

kk
Des K 74/02
Arch
h

DISERTASI

**HUBUNGAN PEMAKAIAN PIL KB
DENGAN GANGGUAN FUNGSI HATI
PADA WANITA INDONESIA
DI DAERAH BALI**

SUATU STUDI EPIDEMIOLOGI



**MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

I NYOMAN ARHYA

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
1990**

DISERTASI

HUBUNGAN PEMAKAIAN PIL KB
DENGAN GANGGUAN FUNGSI HATI
PADA WANITA INDONESIA
DI DAERAH BALI

STUDI STUDI EPIDEMIOLOGI

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

**MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**



I NYOMAN ARHYA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

1990

D I S E R T A S I

HUBUNGAN PEMAKAIAN PIL KB
DENGAN GANGGUAN FUNGSI HATI
PADA WANITA INDONESIA
DI DAERAH BALI

DISERTASI

UNTUK MEMPEROLEH GELAR DOKTOR
DALAM ILMU KEDOKTERAN PADA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
DIBAWAH PIMPINAN REKTOR

PROF. Dr. SOEDARSO DJOJONEGORO

UNTUK DIPERTAHANKAN DI HADAPAN
RAPAT SENAT TERBUKA, PADA
HARI : Sabtu
TANGGAL : 26 Mei 1990
JAM : 10.00 WIB

oleh

I NYOMAN ARHYA

LAHIR DI SINGARAJA, 20 MEI 1935

P R O M O T O R

PROF. DR. PURNOMO SURYOHUDOYO

K O P R O M O T O R I

PROF. DR. DR. ROEMWERDINIADI SOEDOKO

K O P R O M O T O R II

DR. DR. HERNOMO ONTOSENO KUSUMOBROTO

DEWAN PENGUJI DISERTASI

- KETUA** : Prof. DR. Dr. F.X. Budhianto Suhadi
- ANGGOTA** : 1. Prof. Dr. Purnomo Suryohudoyo
2. Prof. DR. Dr. Roemwerdiniadi Soedoko
3. DR. Dr. Hernomo Ontoseno Kusumobroto
4. Prof. Dr. Asri Rasad M.Sc., Ph.D.
5. Prof. Dr. Sabdoadi MPH.
6. DR. M. Zainuddin

Ditetapkan dengan SURAT KEPUTUSAN
REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA
No. 2495/PT.03.H/I/1990

U C A P A N T E R I M A K A S I H

Pada kesempatan yang sangat berbahagia ini pertama-tama puji syukur saya panjatkan kehadapan **Ida Sanghyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Mahakuasa**, atas rahmat yang dilimpahkanNya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Kepada **Prof. dr. Soedarso Djojonegoro**, Rektor Universitas Airlangga, terima kasih saya ucapkan atas izin yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program S3 pada Universitas Airlangga.

Kepada **Prof. dr. I Gst Ngurah P. Adnyana**, Rektor Universitas Udayana serta **dr. I N. Wirya Duarsa**, Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana yang telah pula memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti program S3 ini, saya mengucapkan banyak terima kasih.

Kepada **Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo**, promotor saya, penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan atas bimbingan dan nasehat yang telah diberikan dengan sabar dan tekun mulai dari rencana hingga selesainya disertasi

Ini. Dalam kesempatan ini izinkanlah saya menyatakan kebanggaan saya, karena saya dapat menjadi promovendus Anda. Dan saya mohon maaf, karena banyaknya waktu yang sebenarnya untuk keluarga Anda, tersita untuk saya. Pengorbanan Anda dalam membimbing dan membantu saya selama saya berada di Surabaya dalam waktu yang singkat sangat meresap kedalam sanubari saya.

Khusus kepada Prof. DR. dr. Roemwerdiniadi Soedoko kopromotor saya, terima kasih yang sebesar-besarnya saya ucapkan atas dorongan, bimbingan serta nasehat-nasehat yang sangat berharga yang Anda berikan untuk disertasi dan persentasi saya.

Kepada DR. dr. Hernomo Ontoseno Kusumobroto, kopromotor saya, saya mengucapkan banyak terima kasih atas pengorbanan Anda yang telah meluangkan banyak waktu Anda yang sangat berharga untuk saya.

Kepada DR. M. Zainuddin saya juga mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas bantuan Anda yang tanpa pamrih dalam diskusi statistik dan metodologi penelitian.

Kepada dr. Eddy Pranowo Sudibjo, MPH saya mengucapkan banyak terima kasih atas saran-sarannya dalam bidang Epidemiologi.

Kepada Prof DR. dr. F.X. Budhianto Suhadi terima kasih saya ucapkan atas saran-sarannya yang sangat berharga

dalam hal Harga Normal dan Pemantapan Kualitas Laboratorium.

Kepada Prof. dr. Asri Rasad, M.Sc., Ph.D. saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesediaannya untuk mengadakan koreksi pada disertasi ini.

Kepada Prof. dr. Sabdoadi, MPH. saya juga mengucapkan banyak terima kasih atas saran-sarannya yang sangat berharga.

Kepada Bapak Gubernur Kepala Daerah Tingkat I Bali saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin yang diberikan untuk mengadakan penelitian di daerah Bali. Demikian pula ucapak terima kasih saya sampalakan kepada Bapak-Bapak Bupati Daerah Tingat II Propinsi Bali atas segala bantuannya selama penelitian saya di lapangan.

Kepada Bapak Kepala BKKBN Propinsi Bali dan staf saya mengucapkan terima kasih atas segala bantuannya selama penelitian ini berlangsung.

Kepada Koordinator UPLEK UNUD, dr. AAG Muninjaya, MPH, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan berdiskusi yang telah diberikan oleh stafnya.

Kepada dr. Tangking Widarsa, MPH, saya sangat berhutang budi atas izin beliau menggunakan fasilitas komputer yang sangat saya perlukan, dan juga atas bimbingan ilmu statistik yang Anda berikan dalam kesibukan Anda.

Demikian pula kepada dr. Dewa Nyoman Wirawan, MPH, saya sangat berterima kasih atas pengetahuan dibidang komputer dan statistik, sehingga penulisan disertasi ini dapat berjalan lancar.

Kepada Drs. Soedarminto, Kepala Laboratorium Biokimia FK UNUD, saya sangat berterima kasih atas izin beliau kepada saya, serta kerelaannya untuk dapat membebaskan saya dari tugas rutin sebagai dosen selama pendidikan saya, sehingga saya dapat mengikuti program S3 ini.

Kepada semua staf di Laboratorium Biokimia FK UNUD saya mengucapkan banyak terima kasih. Tugas-tugas Anda semua semakin berat selama saya menyelesaikan disertasi ini.

Kepada dr. IGM Subandi MSc, Kanwil Dinas Kesehatan Prop Bali, saya mengucapkan terima kasih atas izinnya dalam melibatkan staf beliau di Puskesmas untuk membantu penelitian ini.

Kepada Ida Ayu Alit Asparini, MA, Kepala Perpustakaan UNUD, saya sangat berhutang budi atas lancarnya saya mendapatkan literatur yang sangat saya perlukan.

Kepada Ibu-ibu peserta KB di seluruh daerah Bali, yang diwakili oleh Ibu-ibu yang ikut dalam penelitian ini, saya mengucapkan banyak terima kasih atas partisipasi Anda dalam penelitian ini. Kepada Anda-Anda sekalianlah disertasi ini saya persembahkan.

Kepada Fabrik Farmasi : Corsa, Sanbe, Dumex, Dexa Medica, Takeda, Pfizer dan Aroindo saya mengucapkan banyak terima kasih atas partisipasinya dalam penelitian ini.

Kepada E Merck saya mengucapkan terima kasih atas bantuan reagenya.

Kepada DR. Dr. Soewignjo Soemohardjo beserta staf Hepatika Laboratories di Mataram NTB saya mengucapkan banyak terima kasih atas kesediaannya untuk pemeriksaan HBSAG.

Kepada DR. Wayan Bawa terima kasih saya ucapkan atas koreksi Bahasa Indonesia dalam disertasi ini.

Kepada Proyek Peningkatan/Pengembangan Perguruan Tinggi UNAIR, Team Management Program Doktor dan juga Yayasan Aji Dharma Bhakti, Yayasan SUPER SEMAR, BKKBN Pusat dan Pusat Penelitian Universitas Udayana, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuannya dana yang sangat saya perlukan.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada Dr. P. Sutisna untuk konsultasi Bahasa Inggrisnya.

Kepada Ayah dan ibu saya yang sudah tiada, ananda selalu terkenang akan pendidikan, dorongan dan cambuk yang diberikan pada waktu ananda masih kanak-kanak. Ananda hanya mampu menghaturkan sembah sujud dan menyampaikan ucapan terimakasih.

Kepada Ibunda K. Dauh, ananda mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas bantuan moral serta material selama dimanapun ananda menjalani pendidikan. Doa restu Ibunda selalu ananda perlukan dalam keadaan bagaimanapun.

Kepada Isteriku tercinta, Nyoman Murtini dan anak-anaku tersayang, Eddy dan Herry, Bapak mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas suasana yang menyenangkan selama Bapak menyelesaikan disertasi ini. Kepada kalian pulalah disertasi ini Bapak persembahkan.

Kepada semua kolega di FK UNUD dan Lab Biokimia UNAIR yang tidak sempat saya sebutkan satu-persatu, saya mengucapkan terima kasih atas saran-sarannya yang sangat berharga.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmatNya kepada kita semua.

D A F T A R I S I

UCAPAN TERIMA KASIH	iv
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR TABEL	xx
1. PENDAHULUAN.	1
2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 KONTRASEPSI	6
2.1.1 Tujuan Kontrasepsi	6
2.1.2 Metode Kontrasepsi	7
2.2 PIL KB	8
2.3 METABOLISME PROGESTERON DAN ESTROGEN	12
2.3.1 Biogenesis	12
2.3.2 Progesteron	16
2.3.2.1 Metabolisme Progesteron	17
2.3.2.2 Progesteron Sintetik	18
2.3.3 Estrogen	20

2.3.3.1	Metabolisme Estrogen	21
2.3.3.2	Sirkulasi Enterohepatik	28
2.3.3.3	Mekanisme Kerja Estrogen	28
2.3.3.4	Estrogen Sintetik	33
2.3.3.4.1	Etinilestradiol	33
2.3.3.4.2	Mestranol	35
2.3.4	Khasiat Pil KB Dalam Mencegah Kehamilan ...	37
2.3.5	Estrogen dan Progestogen Dalam Hubungannya Dengan Hati	39
2.3.6	Efek Samping Pil KB Selain Terhadap Hati	46
2.4	STRUKTUR DAN FUNGSI HATI	50
2.4.1	Struktur Hati	50
2.4.2	Fungsi Hati	52
2.4.3	Uji Fungsi Hati	54
2.5	ASAM EMPEDU	55
2.5.1	Biosintesis	55
2.5.2	Metabolisme Asam Empedu	59
2.5.3	Fungsi Asam Empedu	62
2.5.4	Asam Empedu dan Penyakit Hati	64
2.6	PENGARUH GIZI TERHADAP FUNGSI HATI	67
2.7	PENGARUH HBSAG TERHADAP FUNGSI HATI	67

2.8	PENELITIAN PENGARUH PIL KB TERHADAP FUNGSI HATI OLEH PENELITI LAIN	68
2.9	KESIMPULAN TINJAUAN PUSTAKA	71
3.	PERMASALAHAN	81
3.1	LATAR BELAKANG PERMASALAHAN	81
3.2	RUMUSAN PERMASALAHAN	86
4.	HIPOTESIS	90
5.	BAHAN DAN CARA PENELITIAN	91
5.2	METODOLOGI PENELITIAN	92
5.2.1	PENELITIAN PENDAHULUAN	92
5.2.1.1	Penetapan Harga Normal	92
5.2.1.2	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Harga Normal	93
5.2.1.3	Cara Mendapatkan Sampel	97
5.2.1.4	Cara Menentukan Harga Normal	98
5.2.1.5	Cara menentukan Harga Normal pada Penelitian ini	102
5.2.1.6	Pemantapan Kualitas Laboratorium	113
5.2.1.6.1	Pemantapan Kualitas Intralaboratorium	114

5.2.1.6.2	Cara Menjalankan Pemantapan Kualitas Intralaboratorium	117
5.2.2	PENELITIAN UTAMA	126
5.2.2.1	Variabel	130
5.2.2.2	Cara Menentukan Sampel	131
5.2.2.3	Jumlah Sampel	134
5.2.2.4	Cara Pengambilan Sampel	136
5.2.2.5	Uji Statistik	137
5.2.2.6	Penentuan Asam Empedu Serum	137
5.2.2.7	Penentuan Enzim Transaminase Serum	141
5.2.2.7.1	Pengaruh P-5-P	143
5.2.2.7.2	Metode Penentuan Aktivitas Enzim Transaminase Serum	144
5.2.2.8	Penentuan Enzim ALP Serum	146
5.2.2.8.1	Metode Penentuan Aktifitas Enzim ALP ...	148
5.2.2.9	Cara Menentukan HBSAG serum	149
6.	HASIL PENELITIAN	154
6.1	HASIL PENELITIAN PENDAHULUAN	154
6.1.1	Hasil Penelitian Harga Normal	154
6.1.2	Hasil Pemantapan Kualitas Laboratorium	155
6.1.2.1	Hasil Pemantapan Kualitas Intralaboratorium	155
6.2	HASIL PENELITIAN UTAMA	157

6.2.1	Hasil Penelitian	158
6.2.1.1	Hasil Penelitian Hubungan Lama Pemakaian Pil KB Dengan Kadar Asam Empedu Serum ..	158
6.2.1.1.1	Hasil Analisis Menurut Metode Mantel-Haenszel	159
6.2.2	Hasil Penelitian Hubungan Lama Pemakaian Pil KB Dengan GOT, GPT dan ALP Serum	164
6.2.3	Hasil Analisis Hubungan Antara Uji Fungsi Hati Diantara Kelompok Lama Pemakai Pil KB	165
6.2.4	Hasil Penelitian Hubungan Gizi dan HBSAG Dengan Uji Fungsi Hati	165
6.2.5	Hasil Penelitian Hubungan Gizi dan HBSAG Dengan Lama Pemakaian Pil KB	166
6.3	RINGKASAN HASIL PENELITIAN	167
6.4	PENGUJIAN HIPOTESIS	170
7.	PEMBAHASAN	171
7.1	PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN PENDAHULUAN ..	171
7.1.1	Harga Normal	171
7.1.2	Pemantapan Kualitas Laboratorium	174
7.1.2.1	Pemantapan Kualitas Intralaboratorium	174
7.1.2.2	Pemantapan Kualitas Interlaboratorium	179
7.1.2.3	Kesimpulan Pemantapan Kualitas	180

7.2	PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN UTAMA	181
7.2.1	Hubungan Lama Pemakaian Pil KB Dengan Uji Fungsi Hati	181
7.2.2	Hubungan Gizi dan HBSAG dengan Uji Fungsi Hati	189
7.3	KETERBATASAN PENELITIAN	191
8.	RINGKASAN DAN KESIMPULAN	199
	SUMMARY AND CONCLUSION	209
	KUESIONER	218
	PETA PULAU BALI	219
	TABULASI RINGKAS SELURUH SAMPEL	220
	RIWAYAT HIDUP	236
	RIWAYAT PENDIDIKAN	236
	RIWAYAT PEKERJAAN	237
	KARYA ILMIAH	238

DAFTAR SINGKATAN

ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine Transferase
AMP	Adenosine MonoPhosphate
AST	Aspartate Transaminase
BB	Berat badan
CV	Coefficient of Variation
DNA	DeoxyRiboNucleic Acid
EE	Etinilestradiol
FSH	Follicle Stimulating Hormone
HBSAG	Hepatitis B Surface Antigen
HSD	HidroksiSteroidDehidrogenase
ISD	Indeks Standar Deviasi
IUD	Intra Uterine Divice
KB	Keluarga Berencana
LDH	Laktic Dehydrogenase
LH	Luteinizing Hormone
M	Mean
MDH	Malate Dehidrogenase
ME	Mestranol
MFO	Mix Function Oxidase

mRNA	messenger RiboNucleic Acid
n	Jumlah sampel
N	Nonpil
NAD	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide (diHydro)
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NADPH	Nikotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (diHydro)
NKKBS	Norma Keluarga Kecil yang Bahagia dan Sejahtera
OCT	Ornithine Carbamyl Transferase
OR	Odd Ratio
P-5-P	Pyridoxal-5'-phosphate
PNFF	Para Nitro Phenyl Phosphate
PNPKLKK	Program Nasional Pemantapan Kualitas Laboratorium Klinik Kimia
RNA	RiboNucleic acid
RPHA	Reversed Passive Hemagglutination
SD	Standar Deviasi
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
TB	Tinggi Badan
\bar{x}	Mean

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 2.3.1	BIOSINTESA PROGESTERON DAN ESTROGEN .	15
GAMBAR 2.3.2.2	DERIVAT TESTOSTERON	20
GAMBAR 2.3.3.1	STRUKTUR ESTRON, ESTRADIOL, ESTRIOL, DAN EPIESTRIOL	22
GAMBAR 2.3.3.2	METABOLISME ESTRADIOL	22
GAMBAR 2.4.3	ARTI KLINIS DARI UJI FUNGSI HATI YANG PALING SERING DIKERJAKAN	55
GAMBAR 2.5.1.1	STRUKTUR ASAL DARI ASAM EMPEDU	57
GAMBAR 2.5.1.2	BIOSINTESA ASAM EMPEDU	57
GAMBAR 2.5.1.3	MACAM-MACAM ASAM EMPEDU MANUSIA	58
GAMBAR 5.2.1.5.1	DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF ASAM EMPEDU DIGAMBARKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI FREKUENSI KUMULATIFNYA.	109a
GAMBAR 5.2.1.5.2	DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF SGOT DIGAMBARKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI FREKUENSI KUMULATIFNYA.	110
GAMBAR 5.2.1.5.3	DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF SGPT DIGAMBARKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI FREKUENSI KUMULATIFNYA.	111

GAMBAR 5.2.1.5.4	DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF ALP DIGAMBARAKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI FREKUENSI KUMULATIFNYA.	112
GAMBAR 5.2.1.6.2	SKEMA ATURAN WESTGARD UNTUK MENENTUKAN BATAS KONTROL	122
GAMBAR 5.2.2.4	CARA PENGAMBILAN DAN PENGOLAHAN SAMPEL	136
GAMBAR 6.1.2.1	GRAFIK SHEWHART PEMANTAPAN KUALITAS ASAM EMPEDU	155
GAMBAR 6.1.2.2	GRAFIK SHEWHART PEMANTAPAN KUALITAS SGOT	155
GAMBAR 6.1.2.3	GRAFIK SHEWHART PEMANTAPAN KUALITAS SGPT	156
GAMBAR 6.1.2.4	GRAFIK SHEWHART PEMANTAPAN KUALITAS ALP	156

DAFTAR TABEL

TABEL 1. PESERTA KB DI BALI DENGAN METODE DAN JUMLAHNYA	3
TABEL 2.2 MACAM-MACAM PIL KBB	11
TABEL 5.2.1.5 HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM EMPEDU, GOT, GPT, DAN ALP SERUM (X) DENGAN PROSENTASE KUMULATIF (Y) DIANTARA PROSENTASE KUMULATIF 30-70%, DIMANA SUMBU Y SUDAH DIRUBAH MENJADI SKALA LINIER	108
TABEL 6.1.1 TABEL HARGA NORMAL ASAM EMPEDU, SGOT, SGPT, DAN ALP YANG DIDAPATKAN DALAM PENELITIAN INI DIBANDINGKAN DENGAN HARGA NORMAL DALAM KIT	154
TABEL 6.2.1 DISTRIBUSI MEAN DARI ASAM EMPEDU. GOT, GPT, DAN ALP SERUM PADA KELOMPOK PEMAKAI PIL KB	155
TABEL 6.2.1.1.1 DISTRIBUSI FREKUENSI KADAR ASAM EMPEDU ABNORMAL DAN NORMAL PADA KELOMPOK I, II, DAN III SERTA ODD RATIO (OR)NYA.....	160
TABEL 6.2.1.1.1.1 DISTRIBUSI FREKUENSI KADAR ASAM EMPEDU SERUM ABNORMAL DAN NORMAL DIANTARA GIZI BAIK DAN GIZI KURANG DENGAN ODD RATIO DAN χ^2 NYA	161

TABEL	6.2.1.1.1.2	DISTRIBUSI FREKUENSI KADAR ASAM EMPEDU SERUM ABNORMAL DAN NORMAL DIANTARA HBSAG + DAN - DENGAN ODD RATIO DAN χ^2 NYA	162
TABEL	6.2.1.1.1.3	DISTRIBUSI ODD RATIO ASAM EMPEDU PADA KELOMPOK DENGAN TANPA - , GIZI DAN HBSAG SEBAGAI EFEK PENGGANGGU	163
TABEL	7.1.1	HARGA NORMAL DARI ASAM EMPEDU PUASA SERUM YANG DIDAPATKAN OLEH BERBAGAI PENELITI DENGAN METODE YANG SAMA	172
TABEL	7.1.2	MEAN DAN SEBARAN DARI GOT, GPT, DAN ALP DARI KIT YANG DIPAKAI DALAM PENELITIAN INI	174
TABEL	7.1.2.1	NILAI PEMANTAPAN KUALITAS INTRALAB. BETWEEN-RUN (WITHIN-RUN) DARI ASAM EMPEDU, GOT, GPT, DAN ALP	176



1. PENDAHULUAN

Partisipasi rakyat Indonesia dalam mengikuti program KB sangat besar. Meskipun demikian Pemerintah masih terus mendorong akan keberhasilan program KB ini, terbukti dengan pemberian berbagai penghargaan kepada banyak akseptor KB Lestari. Tujuan program KB di Indonesia adalah untuk mewujudkan Norma Keluarga Kecil yang Berbahagia dan Sejahtera (NKKBS). Untuk mewujudkan NKKBS ini Pemerintah kini telah menggalakkan program imunisasi, gizi dan program kesehatan lainnya dalam POSYANDU dan BKIA yang ditujukan terhadap kesehatan dan kesejahteraan ibu dan anak. Demikian pula Pemerintah telah mencanangkan program-program penelitian terhadap efek samping dari metode-metode kontraseptif. Semuanya ini dimaksudkan untuk memantapkan NKKBS tersebut di atas. Hal ini berarti, bahwa dengan jumlah anak yang sedikit, anak-anak ini akan dijamin hidup sehat dan ibu

yang menjalankan KB akan terlindung dari efek samping dari metode kontraseptif yang dipakai.

