

Studi Banding Kontrasepsi Cycloprovera Dengan Depoprovera Pola Menstruasi dan Kelangsungan Pemakaian

Oleh: Soetrisno, Mochamad Anwar, Zain Alkaff dan Risanto Siswosudarmo

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACTS:

Soetrisno, Mochamad Anwar, Zain Alkaff and Risanto Siswosudarmo – *A comparative study of Cycloprovera and Depoprovera contraceptive methods. The menstrual patterns and continuation rates*

The change of menstrual patterns caused by progestogen only contraception may influence the women's psychologic condition and sometimes requires discontinuation of it's usage. Cycloprovera, a monthly injectable contraceptive method, containing progestogen + estradiol cypionate is considered to overcome the problems. The study was aimed at comparing the menstrual pattern changes and continuation rates between Cycloprovera and Depoprovera acceptors.

The study is a part of a multicentered study comparing menstrual pattern changes between Cycloprovera and HRP 102 acceptors conducted in 5 countries including 7 research centers in Indonesia. For each Cycloprovera acceptors recruited in Yogyakarta, one Depoprovera acceptor was selected as control. Menstrual patterns and continuation rates of both groups were followed up in 3, 6, 9 and 12 months after having first injection. From July 1, to December 31, 1990, 31 acceptor for each group were recruited from several family planning clinics in Yogyakarta. The comparability of the two groups was not statistically significant except for blood pressure level. However, it was not clinically significant. The normal menstrual patterns was significantly higher in Cycloprovera group compared to Depoprovera group ($p < 0.05$). No amenorrhoea and drop-out among Cycloprovera acceptors, while among Depoprovera group were 19.4%, 35.5%, 38.7% and 9.7%, 19.3%, 29.0% after 3, 6 and 9 to 12 months respectively. The changes of menstrual patterns after 3 and 6 months were significantly higher among Depoprovera groups compared to Cycloprovera ($p < 0.05$), however, after 9 to 12 months were not statistically different ($p < 0.05$).

It is concluded that the menstrual patterns and continuation rates of Cycloprovera acceptors are better compared to Depoprovera acceptors, and no drop-out among Cycloprovera acceptors.

Key Words: Cycloprovera – Depoprovera – menstrual patterns – user continuation rate – family planning clinic

PENGANTAR

Salah satu masalah pada pemakaian kontrasepsi steroid yang hanya berisi progestogen adalah timbulnya gangguan pola perdarahan sampai terjadinya amenorea. Perubahan pola menstruasi akibat pemakaian kontrasepsi tersebut dapat mempengaruhi tingkat penerimaan wanita terhadap suatu alat kontrasepsi.

Depoprovera (depot medroxyprogesterone acetate), suatu kontrasepsi progestogen jangka panjang yang telah banyak digunakan dalam program pengaturan fertilitas, sering mengalami *drop-out* pada pemakaiannya akibat terjadinya gangguan menstruasi. Berdasarkan pertimbangan tersebut WHO pada tahun 1981 menetapkan bahwa perlu diciptakan suatu kontrasepsi steroid kombinasi progestogen-estrogen jangka panjang yang tidak mengganggu pola menstruasi wanita (WHO, 1982).

Sejak dilaporkan pertama kali penggunaan preparat kombinasi progestogen-estrogen jangka panjang oleh Siegel (1963), banyak preparat kombinasi estrogen-progestogen baru dicoba. Dua preparat baru yang akan segera masuk dalam program pelayanan Keluarga Berencana Nasional di berbagai negara adalah Cyclofem atau Cycloprovera (HRP 112) yang berisi medroxyprogesterone acetate (MPA) 25 mg + estradiol cypionate 5 mg, dan Mesyigna atau HRP 102 yang berisi norethisteron enanthate 50 mg + estradiol valerat 5 mg (WHO, 1993). Secara toksikologi preparat estrogen dan progestogen yang terkandung dalam Cycloprovera dan Mesyigna tersebut cukup aman (WHO, 1982).

Estradiol cypionate yang terkandung dalam Cycloprovera, adalah suatu derivat estradiol dengan suatu gugusan cypionate pada salah satu atom C-nya dan terbukti dapat menimbulkan siklus menstruasi yang normal. Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Coutinho & de Souza (1968) pada pemakaian preparat kombinasi 25 mg MPA dan 5 mg estradiol cypionate (E2C) menunjukkan bahwa 74% dari seluruh siklus hasilnya normal.

