, tanpa memandang pola siklus haid mereka. Saat ini disosialisasikan untuk menggunakan nomenklatur PALM-COEIN untuk memudahkan evaluasi etiologi PUA secara internasional termasuk untuk gangguan haid pada remaja. Pilar gangguan ovulasi dijelaskan dengan menggunakan abjad O. Istilah-istilah yang dianjurkan saat ini adalah PUA **kronik** didefinisikan sebagai perdarahan dari uterus yang abnormal baik dalam volume, regularitas, dan atau waktu yang terjadi sedikitnya dalam 6 bulan terakhir. PUA **akut** dijelaskan sebagai suatu episode perdarahan menstruasi yang berlebihan, mengancam jiwa dan memerlukan

intervensi segera untuk menghentikan perdarahan lebih lanjut. **Perdarahan intermenstrual/Intermenstrual Bleeding (PIM/IMB)** digunakan untuk menjelaskan perdarahan diantara siklus haid yang jelas terdokumentasi atau dapat diprediksi.⁹

■ ETIOLOGI PUA PADA REMAJA

Etologi dari PUA, termasuk HMB pada remaja seringkali terjadi akibat gangguan aksis hipotalamus-pituitari-ovarium (HPO), yang berakibat siklus anovulatori dan ovulasi yang tidak dapat diprediksi selama beberapa bulan atau beberapa tahun setelah menars. Produksi siklik normal dari progesteron tampak tertinggal dari perkembangan GnRH dan estrogen normal selama beberapa tahun. Siklus haid pada remaja sampai 85 % merupakan siklus yang anovulatori khususnya pada tahun pertama setelah menars. Bahkan hingga 4 tahun setelah menars, hanya 56% siklus yang sifatnya ovulatori.¹⁰ Anak perempuan yang mulai menars lebih awal mengalami ovulasi lebih cepat dibanding anak dengan menars lebih lambat.¹¹ Oleh karena itu, anovulatori harus dipikirkan sebagai suatu diagnosis pada remaja dengan PUA, terutama yang baru mengalami menars atau yang terlambat mengalami menars. Bagaimanapun, evaluasi dan manajemen remaja dengan PUA, terutama HMB tidak lengkap tanpa pertimbangan akan adanya gangguan perdarahan. Gangguan perdarahan yang paling sering terjadi sebagai penyebab HMB pada remaja adalah *von Willebrand disease* (VWD) dan abnormalitas platelet (gangguan fungsi platelet dan trombositopenia). Berlawanan dengan perkiraan mengenai tingginya tingkat gangguan perdarahan pada remaja, Philipp et al menemukan bahwa remaja dengan menorrhagia memiliki kemungkinan yang sama untuk mengalami gangguan perdarahan dengan wanita perimenopause dan wanita antara usia 20 dan 44 tahun.¹²

Karena seringkali siklus anovulatori pada remaja, remaja sering mengalami menstruasi berlebihan dan cenderung mengalami perdarahan akut yang membutuhkan penanganan darurat yang membutuhkan pemeriksaan hematologi. Oleh karena itu, klinisi harus waspada terhadap kemungkinan peningkatan potensi terjadinya gangguan perdarahan pada pasien remaja dengan PUA, namun juga tetap harus menyadari bahwa anovulasi sering menjadi penyebab dari kasus tersebut. Strategi yang tepat untuk evaluasi dan manajemen PUA pada remaja memerlukan pengetahuan mengenai proses anovulasi pada remaja, digabungkan dengan pemahaman gangguan perdarahan sebagai bagian yang saling melengkapi. Manajemen PUA pada remaja dipandu protokol yang telah lama diperoleh pada pasien dewasa

dan oleh karena itu memerlukan perhatian untuk aplikasinya pada pasien yang lebih muda. Namun hal ini harus dievaluasi oleh karena efikasi terapi seharusnya didasarkan oleh patofisiologi yang terjadi pada peristiwa hormon dan endokrinologi pada remaja. Hal ini menekankan pentingnya untuk tidak bersifat negatif dengan menolak memberikan terapi dewasa kepada remaja hanya karena alasan usia. Keputusan manajemen PUA pada remaja harus dilakukan secara individual dan berdasarkan pada kemungkinan terbesar etiologi dari masalah yang terjadi.