Pil KB yang mengandung estrogen dan progestogen terutama dipakai sebagai obat pencegah, yaitu untuk mencegah kehamilan dan dipakai oleh wanita usia subur yang kebanyakan memakainya secara terus-menerus dalam waktu lama. Biasanya akseptor-akseptor ini sedikit sekali yang mendapatkan pemeriksaan medis, tetapi pada kenyataannya pil KB mengandung bahan-bahan yang aktif. Jadi diperlukan suatu keadaan di mana pil KB selain dapat dipakai sebagai obat pencegah kehamilan, juga harus aman, bebas atau sedikit sekali mengandung efek samping. Dalam literatur Luar Negeri banyak dilaporkan kasus tentang efek samping pemakaian pil KB dan ditambah lagi dengan laporan, bahwa baik hormon estrogen maupun progestogen dapat menimbulkan perubahan pada hati. Jadi, besar kemungkinan pil KB dapat menimbulkan gangguan fungsi hati. Efek samping yang pernah diselidiki di Indonesia adalah : tekanan darah tinggi, tromboemboli, infark jantung dan kloasma [Haris, 1981], sedangkan penelitian yang menghubungkan pemakaian pil KB dengan uji fungsi hati sebegitu jauh tidak menunjukkan adanya gangguan [Istiantoro, 1986], karena hanya dijalankan dalam kurun waktu 6 bulan, sementara cukup banyak akseptor yang memakai pil KB lebih dari 5 tahun, bahkan sudah sampai 17 tahun. Tetapi selama ini belum pernah

ada laporan yang menghubungkan kelainan hati pada wanita dengan pil KB. Berdasar atas kesenjangan inilah penelitian ini dijalankan.

Jadi penelitian ini membahas hubungan antara pemakaian pil KB dengan kelainan uji fungsi hati.

Di daerah Bali akseptor pil KB merupakan akseptor kedua terbesar setelah IUD dengan perincian sebagai berikut:

TABEL 1. PESERTA KB DI BALI DENGAN METODE DAN JUMLAHNYA

Metode	Jumlah Peserta	Prosentase
1. IUD	267 715	79.99%
2. pil KB	29 504	8.82%
3. operasi	18 114	5.41%
4. injeksi	10 266	3.07%
5. kondom	7 095	2.12%
6. susuk KB	1 987	0.59%
Jumlah	334 681	100.00%

Data ini berdasar atas bahan yang diambil dari BKKBN Propinsi Bali pada akhir tahun 1988.

Dengan demikian cukup banyak akseptor KB yang memakai pil KB. Bila laporan dan teori tersebut di atas memang benar, cukup banyak juga wanita yang menderita atau akan menderita oleh karenanya. Penelitian ini dijalankan untuk mengetahui seberapa jauh keamanan pemakaian pil KB ini terhadap fungsi hati. Setelah diketahui keamanannya dapatlah diatur lama pemakaian pil KB tersebut tanpa

memberikan efek samping kepada akseptornya. Dengan demikian NKKBS dapat terwujud. Maka penelitian ini bertujuan untuk memberi pengayoman kepada para akseptor pil KB. Dengan tidak adanya keluhan-keluhan dari akseptor, maka diharapkan program KB dapat dilestarikan, sehingga tujuan pembangunan di Indonesia dapat tercapai. Untuk kepentingan Ilmu Pengetahuan, penelitian ini berusaha untuk membuktikan, bahwa apakah teori yang telah dicanangkan yaitu adanya pengaruh hormon yang terdapat dalam pil KB terhadap fungsi hati, berlaku juga di daerah lain termasuk Indonesia. Bila benar, maka teori tersebut memang berlaku umum, tetapi bila tidak akan diusahakan mencari penyebabnya mengapa teori tersebut tidak berlaku di Indonesia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemakaian pil KB terhadap fungsi hati pada wanita Indonesia. Meskipun penelitian ini diawali dengan kekhawatiran terhadap pengaruh tersebut yang banyak dilaporkan di Negara lain, tetapi kesimpulan dari penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian ataupun laporan dari Negara lain tersebut. Hal ini disebabkan karena metode penelitiannya berbeda. Termasuk metode penelitian di sini adalah metode pengambilan sampel, penentuan penyakit hati dan lain sebagainya. Demikian pula dengan keadaan lingkungan yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Haris M.** Mengelola efek samping pil.
Warta Kontrasepsi 1980/1981 II vol:6-8
2. **Istiantoro YH, Suherman SK and Sinto A.**
Kontrasepsi oral dan tes fungsi hepar.
MKI 1986.36(6):279-284

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KONTRASEPSI

2.1.1 Tujuan Kontrasepsi

Tujuan kontrasepsi, khususnya di Indonesia, adalah untuk :

1. menunda (*delay*) kehamilan;
2. menjarangkan (*space out*) kehamilan; dan
3. membatasi jumlah keluarga (*to complete their family*) [Khoo and Correy, 1981].

Menunda kehamilan dijalankan dengan berbagai alasan, misalnya karena usia kawin masih muda, masih menderita suatu penyakit, keadaan ekonomi keluarga masih belum memungkinkan dan lain sebagainya.

Setelah kelahiran seorang anak, kelahiran berikutnya sebaiknya dijarangkan untuk beberapa tahun lamanya, sampai kesehatan ibu siap untuk kehamilan selanjutnya.

Rakyat Indonesia pada umumnya sudah sadar, bahwa jumlah keluarga harus dibatasi. Maka dari itulah program KB di Indonesia mendapat sambutan yang sangat baik.

2.1.2 Metode Kontrasepsi

Metode kontrasepsi yang tersedia sampai saat ini adalah:

Kontrasepsi :

1. pil kombinasi estrogen dan progestogen;
2. pil mini yang terdiri dari progestogen;
3. injeksi (progestogen);
4. pil pasca sanggama (*morning after*); dan
5. *susuk KB*.

Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) :

1. tanpa obat; dan
2. tembaga aktif.

Metode tradisional :

1. kondom;
2. diafragma;
3. spermisida;
4. kalender; dan
5. sanggama terputus.

Sterilisasi :

1. penutupan tuba;
2. histerektomi; dan
3. vasektomi.

Aborsi :

1. regulasi menstruasi;
2. aspirasi dan kuretase; dan
3. prostaglandin [Khoo and Correy, 1981].

Di Indonesia, abortus sebagai metode kontrasepsi tidak termasuk dalam program KB Nasional.

2.2 PIL KB

Ada 3 macam pil kontrasepsi oral kombinasi estrogen dan progestogen yaitu :

1. monofasik;
2. bifasik; dan
3. trifasik.

Yang umum adalah pil kontrasepsi oral kombinasi monofasik dengan efektifitas 99-100% dan bersifat reversibel. Modifikasinya adalah pil sekuensial (bifasik), yang terdiri dari estrogen selama 14-16 hari dan kombinasi 5-6 hari dengan efektifitas 98-99%. Berhubung banyaknya terjadi tumor endometrium dan efektifitanya lebih rendah, maka pil sekuensial ini ditarik dari peredaran [Murad and Haynes, 1985].

Pembuatan pil mini, yang hanya mengandung preparat progestogen dimaksud untuk menghindari estrogen yang diperkirakan bertanggung jawab atas kebanyakan efek sampingnya. Disamping itu pil yang hanya mengandung progestogen tidak menyebabkan penghentian produksi air

susu ibu. Preparat pil mini ini kurang populer, karena efektifitasnya 97-98% dan menyebabkan menstruasi yang ireguler [Spellacy, 1982; Murad and Haynes, 1985].

Yang dimaksud dengan pil KB dalam tulisan ini adalah pil kontrasepsi oral kombinasi yang monofasik.

Pil KB banyak dipilih oleh para wanita karena berbagai alasan antara lain : mudah dipakai, hasilnya memuaskan, efektifitasnya terjamin, lebih dapat diterima dari segi moral atau agama dan bersih (tidak "messy") [Wood, 1974]. Pil KB ini dapat diterima oleh wanita yang belum maupun yang sudah banyak mempunyai anak [Annonim, 1971].

Pil KB mula-mula dikembangkan pada akhir tahun 1950-an [Keifer and Scott, 1977] dan mulai dipakai dalam klinik sebagai kombinasi estrogen dan progestogen dengan dosis tinggi pada awal tahun 1960-an [Orne and Hawkins, 1985]. Selama dekade pertama sejak dikembangkan, penggunaan pil KB bertujuan untuk mencegah kehamilan dan risiko perdarahan siklus yang abnormal. Setelah pemakaiannya meluas, ternyata banyak sekali dijumpai efek samping, terutama berupa trombosis vena dan penyakit tromboemboli. Dengan penelitian epidemiologi jelas yang menyebabkan trombosis adalah komponen estrogennya. Selama tahun 1970-an diusahakan untuk memperkecil dosis estrogennya.

Pada dekade kedua diperkenalkan produk dengan kadar estrogen yang makin rendah, sehingga akhirnya diproduksi pil KB dengan dosis estrogen 30 - 50 μ g. Dengan dosis lebih rendah dari ini, penekanan terhadap hipofisa melalui hipotalamus menjadi kurang efektif dan angka kehamilan mulai meninggi.

Pada dekade ketiga tahun 1980-an didapatkan, bahwa beberapa efek vaskuler dari pil KB masih saja terjadi meskipun dosis estrogennya sudah rendah. Ternyata yang menyebabkan efek samping ini adalah komponen progestogennya. Termasuk efek samping progestogen adalah meningkatnya tekanan darah, berubahnya spektrum lipid serum terutama HDL, dan juga berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat yang mengakibatkan meningkatnya kadar gula darah dan insulin plasma. Dengan demikian dikhawatirkan terjadinya arterosklerosis dengan segala akibatnya [Spellacy, 1982].

Pil KB merupakan suatu metode kontraseptif yang paling efektif, paling luas dipakai dan langsung dapat diterima oleh akseptor [Nissen, Kent and Nissen, 1979].

Macam-macam pil KB yang beredar didunia dapat dilihat pada TABEL 2.2. dan diantaranya juga beredar di Indonesia. Di Indonesia pil "mini" tidak beredar, demikian pula pil bifasik, sedangkan pil KB trifasik yang beredar di Indonesia adalah Trinordiol yang diproduksi oleh Wyeth dan Triquilar ED yang dibuat oleh

TABEL 2.2 Macam-macam Pil KB [Orne and Hawkins, 1985]

Nama	μ g	Estrogen	mg	Progestogen
Agestin ED*	50	ME	1.0	etinodiol
Anovlar*	50	EE	4.0	noretindron
Brevicon-21/28	35	EE	0.5	noretindron
Demulen-21/28	50	EE	1.0	etinodiol diasetat
Enovid 5	75	ME	5.0	noretinodrel
Enovid E	100	ME	2.5	noretinodrel
Eugynon*	50	EE	0.5	norgestrel
Loestrin 1/20	20	EE	1.0	noretindron asetat
Loestrin 1.5/30	30	EE	1.5	noretindron asetat
Lo/Ovral	30	EE	0.3	norgestrel
Lyndiol*	50	EE	2.5	linestrenol
Marvelon*	30	EE	0.15	desogestrel
Microgynon*	30	EE	0.125	norgestrel
Modicon	35	EE	0.5	noretindron
Neogynon*	50	EE	0.25	norgestrel
Nordette*	30	EE	0.25	norgestrel
Nordirol*	50	EE	0.25	norgestrel
Norlestrin*	50	EE	2.5	noretindron asetat
Noryday*	50	ME	1.0	noretindron
Norinyl 2mg	100	ME	2.0	noretindron
Norinyl 1-50*	50	ME	1.0	noretindron
Norinyl 1-80*	80	ME	1.0	noretindron
Norinyl 2	100	ME	2.0	noretindron
Noriestrin 2.5/50	50	EE	2.5	noretindron asetat
Ortho-Novum 1/35	35	EE	1.0	noretindron
Ortho-Novum 2mg	100	ME	2.0	noretindron
Ortho-Novum 10mg	60	ME	10.0	noretindron
Ortho-Novum 1/50	50	ME	1.0	noretindron
Ortho-novum 1/80	80	ME	1.0	noretindron
Ovcon-35	35	EE	0.4	noretindron
Ovcon-50	50	EE	1.0	noretindron
Ovostat*	50	EE	1.0	linestrenol
Ovral	50	EE	0.5	norgestrel
Ovulen*	100	ME	1.0	etinodiol diasetat
Pil KB*	50	EE	0.25	norgestrel
"MINI" Micronor			0.35	noretindron
Nor-Q-D			0.35	noretindron
Ovrette			0.75	norgestrel
Triphasil	30	EE	0.050(6)	levonorgestrel
	40	EE	0.075(5)	levonorgestrel
	30	EE	0.125(10)	levonorgestrel
Ortho-Novum 7 7/7			0.5 (7)	noretindron
			0.75(7)	noretindron
			1.0 (7)	noretindron
Tri-Norinyl	35	EE	0.5 (7)	noretinodrel
			1.0 (9)	noretindron
			0.5 (5)	noretindron

EE = etinilestradiol

ME = mestranol

* Pil KB yang beredar di Indonesia.

Schering AG. Pil trifasik ini berisi 28 tablet. Enam tablet pertama mengandung levonorgestrel dan etinilestradiol masing-masing $50\mu\text{g}$ dan $30\mu\text{g}$, sedangkan 5 tablet berikutnya $75\mu\text{g}$ dan $40\mu\text{g}$ dan 10 tablet terakhir $125\mu\text{g}$ dan $30\mu\text{g}$. Tujuh tablet merupakan tablet plasebo. Jadi dosis hormon progestogennya dibuat makin lama makin meningkat.

Jadi pil KB yang beredar di Indonesia mengandung kombinasi antara estrogen dan progestogen. Untuk mengetahui pengaruh pil KB terhadap fungsi hati, maka perlu ditinjau metabolisme estrogen serta progesteron. Uji fungsi hati dalam penelitian ini dipantau dengan kadar asam empedu serum, sehingga dari itu perlu pula ditinjau metabolisme asam empedu serta hubungannya dengan penyakit hati.

2.3 METABOLISME PROGESTERON DAN ESTROGEN

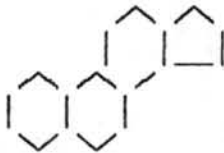
2.3.1 Biogenesis

Progesteron, estrogen, androgen dan hormon-hormon kortikosteroid adalah turunan kholesterol.

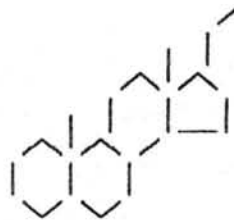
Progesteron bersama dengan hormon -hormon kortikosteroid merupakan senyawa C21 yang dapat dianggap sebagai turunan hidrokarbon pregnan.

Testosteron (hormon kelamin pria, androgen) adalah senyawa C19. Testosteron dapat dianggap sebagai turunan dari hidrokarbon androstan.

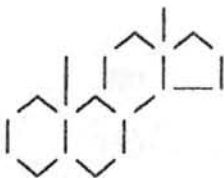
Hormon-hormon estrogen adalah senyawa-senyawa C18 dan dapat dianggap sebagai turunan hidrokarbon estran.



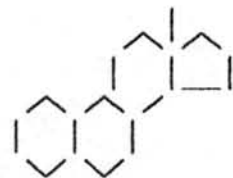
PERHIDROSIKLOPENTANO
FENANTREN (C17)



PREGNAN
(C21)



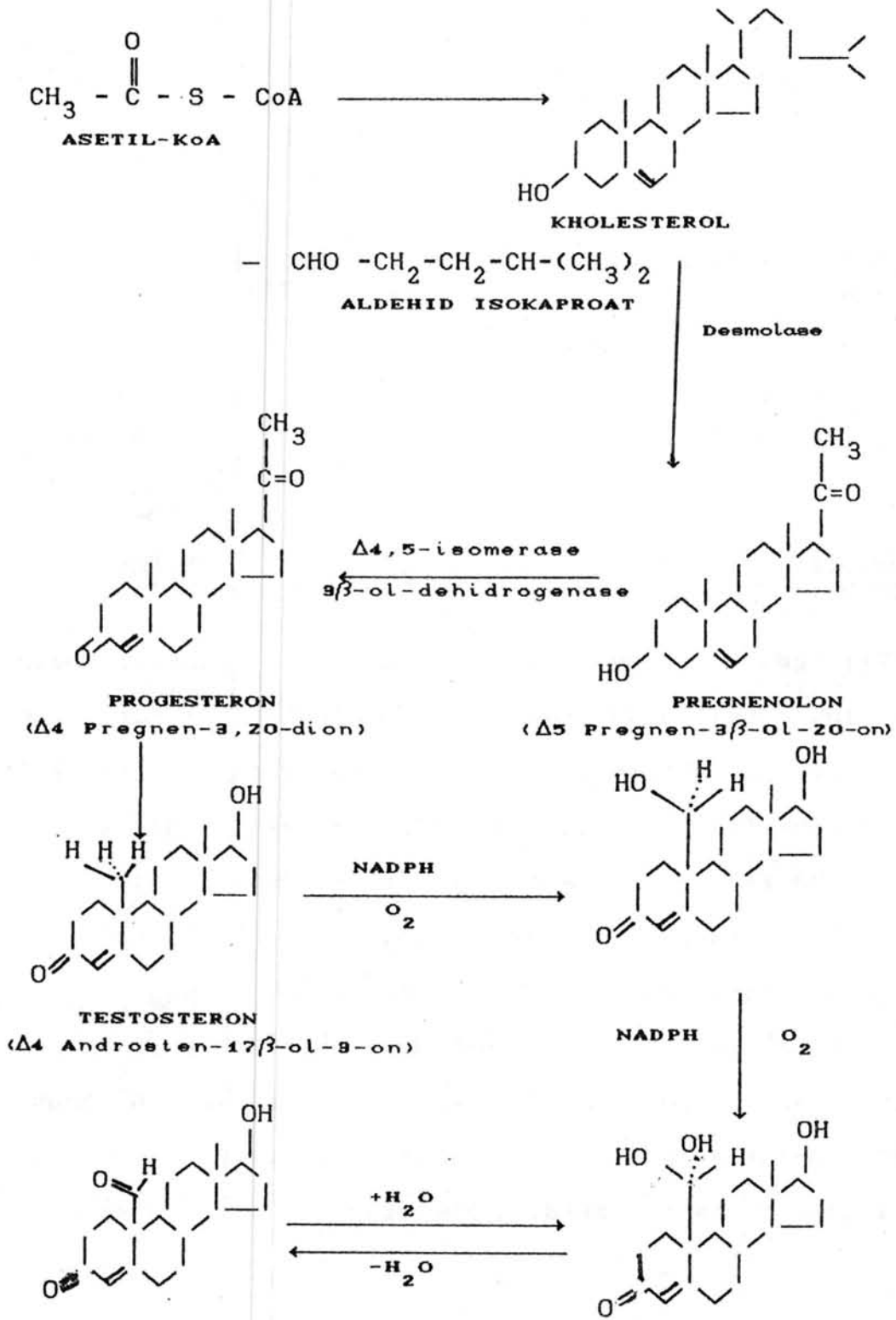
ANDROSTAN
(C19)

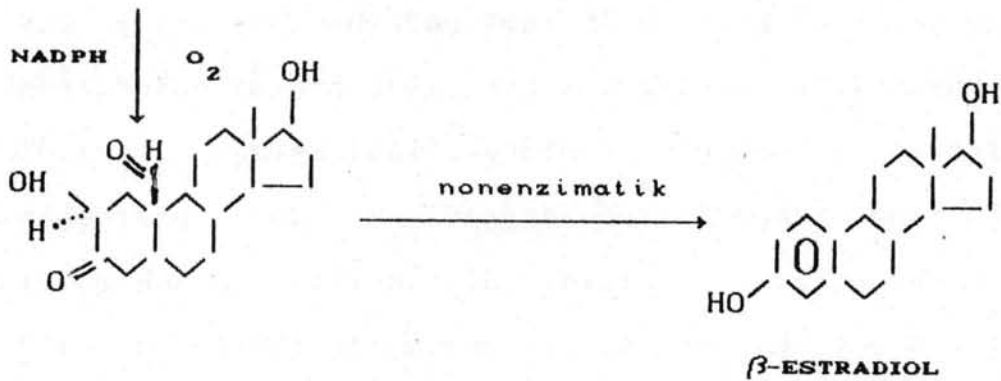


ESTRAN
(C18)

ASETAT adalah senyawa awal utama bagi sintesa semua steroid. Perjalanan reaksinya meliputi pertama-tama terbentuknya kholesterol. Mekanisme yang pasti dari pemotongan di antara C20 dan C22 tidaklah diketahui. Dengan bantuan enzim desmolase, suatu sistem enzim yang terdapat dalam mitokhondria, akan dihasilkan Δ^5 -pregnenolon dan aldehyd isokaproat. Dengan enzim $\Delta^4,5$ -isomerase dan 3β -ol-dehidrogenase Δ^5 -pregnenolon ini diubah menjadi progesteron [Orten and Neuhaus, 1975]. Dapat pula pregnenolon (atau progesteron) dibuat dari asetat tanpa melalui kholesterol, mungkin melalui

24-dehidrokholesterol. Akan tetapi dalam jaringan normal hal ini terjadi sangat sedikit.