Namun demikian persepsi wanita terhadap pola menstruasi sangat bervariasi tergantung dari etnik, tingkat pendidikan dan pengertiannya pada aspek fisiologi menstruasi (Topozoda, 1977).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan pola menstruasi dan kelangsungan pemakaian Cycloprovera vs Depoprovera dalam satu tahun pemakaian.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini adalah bagian dari penelitian *multicenter*, yang membandingkan pola haid akseptor Cycloprovera dan HRP 102 yang dikerjakan di 5 negara termasuk 7 pusat penelitian yang ada di Indonesia. Setiap akseptor Cycloprovera yang didapatkan pada penelitian di Yogyakarta dicarikan kontrolnya seorang akseptor pertama Depoprovera yang bersedia mengikuti penelitian.

Subyek penelitian adalah calon akseptor KB suntik yang datang ke beberapa klinik Keluarga Berencana di Yogyakarta dan Prambanan, Klaten. Kriteria inklusi yang dipakai adalah: sehat, umur 18-35 tahun, subur sekurang-kurangnya telah mempunyai anak satu, setelah abortus atau persalinan terakhir sekurang-kurangnya telah haid lagi. Bila dalam masa interval, maka enam bulan terakhir haidnya normal, tidak memakai kontrasepsi steroid, dan tidak sedang menyusui.

Pada akseptor kelompok I diberikan suntikan Cycloprovera sebulan sekali sebanyak 12 kali. Pada akseptor kelompok II diberikan suntikan Depoprovera 3 bulan sekali sebanyak 4 kali. Suntikan pertama diberikan pada hari pertama sampai kelima menstruasi, kemudian diamati pola haid dan kelangsungan pemakaiannya setelah 3, 6, 9 dan 12 bulan. Uji statistik yang digunakan adalah χ^2 , Fisher exact test dan Student t-test untuk membandingkan kedua kelompok tersebut.

TABEL 1. – Komparibilitas antar kelompok akseptor penelitian.

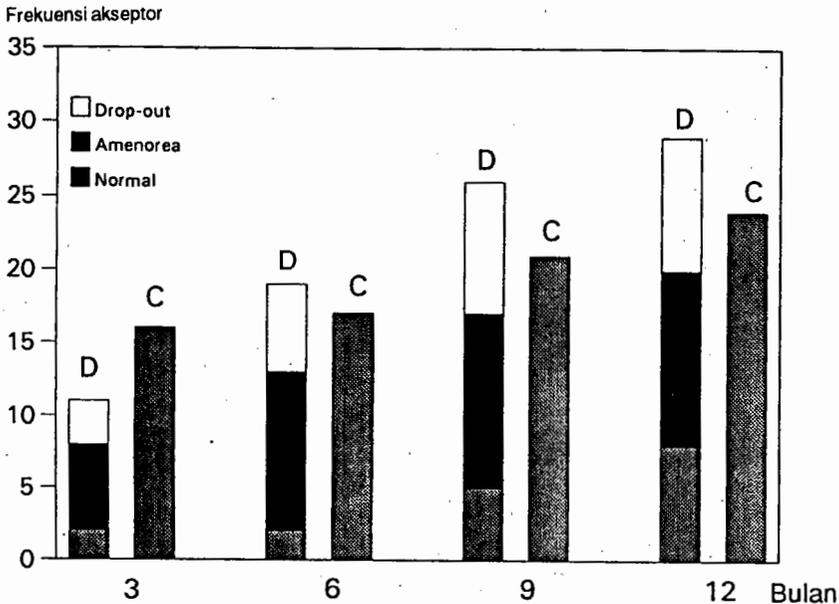
Karakteristik		Cycloprovera (n=31)	Depoprovera (n=31)	p
Umur akseptor		26,5 ± 3,6	25,9 ± 4,0	p=0,256
Pekerjaan	tidak bekerja buruh/tani wiraswasta	13 (41,9%) 6 (19,4%) 12 (38,7%)	12 (38,7%) 9 (29,0%) 10 (22,3%)	p=0,663
Pendidikan	SD SLTP SLTA	16 (51,6%) 9 (29,0%) 6 (19,4%)	18 (58,1%) 5 (16,1%) 8 (25,8%)	p=0,426
Paritas	P 1 P 2-3 P>4	9 (29,0%) 16 (51,6%) 6 (19,4%)	7 (22,6%) 21 (67,7%) 3 (9,7%)	p=0,381
Berat badan	kg	45,8 ± 4,9	45,0 ± 2,6	p=0,429
Tinggi badan	cm	149,7 ± 4,4	149,1 ± 2,6	p=0,529
Status gizi	kurus ideal	7 (22,6%) 24 (77,4%)	11 (35,5%) 20 (64,5%)	p=1,000
Tekanan darah	sistolik (mm Hg) diastolik (mm Hg)	111,3 ± 4,0 71,9 ± 4,0	116,7 ± 5,4 76,7 ± 5,4	p=0,000 p=0,000
Siklus haid	22-28 hari 29-35 hari	7 (22,6%) 24 (77,4%)	6 (19,4%) 25 (80,6%)	p=1,000
Lama haid	2-4 hari 5-7 hari	12 (38,7%) 19 (77,4%)	15 (48,4%) 16 (51,6%)	p=1,000
Pembalut perhari	2 pembalut 3 pembalut	22 (71,0%) 9 (29,0%)	24 (77,4%) 7 (22,6%)	p=0,772