■ ONTOGENI AKSIS HPO SEBAGAI DASAR MEMAHAMI GANGGUAN OVULASI PADA REMAJA

Banyak yang beranggapan bahwa PUA yang terjadi pada remaja disebabkan oleh karena immaturitas aksis HPO. Immaturitas mengacu pada ketidakmatangan organ sehingga belum dapat bekerja dengan baik. Anggapan ini sebetulnya tidak tepat, oleh karena itu perlu dipahami terlebih dahulu ontogeni aksis HPO sebagai dasar untuk memahami terjadinya gangguan ovulasi pada remaja. Pola sekresi gonadotropin dan sex steroid gonad harus dipahami disetiap kurun waktu kehidupan mulai dari masa kehidupan fetus, kanak-kanak, pubertas dan masa dewasa.

■ MASA KEHIDUPAN FETUS

Aksis HPO sebenarnya sudah fungsional bahkan sebelum seorang bayi perempuan dilahirkan. Dalam embriologinya neuron yang mensintesis GnRH bertempat terletak pada plakode olfaktori yang bermigrasi menuju hipotalamus antara minggu 6 dan 9 gestasi. Pada minggu ke-10, hipotalamus sudah mengandung jumlah GnRH yang signifikan. Perkembangan sistem vena portal hipofisis-hipotalamik dimulai antara minggu 9 dan 10 gestasi dan selesai pada minggu 19-20. Sebagai akibatnya, konsentrasi FSH dan LH dalam kelenjar hipofisis fetus meningkat tajam segera proses ini terjadi. Hipofisis mulai mensekresi FSH dan LH pada sirkulasi fetus pada minggu 12. Kadar gonadotropin serum fetal meningkat secara progresif, mencapai puncak antara 20 dan 24 minggu, kemudian menurun konstan selama lebih dari 10 minggu terakhir kehamilan, hal ini kemungkinan terjadi seiring perkembangan sensitivitas terhadap pengaruh *feedback* negatif dari sirkulasi estrogen yang pada saat ini kadarnya cukup tinggi dan konsentrasi progesteron hasil derivasi plasenta.¹¹

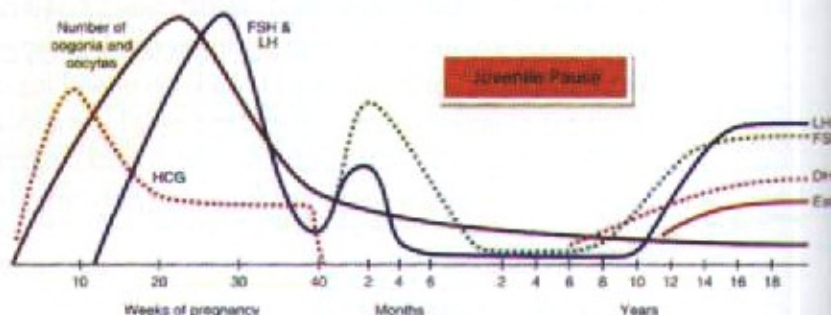
Setelah lahir, kadar steroid menurun drastis seiring hilangnya hormon maternal dan plasental, hal ini membuat sumbu gonad-hipofisis-hipotalamik infant/neonatus kehilangan pengaruh supresif dari steroid. Karakteristik pola denyut sekresi GnRH hipotalamus jugamuncul di masa ini,¹³ sehingga kadar gonadotropin ada awal kehidupan meningkat pesat khususnya pada neonatus perempuan. Pada bayi perempuan, kadar FSH terkadang mencapai tingkat yang lebih tinggi dari yang terobservasi pada siklus menstruasi normal dewasa.¹⁴ Konsekuensinya dimulai gelombang perkembangan folikel ovarium. Kadar estradiol selama beberapa waktu masa awal kehidupan sebanding dengan hasil observasi fase *midfolikuler* dalam siklus menstruasi.¹⁶ Kira-kira pada usia 24-36 bulan, kadar gonadotropin turun hingga level hormon tipe prepubertas, kemudian level ini menetap pada kadar rendah hingga kemunculan proses pubertas.¹³ Supresi aktivitas generator denyut hipotalamik pada masa ini kurang intense dan lebih pendek pada perempuan dibandingkan pada lelaki, kemungkinan mencerminkan pengaruh testosteron pada program hipotalamus pada bayi laki-laki.¹³