Gambar 2.3.1 BIOSINTESA PROGESTERON DAN ESTROGEN

Hormon steroid mengandung 21 atau kurang atom karbon, sedangkan kolesterol mengandung 27. Jadi harus dipotong 6 atom C dari rantai samping kolesterol ini. Mula-mula **KHOLESTEROL** dihidroksilasi pada atom C20, kemudian C22, diikuti dengan pemotongan antara C20 dan C22, sehingga terbentuklah **PREGNENOLON**. Reaksi terakhir ini dikatalisa oleh desmolase. Ketiga reaksi mempergunakan **NADPH** dan O_2 . Gugusan 3-hidroksi dari pregnenolon kemudian dioksidasi menjadi gugusan 3-keto, dan ikatan rangkap Δ^5 diisomerasi menjadi ikatan rangkap Δ^4 , sehingga terbentuklah **PROGESTERON**. Progesteron ini mengalami 17-hidroksilasi, sehingga atom C20 dan 21 terpotong dengan menghasilkan **ANDROSTENEDION**. **TESTOSTERON** terbentuk dari reduksi gugusan 17-keto dari androstenedion [Stryer, 1975].

Perubahan dari testosteron menjadi **ESTRADIOL** melibatkan tiga enzim hidroksilasi yang memerlukan molekul O_2 dan **NADPH** untuk tiap-tiap molekul estrogen yang terbentuk.

Dua hidroksilasi pertama terjadi pada gugusan metil C19 yang menghasilkan berturut-turut 19-hidroksitestosteron dan struktur 19-aldehid. Hidroksilasi ketiga terjadi pada C2 yang menghasilkan aromatisasi dari perubahan testosteron menjadi estradiol. Hidroksilasi terakhir ini berjalan cepat dan bersifat nonenzimatik [White et al. 1978].

2.3.2 Progesteron

Progesteron dihasilkan dan disekresi oleh korpus luteum dan plasenta. Senyawa-asalnya adalah kolesterol. Progesteron dibentuk sebagai hasil antara pada semua sel yang mengekskresi steroid [Ungar, 1982]. Sekresi oleh korpus luteum terjadi selama masa separuh terakhir dari siklus menstruasi. Sekresinya dimulai segera sebelum ovulasi. Pacuan LH untuk sintesa dan sekresi progesteron oleh korpus luteum dilalui dengan peningkatan sintesa AMP siklik.

Bila ovum dibuahi implantasi terjadi lebih kurang 7 hari sesudahnya dan segera trofoblas menghasilkan LHnya yaitu gonadotropin khorionik ke dalam sirkulasi untuk memelihara korpus luteum sehingga progesteron tetap dapat dihasilkan [Murad and Haynes, 1985].

2.3.2.1 Metabolisme Progesteron

Di dalam darah progesteron terikat dengan transkortin (*cortisol binding globulin*) yang juga mengikat kortikosteron [Ungar, 1982]. Metabolisme (*metabolic clearance*) dari progesteron lebih cepat bila dibandingkan dengan estrogen, karena progesteron lebih sedikit terikat dengan protein spesifik [Bolt, 1979]. Seperti halnya dengan estrogen, progesteron berikatan dengan reseptor spesifik dalam sitosol, lalu masuk ke dalam inti (translokasi) yang menyebabkan uterus mempersiapkan diri untuk implantasi [Clark and Hsueh, 1977].

Kompleks-progesteron-reseptor ini kemudian berikatan dengan khromatin yang menyebabkan peningkatan aktivitas mRNA polimerase, sehingga terjadilah meningkatnya sintesa protein, seperti albumin telur dan avidin dalam oviduk [Lehninger, 1975].

Progesteron menyebabkan berkurangnya jumlah reseptor estrogen dalam sitoplasma uterus tikus yang mengakibatkan menurunnya sensitifitas uterus terhadap estrogen. Berkurangnya jumlah reseptor ini disebabkan karena berkurangnya sintesa reseptor. Progesteron juga mengurangi kemampuan reseptor estrogen dalam sitoplasma untuk mengikat estrogen dan menurunkan waktu retensi dari kompleks-reseptor-estrogen dalam inti. Jadi mengurangi kemampuan uterus terhadap pacuan estrogen. Dengan demikian progesteron bersifat antagonis terhadap

estrogen [Clark and Hsueh, 1977].

Metabolisme progesteron di dalam hati menghasilkan pregnanediol yang segera mengalami konjugasi baik dengan asam glukuronat maupun dengan sulfat untuk dapat disekresi melalui urine. Progesteron dan metabolitnya juga dapat mengalami sirkulasi enterohepatik [Ungar, 1982]. Metabolisme progesteron terjadi juga dalam endometrium [Collis and Jewkes, 1974].

Pemberian estrogen meningkatkan metabolisme intraseluler dari progesteron dan mempermudah pengambilan progesteron oleh sel [Collins and Jewkes, 1974].

2.3.2.2 Progesteron Sintetik

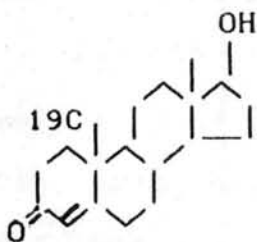
Progestin yang pertama-tama didapatkan efektif bila diberikan peroral adalah 17- α -etiniltestosteron (etisteron). Senyawa yang lebih aktif bila diberikan peroral merupakan turunan dari testosteron dari 19-nortestosteron. 19-nortestosteron adalah turunan testosteron yang tidak lagi mengandung gugusan metil pada atom C10 (tidak lagi mengandung atom C19). Nortestosteron sendiri tidak memiliki aktivitas progestasional, tetapi turunan 17- α -alkilnya sangat aktif. 17- α -etil-19-nortestosteron (noretandrolon) mempunyai sifat progestasional dan androgenik dan dalam klinik dipergunakan sebagai anabolik.

17- α -etinil-19-nortestosteron (noretindron atau noretisteron) bersifat progestasional dan sifat

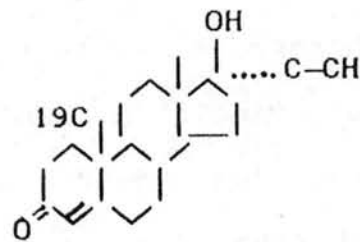
anaboliknya hanya sedang saja. Pergantian ikatan rangkap pada noretindron menghasilkan isomernya yaitu noretinodrel, salah satu senyawa pertama yang dipakai secara luas sebagai kontraseptif [Murad and Haynes, 1985]. Bila dalam molekul noretisteron diberi tambahan gugusan metil pada C18, terjadilah levonorgestrel yang memperkuat afinitas ikatannya baik pada reseptor progesteron, maupun reseptor androgen dibandingkan dengan noretisteron. Tambahan gugusan metilen pada C11 dari levonorgestrel menghasilkan desogestrel. Senyawa ini lebih lagi meningkatkan afinitasnya terhadap reseptor progesteron, tetapi mengurangi afinitas ikatannya dengan reseptor androgen.

Gestoden mempunyai ikatan rangkap di antara atom C15 dan 16 dan senyawa ini mempunyai afinitas ikatan yang lebih besar lagi terhadap reseptor progesteron.

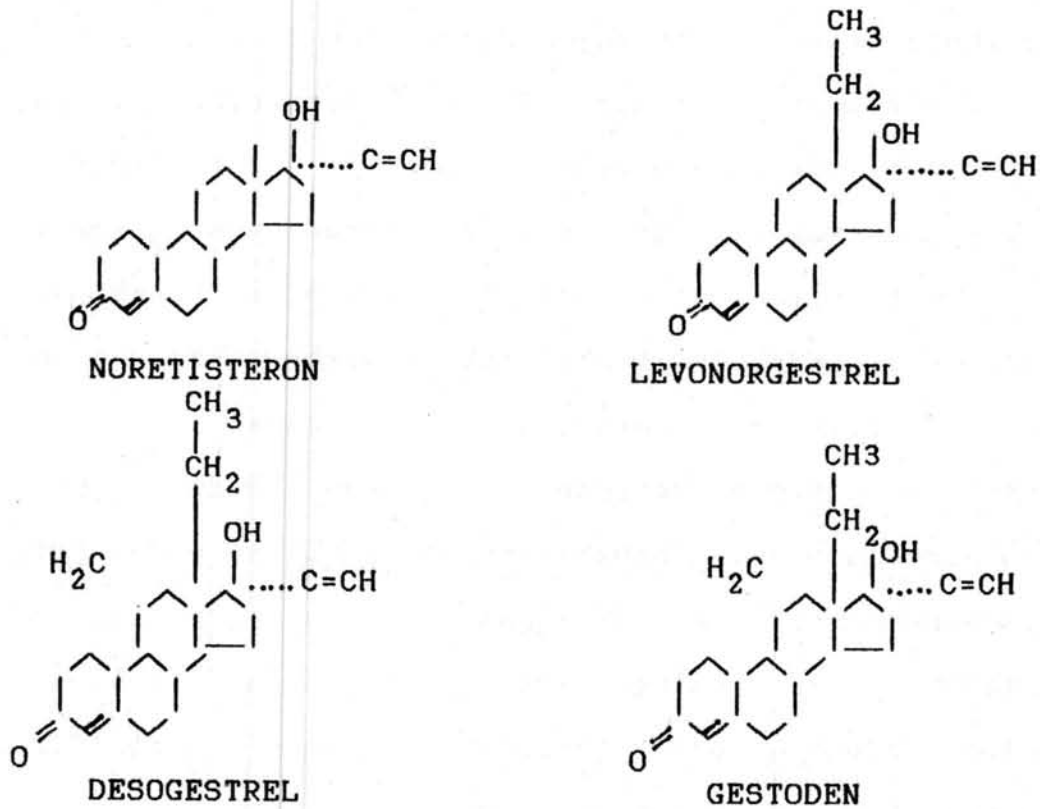
Derivat yang paling baru ini, yaitu desogestrel dan gestoden, bersifat progestogenik kuat dalam hal menghambat ovulasi dan morfologi endometrium, sedang khasiat androgeniknya sangat lemah [Overton, 1989].



TESTOSTERON



ETISTERON



Gambar 2.3.2.2 DERIVAT TESTOSTERON

2.3.3 Estrogen

[Bolt, 1979]

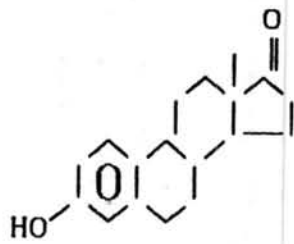
Tiga senyawa dengan aktivitas estrogenik ditemukan dalam jaringan ovarium dan urine manusia yang kesemuanya adalah steroid, yaitu estradiol, estron dan estriol.

Karena cincin A bersifat aromatik, maka senyawa estrogen tidak mempunyai gugusan metil pada atom C10. Oleh karena itu senyawa ini merupakan steroid C18. β -Estradiol adalah hormon yang dalam keadaan normal

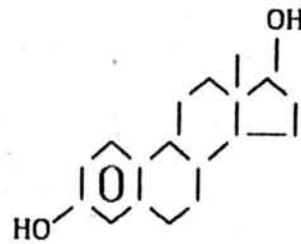
disekresi oleh folikel ovarium, sedangkan estron dan estriol merupakan hasil metabolisme β -estradiol. Perbandingan potensi biologis antara β -estradiol : α -estradiol : estron : estriol adalah 1000:10:100:30. Jadi yang paling poten adalah β - estradiol. Hormon estrogen juga dapat dihasilkan oleh plasenta.

2.3.3.1 Metabolisme Estrogen

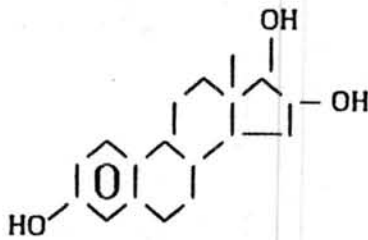
Estrogen dapat diserap melalui kulit, membrana mukosa dan saluran gastrointestinal. Absorpsinya melalui saluran gastrointestinal berjalan cepat dan sempurna [Fotherby and James, 1972]. Jadi terbatasnya efektivitas oralnya tidak disebabkan oleh persoalan absorpsi, tetapi disebabkan oleh kecepatan dalam metabolismenya [White et al. 1978; Murad and Haynes, 1985]. Hati merupakan organ utama dimana terjadi inaktivasi estradiol yang diubah menjadi estron [White et al. 1978]. Metabolisme estradiol terjadi dalam cincin D sehingga terbentuklah estron dan estriol.



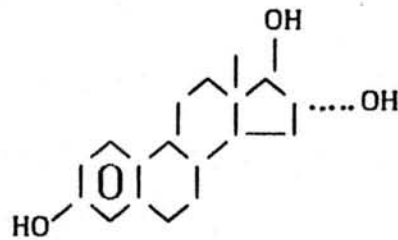
ESTRON ($\Delta_{1,3,5(10)}$
ESTRATRIEN-3-ol-17-on)



β -ESTRADIOL ($\Delta_{1,3,5}$
(10) ESTRATRIEN 3,7 β diol)



ESTRIOL ($\Delta_{1,3,5(10)}$
ESTRATRIEN 3,16 α ,17 β triol)

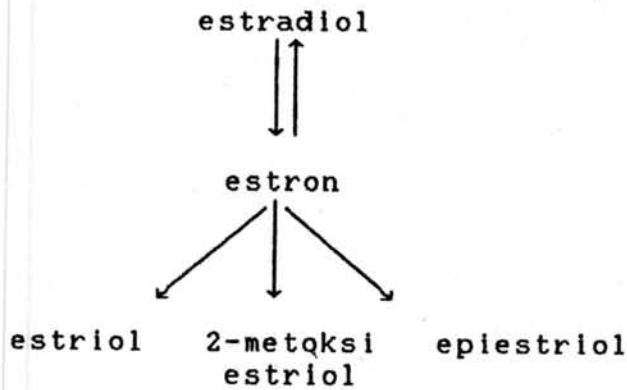


EPIESTRIOL

Gambar 2.3.3.1 STRUKTUR ESTRON, ESTRADIOL, ESTRIOL DAN EPIESTRIOL

Perubahan dari estradiol menjadi estron terjadi dalam banyak jaringan [Bolt, 1979].

Jadi metabolisme estradiol adalah sebagai berikut [Fishman et al. 1960]:



Gambar 2.3.3.2 METABOLISME ESTRADIOL

Estron dan β -estradiol merupakan produk utama dari estrogen yang terdapat dalam keadaan seimbang [Lipsett, 1979]. Dalam plasma β -estradiol terikat dengan kerier protein plasma yang khusus (*sex steroid-binding globulin*) yang juga mengikat androgen. Hati merupakan tempat utama terjadinya metabolisme estrogen [Soule, 1942; Thompson, 1948; Stumpf, 1969]. Di sini terjadi perubahan-perubahan yang menyebabkan senyawa estrogen menjadi inaktif [Murad and Haynes, 1985]. Metabolisme hormon estrogen bersifat oksidatif [Fishman et al. 1960]. Di dalam hati β -estradiol diubah menjadi estron. Enzim yang memegang peranan adalah 17β -hidroksisteroiddehidrogenase. Dalam organ hati manusia terdapat NAD-terikat dengan enzim 17β -hidroksisteroiddehidrogenase di dalam sitosol dan mikrosom dan juga terdapat NADP-terikat dengan enzim ini di dalam sitosol. Enzim ini mengkatalisa oksidoreduksi bermacam-macam pasangan substrat steroid, misalnya : estradiol-estron, testosteron-androstenedion atau 20β -hidroksikortisol-kortisol. Dalam hal ini terjadi pemindahan hidrogen dari satu ke lain steroid. Maka dari itu diperlukan adanya kompleks NAD(P)H-dehidrogenase. Di samping itu juga terjadi bermacam-macam perubahan termasuk hidroksilasi, konjugasi, metilasi dan lain-lainnya. Umumnya terjadi hidroksilasi pada atom C : 2, 4, 6, 7, 11, 14, 15, 16, dan 18. Tetapi hidroksilasi ini terutama terjadi pada atom C2 dan C16 [White et al. 1978].

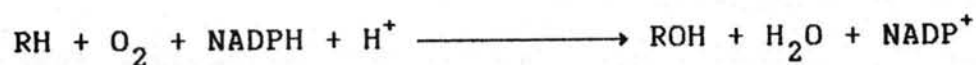
Pada manusia hasil metabolisme estradiol dalam urine yang terbanyak ialah 2-hidroksi-estron. Di samping itu mungkin juga didapatkan : 2-hidroksi-estradiol; dan 2-hidroksi-estriol.

Pada wanita hamil estriol merupakan hasil metabolisme utama dari estrogen, sebab estriol langsung dapat dibuat dari estrogen oleh plasenta [White et al. 1978]. Mungkin juga terjadi 4-hidroksi-estron. Dalam usaha untuk membuat senyawa estrogen lebih larut dalam air, terjadi pula polihidroksilasi. Senyawa-senyawa lain yang berasal dari estrogen adalah :

16- α -hidroksi-2-metoksi-estron;
 2,16- α -hidroksi-estradiol-17 β ;
 2-hidroksi-16-keto-estradiol-17 β - dan 2-metil ester nya;
 15- α -hidroksi-estron; dan
 15- α -hidroksi-estriol.

Enzim yang memegang peranan di sini adalah sitokrom P-450. Sitokrom P-450 adalah suatu hemoprotein yang membentuk kompleks dengan karbonmonoksida yang mempunyai absorpsi maksimum pada 450 nm. Maka dari itulah disebut sitokrom P-450. Di dalam hati enzim ini terdapat dalam retikulum endoplasmik dan juga terdapat baik dalam mitokondria maupun dalam retikulum endoplasmik kelenjar adrenal. Enzim ini mengikat molekul oksigen dan memindahkan satu atom oksigen ini ke dalam substrat.