HASIL PENELITIAN

Enampuluh dua akseptor terdiri atas 31 akseptor Cycloprovera dan 31 akseptor depoprovera dimasukkan dalam analisis penelitian ini. Karakteristik akseptor kedua kelompok penelitian ditunjukkan pada TABEL 1. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna

secara statistik antara berbagai faktor sosio-demografik antara kedua kelompok tersebut ($p>0,05$), kecuali pada variabel tekanan darah baik sistolik maupun diastolik. Namun demikian secara klinik perbedaan tersebut masih dalam batas normal.

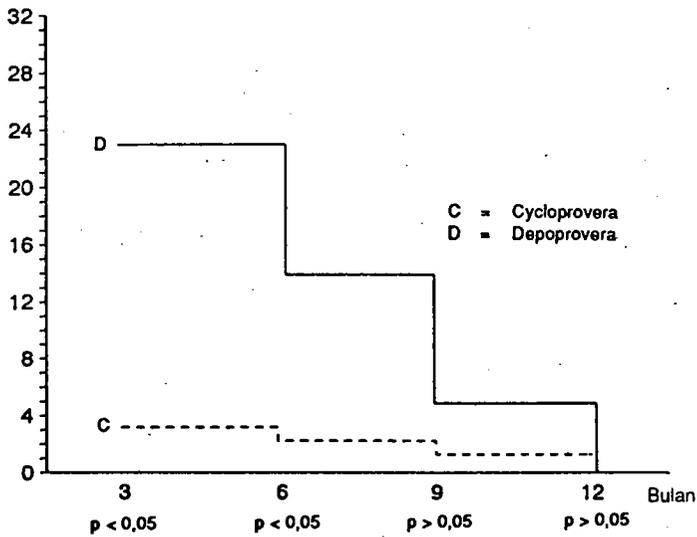
Pada GAMBAR 1 tampak bahwa pola haid pada akseptor Cycloprovera semakin lama semakin normal dan 77,4% menjadi normal kembali pada bulan ke 12. Sedangkan pada kelompok Depoprovera pada pemakaian 6 bulan pertama hanya 6,5% yang pola haidnya normal. Meskipun dalam 6 bulan kedua frekuensi akseptor Depoprovera yang pola haidnya menjadi normal kembali meningkat, tetapi secara keseluruhan berbeda secara bermakna ($p<0,05$). Tidak didapatkan amenorea dan *drop-out* pada kelompok Cycloprovera, sedangkan pada kelompok Depoprovera sejak suntikan pertama kali telah didapatkan amenorea (19,4%) dan *drop-out* (9,7%). Dalam satu tahun pemakaian frekuensi amenorea pada kelompok Depoprovera meningkat sampai 2 kali (38,8%), sedangkan frekuensi *drop-out* meningkat sampai tiga kali (29,1%).