■ MASA ANAK-ANAK DAN MASA REMAJA

Selama interval antara masa infant dan pubertas, dikenal juga dengan "*juvenile pause*" aksis HPO bersifat dorman. Siklus haid yang berovulasi dengan normal dapat diinduksi pada kera betina prapubertas dengan pemberian infus denyutan dengan amplitudo yang lebih besar GnRH eksogen, mengindikasikan bahwa baik hipofisis maupun gonad sudah dapat berfungsi baik. Walaupun generator denyut GnRH aktif, frekuensi dan amplitudo denyut dari sekresi GnRH biasanya tidak menentu dan sangat rendah. Amplitudo denyut yang rendah dari sekresi gonadotropin dapat dideteksi pada anak-anak prepubertas mulai usia 5 tahun, terutama saat tidur. Kadar FSH meningkat di atas LH, namun tidak terdapat peningkatan yang tampak pada kadar hormon steroid.¹⁵

Untuk waktu yang lama, teori yang berlaku untuk menjelaskan *juvenile pause* (jeda masa remaja) yang terjadi sebelum pubertas adalah gagasan mengenai adanya "gonadostat" hipotalamus yang mengatur kadar sensitivitas neuron-neuron GnRH terhadap aksi *feedback* negatif dari steroid gonad. Dalam konteks ini, perubahan pola sekresi gonadotropin terjadi untuk mengubah pengaturan "gonadostat". Namun hal ini sekarang tidak dianut lagi karena berdasarkan penelitian pada pasien pubertas dengan disgenesis gonad kadar gonadotropin tetap meningkat tajam dalam masa infant, dan menurun drastis selama masa anak-anak, kemudian meningkat lagi hingga kadar yang sangat tinggi selama masa pubertas, seluruhnya tanpa ada perubahan yang

mungkin terjadi pada kadar *feedback* negatif dari steroid gonad. Sehingga s
 ini diketahui bahwa *feedback* hormon steroid mempengaruhi jumlah, nam
 bukan pola, dari sekresi gonadotropin, ini bertolak belakang dengan te
 tradisional "gonadostat" dan hal ini membuka pandangan baru. Pola seru
 "diphasic" pada sekresi gonadotropin selama masa infant hingga puber
 terutama dihasilkan oleh perubahan kadar inhibisi sentral dari sekresi deny
 GnRH, dan terhadap batas kecil, dari sensitivitas tinggi hingga kadar ren
 dari *feedback* steroid gonad.¹³