Satu oksigen lainnya direduksi menjadi H_2O yang tentu saja memerlukan suatu donor elektron atau koenzim. Sebagai koenzim diperlukan $NAD(P)H$ (Stryer, 1975). Reaksinya adalah sebagai berikut :



Fenobarbital meningkatkan pembentukan enzim ini. Karena sitokrom P-450 ini terlibat dalam O-dealkilasi, N-dealkilasi, oksidasi, deaminasi dan hidroksilasi, maka sistem enzim ini disebut *Mix Function Oxidase* (MFO). Sistem inilah yang menyebabkan hati dapat mengubah senyawa-senyawa dengan jalan oksidasi dan reduksi.

Mengkonjugasikan dengan asam glukuronat dan sulfat dimaksud untuk mengubah estrogen yang larut dalam lipid menjadi larut dalam air sehingga dapat diekskresi melalui urine atau empedu.

Konjugasi estrogen dapat dijalankan pada gugusan hidroksil dari fenolnya. Konjugasi dengan asam glukuronat pernah dilaporkan terjadi pada cincin D. Juga mungkin terjadi konjugasi ganda. Estrogen polihidroksi cukup larut dalam air untuk dapat diekskresi tanpa mengalami konjugasi. Semua estrogen lainnya harus dikonjugasikan. Konjugasi ini dapat terjadi dalam hati dan ginjal dan khusus konjugasi dengan asam glukuronat terjadi pula dalam mukosa usus.

Enzim yang terlibat dalam konjugasi ini adalah glukuroniltransferase.

Dekonjugasi dari glukuronida untuk konyugat yang berasal dari asam empedu dijalankan oleh bakteri usus dalam sirkulasi enterohepatik.

Meskipun konjugasi dimaksud untuk mengekskresikan senyawa estrogen, namun estron-3-sulfat mempunyai peranan khusus. Estron-3-sulfat sangat cepat terbentuk dalam hati dari estradiol dan kadarnya dalam darah 10 kali lebih banyak dibandingkan dengan kadar estradiol. Senyawa ini dapat kembali diubah menjadi estron dan estradiol dengan bantuan enzim arilsulfat hidroksteroiddehidrogenase di dalam hati dan di dalam organ lainnya termasuk organ target seperti uterus. Dengan demikian estradiol dan estron di dalam badan terdapat dalam keadaan seimbang. Oksidasi estradiol menjadi estron lebih cepat bila dibandingkan dengan reduksi dari estron menjadi estradiol [Fishman et al. 1960].

Jadi estron-3-sulfat adalah estrogen penting yang terdapat dalam sirkulasi darah manusia [Purdy et al. 1961; Hembree et al. 1969; Ruder et al. 1972 dan Reed et al. 1972] dan bertindak sebagai bentuk simpanan (cadangan) dari estradiol atau estron yang berada dalam keadaan seimbang dengan bentuk bebasnya yang aktif [Beer and Gallagher, 1955 dan Twombly and Levitz.

1960]. Maka dari itulah estron-3-sulfat dianggap sebagai hormon primer di samping bentuk bebasnya [Adlercreutz, 1970].

Konjugat estrogen katekol dapat diekskresi melalui urine, tetapi kebanyakan 2-hidroksi-estrogen dapat juga mengalami metilasi. Enzim yang diperlukan adalah katekol-o-metil-transferase (COMT). Karena COMT mempunyai spesifisitas yang rendah, maka metilasi estrogen mungkin menghasilkan senyawa-senyawa sebagai berikut:

2-metoksi-estron

2-metoksi-estradiol

2-metoksi-estriol

Juga dapat dihasilkan

2,16- α -dihidroksi-estron metil ester.

Bila kadar 2-hidroksi-estron dan analog sintetikanya yaitu 17- α -etinil-nya kadarnya tinggi, maka akan terjadi penghambatan inaktifasi oleh COMT. Selain hidroksilasi, konjugasi dan metilasi, katekol estrogen dapat pula mengalami konjugasi dengan glutation atau dengan protein pada C1 atau C4 dan dilanjutkan dengan oksidasi menjadi o-semiquinon. Kemungkinan lain adalah oksidasi dari struktur katekol yang labil yang dapat menyebabkan terbukanya cincin A.

Jadi hati adalah tempat dimana terjadi banyak transformasi dari estrogen [Adlerceutz, 1970].

2.3.3.2 Sirkulasi Enterohepatik.

Pada tikus ekskresi estrogen terutama terjadi melalui feses, sedangkan pada manusia ekskresi terutama melalui urine. Mungkin pula 50% dari estrogen radioaktif yang diberikan diekskresi melalui empedu, tetapi hanya 7% yang dikeluarkan melalui feses. 80% atau lebih dari radioaktif ini diketemukan dalam urine. Jadi pada manusia sirkulasi enterohepatik dari estrogen ini memegang peranan yang penting.

Meskipun konjugat estrogen dalam empedu terutama terdapat dalam bentuk glukuronat, tetapi estriol dalam empedu terutama terdapat dalam bentuk konjugat ganda : estriol-3-sulfat-16-glukuronida.

Jadi metabolit estron dan estradiol juga mengalami sirkulasi enterohepatik [Sanberg and Slaunwhite, 1957]. Dengan demikian inaktivasi estrogen dapat dijalankan dengan transformasi, konjugasi dan ekskresi ke dalam urine dan empedu [Adlercreutz, 1970].

2.3.3.3 Mekanisme Kerja Estrogen

Dalam organ sasaran terdapat reseptor yang bersifat protein yang disebut estrofilin [King and Greene, 1984] dan mempunyai spesifisitas dan afinitas yang tinggi. Karena estrogen merupakan hormon hidrofobik, maka reseptornya terdapat dalam sitoplasma. Hormon

estrogen dalam darah terikat dengan sex-steroid binding globulin yang mengadakan keseimbangan dengan estrogen bebasnya. Kadar estrogen dalam plasma berubah sangat lambat, mungkin berjam-jam atau berhari-hari, tergantung dari keseimbangan ini.

Estrogen harus diangkut ke dalam jaringan sasaran melalui aliran darah dan cairan jaringan. Estrogen bebas akan masuk ke dalam sitosol melalui membran sel dengan difusi sederhana ataupun dengan perantara. Reseptor estrogen mula-mula mempunyai derajat sedimentasi 4S. Begitu mengikat estrogen, derajat sedimentasi reseptor ini akan berubah menjadi 5S. Kompleks ini kemudian mengadakan translokasi ke dalam inti sel [Clark and Hsueh, 1977; Kneifel and Katzenellenbogen, 1981; King and Greene, 1984] dan terikat dengan kromatin [Jensen and DeSombre, 1973; Yamamoto, 1974; Chan and O'Malley, 1976]. Dengan demikian akan terjadilah peningkatan aktivitas RNA polimerase, kenaikan kadar RNA dan bertambahnya sintesa protein dalam organ target dengan proses yang belum diketahui mekanismenya [Chan and O'Malley, 1976], mungkin dengan meningkatkan transkripsi sepanjang daerah tertentu dari genom DNA [Barton et al. 1967]. Secara tidak langsung terjadilah peningkatan sintesa enzim atau sekelompok enzim spesifik yang mempengaruhi metabolisme spesifik dalam badan. Disinilah kemungkinan reseptor estrogen memainkan peranan yang

penting dalam patogenesis dari neoplasia hati, baik tumor jinak, maupun tumor ganas. Pada jaringan tumor reseptor inti lebih banyak dibandingkan dengan pada jaringan normal. Tanggapan (respon) reseptor inti pada jaringan tumor lebih besar. Ini juga membuktikan, bahwa ada hubungan antara tumor hati dengan pil KB [Porter et al. 1987].

Meskipun estrogen mempengaruhi fungsi hampir semua jaringan pada vertebrata, pengaruh utamanya adalah memacu pertumbuhan dan pemasakan sistem reproduksinya. Efek proliferasi dari estrogen yang nyata pada uterus termasuk peningkatan semua aktivitas metabolik, meningkatkan inhibisi air, vaskularisasi dan pembelahan sel. Jadi estrogen memacu hipertrofi dan hiperplasi uterus [Clark and Hsueh, 1977]. Organ sasaran menunjukkan aktivitas yang kuat untuk β -estradiol. Hal ini menunjukkan bahwa dalam jaringan organ sasaran terdapat reseptor spesifik [Stryer 1975]. Organ sasaran dari estrogen adalah : oviduk [Eisenfeld and Axelrod, 1966; Stumpf, 1969], korpus luteum [Eisenfeld and Axelrod, 1966; Chan and O'Malley, 1976], uterus [Eisenfeld and Axelrod, 1966; Eisenfeld, 1970; Porter et al. 1983], endometrium [Eisenfeld and Axelrod, 1966; Kahwanago et al. 1970], vagina [Stumpf, 1969; Chan and O'Malley, 1976], kelenjar mama [Eisenfeld and Axelrod, 1966; Stumpf, 1969; Chan and O'Malley, 1976;

Porter et al. 1983], hipotalamus dan hipofisa [Eisenfeld and Axelrod, 1966; Stumpf, 1969; Eisenfeld, 1970; Kahwanago et al. 1970; Chan and O'Malley, 1976]

Ginjal dan hati juga mengandung reseptor ini meskipun organ ini bukan merupakan organ sasaran, tetapi dapat mengadakan tanggapan terhadap hormon ini [Chan and O'Malley, 1976]. Reseptor yang terdapat di dalam hati mempunyai sifat-sifat : afinitasnya tinggi, kapasitasnya rendah, dapat dijenuhkan dengan kadar rendah dan spesifik untuk estrogen steroid dan nonsteroid [Kahwanago et al. 1970; Eisenfeld et al. 1974; Porter et al. 1987]. Organ yang tidak mengandung protein reseptor ini tidak dapat dipengaruhi oleh steroid ini [Mays and Christopherson, 1984]. Ikatan estradiol dengan hati relatif sedikit bila dibandingkan dengan uterus. Senyawa yang mempunyai sifat estrogen spesifik adalah : estradiol, 7- α -etinil-estradiol dan dietilstilbestrol [Eisenfeld et al. 1976]. Estron tidak terikat dalam jaringan reproduksi, hal ini menunjukkan, bahwa senyawa ini adalah tidak aktif. Aktivitas suatu estrogen ditentukan oleh kemampuan senyawa tersebut bersenyawa dengan reseptor. Dapat pula senyawa itu tidak mempunyai sifat estrogenik, tetapi dalam badan metabolitnya mempunyai kemampuan untuk bersenyawa dengan reseptor estrogen ini. Contohnya

adalah mestranol yang dalam badan dirubah menjadi etinilestradiol.

Pemberian estrogen pada wanita, seperti pada pemakaian pil KB, menyebabkan peningkatan sintesa protein selektif yang berasal dari sel-sel hati [Porter et al. 1987]. Peningkatan faktor pembekuan dan penurunan kadar antitrombin, inhibitor pembekuan, dapat menyebabkan terjadinya tromboemboli. Peningkatan pembentukan substrat renin [Menard et al. 1973] dapat menyebabkan hipertensi, sedangkan peningkatan sintesa trigliserid dan pre β -lipoprotein menyebabkan aterosklerosa. Juga terjadi peningkatan *sex-steroid binding globulin* [Corvol et al. 1971] dan seruloplasmin [Song et al. 1969].

Dalam organ sasaran seperti uterus dan vagina, estrogen dapat diikat dan ditahan di dalam sel tanpa mengalami perubahan dalam waktu lama. Tetapi hati, yang bukan merupakan organ target, mula-mula mengambil estrogen dengan kecepatan tinggi, tetapi melepaskannya segera. Di samping itu begitu masuk ke dalam sel hati, estrogen ini segera dirubah menjadi metabolitnya.

Jaringan yang sensitif terhadap estrogen secara selektif mengambil dan menyimpan estradiol dan lain-lain estrogen yang biologis aktif dengan mengikat pada reseptor yang terdapat dalam sitoplasma dan inti [Kahwanago et al. 1970].

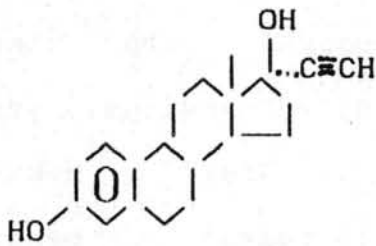
2.3.3.4 Estrogen Sintetik

Senyawa estrogen dibagi dalam 3 golongan:

- estrogen alam yang dibuat dan terdapat dalam badan.
- estrogen sintetik
- estrogen nonsteroid

Termasuk estrogen sintetik adalah etinilestradiol dan mestranol, dua senyawa penting yang dipakai dalam pil KB.

2.3.3.4.1 Etinilestradiol



17α-ETINILESTRADIOL

Estrogen alam tidak efektif bila diberikan peroral dan memerlukan dosis sangat besar, yaitu 4 mg untuk dapat memberikan efek kontraseptif yang setara dengan hanya 30-50 µg etinilestradiol [Asted et al. 1944]. Hal ini disebabkan karena estrogen alam sangat cepat dikeluarkan dari badan. Etinilestradiol adalah derivat yang paling aktif di antara estrogen lainnya [Segaloff, 1944]. 17α-etinilestradiol dikeluarkan dari badan dalam waktu yang lebih lambat. Etinilestradiol kebanyakan diekskresi melalui urine dalam bentuk glukuronidnya, tetapi ekskresinya melalui feses juga cukup banyak. Perbandingan ekskresi melalui urine:feses adalah 6:4. Metabolisme etinilestradiol adalah sebagai berikut :

jalan utama yang ditempuh adalah hidroksilasi aromatik,

sebagaimana yang terjadi pada estrogen alam, yang juga melibatkan sistem enzim yang sama yaitu estrogen-2-hidroksilase. Di samping 2-hidroksilasi dapat pula terjadi 4-hidroksilasi. Setelah terjadi 2-hidroksilasi, seperti juga halnya dengan 2-hidroksiestradiol, maka dilanjutkan dengan konjugasi dengan glutation, berikatan secara kovalen dengan protein, dan dimetilasi oleh COMT. 2-metil-etinilestradiol adalah hasil utama dari metabolisme etinilestradiol yang diekskresi melalui urine sebagai sulfat dan glukuronat. Etinilestradiol-3-sulfat juga merupakan senyawa istimewa, sebagai halnya dengan estron-3-sulfat. Konjugat ini merupakan bentuk utama dari etinilestradiol yang terdapat dalam sirkulasi, yang kadarnya 10 kali kadar etinilestradiol bebas. Etinilestradiol-3-sulfat juga merupakan bentuk simpanan dari etinilestradiol yang oleh enzim hidrolitik akan dirubah menjadi bentuk bebasnya yang aktif. Etinilestradiol dapat langsung dikonjugasi dengan asam glukuronat yang diekskresi melalui empedu dengan melalui sirkulasi enterohepatik. Selain 2- dan 4-hidroksilasi dapat pula terjadi 6- dan 16-hidroksilasi dari etinilestradiol yang dikeluarkan melalui urine. Deetililasi menyebabkan terjadinya estradiol dan estron yang aktif. Adanya gugusan 17α -etinil pada estradiol menyebabkan senyawa ini tidak dapat diserang oleh

enzim 16- α -hidroksilase. Hal ini disebabkan oleh karena estrogen 16- α -hidroksilase hanya dapat menyerang estron, dan bukan estradiol. Karena tidak dapat mengalami 16- α -hidroksilasi inilah yang menyebabkan etinilestradiol lebih lambat dipecah dibandingkan dengan estradiol alam.

Efektifitas etinilestradiol yang tinggi disebabkan karena memang aktivitasnya tinggi dan bukan berhubungan dengan hambatan dalam aktivitasnya oleh hati, meskipun etinilestradiol ini dinaktifkan dalam hati pada derajat yang sama dengan α -estradiol [Segaloff, 1944].

2.3.3.4.2 Mestranol

Mestranol adalah 3-metil ester dari etinilestradiol. Meskipun mestranol bukan estrogen sintetik pertama yang ditemukan, tetapi mestranol adalah senyawa pertama yang dipakai sebagai pil KB. Kemudian ternyata, bahwa mestranol lebih lemah dibandingkan dengan etinilestradiol, karena kecepatan metabolisme (*metabolic clearance rate*) dari mestranol lebih tinggi dibanding dengan etinilestradiol [Bird and Clark, 1973]. Mestranol sendiri tidak dapat terikat dengan reseptor estrogen. Potensi etinilestradiol adalah 300 x dibandingkan dengan mestranol untuk mengikat reseptor dalam hipotalamus, hipofisa anterior dan uterus in vitro [Eisenfeld 1974]. Mestranol dalam badan akan mengalami

demetilasi, yaitu suatu O-dealkilasi, menjadi etinilestradiol yang aktif dan demetilasi ini terjadi dalam mikrosom sel-sel hati yang memerlukan NADPH dan O_2 [Eisenfeld, 1974]. Karena demetilasi di dalam hati ini tidak sempurna, maka dosis mestranol ini harus lebih besar bila dibandingkan dengan dosis etinilestradiol untuk memperoleh efek yang sama. Dengan dosis 50 μg baik etinilestradiol maupun mestranol efektifitasnya sama, maka dari itulah mestranol kemudian digantikan dengan etinilestradiol. Dan tidak ada perbedaan diantara pemakaian etinilestradiol dengan dosis 30 μg maupun 50 μg [Nash et al. 1979].

Setelah mestranol diberikan, maka 54% akan didemetilasi menjadi etinilestradiol yang aktif dan dalam plasma akan beredar etinilestradiol-3-sulfat, seperti halnya dengan pemberian etinilestradiol dan etinilestradiol-sulfat ini juga dapat terjadi dalam mukosa jejunum [Bird and Clark, 1973]. Konjugasi dengan sulfat menyebabkan senyawa ini mempunyai kecepatan metabolismenya yang tinggi dengan waktuparuh yang lama [Bird and Clark, 1973].

Metabolisme mestranol sangat erat hubungannya dengan etinilestradiol termasuk metabolisme, ekskresi, dan sirkulasi enterohepatiknya. Gugusan metil dari mestranol menyebabkan mestranol bersifat lebih lipofilik dibanding dengan etinilestradiol, sehingga mestranol dapat

disimpan di dalam jaringan lemak [Bolt, 1979].

2.3.4 Khasiat Pil KB Dalam Mencegah Kehamilan

Bila estrogen diberikan segera setelah ovulasi akan dapat mengakhiri kehamilan, karena estrogen mencegah implantasi blastokista [Annonation, 1938], Hal ini adalah fisiologis, sebab fase luteal dan perkembangan embrio ditekan [Parkes et al. 1938]. Dosis yang dianjurkan adalah 30 - 50 μg /hari [Weisbader et al. 1946]. Pada pemberian estrogen, maka perdarahan (*withdrawal bleeding*) akan terjadi setelah 6-7 hari penghentian dosis [Soule, 1942]. Dosis estrogen dapat makin dikurangi sampai serendah mungkin, sehingga masih mempertahankan daya kontrasepsinya. Tetapi pada dosis 20 μg estrogen menyebabkan beberapa wanita mengalami ovulasi, meskipun tidak perlu menjadi hamil, karena terjadi perubahan pada mukus pada serviks, perubahan endometrium, dan perubahan dalam mobilitas tuba [Orne and Hawkins, 1985]. Estrogen juga mempunyai pengaruh preparatif pada endometrium uterus [Lipsett, 1979].

Progesteron dapat mempunyai efek antiovlulasi bila diberikan pada hari ke 5 - 25 dari siklus normal [White et al. 1978].

Jadi keduanya menghambat ovulasi. Estrogen menghambat sekresi FSH, sedang kerja progesteron yang diberikan secara terus-menerus menghambat sekresi LH. Ovulasi

dapat dicegah dengan menghambat stimulus ovarium dan mencegah pertumbuhan folikel dan baik estrogen, maupun progesteron dapat melakukan hal ini, sehingga boleh dikatakan estrogen memperkuat efek supresi ovulasi dari progesteron. [Murad and Haynes, 1985].

Progesteron perlu untuk implantasi ovum yang sudah dibuahi dan untuk mencegah kontraksi uterus untuk mempertahankan kehamilan. Progesteron dan juga estradiol dalam dosis tinggi akan menghambat ovulasi dengan menekan pacuan gonadotropik. Derivat progesteron dan estrogen sintetis yang diberikan peroral yang berkhasiat lama (*long-acting*) dapat menghambat ovulasi dalam dosis kecil. Inilah dasar penggunaan pil KB [Ungar, 1982].

Pengaruh dari progestogen pada endometrium manusia ditutupi oleh pengaruh proliferasi dari estrogen endogen ataupun oleh estrogen yang berasal dari pil KB [Ludwig, 1982].