GAMBAR 1. - Frekuensi pola haid normal, *drop-out*, dan amenorea pada akseptor Cycloprovera dan Depoprovera

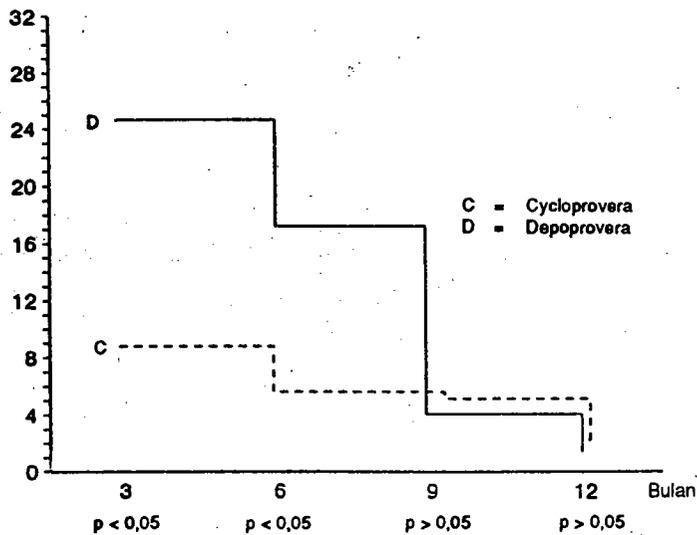
Pada GAMBAR 2 dan GAMBAR 3 tampak bahwa frekuensi akseptor yang mengalami perubahan lama siklus haid dan lama haid lebih banyak pada kelompok Depoprovera terutama setelah suntikan ke-2 dan perbedaan tersebut bermakna ($p<0,05$). Setelah suntikan ke-3 perubahan pola haidnya menjadi tidak berbeda secara bermakna ($p>0,05$).

Frekuensi akseptor



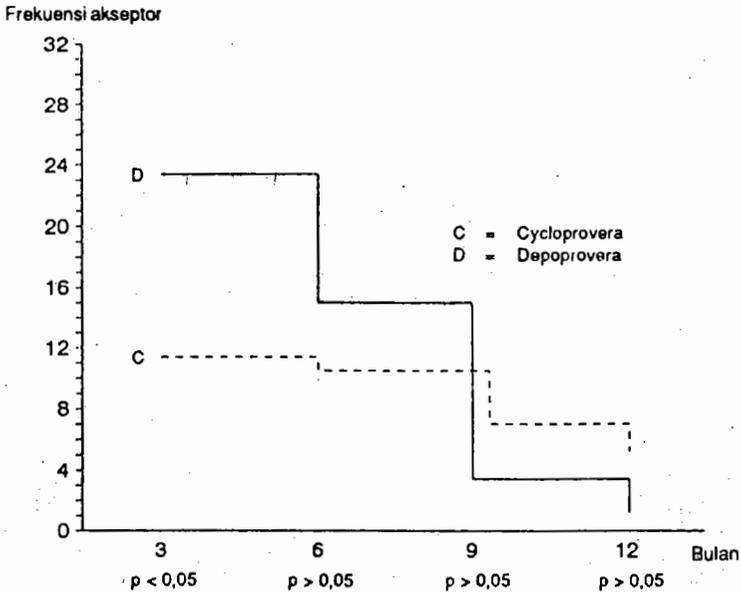
GAMBAR 2 – Frekuensi perubahan lama siklus haid pada akseptor Cycloprovera dan Depoprovera

Frekuensi akseptor



GAMBAR 3 – Frekuensi perubahan lama haid pada akseptor Cycloprovera dan Depoprovera

Pada GAMBAR 4 tampak bahwa frekuensi akseptor yang mengalami perubahan jumlah darah haid termasuk bercak lebih banyak pada kelompok Depoprovera dimulai sejak setelah suntikan pertama dan perbedaan tersebut bermakna ($p < 0,05$), namun setelah suntikan ke-2 perubahan pola haidnya menjadi tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$).



GAMBAR 4 – Frekuensi perubahan jumlah darah haid pada akseptor Cycloprovera dan Depoprovera

DISKUSI

Patofisiologi terjadinya gangguan haid pada pemakaian kontrasepsi steroid yang hanya berisi preparat progestogen belum jelas, namun berbagai penelitian menunjukkan bahwa perubahan tersebut disebabkan oleh karena terjadinya lonjakan- lonjakan estrogen secara sporadis dan turunnya atau rendahnya kadar estrogen secara persisten (Weiner & Johansson, 1976).