Gambar 1 Ontogeni siklus HPO pada kurun waktu kehidupan wanita¹³

■ PUBERTAS

Sekitar 1 tahun sebelum pertumbuhan payudara pada perempuan prapubert
 sifat denyut nokturnal malam hari dari sekresi gonadotropin berubah deng
 kadar LH yang melebihi FSH. Tumbuhnya payudara terjadi ketika deny
 nokturnal sekresi gonadotropin menjadi cukup besar untuk bisa didete
 bersamaan dengan peningkatan kadar serum estradiol. Pada satu sa
 amplitudo puncak LH meningkat sekitar 10 kali lipat, sedangkan amplitu
 hanya meningkat dua kali lipat, menghasilkan penurunan tajam pada ra
 serum FSH/LH. Perubahan ini mencerminkan peningkatan responsiv
 hipofisis terhadap GnRH, hal ini memiliki pengaruh utama pada sekresi
 hipofisis dan meningkatkan jumlah reseptor GnRH pada gonadotrop (s
regulation). Gonadotrop pertama-tama meningkatkan kapasitas respo
 terhadap GnRH berupa sintesisnya, dan kemudian melakukan sekre
 gonadotropin. Frekuensi denyut juga meningkat. Denyutan gonadotrop
 berubah menjadi diurnal dan durasi peningkatan kadar estradiol meningk
 menjadi lebih lama. Ketika pubertas berkembang, amplitudo denyutan sekre
 LH meningkat lebih jauh, hingga tingkatan 20-40 kali lebih besar diba

yang terdeteksi selama tahun-tahun pertama prapubertas, kemungkinan mencerminkan pengaruh dari peningkatan kadar estradiol pada hipotalamus dan hipofisis. Walaupun amplitudo denyutan nokturnal masih paling tinggi, denyut signifikan terjadi selama siang hari dan kadar basal LH menjadi terdeteksi.

Sebagai respon terhadap peningkatan sekresi gonadotropin, kadar basa estradiol meningkat secara progresif. Kadar inhibin B, yang rendah ataupun tak terdeteksi pada anak perempuan prapubertas, meningkat tajam pada pertengahan masa pubertas, kemudian menurun pada tahap selanjutnya, awalnya mencerminkan peningkatan stimulasi terhadap ovarian, kemudian muncul siklus menstruasi dan terjadi fase luteal, ketika kadar inhibin B rendah. Kadar inhibin A, tidak terdeteksi atau sangat rendah selama masa awal pubertas, meningkat bertahap kemudian mencapai kadar seperti dewasa hanya setelah menars terjadi, seiring dengan adanya korpus luteum sebagai sumber utamanya. Menars terjadi pada akhir masa pubertas, setelah peningkatan produksi estrogen harian selama setahun penuh, kemungkinan ketika kadar estradiol dan inhibin B telah mencukupi untuk menekan *feedback* negatif signifikan terhadap sekresi gonadotropin dan menghasilkan produksi estrogen siklik. Panjang siklus dan karakteristik menstruasi masih belum pasti hingga terjadi hubungan *feedback* positif antara kesempurnaan sekresi estradiol beserta gonadotropin dengan ovulasi, biasanya sekitar setahun atau beberapa tahun setelah menars.¹³

Oleh karena itu maka dapat dipahami bahwa sebetulnya secara fungsi organ-organ yang terlibat dalam aksis HPO sudah dalam keadaan fungsional. Istilah immaturitas organ sebenarnya kurang tepat dipergunakan oleh karena sebetulnya gangguan kematangan aksis HPO lebih disebabkan oleh karena perkembangan dari sistem kontrol dan koordinasi organ-organ tersebut bukan oleh karena gangguan fungsi. Hal ini dapat menjadi dasar dari rasional terapi hormonal pada gangguan PUA pada remaja. Pemberian terapi hormonal pada remaja tidak akan mengganggu pematangan aksis HPO, sebaliknya akan membantu mengatasi gangguan yang terjadi pada aksis HPO apabila terjadi gangguan pola hormon yang ekstrim. Perlu dijelaskan secara spesifik mengenai jenis terapi hormonal yang dimaksud, apakah terapi dengan menggunakan preparat estrogen, progestogen, GnRH agonist atau yang lainnya. Dalam hal ini penulis membatasi penggunaan terapi hormonal untuk penanganan PUA remaja berdasarkan jenis regimen yang biasa digunakan dalam penanganan PUA dewasa, misalnya penggunaan estrogen, progestogen dan GnRh agonis. Selain indikasi ada hal yang harus diperhatikan yaitu mengenai lamanya pemberian