Progesteron sintetik berkhasiat menghambat perkembangan korpus luteum, maka dari itu mungkin menghambat ovulasi selama pengobatan, tetapi kegagalan untuk kontrasepsi adalah tinggi [Rock et al. 1957].

Estrogen terikat dengan reseptor dalam hipotalamus dan hipofisa menyebabkan bertambahnya sintesa protein, sehingga sintesa LH dan FSH meningkat. Baha-bahan antiestrogenik menghalangi ikatan estrogen dengan

reseptor ini, jadi menghambat sintesa dari LH dan FSH [Kahwanago et al. 1970]. Progesteron seperti telah dikatakan diatas, mengurangi jumlah reseptor estrogen, jadi mengurangi jumlah reseptor yang masuk ke dalam inti sel. Kemampuan estrogen untuk memacu pertumbuhan uterus diganggu dan dikurangi [Clark et al. 1977]. Dengan demikian progesteron tersebut juga bersifat antiestrogenik dengan kerja yang berlainan. Jadi pil KB bersifat menghambat ovulasi [Nissen, Kent and Nissen, 1979].

2.3.5 Estrogen dan Progestogen Dalam Hubungannya Dengan Hati

Dalam kepustakaan banyak dijumpai laporan-laporan yang menyebutkan bahwa estrogen, progestogen maupun pil KB dapat mengganggu fungsi hati. Ini terbukti dengan meningkatnya transaminase dan BSP serum pada wanita menopause yang diobati dengan pil KB [Palva and Mustala, 1964]. Demikian pula dilaporkan ada wanita yang memakai pil KB beberapa minggu sampai beberapa bulan menderita ikterus. Bila pil KB dihentikan, ikterus menghilang dan timbul kembali bila pil KB diminum lagi [Ocner and Davidson, 1967]. Setelah dosis pil KB dikurangi, masih juga ada yang melaporkan adanya gangguan hati pada pemakai pil KB [Adlercreutz and Tenhunen, 1970], meskipun dikatakan, bahwa estrogen dan progestogen dalam dosis tinggi menyebabkan kerusakan hati baik pada

manusia, maupun pada hewan, sedang pada dosis kecil tidak menyebabkan gangguan proses ekskresi hati [Ochner and Davidson, 1976]. Tetapi pada pemberian pil KB yang memberikan uji fungsi hati normal, pada penelitian ultrastruktur tampak adanya perubahan dalam kanalikuli empedu, retikulum endoplasmik dan mitokhondria [Perez et al. 1969].

Etiologi sebenarnya dari kelainan hati ini belum diketahui benar, kemungkinan efek toksis dari hormon steroid dalam pil KB, baik langsung pada sel-sel hati, atau tidak langsung sebagai akibat dari kholestasis intrahepatal [Ochner & Davidson, 1967; Aldercreutz and Tenhunen, 1970].

Estrogen dapat menyebabkan kerusakan fungsi hati [Song et al.] dan dihubungkan dengan tumor hati yang jinak dan ganas [Klatskin, 1977] dengan jalan menekan sistem transport hati untuk ion-ion organik [Mueller and Kappas, 1964 dan Gallagher et al. 1966]. Estradiol menyebabkan kapasitas ekskresi hati terhadap BSP terganggu disertai dengan peningkatan ALP pada beberapa penderita [Mueller and Kappas. 1964].

Progestogen dalam pil KB juga sangat berperan terhadap uji fungsi hati [Eisalo et al. 1978] dalam meningkatkan SGOT dan SGPT [Aldercreutz and Tenhunen, 1970]. Komponen estrogen memperbesar efek progestogen terhadap SGOT dan SGPT [Eisalo et al. 1978].

Estrogen dan progesteron sintetik dapat menyebabkan :

- kholestasis;
- hipervaskularisasi;
- meningkatkan sistema enzim intraseluler;
- trombogenesis;
- penebalan dinding arteri dan vena.

Ini semua merupakan kontribusi dari terjadinya tumor hati [Nissen, Kent and Nissen, 1979]. Jadi pil KB dapat dihubungkan dengan :

- hiperplasia noduler fokal;
- hepatoseluler adenoma; dan
- hepatoseluler karsinoma

[Mays and Christopherson, 1984].

Yang menyebabkan berkembangnya tumor hati mungkin adalah peran utama dari patologi pembuluh darah [Huggin and Giuntoli, 1979]. Selain berpengaruh langsung terhadap pembuluh darah hati, pil KB juga dapat menyebabkan hiperkoagulasi [Nime et al. 1979]. Cabang arteria hepatica dan cabang dari vena porta menunjukkan proliferasi atau hiperplasia miointima [Lalonde et al. 1982] maupun otot polosnya yang menimbulkan penebalan vaskuler dan terjadilah trombosis yang menyebabkan infark, nekrosis dan regenerasi noduler dalam organ hati [Kinch and Lough, 1978 dan Mays and Christopherson, 1984]. Kombinasi keduanya ini yaitu hiperkoagulasi dan penyumbatan progresif dari pembuluh

menyebabkan trombosis pada pembuluh darah hati [Kent, Nissen and Goldstein, 1981].

Pengaruh umum dari estrogen dan progestogen dapat juga dilihat dari sudut hiperplasia termasuk hiperplasia dari epitel kelenjar endoservikal. Bila terjadinya dalam pembuluh aferen dari hati, maka akan terjadi iskemia dalam lobulus hati yang akan menimbulkan hiperplasia noduler, regenerasi atau neoplasia. Bila terjadinya dalam pembuluh eferen dapat terjadi sindroma Budd-Chiari [Mays and Christopherson, 1984].

Meskipun estrogen sendiri dapat mempengaruhi banyak fungsi hati, tetapi yang berpengaruh dalam proses ini adalah gugusan 17- α -alkil dan 17- α -etinil dari estrogen dan progestin [Lipsett, 1979]. Dan komplikasi arterial disebabkan oleh komponen progestogen [Kay, 1982], sedang komplikasi venanya disebabkan oleh komponen estrogen dari pil KB [Bottiger et al. 1980].

Di samping itu estradiol menghambat mengalirnya asam empedu dalam organela hati [Keeffe et al. 1979; Goldsmith et al. 1983], maka pil KB dapat menyebabkan kolestasis, tetapi bersifat reversibel [Bowie, 1987]. Jadi bukan hanya estrogen, tetapi juga progesteron sintetik adalah kolestatik [Nissen, Kent, Nissen, 1979]. Hormon merupakan promotor dari proses karsinogenesis [Lipsett, 1979]. Jadi steroid seks dapat memainkan peranan promotif dalam perkembangan tumor hati primer

[Shar and Kew, 1982]. Sebagai contohnya adalah estrogen bertindak sebagai promotor terhadap terjadinya tumor dan bukan inisiator dari karsinogenesis hati [Taper, 1978 dan Wanless and Medline, 1982].

Kerja promotor adalah mengadakan promosi terhadap pertumbuhan tumor dengan merubah ekspresi dari gen [Ginhart, 1978]. Promotor atau kokarsinogen adalah senyawa yang mengakibatkan pertumbuhan tumor yang telah diinduksi oleh bahan lain, tetapi tidak dapat menginduksi tumor oleh dirinya sendiri [Ginhart, 1978]. Dengan pemantauan secara epidemiologis, klinis dan eksperimental ternyata, bahwa lingkungan androgenik sangat baik untuk perkembangan karsinoma hepatoseluler dan progestin yang dipakai dalam pil KB mempunyai hubungan struktural yang erat dengan steroid androgenik-anabolik [Johnson et al. 1972]. Tergantung dari dosisnya, progestogen juga dapat menyebabkan adenoma hati pada tikus [Schupper and Gunzel, 1976]. Pembentukan hepatoma lebih berhubungan dengan lamanya dan dosisnya [Schupper and Gunzel, 1976; Schmidt, 1977; Freedman, 1977; Kinch and Lough, 1978] dan bukan dengan macamnya steroid [Schupper and Gunzel, 1976], terutama untuk wanita dengan umur lebih dari 30 tahun [Rooks et al. 1979].

Peranan estrogen sebagai promotor dari pertumbuhan sel-sel hati dibuktikan dengan penelitian yang menampilkan kemampuan hormon ini untuk mengadakan regenerasi hati tikus bila diberikan dengan dosis kecil [Adlercreutz and Tenhunen, 1970].

Tumor hati dapat terjadi setelah pemakaian pil KB selama lebih dari 4 tahun [Shar and Kew, 1982] atau lebih dari 5 tahun [Huggin dan Giuntoli, 1979]. Pemakaian pil KB 5-7 tahun terus-menerus menyebabkan kemungkinan timbulnya tumor hati 5 x lebih banyak dan 9 tahun atau lebih 25 x lebih banyak bila dibandingkan dengan kontrol [Edmundson, 1976]. Estrogen dapat menyebabkan neoplasia hati barangkali dengan jalan meningkatkan aktivitas mitosis dari hepatosit dan dengan demikian memudahkan evolusi dari sel yang sebelumnya sudah diinisiasi berubah menjadi neoplasma. Mungkin juga beberapa wanita mempunyai sel-sel yang sudah terinisiasi yang bersifat laten, yang membagi diri lebih cepat dari hepatosit sekelilingnya sebagai tanggapan terhadap estrogen [Wanless and Medline, 1982].

Jadi hati adalah organ yang memainkan peranan yang sangat penting dalam pengaruh biokimia yang dihasilkan oleh steroid ini yang tidak spesifik berhubungan dengan organ sasarannya [Adlercreutz, 1970].

Mestranol adalah promotor terjadinya hepatokarsinoma pada tikus [Yager and Yager, 1980]. Wanita yang memakai pil KB yang mengandung mestranol lebih banyak menderita adenoma hati dibandingkan dengan kontrol [Edmundson et al. 1976]. Jadi mestranol lebih berbahaya dibandingkan dengan etinilestradiol [Ginhart, 1978]. Hal ini disebabkan karena ketidakmampuan untuk *demetilasi* mestranol dalam retikulum endoplasmik halus dari sel-sel hati yang menyebabkan akumulasi masif dari metabolit onkogenik ini [Nissen, Kent, Nissen, 1979], sehingga dianjurkan untuk menghindari pemakaian pil KB yang mengandung mestranol dan juga menghindari pemakaian yang lama (lebih dari 10 tahun) [Khoo and Correy, 1981]. Tetapi hal ini dibantah oleh Barnes [1976], karena pada awal pemakaian pil KB lebih banyak beredar pil KB yang berisi mestranol dibandingkan dengan etinilestradiol. Dan pil KB yang berisi mestranol diproduksi 5 tahun lebih awal dibandingkan dengan yang berisi etinilestradiol [Nissen, Kent, Nissen, 1979]. Rooks et al. [1979] tidak dapat membedakan yang mana dari mestranol dan etinilestradiol yang berpengaruh terhadap terjadinya adenoma hepatoseluler; hal ini disebabkan karena mestranol segera didemetilasi menjadi etinilestradiol, sehingga efeknya sama seperti etinilestradiol dalam hati manusia [Mays and Christopherson, 1984].

Pengaruh pil KB terhadap hati disebabkan karena:

1. hati terus-menerus terpapar oleh bahan estrogen, karena vena porta membawanya kepada hati [Porter et al. 1987]
2. hati merupakan organ dimana komponen pil KB mengalami metabolisme dan ekskresi ke dalam empedu [Soule, 1942; Thompson, 1948; Stumpf, 1969].
3. Seperti telah dikatakan diatas, hati juga mengandung reseptor estrogen dan progesteron.

2.3.6 Efek Samping Pil KB Selain Terhadap Hati

Pemakaian pil KB dapat menimbulkan perubahan pada :

- metabolisme lipid [Spellacy, 1982];
- lipoprotein darah [Eisenfeld et al. 1978];
- substrat renin plasma [Menard et al. 1973; Eisenfeld et al. 1978; Kneifel et al. 1981; Spellacy, 1982];
- inhibitor pembekuan plasma [Eisenfeld et al. 1978];
- faktor pembekuan plasma [Eisenfeld et al. 1978];
- metabolisme karbohidrat [Spellacy, 1982].

Efek samping yang ditimbulkan oleh estrogen pada banyak organ mungkin disebabkan oleh mekanisme yang berlainan. Paling sedikit beberapa dari efek samping tersebut besar kemungkinannya dimulai dari interaksi dari estrogen terhadap hati yang akan membentuk perubahan dalam fungsi hati. Seperti telah disebutkan diatas, hati juga merupakan organ sasaran dari estrogen yang dapat

menyebabkan timbulnya adenoma hati. Kolesterol akan mengalami hipersaturasi sehingga dapat terjadi batu empedu [Eisenfeld et al. 1978].

Meningkatnya substrat renin plasma dapat menyebabkan meningkatnya tekanan darah. Substrat renin plasma dipecah oleh enzim renin yang berasal dari ginjal menjadi angiotensin I yang segera dirubah menjadi suatu vasokonstriktor aktif, angiotensin II. Meningkatnya jumlah angiotensin yang disebabkan oleh meningkatnya substrat renin plasma biasanya mempunyai aksi umpan balik pada ginjal untuk menghambat sekresi renin. Dalam keadaan biasa kebanyakan pemakai pil KB mempunyai substrat renin plasma yang tinggi, kadar renin yang rendah dan kadar angiotensin yang normal. Wanita yang memakai pil KB yang menjadi hipertensi tidak mempunyai aksi umpan balik dari angiotensin terhadap ginjal pada sekresi renin sehingga tingginya angiotensin tetap dipertahankan. Bila pemakaian pil KB dihentikan, maka tekanan darah akan kembali normal [Eisenfeld et al. 1978]. Tetapi hipertensi pada pemakai pil KB dapat pula disebabkan oleh progestogen, karena progestogen inilah yang menyebabkan penyakit pada arteri [Meade et al. 1980; Kay, 1982] dan juga dapat menurunkan HDL kolesterol dan semua ini dapat terjadi tergantung dari dosis progestogennya [RCGP, 1977; Kay, 1982; Wynn 1982].

Pada pemakai pil KB terjadi peningkatan faktor pembekuan I, II, VII, VIII, IX, dan X [Ambrus et al. 1976 dan Carvalho et al. 1977]. Di samping itu pemakaian estrogen juga dapat menurunkan kadar antitrombin III dalam darah [Nash et al. 1979]. Dengan meningkatnya faktor pembekuan dan menurunnya antitrombin III maka ini akan menyebabkan kemungkinan terjadinya trombus dalam pembuluh darah. Dengan demikian akan dapat terjadi efek samping lainnya, yaitu:

- infark jantung [Anonim, 1971; Meade et al. 1980];
- trombus dalam otak [Anonim, 1971] dan strok [Meade et al. 1980];
- embolisme paru-paru [Anonim, 1971].

Meskipun ada peneliti yang menemukan, bahwa pil KB dapat menyebabkan terjadinya trombus dan trombus yang berbahaya dapat terjadi dalam arteria koronaria, literatur terakhir menyatakan, bahwa estrogen mempunyai daya perlindungan terhadap penyakit kardiovaskuler, karena kemampuannya untuk menaikkan HDL dan menurunkan LDL Kolesterol [Wahl et al. 1983]. Jadi estrogen mempunyai daya perlindungan terhadap penyakit arteria koronaria [Henderson et al. 1986]. Hormon yang sekarang dipakai mempunyai risiko kardiovaskuler yang minimal. Risiko ini negatif bila disertai dengan pemberian progestogen yang bersifat progestogenik tinggi dan androgenik rendah serta dosis yang kecil [Overton,

1989] Pil KB dapat menyebabkan infark jantung [Vessey et al. 1977; RCGP 1977; RCGP 1981], tetapi kejadian infark jantung ini sukar dibedakan dengan yang disebabkan oleh merokok, karena pemakai pil KB lebih banyak yang merokok bila dibandingkan dengan yang tidak minum pil KB [Annonim, 1971].

Seperti telah dikatakan, bahwa pil KB dapat menyebabkan meningkatnya faktor pembekuan I, II, VII, VIII, IX, dan X, tetapi peningkatan ini masih subklinis [Rosenfield 1978]. Sedangkan penurunan Antitrombin III akan makin kecil, bila dosis estrogen makin rendah [Conard et al. 1972]. Jadi dengan demikian trombus tidak akan terjadi, baik di dalam hati, maupun jantung.

Hipertensi merupakan hal yang jarang terjadi dengan pemakaian pil KB masa kini. Kebanyakan akseptor tidak menunjukkan kenaikan tekanan darah, sebagian kecil menunjukkan kenaikan dan sebagian kecil lainnya malah memperlihatkan hipertensi yang membaik [Overton, 1989].

Progesteron mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lipid dan protein [Kalkhoff, 1982]. Pil KB mempengaruhi metabolisme karbohidrat [Spellacy, 1982] dengan meningkatkan *glucose tolerance test* sampai dapat menjadi diabetes [Wynn, 1982]. Progesteron memacu deposisi lemak badan [Kalkhoff, 1982] dan inilah yang mungkin menyebabkan pemakai pil KB dapat menjadi gemuk.

Karena pengaruh terhadap metabolisme lipid ini, maka

pemakaian pil KB dapat :

- meningkatkan trigliserida;
- meningkatkan β -lipoprotein;
- meningkatkan LDL kholesterol;
- menurunkan HDL kholesterol dalam darah [Nash et al. 1979].

2.4 STRUKTUR DAN FUNGSI HATI

2.4.1 Struktur Hati

[Routh, 1976; Edmundson and Peters, 1985]

Hati merupakan organ terbesar dalam badan dan terdiri dari 2 lobus kiri dan kanan. Satuan fungsional dari hati adalah lobulus. Lobulus terdiri atas sel-sel parensim, elemen retikuloendotelial (stroma dan sel-sel Kuppfer) dan pembuluh empedu. Dalam mempelajari kelainan hati ketiga sistem ini harus diperhatikan. Di pusat dari lobulus berjalan cabang dari vena hepatica yang merupakan pusat dari lobulus. Di dalam lobulus terdapat sinusoid yang dindingnya terdiri atas sel-sel parensim hati dan dilapisi oleh sel-sel Kuppfer. Sinusoid ini mendapatkan darah dari cabang-cabang arteri dan vena porta dan berakhir dalam vena hepatica. Canaliculi biliaris terbentuk dari dua deretan sel-sel hati, lalu melanjutkan diri sebagai ductus interlobularis yang akhirnya masuk ke dalam kantung empedu.

Seperti dikatakan diatas di dalam hati terjadi aktivitas sintesis dan metabolisme dari banyak senyawa-senyawa penting, konjugasi dan detoksikasi bahan-bahan dan merupakan tempat penyimpanan glikogen. Semuanya ini dilakukan dalam komponen subseluler dari sel-sel hati, yaitu inti sel, mitokhondria, aparatus Golgi, retikulum endoplasmik, ribosom dan lisosom.

Mitokhondria bertanggung jawab atas banyak reaksi metabolik, terutama yang dapat menghasilkan energi. Mitokhondria banyak mengandung enzim dan koenzim yang penting untuk metabolisme karbohidrat, lipid dan protein. Fungsi penting dari mitokhondria adalah kemampuannya untuk merubah bahan yang berasal dari makanan menjadi ikatan kaya-energi yang berupa ATP dengan proses fosforilasi oksidatif.

Aparatus Golgi berfungsi untuk penyimpanan, pengangkutan dan sekresi dari molekul seperti protein dan bilirubin yang dibentuk oleh komponen mikrosomal. Dalam retikulum endoplasmik terjadi aktivasi asam amino sebelum terbentuknya protein, sintesa protein, sintesa kholesterol, konjugasi bilirubin dan detoksikasi obat-obatan.

Lisosom mengandung banyak enzim hidrolitik yang mencerna bahan-bahan seluler atau kotoran yang dibawa oleh fagositosis ke dalam sel. Juga berperan dalam metabolisme besi, pigmen empedu dan tembaga. Sel-sel

Kupffer mempunyai inti, mitokhondria dan lisosom dan kadang-kadang bahan yang difagositose dan berfungsi terutama dalam metabolisme bilirubin.

Enzim ALP terdapat pada permukaan sinusoid dari hepatosit, membran dari kanalikuli dan sel-sel endotelial dari vena, sedangkan GPT terdapat dalam sitoplasma hepatosit dan mitokhondria dan GOT hanya terdapat dalam mitokhondria [Bowie, 1987].

2.4.2 Fungsi Hati

Fisiology hati pada zaman modern ini menyimpulkan fungsi hati sebagai berikut [Knell, 1980].