Secara fisiologik estrogen bertanggungjawab pada terjadinya siklus haid yang normal, yang dalam fase folikuler akibat pengaruh estrogen akan terjadi proliferasi mukosa vagina dan endometrium. Dari berbagai jenis estrogen sintesis yang paling banyak diproduksi dan paling banyak digunakan dalam obat-obat kontrasepsi adalah estradiol karena potensinya yang besar.

Pada penelitian ini sebagian besar pemakai Depoprovera mengalami gangguan haid. Setelah 3 bulan pertama hanya 2 akseptor (6,5%) yang haidnya tetap normal, selanjutnya meningkat menjadi 5 dan 8 akseptor masing-masing setelah 9 dan 12 bulan pemakaian.

Sebaliknya pada akseptor Cycloprovera didapatkan bahwa 51,6% pada 3 bulan pertama pola haidnya normal dan meningkat menjadi 77,4% pada bulan ke-12. Laporan pendahuluan penelitian tentang Cycloprovera oleh Moelyono *et al.* (1992) terhadap 36 wanita selama 6 bulan mendapatkan siklus haid normal sebanyak 70,43%. Sedangkan penelitian yang pernah dikerjakan di berbagai negara juga menunjukkan bahwa preparat kombinasi progestogen + estrogen jangka panjang hanya menyebabkan perubahan yang sedikit terhadap pola menstruasi wanita (Bloch & Davies, 1978; Coutinho & de Souza, 1968; Fotherby *et al.*, 1982; WHO, 1987).

WHO (1988) dalam penelitiannya terhadap 756 akseptor Cycloprovera menemukan bahwa 75% tidak didapatkan keluhan setelah suntikan pertama dan meningkat menjadi 84% pada bulan keenam, dan 92% pada 12 bulan.

Amenorea banyak dikeluhkan terutama oleh kelompok Depoprovera yang setelah 3, 6 dan 9 bulan didapatkan masing-masing 6 (19,4%), 11(35,5%) dan 12(38,7%) akseptor. Hal ini sesuai dengan penelitian Wadyo & Suparto (1980) terhadap 55 akseptor Depoprovera yang menemukan peningkatan frekuensi amenorea dengan makin banyaknya suntikan. Pada 3 bulan pertama terjadi amenorea pada 20% akseptor dan meningkat menjadi 73,8% dan 88,5% masing-masing setelah 6 dan 9 bulan. Sedangkan pada pemakai Cycloprovera tidak didapatkan amenorea selama pemakaiannya.

Secara farmakologik medroxyprogesterone acetate (MPA) akan langsung diikat oleh reseptor progesteron di endometrium dan akan menghalangi pengaruh estrogen pada endometrium. Sehingga di tingkat perifer keseimbangan estrogen-progestogen akan terganggu. Namun demikian Koetsawang *et al.* (1979) menunjukkan bahwa pada 90 hari setelah mendapatkan suntikan Depoprovera, harga rerata (*mean*) konsentrasi medroxyprogesterone acetate (MPA) dalam darah tidak berbeda bermakna pada kelompok akseptor yang baru satu kali mendapat suntikan Depoprovera dibandingkan dengan yang telah mendapatkan 8 kali suntikan dengan interval 90 hari.

Pada penelitian ini tidak didapatkan amenorea pada kelompok Cycloprovera, sedangkan pada penelitian Moelyono *et al.* (1992) didapatkan 28,5% amenorea dalam 6 bulan pemakaian dan WHO (1988) mendapatkan 2,8% amenorea dalam satu tahun pemakaian. Kejadian amenorea pada akseptor Cycloprovera ini dapat dimengerti oleh karena pada penelitian biopsi endometrium yang dilakukan pada akseptor kombinasi progestogen-estrogen jangka panjang dalam bulan pertama menunjukkan masih adanya perbedaan yang jelas antara fase proliferasi dan sekresi, tetapi setelah 6 bulan hipoplasi endometrium yang lebih dominan (Coutinho & de Souza, 1968) atau menunjukkan *suppressed endometrium* (Scommegna *et al.*, 1970).

Dengan timbulnya gangguan pola haid pada akseptor Depoprovera, frekuensi *drop-out* meningkat dengan semakin banyaknya suntikan. Hal ini sesuai dengan penelitian Mudhofir *et al.* (1980) yang mendapatkan 8,5% *drop out* pada 3 bulan pertama dan meningkat menjadi 13,7% dalam 12 bulan.