terapi hormonal, khususnya apabila terapi ini diberikan dalam jangka yang panjang, misalnya preparat estrogen. Sebaiknya terapi ini diberikan apabila remaja perempuan itu telah mencapai tinggi badan maksimal dimungkinkan oleh tubuhnya dan usia tulangnya sudah penuh, oleh karena terapi estrogen dalam jangka panjang dapat mempercepat penutupan lempeng epifisis sehingga mengurangi pencapaian tinggi badan secara maksimal. Sementara untuk pemberian progestogen jangka panjang pengawasan harus dilakukan adalah kemungkinan penurunan densitas tulang. Namun, pemantauan densitas tulang pada remaja yang mendapat preparat progestogen jangka panjang tidak direkomendasikan sebagai suatu pemeriksaan rutin, karena sifat dari penurunan densitas tulang ini ternyata sementara dan reversibel polanya tidak jauh berbeda dengan terjadinya penurunan densitas tulang pada saat seorang wanita menyusui.¹⁴

■ TERAPI HORMONAL PADA PENATALAKSANAAN PUA REMAJA

Kontrasepsi hormonal kombinasi, mengandung estrogen dan progestin, dapat menurunkan kehilangan darah menstruasi dengan menimbulkan pelepasan regular lapisan endometrium. Kontrasepsi hormonal kombinasi untuk remaja yang lazim digunakan adalah dalam bentuk kontrasepsi kombinasi / *combined oral contraceptives* (COC). COC berguna untuk mengatur siklus dan mengurangi nyeri haid serta sindroma pra-haid. COC juga dapat diandalkan dan aman untuk remaja perempuan tanpa efek samping pada kesuburan di masa yang akan datang atau gangguan pencapaian puncak masa tulang mereka. COC banyak digunakan untuk mengontrol perdarahan pada anak perempuan dan wanita dengan gangguan perdarahan. Efek samping yang paling serius adalah tromboemboli vena. Bagaimanapun, remaja perempuan secara umum dan yang mengalami gangguan perdarahan khususnya memiliki risiko sangat sedikit terhadap trombosis, sehingga hal ini tidak harus terlalu dikhawatirkan. Efek samping minor biasanya sementara dan meliputi sakit kepala, mual, dan muntah, nyeri payudara, retensi cairan, dan perubahan pada kulit.

Pemberian COC terus menerus dan berkepanjangan tanpa putus selama 3 bulan atau lebih dapat menjadi pilihan yang baik bagi anak perempuan muda untuk mengurangi frekuensi dan keparahan perdarahan haid. Ini memberikan kontrol terhadap waktu terjadinya perdarahan. Peninjauan 6 penelitian *randomized controlled trials* dari pemberian COC secara kontinu (mulai 49 hari-365 hari) dibandingkan pemberian sikli (28 hari) menunjukan

sil yang serupa dalam hal kepuasan pasien, kepatuhan, dan keamanan tuk kedua regimen dan memperbaiki gejala yang berhubungan dengan menstruasi (nyeri kepala, iritasi genital, kelelahan, dan nyeri menstrual) dengan penggunaan secara kontinu.¹⁵ regimen ini lebih disukai oleh remaja karena menurunkan jumlah perdarahan menstrual yang mereka alami, dan tidak mengganggu kehadiran mereka di sekolah dan aktivitas sosial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah *breakthrough bleeding*, yang dapat diatasi dengan menurunkan lamanya siklus dan dengan penggunaan bersama asam meksamat dengan atau NSAID selama perdarahan berlangsung.