Hati mensekresi empedu dan mengatur susunan plasma darah. Sebagai asal dari kelenjar pencernaan, hati berfungsi untuk mengatur aliran energi dan makanan ke dalam jaringan, dan mempersiapkan bahan buangan untuk ekskresi. Aliran darahnya seperempat dari pengeluaran darah oleh jantung dalam keadaan istirahat, dan seluruh darah dalam badan sudah diproses oleh hati dalam setiap 4 menit.

Hati mengatur kadar komponen organik dan anorganik plasma yang berlainan pada setiap spesies. Secara tidak langsung hati menentukan susunan normal dari bahan-bahan dalam badan. Komponen-komponen ini dapat mengalami asimilasi, disimpan dan dikeluarkan tanpa perubahan, tetapi kebanyakan mengalami sintesis atau perubahan

Kimiawi. Hati menyediakan bahan bakar untuk badan : glukosa untuk otak dan asetasetat untuk otot. Sepertiga dari panas badan waktu istirahat berasal dari hati.

Kebanyakan dari protein plasma dibuat oleh hati, yaitu albumin yang mengikat bahan-bahan dalam darah; fibrinogen dan enzim untuk melindungi sistema pembuluh darah dan protein untuk mengangkut lipid, hormon, metal dan bahan-bahan lain.

Bilirubin dikonjugasi dan diekskresi ke dalam empedu bersama-sama dengan garam empedu, kholesterol dan fosfolipid.

Hati dapat menjalankan fungsi pertahanan. Sistem sel-sel Kuppfer mencegah bakteri dan antigen makanan masuk ke dalam sistema darah dan sistem komplemen menyebabkan terjadinya reaksi imunologi.

Jadi fungsi hati dapat digolongkan sebagai berikut [Jacobs, 1978]:

- a. fungsi metabolik: meliputi karbohidrat, lipida, protein, mineral dan vitamin;
- b. fungsi detoksikasi dan proteksi : mengubah amonium menjadi urea; pembentukan bilirubin glukuronid; detoksikasi obat-obatan; inaktivasi steroid; aktivitas fagositosis oleh sel-sel Kuppfer dalam pembuangan benda-benda asing; dan lain-lain;
- c. fungsi ekskresi : pembentukan empedu dan ekskresi pigmen empedu, garam empedu (metabolisme kholesterol),

BSP dan lain senyawa asing;

d. fungsi penyimpanan : penyimpanan glikogen, besi, beberapa vitamin (A, D, B₁₂) dan lain-lain bahan;

e. fungsi hematologik : hemopoietis selama perkembangan embrionik; pembentukan faktor pembekuan (VII, IX, X, dan protrombin, yang kesemuanya tergantung dari vitamin K untuk membentuknya); sintesis berbagai macam protein plasma; pembentukan protein kerler (*carrier proteins*) untuk berbagai metabolit; dan lain-lain;

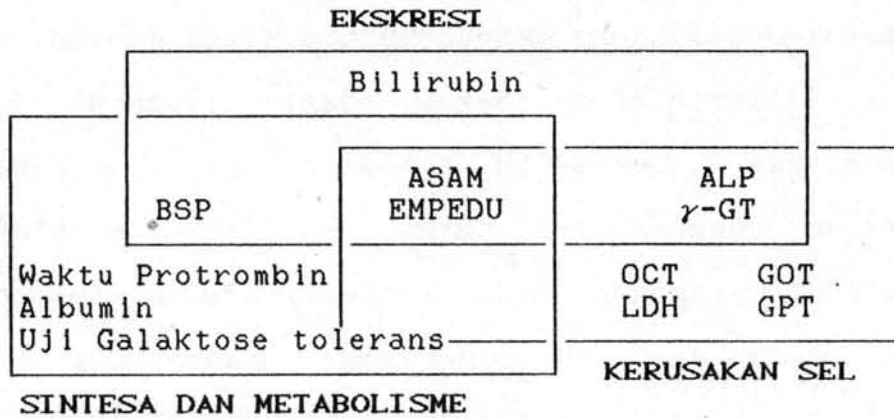
f. fungsi sirkulatoris : penyimpanan darah; sebagai penghubung antara sirkulasi portal dan sistemik; aktivitas retikuloendotelial dari sel-sel Kuppfer.

2.4.3 Uji Fungsi Hati

Berdasar atas fungsi hati tersebut diatas, maka umumnya uji fungsi hati dibagi sebagai berikut [Annoni, 1983] :

1. kemampuan ekskresi, termasuk uji bilirubin, BSP, ALP, γ -GT, dan Asam Empedu;
2. kerusakan seluler meliputi uji GOT, GPT, ALP, γ -GT, LDH, OCT, dan Asam Empedu;
3. kelainan sintesa dan metabolisme, yaitu uji Waktu Protrombin, Albumin, Galaktosa Tolerans, BSP, dan Asam Empedu.

Uji fungsi hati tersebut dapat digambarkan dalam Gambar 2.4.3.



Gambar 2.4.3 ARTI KLINIS DARI UJI FUNGSI HATI YANG PALING SERING DIKERJAKAN [Kneil, 1980].

Jadi hanya uji asam empedu serumlah yang dapat mencakup semua uji fungsi hati tersebut diatas.

Dalam penelitian kadar asam empedu serum akan dikonformasikan dengan uji fungsi hati konvensional, yaitu SGOT, SGPT dan ALP serum. Sebenarnya uji skrining untuk uji fungsi hati konvensional cukup dengan SGPT dan mungkin ditambah dengan SGOT, tetapi dalam penelitian ini juga dilengkapi dengan uji ALP serum. Karena keterbatasan dana, maka uji fungsi hati yang lainnya tidak dijalankan.

2.5 ASAM EMPEDU

[Annoni, 1983 dan Schmidt, 1986].

2.5.1 Biosintesa

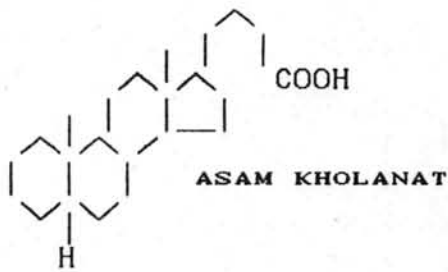
Asam empedu merupakan hasil akhir dari metabolisme kholesterol. Mula-mula kholesterol mengalami 7- α hidrosilasi dengan bantuan enzim

kholesterol-7- α -monooksigenase yang menjadi bagian dari rangkaian sistem biotransformasi dari sitokrom P-450 dan memerlukan O_2 dan NADPH. Kemudian terjadi perubahan dari ikatan rangkap Δ -5, 3- β , 7- α dihidroksisteroid menjadi ikatan rangkap Δ -4, 3-okso, 7- α monohidroksi steroid. Jadi terjadi epimerisasi pada C3, yang dikatalisa oleh enzim dehidrogenase yang tergantung dari NADH.

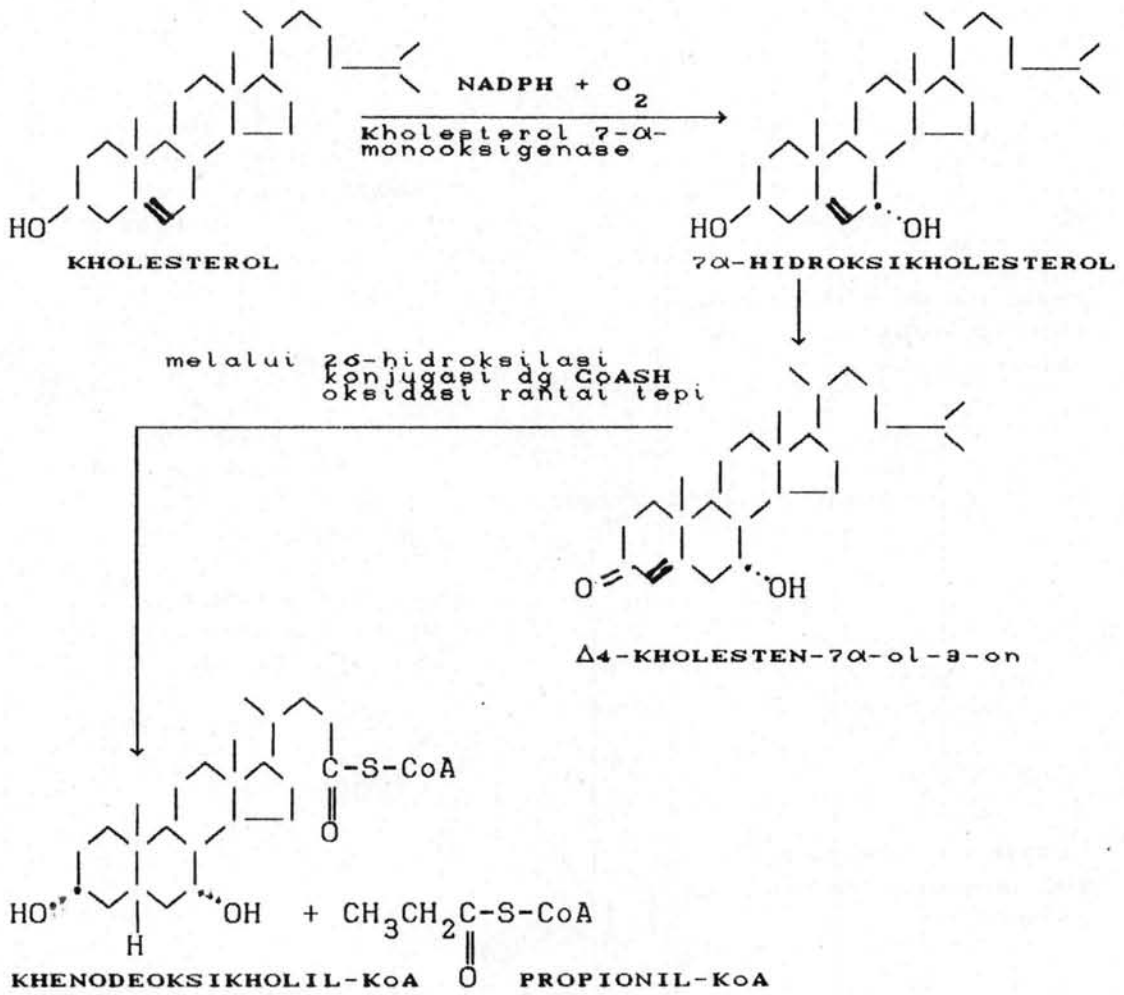
Pemotongan rantai sampingnya dimulai dengan jalan 26-hidroksilasi, diikuti dengan pembentukan di- atau trihidroksi asam koprostanat, akhirnya pembentukan ester KoA yang aktif, dimana terjadi pemotongan, sehingga terjadilah sisa propionil-KoA dan asam empedu primer yang juga terikat dengan KoA.

Jadi perubahan-perubahan yang terjadi dalam biosintesa asam empedu dari kholesterol adalah :

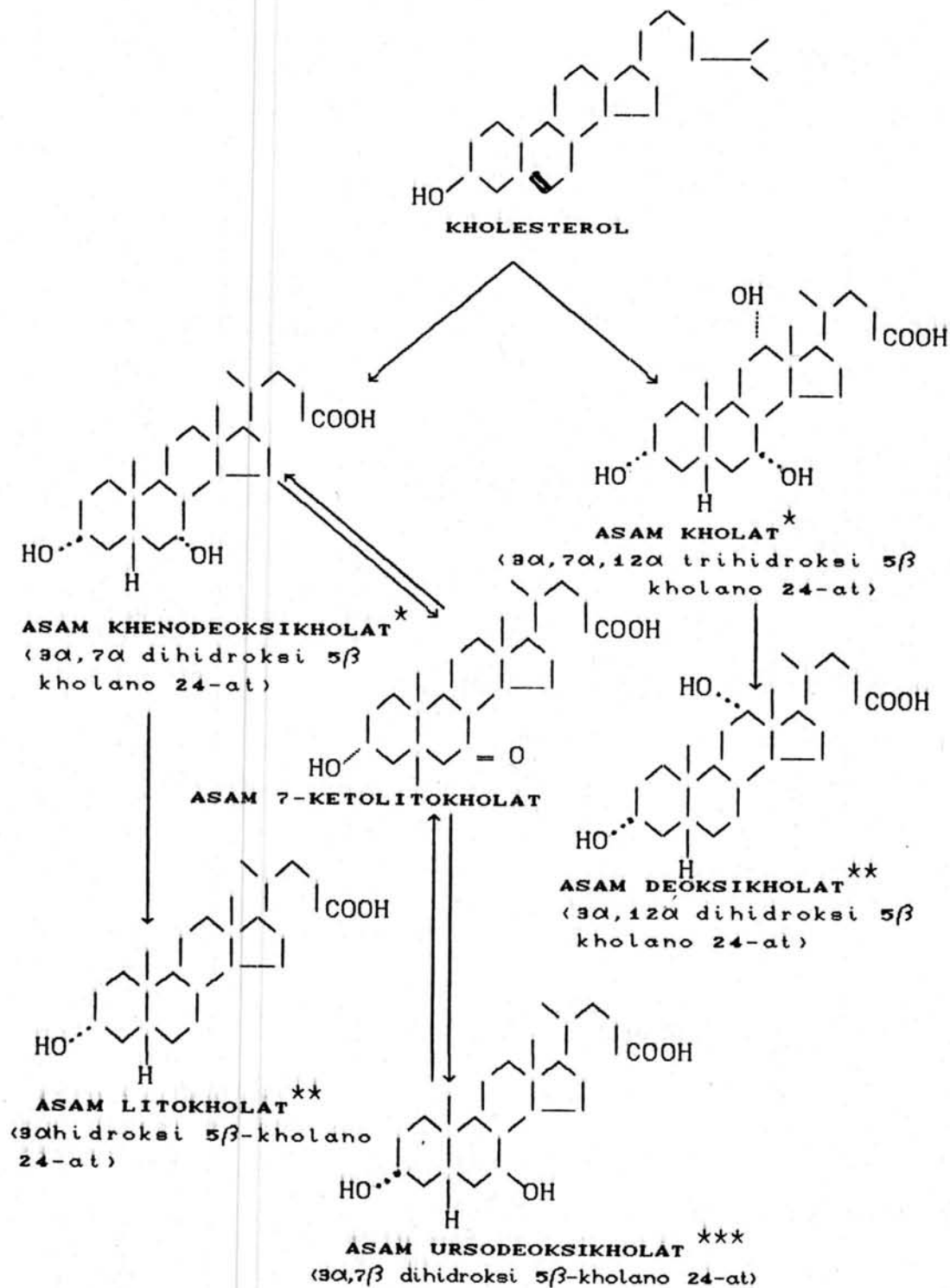
1. pemotongan rantai samping (asam empedu adalah senyawa C24);
2. epimerisasi gugusan hidroksil pada atom C3 (pada kholesterol β -OH, sedang pada asam-asam empedu α -OH);
3. penjenuhan cincin B;
4. introduksi gugusan hidroksil α pada atom C7 dan C12.



Gambar 2.5.1.1. STRUKTUR ASAL DARI ASAM EMPEDU



Gambar 2.5.1.2 BIOSINTESA ASAM EMPEDU



-
- * Asam empedu primer
 - ** Asam empedu sekunder
 - *** Asam empedu tersier

Gambar 2.5.1.3 MACAM-MACAM ASAM EMPEDU MANUSIA

2.5.2 Metabolisme Asam Empedu

Jadi yang pertama-tama dihasilkan di dalam hati dari kholesterol adalah asam-asam empedu primer, yaitu asam khenodeoksikholat dan asam kholat. Asam-asam empedu ini dapat dikonjugasikan baik dengan glisin maupun dengan taurin pada atom C24, dengan perantaraan enzim kholil-KoA-sintetase dan asil-transferase.

Asam empedu primer ini disekresikan melalui kantung empedu ke dalam usus halus dan mulailah apa yang disebut sirkulasi enterohepatik. Di dalam usus halus asam empedu ini berguna untuk membantu pencernaan dan absorpsi lipid.

Dalam usus terjadi penyerapan kembali (*reabsorpsi*) dari asam empedu primer ini yang dimulai dalam ileum sampai permulaan usus tebal. Ada dua macam absorpsi dari asam empedu dalam usus, yaitu absorpsi pasif dan aktif. Absorpsi pasif terjadi sedikit sekali yang tergantung dari banyaknya gugusan hidroksilnya dan juga tergantung dari pH usus serta macamnya konjugat. Sedangkan absorpsi aktif sebanyak 70-85% yang dilakukan dengan sistem transport ikatan Na (pompa Na) yang bersifat *carrier-mediated* yang aktif [Editorial, 1982]. Dengan absorpsi pasif dan aktif ini hampir seluruh asam empedu dapat diabsorpsi [Schmidt E, 1986]. Asam empedu yang tidak terabsorpsi akan masuk ke dalam kolon. Dalam kolon terjadi pula proses dekonjugasi dan 7- α -dehidroksilasi,

yang dikerjakan oleh bakteri usus, terutama bakteri anerob. 7- α -dehidroksilasi dari asam empedu primer yaitu asam kholat dan khenodeoksikholat akan menghasilkan asam empedu sekunder yaitu berturut-turut asam deoksikholat dan litokholat. Dekonjugat dan sebagian dari asam empedu sekunder ini akan direabsorpsi dan kembali ke dalam hati. Litokholat bersifat sangat toksis. Di dalam usus litokholat ini mengalami sulfatasi pada posisi 3- α secara hampir sempurna, sehingga litokholat ini sangat sukar untuk diabsorpsi. Hal ini disebabkan karena konjugat sulfat dalam cairan tubuh bersifat asam kuat, jadi mengalami ionisasi sempurna; maka dari itu masuknya ke dalam sel sangat terbatas [Murad and Haynes 1985]. Ekskresinya melalui feses dan urine [Low-Beer 1984]. Asam ursodeoksikholat adalah asam empedu tersier yang merupakan bentuk 7- β -epimer dari asam khenodeoksikholat, disintesa dalam hati melalui asam khenodeoksikholat dengan asam 7-ketolitokholat sebagai hasilantara. Setelah kembali ke dalam hati, asam ursodeoksikholat ini dapat dirubah lagi menjadi asam khenodeoksikholat. Setelah sampai dalam hati, asam-asam empedu ini kembali diekskresi ke dalam usus kemudian ke hati dan demikian selanjutnya, sehingga terjadi apa yang dikenal sebagai sirkulasi enterohepatik. Sedikit sekali asam empedu yang diekskresi melalui feses. Dan yang diekskresi ini akan diganti dengan membuat asam empedu baru dari kholesterol

dalam hati, sehingga dengan demikian kadar asam empedu yang mengalami sirkulasi enterohepatik adalah konstan. Pengambilan (*uptake*) asam empedu dari sistema portal oleh hati adalah sempurna, sehingga sedikit sekali ada asam empedu yang bocor ke dalam sirkulasi darah sistemik dalam keadaan normal. Pengambilan asam empedu oleh sel-sel hati tidak tergantung dari kadarnya dalam darah portal [Schmidt E. 1986], karena dalam keadaan normal mekanisme transport aktif dari hepatosit hanya separuh maksimal, kapasitas pengambilannya melampaui kapasitas sekresinya dengan 6 kali [Schmidt FW. 1986]. Pengambilan ini tergantung dari sifat-sifat fisikokimia dari masing-masing asam empedu tersebut. Yang paling efisien adalah asam empedu trihidroksil yang dikonjugasi dengan taurin, yaitu taurokholat. Jadi alasan penentuan asam empedu setelah makan adalah lebih sensitif untuk penentuan penyakit hati berdasar atas asumsi yang salah, bahwa beban yang lebih banyak menyebabkan pengambilan oleh hati semakin berat. Alasan yang sebenarnya adalah karena terjadinya regurgitasi dari asam empedu tersebut [Schmidt E. 1986]. Kegagalan sekresi asam empedu pada penyakit hati menyebabkan meningkatnya regurgitasi asam empedu ke dalam sirkulasi sistemik. Bila kadar asam empedu serum meningkat, maka banyak asam empedu ini diekskresi melalui ginjal ke dalam urine [Schmidt FW. 1986].

2.5.3 Fungsi Asam Empedu [Wilson and Dietschy, 1972]

Telah dikatakan di atas, bahwa fungsi asam empedu adalah untuk membantu pencernaan dan absorpsi lemak. Pencernaan dan absorpsi lemak dibagi dalam empat fase, yaitu:

1. fase lipolisis;
2. fase miseler (*micellar*);
3. fase pengambilan (*uptake*); dan
4. fase pemindahan (*delivery*).