Pada penelitian ini tidak didapatkan *drop-out* pada kelompok akseptor Cycloprovera selama 12 bulan pemakaian, Koetsawang *et al.* (1978) melaporkan di antara 11 wanita akseptor Cycloprovera didapatkan angka kelangsungan 79% dalam 12 bulan pemakaian. Sedangkan WHO (1988) pada penelitian *multicenter* yang membandingkan HRP-112 (Cycloprovera) dan HRP-102 (Mesyigna) mendapatkan bahwa angka *drop-out* oleh karena gangguan perdarahan pada Cycloprovera adalah 6,3% dan disebutkan bahwa selalu terjadi perbedaan antara satu dengan lain pusat penelitian.

KESIMPULAN

Penggunaan Cycloprovera lebih baik daripada Depoprovera. Pola haid akseptor Cycloprovera lebih baik dibandingkan dengan Depoprovera terutama pada pemakaian 3 sampai 6 bulan pertama, sedangkan setelah 6 bulan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Tidak didapatkan *drop-out* pada kelompok Cycloprovera sedangkan pada kelompok Depoprovera sebesar 19,4% sampai 38,7% setelah pemakaian 3 sampai 12 bulan.

KEPUSTAKAAN

- Bloch, A., & Davies, A. H. 1978 Evaluation of a combined oestrogen-progestogen injectable contraceptive. *S. Afr. Med. J.* 53:846-7.
- Coutinho, E. M. & de Souza, J. C. 1968 Conception control by monthly injections of medroxyprogesterone suspensions and long-acting estrogen. *J. Reprod. Fert.* 15:209-14.
- Fotherby, K., Benagiano, G., Topozoda, H. K. 1982 A preliminary pharmacological trial of the monthly injectable contraceptive Cycloprovera. *Contraception* 25(3):261-72.
- Koetsawang, S., Srisupandit, S., Kiriwat, O., and Koetsawang, A. 1978 The monthly injectable contraceptive: A two-year clinical trial. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 16:61-4.
- Koetsawang, S., Shrimanker, K., & Fotherby, K. 1979 Blood levels of medroxyprogesterone acetate after multiple injections of Depoprovera or Cycloprovera. *Contraception* 20(1):1-5.
- Moelyono, E. R., Farid, R. B., Jubhari, S., & Tjokke, A. L. 1992 Beberapa karakteristik penerimaan dari Cyclofem dan HRP 102 di Lab/UPF Obstetri & Ginekologi FK UNHAS/RSU Ujung Pandang (Laporan Pendahuluan). *Buku Abstrak PTP-POGI VIII*, Bandung.
- Mudhofir, Docang, T., & Alkaff, Z. 1980 Penggunaan Depoprovera sebagai kontrasepsi di Rumah Sakit Mangkuyudan Yogyakarta. *Naskah Lengkap Buku ke-2 KOGI IV*, pp. 54-60, Yogyakarta.
- Scommegna, A., Lee, A. W., & Borushek, S. 1970 Evaluation of an injectable progestin-estrogen as a contraceptive. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 107(8):1147-55.
- Siegel, L. 1963 Conception control by long-acting progestogens: Preliminary report. *Obstet. Gynecol.* 21:666-8.
- Topozoda, M. 1977 The clinical use of monthly injectable contraceptive preparations. *Obstet. Gynecol. Survey* 32(6): 335-47.
- Wadyo, A., & Suparto, P. 1980 Akseptor Depoprovera di Klinik Keluarga Berencana RS. Dr. Kariadi Semarang. *Naskah Lengkap Buku ke-2 KOGI IV*, pp. 26-31, Yogyakarta.
- Weiner, A., & Johansson, D. B. 1976 Plasma levels of d-norgestrel, estradiol and progesterone during treatment with silastic implant containing d-norgestrel. *Contraception* 14(1):81-92.
- WHO 1982 Fact about injectable contraceptives: Memorandum from a WHO meeting. *Bull. WHO.* 60:199-210.
- _____ Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation 1987 A multicentered pharmacokinetic, pharmacodynamic study of once-a-month injectable contraceptives. Different doses of HRP 112 of Depoprovera. *Contraception* 36(4):441-57.
- _____ Task force on long-acting systemic agent for fertility regulation 1988 A multicentered phase-III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by effects. *Contraception* 37(1):1-20.
- _____ 1993 Fact about once-a-month injectable contraceptives: Memorandum from a WHO meeting. *Bull. WHO.* 6:677-98.