Terapi hormonal lain adalah pemberian secara siklik progestogen oral. Bila diberikan selama 21 hari per siklus (hari 5-26), dapat menurunkan perdarahan pada wanita dengan HMB. Namun, oleh karena seringnya efek samping yang berupa kelelahan, penambahan berat badan, kembung, nyeri kepala, perubahan mood, dan depresi, kepatuhan pada regimen ini seringkali tidak baik dan hanya sebagian kecil wanita yang mau meneruskan terapi dengan regimen ini setelah penggunaan selama 3 bulan. Hal ini dapat diatasi dengan memilih jenis progestogen yang lebih sesuai dengan kondisi pasien khususnya yang memiliki riwayat antiandrogenik atau anti mineralokortikoid. NICE Guidelines untuk penatalaksanaan HMB di UK menyarankan terapi siklik progesterone selama 14 hari sebagai pilihan lini ke 3 dan merekomendasikan penggunaannya untuk pasien yang tidak berespon terhadap terapi medis lain atau yang merupakan kontra indikasi terhadap terapi lain.¹⁶ Terapi dengan progestogen dapat digunakan pada adanya kontraindikasi pemberian estrogen.

Danazol dan GnRH analog sangat efektif untuk mengurangi HMB; namun karena efek sampingnya, maka jarang digunakan pada remaja putri. GnRH analog dengan *add-back therapy* dapat digunakan sebagai pilihan terakhir untuk anak perempuan dengan gangguan perdarahan berat seperti Glanzmann thrombasthenia atau Bernanrd-Soulier syndrome yang tidak berespon terhadap terapi lain.

KESIMPULAN

PUA pada remaja merupakan masalah yang sering ditemukan. Salah satu penyebab utama PUA pada remaja adalah gangguan ovulasi selain masalah gangguan darah. Terapi hormonal pada kasus PUA remaja dapat di rasionalisasi dengan menelaah perubahan endokrin aksis HPO pada masa remaja. Beberapa pilihan terapi hormonal untuk PUA pada remaja tersedia dan dapat digunakan oleh praktisi klinis tanpa kekhawatiran bahwa terapi ini mengganggu kematangan aksis HPO apabila digunakan secara baik dan benar.

1. Barr F, Brabin L, Agbaje S, et al: Reducing iron deficiency anaemia due to heavy menstrual blood loss in Nigerian rural adolescents. *Public Health Nutr* 1998; 1:249.
2. Chan S, Yiu K, Yuen P, et al: Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls. *Hong Kong Med J* 2009; 15:18.
3. Friberg B, Orno A, Lindgren A, et al: Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol* 2006; 85:200.
4. Lee LK, Chen P, Lee KK, et al: Menstruation among adolescent girls in Malaysia: a cross-sectional school survey. *Singapore Med J* 2006; 4:869.
5. Cakir M, Mungan I, Karakas T, et al: Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. *Pediatr Int* 2007; 49:938.
6. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, et al: Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008; 90:2269.
7. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, et al: Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22:635.
8. Lobo R: Abnormal Uterine Bleeding in *Comprehensive Gynecology*, (5th ed). Philadelphia, Mosby, 2007. Chapter 3.
9. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS for the FIGO Menstrual Disorders Working Group: The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in reproductive years. *Fertil Steril*, 2011;95:2204-2208.
10. Read GF, Wilson DW, Hughes IA, et al: The use of salivary progesterone assays in the assessment of ovarian function in postmenarcheal girls. *J Endocrinol* 1984; 102:26.
11. Vikho R, Apter D: Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *J Steroid Biochem* 1984; 20:231.
12. Philipp CS, Faiz A, Dowling N, et al: Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:61.
13. Fritz MA, Speroff E. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Eight edition. Lippincott William & Wilkins. Philadelphia USA, 2011;392-394.
14. Hicks CW, Rome ES. Menstrual manipulation: Options for suppressing the cycle. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.2010;77:445-453
15. Archer DF: Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception* 2006; 74:359
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2007. Report No: NICE clinical guideline 44 <http://www.nice.org.uk/Guidance/C> Published