Fase lipolisis

Pencernaan trigliserida dimulai dalam intestinum bagian proksimal oleh enzim lipase dari pankreas. Maka dari itu fase lipolisis ini disebut juga fase pankreatik. Lipase adalah suatu esterase primer yang menyerang ester dari trigliserida dalam posisi α dan α' , sehingga hasil hidrolisanya adalah asam lemak bebas dan β -monogliserida. β -monogliserida ini mungkin dihidrolisa setelah mengalami isomerisasi ke dalam bentuk α , suatu reaksi yang terjadi lambat dalam dispersi air.

Kecepatan hidrolisa ini tergantung dari :

- banyaknya lipase;
- waktu inkubasi;
- pH Intestinum;
- absorpsi dari hasil hidrolisa;
- adanya asam empedu.

Jadi asam empedu mempercepat hidrolisa trigliserida oleh lipase dengan mekanisme yang belum diketahui, mungkin

dengan mengaktifkan lipase. Lipase yang baru dihasilkan oleh pankreas berada dalam bentuk yang kurang aktif.

Fase miseler

Seperti halnya dengan trigliserida, hasil hidrolisanyapun (yaitu asam lemak dan β -monogliserida) relatif tidak larut dalam kondisi intestinum bagian proksimal. Asam empedu berdasar atas struktur kimianya menyerupai detegen, ialah bahwa satu bagian dari molekulnya bersifat polar (*polar*) dan larut dalam air, sedangkan bagian lainnya adalah nonpolar (*nonpolar*) dan larut dalam lemak. Molekul seperti detergen ini, bila berada diatas kadar miseler kritis dan suhu tertentu akan bergabung membentuk suatu kelompok makromolekul yang disebut misel (*micelles*). Seperti sabun biasa, misel ini mempunyai kemampuan untuk melarutkan bahan lipid yang tidak larut dalam air. Dengan demikian hasil akhir dari fase pertama, yaitu asam lemak dan monogliserida akan larut dalam misel asam empedu. Bagian polar dari molekul asam empedu menonjol keluar ke dalam fase air, sedangkan permukaan yang berlawanan terikat secara hidrofobik kepada bagian nonpolar dari lipid.

Fase Pengambilan

Bagaimana mekanisme penyerapan hasil lipolitik dari fase misel ke dalam sel-sel epitel mukosa, tidaklah

diketahui, tetapi yang jelas ialah bahwa tidak terjadi absorpsi misel yang intak. Absorpsi asam lemak dan monogliserida dari misel ke dalam mukosa intestinum terjadi secara difusi pasif dan asam empedu hanyalah berlaku sebagai alat pengangkutan saja. Absorpsi asam empedu terjadi dalam intestinum bagian bawah.

Fase Pemindahan

Dalam mukosa usus asam lemak dan monogliserida kembali dirubah menjadi trigliserida dan diangkut ke dalam lakteal sebagai khilomikron.

Jadi jelas sekali fungsi asam empedu untuk membantu pencernaan dan absorpsi lemak.

2.5.4 Asam Empedu dan Penyakit Hati

Dari uraian diatas dapat disimpulkan, bahwa hati merupakan satu-satunya organ dimana terjadi pengambilan, sintesa, konjugasi, transport intraseluler dan sekresi dari asam empedu [Editorial, 1982; Schmidt FW. 1986].

Cadangan asam empedu terdapat dalam sirkulasi enterohepatik, karena hati yang sehat mencerna asam empedu dari darah portal secara efisien. Pada penyakit hati metabolisme asam empedu terganggu, maka kadar asam empedu dalam sirkulasi sistemik, urine, kulit dan lain-lainnya meningkat [Morita et al. 1978]. Dengan

alasan inilah, maka penentuan kadar asam empedu dalam serum merupakan uji yang sensitif dan spesifik untuk menentukan adanya penyakit hati [Palmer, 1972; Korman et al. 1974; Kitazima and Shibata, 1975; Angelico et al. 1977; Morita et al. 1978; Osuga et al. 1984; Linnet, 1984; Boonyapisit et al. 1986; Chen et al. 1986; Guang and Leong, 1986], terutama untuk penyakit hati yang anikteris [Dworsky et al. 1984].

Kadar asam empedu serum puasa meningkat baik pada penyakit hati akut maupun khronis [Rudman and Kendall. 1957 dan Osborn et al. 1959] dan akan turun setelah sembuh, mendahului lain-lain uji fungsi hati [Morita et al. 1978], dan meninggi kembali pada waktu kambuh. Pada hepatitis khonis kenaikannya sesuai dengan beratnya kerusakan hati [Hirayama et al. 1976]. Tetapi ada peneliti yang menyatakan, bahwa tidak ada hubungan langsung antara tingginya kadar asam empedu serum dengan beratnya penyakit hati yang didiagnose dengan histologi ataupun dengan uji biokimia untuk fungsi hati yang rutin [Lok et al. 1986]. Kadar asam empedu serum juga meningkat pada kolestasis sebelum terjadinya perubahan morfologis sel-sel hati pada tikus, bila dibandingkan dengan uji SGOT, SGPT, ALP, ICD, dan glutamat dehidrogenase [Woodman and Malle. 1981].

Uji asam empedu puasa tidak berkorelasi dengan uji fungsi hati yang lain, tetapi berkorelasi dengan uji

bilirubin total [Hirayama et al. 1976; Skrede et al. 1978], dan lebih sensitif bila dibandingkan dengan uji bilirubin total [Barnes et al. 1975; Hirayama et al. 1976; Skrede et al. 1978].

Kadar asam empedu dalam serum tidak dapat dipakai untuk membedakan macam penyakit hati [Rudman and Kendall, 1957; Osborn et al. 1959; Carey, 1961; Palmer, 1972; Barnes et al. 1975; ; Annoni, 1983; Adachi et al. 1988] bila dikerjakan sendiri, tetapi bila dibantu dengan pemeriksaan uji fungsi hati yang lain, misalnya SGPT, maka kadar asam empedu serum dapat membedakan beberapa macam penyakit hati. Kadar asam empedu serum akan tinggi pada penyakit hati yang akut, aktif dan sirosis, dan akan lebih rendah pada penyakit hati yang kronis dan sirosis yang kompensata.

Jadi penentuan kadar asam empedu serum mungkin dapat berguna untuk menentukan penyakit hati yang sedang, dimana uji biokimia rutin masih negatif dan untuk prognose penyakit hati [Fromm and Albert, 1987]. Dengan demikian penentuan kadar asam empedu serum ini dapat dipakai sebagai uji saringan untuk penyakit hati [Hirayama et al. 1976].

Penelitian ini akan melibatkan wanita dan kiranya perlu dijelaskan, bahwa kadar asam empedu serum tidak berbeda pada tahapan siklus menstruasi dan kehamilan [Jones et al. 1978].

2.6 PENGARUH GIZI TERHADAP FUNGSI HATI

Kekurangan gizi mengakibatkan semua bagian badan menjadi atropi, termasuk terjadinya atropi pada hati. Dalam keadaan ini berat hati menjadi sangat berkurang, sel-sel hati menjadi mengkerut dan sangat eosinofil.

Di samping itu dapat pula terjadi perlemakan dalam hati. Perlemakan ini terjadi karena relatif tidak tersedianya protein atau prekursor protein yang diperlukan untuk memobilisasi lipid dari dalam hati [Edmundson and Peters 1985].

2.7 PENGARUH HBSAG TERHADAP FUNGSI HATI

[Soemohardjo, 1988].

Virus hepatitis B bukanlah virus sitopatik, tetapi virus ini mengakibatkan respon imun dari membrana sel hati yang dapat menyebabkan nekrose dari sel-sel hati pada individu tertentu. Maka akan terjadi hepatitis akut. Dapat pula penyakit ini berjalan kronis dan dapat mengadakan integrasi dengan DNA dalam genom, maka mungkin terjadi kanker hati.

2.8 PENELITIAN PENGARUH PEMAKAIAN PIL KB TERHADAP FUNGSI HATI OLEH PENELITI LAIN

Eisalo et al. [1971] memberikan pil KB kepada:

1. Sepuluh wanita posthepatitis 2 minggu setelah kadar enzim dalam serumnya menjadi normal
2. Lima wanita 8 minggu setelah menjalankan operasi ikterus obstruktiva.

Uji fungsi hati (SGOT, SGPT, ALP dan bilirubin) dijalankan setiap 2 minggu selama 2-3 bulan. Hasil penelitiannya adalah, bahwa uji fungsi hatinya tetap normal.

Heston, Vlahakis and Desmukes [1973] memberikan pil KB Enovid kepada strain tikus yang peka terhadap neoplasma hati spontan dengan dosis tinggi. Hasil penelitiannya menunjukkan, bahwa terjadinya tumor hati tidak bertambah, malah didapatkan Enovid menghambat terjadinya hepatoma.

McBride et al. [1974] meneliti wanita yang memakai pil KB yang mengandung 17-nortestosteron (127 orang) dan yang memakai pil yang mengandung megestrol (127 orang) selama lebih dari setahun dan wanita kontrol (269 orang) dengan metode *cross-sectional*. Hasil penelitiannya adalah, bahwa pemakaian pil menunjukkan kadar bilirubin dan GOT yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol.

Barrows, Christopherson and Drill [1977] memberikan mestranol, noretinodrel dan campuran antara keduanya yaitu mestranol-noretinodrel selama 50-80 minggu. Hasil penelitian ini menyatakan tidak ada peningkatan insiden tumor hepatoseluler setelah pemberian steroid ini bila dibandingkan dengan kontrol dan tidak terbukti, bahwa steroid ini merupakan inisiator dari neoplasia hati.

Klatskin [1977] mencatat dari tahun 1971-1976 sebanyak 117 kasus tumor hati yang berhubungan dengan pemakaian pil KB dilaporkan dari seluruh dunia dan ditambah dengan 120 kasus serupa yang tidak tercatat, sehingga jumlahnya 237 kasus.

Dusitsin et al. [1978] meneliti 122 wanita yang dibagi menjadi 4 grup. Grup 1 adalah kontrol terdiri atas 22 wanita yang tidak memakai hormon, grup 2 adalah 25 wanita yang memakai Ovral, grup 3 terdiri dari 25 wanita memakai megestrol asetat dan grup 4 dengan suntikan medroksiprogesteron asetat. Lama pemberian perlakuan adalah diantara 3-53 bulan. Hasilnya menunjukkan adanya peningkatan retensi BSP dan peningkatan kadar enzim transaminase (SGOT, SGPT dan LDH). Retensi BSP pada pemakai pil KB berbeda bermakna bila dibandingkan dengan grup lainnya.

Rooks et al. [1979] meneliti dengan metode kasus-kontrol terhadap 79 kasus adenoma hepatoseluler dan 220 kontrol dengan cara *age- and neighborhood-matched controls*. Hasilnya menunjukkan, bahwa makin lama pemakaian pil KB makin tinggi risiko adenoma hepatoseluler. Pemakaian pil KB dengan dosis tinggi dan umur pemakai lebih dari 30 tahun lebih menaikkan risiko ini. Pemakaian pil KB dalam jangka lama diperkirakan memberikan insiden 3-4 kasus per 100 000 per tahun.

Shaaban et al. [1982] meneliti 43 wanita yang pernah menderita hepatitis setahun yang lalu atau lebih dan 35 wanita sehat dengan memberikan pil KB yang terdiri dari 0.05 mg EE dan 0.5 mg levonorgestrel untuk 6 bulan berturut-turut. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan pada kadar bilirubin, GOT, GPT dan ALP serum pada wanita posthepatitis, sedangkan pada wanita sehat peningkatan ini lebih sedikit selama tiga bulan pertama dan ada kecenderungan untuk kembali kearah normal setelah pemakaian pil KB 3 bulan berikutnya.

Istiantoro et al. [1986] mengadakan studi kohort tersamar tunggal terhadap 2 grup wanita pemakai pil KB yaitu 0.03 mg EE, 0.5 mg levonorgestrel dan 0.05 mg mestranol, 1 mg noretindron serta grup kontrol. Hasil penelitiannya menunjukkan, bahwa setelah dalam jangka waktu 6 bulan tidak terdapat perbedaan yang bermakna

dengan hasil sebelumnya terhadap GOT, GPT serum, sedangkan untuk ALP serum terjadi penurunan kadar secara bermakna.

2.9 KESIMPULAN TINJAUAN PUSTAKA

Pil KB terdiri dari kombinasi estrogen dan progesteron dan bersifat dapat menghalangi ovulasi. Pil KB banyak dipakai untuk merencanakan keluarga, karena alasan : gampang, memuaskan, terjamin, mudah dan bersih dan juga bersifat reversibel.

Pil KB dapat mempengaruhi fungsi hati, karena :

- metabolisme estrogen dan progesteron terjadi dalam hati;
- di dalam organ hati terdapat reseptor estrogen dan progesteron, sehingga meskipun bukan merupakan organ target, dapat mempengaruhi sintesa protein;
- dengan pemakaian pil KB secara terus-menerus, maka hati akan selalu terpapar oleh hormon ini yang berasal dari vena porta.

Karena sintesa, metabolisme, ekskresi asam empedu terjadi dalam hati, maka penentuan kadar asam empedu serum adalah spesifik dan sensitif untuk penyakit hati. Hasil penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan, bahwa pada pemakaian pil KB dalam jangka waktu yang singkat tidak menimbulkan gangguan, sedangkan dalam jangka waktu lama kemungkinan besar menyebabkan kelainan dalam hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adachi Y, Nanno T, Itoh T, Kurumi Y et al. Determination of individual serum bile acids in chronic liver diseases: Fasting levels and results of oral chenodeoxycholic acid tolerance test. *Gastr Japn* 1988.23:401-407
2. Adlercreutz H. Review. Oestrogen metabolism in liver disease. *J Endocr.*1970.46:129-163
3. Adlercreutz H and Tenhunen R. Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver. *Am J Med* 1970.49:630-648
4. Ambrus CM and Lillie MA. Progestational agents and blood coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1976.125:1057-1062
5. Angelico M, Attili AF and Capocaccia L. Fasting and post prandial serum bile acids as a screening test for hepatocellular disease. *Dig Dis* 1977.22(11):941-946
6. Annonations. Artificial estrogens. *Lancet* 1983.2:686-687
7. Annoni G. Serum bile acids in liver diseases. G-I-T-Verlag Ernst Giebeler, Darmstadt. 1983
8. Annonim. Oral contraceptives: risks and benefits. *Brit Med J* 1971.3:363
9. Asted B, Svanberg L, Jeppson S, Liedholm P & Rannevik G. The natural estrogenic hormone estradiol as a new component of combine oral contraceptives. *Brit Med J* 1977.1:269
10. Barnes AC. Liver-cell adenomas and oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976.294:1061
11. Barnes S, Gallo GA, Trash DB and Morris JS. Diagnostic value of serum bile acid estimations in liver disease. *J Clin Pathol* 1975.28:506-509
12. Barrows GH, Christopherson WM and Drill VA. Liver lesions and oral contraceptive steroids. *J Toxicol Environ Health* 1977.3:219-230
13. Barton RW and Liao S. A similarity in the effect of estrogen and androgen on the synthesis of ribonucleic acid in the cell nuclei of gonadohormone-sensitive tissues. *Endocrinology* 1967.81:409-413
14. Beer CT and Gallagher TF. Excretion of estrogen metabolites by humans. I. The fate of small doses of estrone and estradiol-17 β . *J Biol Chem.*1955.214:335-349
15. Bird CE and Clark AF. Metabolic clearance rates and metabolism of mestranol and ethinylestradiol in normal young women. *J Clin Endocr Metab* 1973.36:296-302
16. Bolt HM. Metabolism of estrogens - Natural and Synthetic. *Pharmac Ther.*1979.4:155-181
17. Boonyapisit S, Ong-Ajyooth S, Cheranai O, Chainuvati T and Plengvanit U. Bile acid determination in chronic liver diseases. Comparison between Enzabile^R and BSP. Proceedings from the Second International Symposium on Bile acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal diseases. IRL Press Oxford. Washington DC 1986

18. **Bottiger LE, Boman G, Eklund G and Westerholm B.** Oral contraceptives and throboembolic diseases: effects of lowering estrogen content. *Lancet* 1980. :1097-2001
19. **Bowie L.** Liver function tests in chemically-induced hepatotoxicity. *J Med Technol* 1987.4:49-53
20. **Callantine MR, Humphrey RR, Lee SL, Windsor BL, et al.** Action of estrogen antagonist on reproductive mechanism in the rat. *Endocrinology* 1966.79:153-167.
21. **Carey JB.** Bile acids in the serum of jaundiced patient. *Gastroenterology* 1961.41:285-287
22. **Carvalho ACA, Vaillancort RA, Cabral RB et al.** Coagulation abnormalities in women taking oral contraceptives. *JAMA* 1977.237:875-878
23. **Chan L and O'Malley BW.** Mechanism of action of the sex steroid hormones. *N Engl J Med* 1976.294:1322-1328
24. **Chen JS, Yau SH, Charng RC and Tsai KT.** Diagnostic value of serum bile acid estimation in liver disease. *Proceedings form the Second International Symposium on Bile Acid in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases* IRL Press. Oxford. Washington DC 1986
25. **Clark JH, Hsueh AL and Peck EJ.** Regulation of estrogen receptor replenishment by progesterone. *Ann N Y Acad Sci.*1977.286:161-179
26. **Collins JA and Jewkes DM.** Progesterone metabolism in adenocarcinoma of endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1974. :779-784
27. **Conard J, Samana M and Salomon Y.** Antithrombine III and the estrogens content of combined estrogen-progesterone contraceptives. *Lancet* 1972. 1148-1149
28. **Corvol PL, Chrambach A, Rodbard D and Bardin CW.** Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol-binding globulin in human plasma, determined by polyacrylamide Gel electrophoresis. *J Biol Chem* 1971.246:3435-3443
29. **Dusitsin N, Tankeyoon M and Larsson-Cohn U.** Liver function in Thai women using different types of hormonal contraceptive agents. *J Med Assoc Thai* 1978.7:381-389
30. **Dworsky E, Corneliussen L, Wold K and Krutnes MB.** Determination of 3 α -hydroxy bile acids in serum: a direct enzymatic colorimetric method. *Proceedings of the First International Symposium on Bile Acids on Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases.* IRP Press oxford. Washington DC 1984
31. **Editorial.** Serum bile acid and hepatobiliary disease. *Lancet* 1982.2:1136-1138
32. **Edmundson HA, Henderson B and Benton B.** Liver-cell adenomas associated with the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976.294:470-472
33. **Edmundson HA and Peters RL.** Liver. In. *Anderson's Pathology.* JM Kissane (ed). 8th edit. The CV Mosby Company. St. Louis. Toronto. Princeton 1985

34. Eisalo A, Konttinen A and Hietala O. Oral contraceptives and liver disease Brit Med J 1971.3:561-562
35. Eisalo A, Heino A and Rasanen V. Estrogen, progesterone and liver function tests. Act Obstet Gynecol Scand 1978.47:58-65
36. Eisenfeld AJ. H-Estradiol: In vitro binding to macromolecules from the rat hypothalamus, anterior pituitary and uterus. Endocrinology 1970.86:1313-1318
37. Eisenfeld AJ and Axelrod. Effect of steroid hormones, ovariectomy, estrogen pretreatment, sex and immaturity on the distribution of H-estradiol. Endocrinology 1966.79:38-42
38. Eisenfeld A. Oral contraceptives: Ethinyl estradiol binds with higher affinity than mestranol to macromolecules from the site of anti-fertility action. Endocrinology 1974.94:803-807
39. Eisenfeld AJ, Weinberger RAM and Halpern GHK. Estrogen receptor in mammalian liver. Science 1976.191:862-865
40. Eisenfeld AJ, Aten RF and Weinberger MJ. Commentary: Oral contraceptives. - Possible mediation of side effects via an estrogen receptor in liver. Biochem Pharmac 1978.27:2571-2575
41. Fishman J, Bradlow HL and Gallagher TF. Oxidative metabolism of estradiol. J Biol Chem.1960.235:3104-3107
42. Fotherby K and James F. Metabolism of synthetic steroids. Adv Steroid Biochem Pharmacol 1972.3:67-165
43. Freedman A. The liver and steroid hormones. Med J Austr 1977. :200-201
44. Fromm H and Albert MB. Serum bile acids assay for liver diseases; when and how to use them. Gastroenterology 1987.92:829-830
45. Gallagher TF, Mueller MN and Kappas A. Oestrogen Pharmacology. IV. Studies on the structural basis for estrogen-induced impairment of liver function. Medicine 1966.45:471-479
46. Ginhart TD. Liver tumors and oral contraceptives. Pathology and pathogenesis. Ann Clin Lab Sci 1978.6:443-446
47. Goldsmith MA, Hulling S and Jones Hepatic handling of bile salts and protein in the rats during intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 1983.84:978-986
48. Guang R and Leong SF. Serum total bile acid estimation in liver disorder in Singapore. Proceedings from the Second International Symposium on Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press Oxford. Washington DC 1986
49. Hembree WC, Bardin CW and Lipsett MB. A study of estrogen metabolic clearance rates and transfer factors. J Clin Invest 1969.48:1809-1819
50. Heston WE, Vlahakis G and Desmukes B. Effects of antifertility drugs Enovid in five strains of mice with particular regard to carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 1973.51:209-224

51. Hirayama C, Irisa T, Arimura K, and Nakamura M. Diagnostic significance of fasting serum bile acid in liver disease. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1976.23:385-391
52. Huggins GR and Giuntoli RL. Oral contraceptives and neoplasia. *Fertil Steril* 1979.32:1-23
53. Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B and Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee of Savety of Drugs. *Brit Med J* 1970.2:203-209
54. Istiantoro YH, Suherman SK dan Sinto A. Kontrasepsi oral dan tes fungsi hepar: Laporan Penelitian. *MKI* 1986.36:279-284
55. Jacobs VL. Liver function. in. *Biochemistry*. 2nd edit. NV Bhagavan (ed). JB Lippincott Company. Philadelphia. Toronto. 1978
56. Jensen EV and DeSombre ER. Estrogen-receptor interaction Estrogen hormones effect transformation of specific proteins to a biochemical function form. *Science* 1973.182:126-134
57. Johnson FL, Lerner KS, et al. Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1972.2:1273-1276
58. Jones DED, Miranda R, Wolfe M and Demers LM. Serum concentration of bile acid in relation to the normal menstrual cycle, the administration of oral contraceptives and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978.130:593
59. Kahwanago I, Heinrichs W. LeRoy and Herrmann WL. Estradiol "receptors" in Hypothalamus and anterior pituitary gland: Inhibition of estradiol binding by SH-group blocking agents and clomiphene citrate. *Endocrinology* 1970.86:1319-1326
60. Kalkhoff KR. Metabolic effects of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1982.142:735-738
61. Kay CR. Progestogens and arterial disease - Evidence from the Royal College of General Practitioners' Study *Am J Obstet Gynecol* 1982.142:762-765
62. Kay S. Nine years follow-up of a case of benign liver cell adenoma related to oral contraceptives. *Cancer* 1977.40:1759-1760
63. Keeffe EB, Scharschmidt BF, et al. Studies of relation ATPase, and membrane microviscosity in the rats. *J Clin Invest* 1979.64:1590-1598
64. Keifer WS and Scott JC. Liver neoplasm and the oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1977.128:448-454
65. Kent DR, Nissen E and Goldstein AT. Oral contraceptives and Hepatic vein thrombosis. *J Reprod Med* 1981.26:21-24
66. Khoo SK and Correy JF. Contraception and the "high-risk" women. *Med J Austr* 1981.1:60-68
67. Kinch HR and Lough J. Focal nodular hyperplasia of the liver and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1978.132:717-727

68. **King RJB, Townsend PT and Whitehead MI.**
The role of estradiol dehydrogenase in mediating progesterone effects on endometrium from postmenopausal woman receiving estrogen and progesterone.
Steroid Biochem 1981.14:235-238
69. **King WJ and Greene GL.**
Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. Nature 1984.307:745-749
70. **Kitazima K and Shibata S.** Determination of serum bile acid and its use as a hepatic function test.
Kawasaki Med J 1975.1:55-67
71. **Klatskin G.** Progress in hepatology. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives.
Gastroenterology 1977.73:386-394
72. **Kneifel MA and Katzenellenbogen BS.**
Comparative effects of estrogen and antiestrogen on plasma renin substrate levels and hepatic estrogen receptors in the rat. Endocrinology 1981.108:545-552
73. **Knell AJ.** Liver function and failure : the evolution of liver physiology.
J R Coll Physicians Lond 1980.14(3):205-208
74. **Korman MG, Hoffman AF and Summerskill WHJ.** Assessment activity in chronic active liver disease. Serum bile acids compared with conventional tests and histology.
N Engl J Med 1974.290:1399-1402
75. **Lalonde G, Theoret G, Daloz P, Bettez P and Katz SS.** Inferior vena cava stenosis and Budd-Chiari syndrome in a women taking oral contraceptives.
Gastroenterology 1982.82:1452-1456
76. **Lehninger AL.** Biochemistry. 2nd ed.
Worth Publishers. Inc. 1975
77. **Linnet K.** Defection and differentiation of hepatobiliary disease by serum bile acid determination. Proceedings of the Firts International Symposium on Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases.
IRL Press Oxford. Washington DC 1984
78. **Lipsett MB.** Interaction of drugs, hormones and nutritions in the cases of cancer.
Cancer 1979.43:1967-1981
79. **Lok ASF, Lin HJ, Wu PC and Lai CL.** Serum bile acids and other liver function tests in patient with chronic hepatitis B treated with interferon: an interim report. Proceedings from the Second International Symposium on Bile Acids on Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press. Oxford. Washington DC 1986.
80. **Longcope C, Layne DS and Tait JF.** Metabolic clearance rates and interconversions of estrone and 17-estradiol in normal males and females.
J Clin Invest. 1968.47:93-106.

81. **Low-Beer T.S.** Introduction: the physiology and entero-hepatic circulation of Bile salts. Proceedings of the First International Symposium on Bile Acid in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press LTD 1984.
82. **Ludwig H.** The morphologic response of the human endometrium to long-term treatment with progestational agents. *Am J Obstet Gynecol* 1982.142:796-808
83. **Mallory A.** Hepatic tumors and oral contraceptives. *Clin Conf* 1978.75:517-520
84. **Mays ET and Christopherson W.** Hepatic tumor induced by sex steroids. *Sem liver Dis* 1984.4:147-157
85. **McBride WG, MacMillan IS and Herber KR.** A comparative study of adverse effects of oral contraceptive. *Med J Aust* 1974.2:246-250
86. **Menard J, Corvol P, Foliot A and Raynaud JP.** Effects of estrogens on renin substrate and uterine weights in rats. *Endocrinology* 1973.93:747-751
87. **Morita T, Matsuyama Y et al.** Clinical significance of serum bile acid measurement in liver diseases. *Gastr Japn* 1978.13:491-502
88. **Mueller MN and Kappas A.** Estrogen pharmacology. 1. The influence of estradiol and estriol on hepatic disposal of sulfobromophthalein (BSP) in men. *J clin Invest.*1964.43:1905-1914.
89. **Murad F and Haynes FC.** Estrogens and progestins. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Gilman GA, Goodman LS, Rall TW Murad F (eds). Mac Millan Publising Company New York 1985.
90. **Nash AL, Cornish, EJ and Hain R.** Metabolic effects of oral contraceptives containing 30 micrograms and 50 micrograms of oestrogen. *Med J Aust* 1979.2:277-281
91. **Nime F, Picren JW, Vana J, Aronoff BL, Baker HW and Murphy GP.** The Histology of liver tumors on oral contraceptive users observed during a National Survey by the A.C S. commission on cancer. *Cancer* 1979.44:1481-1489
92. **Nissen ED, Kant DR and Nissen SE.** Role of oral contraceptive agents in the pathogenesis of liver tumors. *J Toxicol Environ health* 1979.2-5:231-254
93. **Ocner RK and Davidson CS.** Hepatic effects of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1967.276:331-334
94. **Orne H and Hawkins JW.** Reexamining the oral contraceptive issues. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1985.14:113-116.
95. **Orten JM and Neuhaus OW.** *Human Biochemistry.* 9th ed. CV Mosby Company Saint Louis 1975
96. **Osborn EC, Wootton IDP, DaSilva LC and Sherlock S.** Serum-bile-acid levels in liver desease. *Lancet* 1959.2:1049-1053

97. Osugo T, Matzusaki Y, Tanaka N, Beppu T, Mitamura K, Imawari M and Shoda J. Clinical significance of bile acid determination in liver diseases. Proceeding of the First International Symposium on Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press Oxford. Washington DC 1984
98. Overton G. Oestrogens and Progestagens. A re-evaluation. *Med Prog* 1989.16:13-22
99. Palmer RH. Bile acid, liver injury and liver diseases *Arch Intern Med* 1972.130:606-617
100. Palva IP and Mustala OO. Oral contraceptives and liver damage. *Brit Med J* 1964. :688-689
101. Parkes AS, Dodds EC and Noble RL. Interruption of early pregnancy by means of orally active estrogens. *Br Med J* 1938.2:557-559
102. Perez V, Gorosdisch Martire J de, Nicholson et al. Oral contraceptives: long-term use produces fine structural changes in liver mitochondria. *Science* 1969.165:805-807
103. Porter LE, Elm MS, Van Thiel DH, Dugas MC and Eagon PK. Characterization and quantitation of human estrogen receptor. *Gastroenterology* 1983.84:704-712
104. Porter LE, Elm MS, Van Thiel DH and Eagon PK. Hepatic estrogen receptor in human liver disease. *Gastroenterology* 1987.92:735-745
105. Purdy RH, Engel LL and Oncley JL. The characterization of estrone sulfate from human plasma. *J Biol Chem.*1961.236:1043-1050
106. (RCGP) Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977.i:624
107. (RCGP) Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* 1981.ii:541-546
108. Reed MJ, Fotherby K and Steele SJ. Metabolism of ethinyloestradiol in man. *J Endocr.*1972.55:351-361
109. Rock J, Garcia CR and Pincus G. Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1957.13:323-346
110. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma *Jama* 1979.242:644-648
111. Rosenfield A. Oral and intrauterin contraceptions: A 1978 risk assesments. *Am J Obstet Gynecol* 1978.132:92-106
112. Routh, JI. Liver function. In. *Fundamental of Clinical Chemistry*. NW Toetz (ed). WB Saunders Company Philadelphia, London Toronto 1976.
113. Ruder HJ, Loriaux L and Lipsett MB. Estrone sulfate : production rate and metabolism in man. *J Clin Invest.*1972.51:1020-1033

114. Rudman D and Kendall FE. Bile acid content of human serum. I. Serum bile acid in patient with hepatic disease. J Clin Invest 1957.36:530-537
115. Sanberg AA and Slaunwithe WR. Studies on phenolic steroids in human subject. J Clin Invest 1957.36:1266-1278
116. Schmidt FW. Pathophysiology of bile acid. Proceedings from the Second International Symposium on Bile acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press Oxford, Washington DC 1986
117. Schmidt G. Hepatocellular carcinoma. A possible complication of oral contraceptive steroids. Med J Austr 1977.1:215-217
118. Schupper J and Gunzel P. Cyprosterone acetate. Lancet 1976.2:688
119. Segaloff A. The intrasplenic injection of some synthetic estrogens and proestrogens. Endocrinology 1944.34:335-339
120. Shaaban MM, Hammad WA, Fathalla, Ghaneimah SA t al. Effects of oral contraception on liver function tests and serum proteins in women with viral hepatitis. Contraception 1982.26:65-74
121. Shar SR and Kew MC. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. Cancer 1982.49:407-410
122. Skrede S, Solberg HE et al. Bile acids measured at serum during fasting as a test for liver disease. Clin Chem 1978.24:1095-1099
123. Soemohardjo S. Pola penularan infeksi virus hepatitis B di Mataram. Suatu pendekatan seroepidemiologik. Disertasi Doktor Universitas Airlangga 1988
124. Song Cs, Rifkins AB, Guillew PN and Kappas A. Hormone and the liver. Am J Obstet Gynecol 1969.105:813-847
125. Soule SD. Estrogen - withdrawal bleeding; a study of comparative activity of various estrogens. Am J Obstet Gynecol 1942.44:684-684
126. Spellacy WN. Carbohydrate metabolism during treatment with estrogens, progesterones, and low-dose oral contraceptive. Am J Obstet Gynecol 1982.124:732-734
127. Stryer L. Biochemistry. W.H. Freeman and company San Francisco 1975
128. Stumpf WE. Nuclear concentration of H-estradiol in target tissues. Dry-mount autoradiography of vagina, oviduct, ovary, testis, mammary tumor, liver and adrenal. Endocrinology 1969.85:31-37
129. Taper HS. The effect of es'diol-17phenylpropionate and es'diol benzoate on N-nitrosomorphiline-induced liver carcinogenesis in ovariectomized female rats. Cancer 1978.42:462-467
130. Thompson KW. Endocrine review. Ethinylestradiol. J Clin Endocr Metab. 1848.8:1088-1098
131. Tindall DJ, Miller DA and Means AR. Characterization of androgen receptor in Sartoli cell-enriched testis. Endocrinology 1977.101:13-23

132. **Towmbly GH and Levitz M.** Metabolism of estrone-C-16 sulfate in women. *Am J Obstet Gynecol* 1960.80:989-898
133. **Ungar F.** Biochemistry of Hormone I. in *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations.* Thomas M. Devlin (ed). A Wiley Medical Publication. John Wiley & Sons New York 1982.
134. **Vessey MP, McPherson K and Johnson B.** Mortality among women participating in the Oxford Family Planning Association of Contraceptive Study. *Lancet* 1977.i:731-733
135. **Wahl P, Walden C, Knopp R, Hoover J, Wallace R et al.** Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983.308:863-867
136. **Wanless IR and Medline A.** Role of estrogen as promoters of hepatic neoplasia. *Lab Invest* 1982.46:313-320
137. **Weisbader H and Filler W.** Oral therapy with ethinylestradiol in the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1946.51:75-81
138. **White et al.** Principles of Biochemistry. 6th edit. McGraw-Hill Kogakhusa 1978
139. **Woodman DD and Malle PA.** Bile acid assays as an index of cholestasis. *Clin Chem* 1981.27:846-848
140. **Wynn V.** Effect of duration of low-dose oral contraceptive administration on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1982.142:739-746
141. **Yager JD. and Yager R.** Oral contraceptive steroids as promoters of hepatocarcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1980.40:3680-3685
142. **Yamamoto KR.** Characterization of the 4S and 5S forms of the estradiol receptor protein and their interaction with deoxyribonucleic acid. *J Biol Chem* 1974.249:7068-7075.

3. PERMASALAHAN

3.1 LATAR BELAKANG PERMASALAHAN

Sejak Baum et al. [1973] mendapatkan kemungkinan hubungan antara pil KB dengan terjadinya hepatoma, banyak laporan dikemukakan tentang adanya hubungan serupa. Memang telah lama diketahui, bahwa estrogen menyebabkan perubahan fungsi hati [Song et al. 1969] dan progesteron juga berpengaruh terhadap terjadinya tumor hati [Schmidt, 1977]. Setelah tahun 1973 itu banyak tulisan yang menyatakan, bahwa pil KB dapat menyebabkan:

- adenoma hepatoseluler [Mays et al. 1974; Christopherson et al. 1975; Alpert, 1976; Nissen et al. 1976; Keifer and Scott, 1977; Kent et al. 1977; Kay, 1977; Ansari et al. 1978; Ramseur et al. 1978; Kent et al. 1978; Gindhart, 1978; Kinch and Lough, 1978; Nime et al. 1979; Mariani et al. 1979; Nissen et al. 1979;

Lipsett, 1979; Rooks et al. 1979; Huggin and Giuntoli, 1979; Lesch et al. 1980; Lui et al. 1980; Emerson et al. 1980; Wanless and Medline. 1982; Kerlin et al. 1983 dan Mays and Christopherson 1984];

- hiperplasia noduler fokal [Mays et al. 1974; Christopherson et al. 1975; Nissen et al. 1976; Keifer and Scott, 1977; Freedman, 1977; Nissen, Kent and Nissen, 1977; Catalano et al. 1977; Gindhart 1978; Kinch and Lough, 1978; Nime et al. 1979; Lesch et al. 1980; Kerlin et al. 1983 dan Mays and Christopherson, 1984];

- karsinoma hepatoseluler [Christopherson et al. 1975; Pryor et al. 1977; Schmidt, 1977; Ellis et al. 1978; Gindhart, 1978; Trias et al. 1978; Rooks et al. 1979; Lipsett, 1979; Neuberger et al. 1980; Shar and Kew, 1982; Wanless and Medline, 1982; dan Mays and Christopherson, 1984];

- sindroma Budd-Chiari [Alpert, 1976; Kent et al. 1982; dan Lalonde et al. 1982];

- juga ada yang menghubungkan dengan angiosarkoma [Monroe et al. 1981], kavernosarkoma [Lesch et al. 1980], kolangiosarkoma [Ellis et al. 1978] serta kholestasis [Nissen, Kent, Nissen. 1979].

Karsinoma dan sarkoma yang bersifat ganas jelas berbahaya, tetapi adenoma, hiperplasia noduler dan sindroma Budd-Chiari, meskipun tidak bersifat ganas,

dapat menyebabkan ruptur sehingga terjadi perdarahan dalam hati maupun kedalam ruangan intraperitoneal [Baum et al. 1973; Mays et al. 1974; Christopherson et al. 1975; Nissen et al. 1976; Edmundson et al. 1976; Pryor et al. 1977; Nissen et al. 1977; Catalano et al. 1977; Schmidt, 1977; Klatskin, 1977; Gindhart, 1978; Kent et al. 1978; Ansari et al. 1978; Nime et al. 1979; Rooks et al. 1979; Nissen, 1979; Huggin and Giuntoli, 1979; Lesch et al. 1980; Shar and Kew, 1982; Kerlin et al. 1983 dan Mays and Christopherson, 1984]. Banyak kelainan hati yang disebabkan karena pil KB tidak menunjukkan gejala apapun [Ansari, 1978; Kent et al. 1978; Ramseur and Cooper, 1978 dan Nissen et al. 1979] dan diketemukan hanya secara kebetulan [Kinch and Lough, 1978 dan Kerlin et al. 1983]. Suatu bukti, bahwa kelainan hati tersebut memang disebabkan karena pemakaian pil KB adalah: (1) tumor akan mengecil, bila pemakaian pil KB dihentikan [Christopherson et al. 1975; Kay, 1977; Gindhart, 1978; Kinch and Lough, 1978; Emerson et al. 1980; Kent et al. 1981; Buhler et al. 1982 dan Mays and Christopherson, 1984], (2) sesudah tumor mengecil akibat pil KBnya dihentikan atau setelah dioperasi, tumor akan timbul kembali bila pil KB diminum lagi [Kay, 1977; Schmidt, 1977 dan Neuberger et al. 1980]. Tetapi Mariani et al. (1979) mendapatkan suatu kasus dimana adenoma hepatoseluler terus bertambah

meskipun pemakaian pil KB telah dihentikan selama 5 bulan. Ada beberapa pendapat, tentang sejak berapa lama setelah pemakaian pil KB kelainan hati itu timbul. Baum et al. [1973] mendapatkan waktu antara 6 bulan sampai 5 tahun dan Nissen et al. [1976] antara 6 bulan sampai 10 tahun, sedangkan Nissen et al. [1981] menemukan sindroma Budd-Chiari setelah wanita memakai pil KB antara 14 hari sampai 8 tahun. Memang pil KB yang diberikan kepada wanita menopause ternyata uji fungsi hatinya terganggu dalam waktu singkat [Palva and Mustala 1964]. Jadi sangat jelas terlihat adanya hubungan antara pemakaian pil KB dengan penyakit hati, mulai dari pemakaian 14 hari, 6 bulan sampai bertahun-tahun. Dengan demikian, wanita harus mendapatkan evaluasi medis sebelum memakai pil KB, lalu memeriksakan diri secara periodik, memilih jenis pil KB untuk menentukan tingkat risikonya [Spellacy, 1982]. Pemeriksaan medis secara teratur dianjurkan terhadap wanita yang memakai pil KB lebih dari 5 tahun terus-menerus, karena adanya kemungkinan besar akan terjadi perdarahan intrahepatal dan abdominal [Lesch et al. 1980].

Di Indonesia ada wanita yang sudah memakai pil KB selama 17 tahun, tetapi tidak pernah ada laporan yang menghubungkan pil KB dengan kelainan hati. Di samping itu karena prevalensi hepatitis B di Bali cukup tinggi [Murdowo et al. 1984] dan dikaitkan pula dengan keadaan

gizi di Indonesia masih kurang memadai, maka penelitian mengenai pengaruh pemakaian pil KB terhadap fungsi hati kiranya cukup penting.

Masalah ini menarik untuk diteliti dipandang dari sudut Ilmu Biokimia Klinik, karena sudah tersedianya metode untuk menentukan asam empedu dalam serum. Uji asam empedu serum ini dilaporkan sangat sensitif dan spesifik untuk menentukan kelainan hati minimal. Metode ini dapat dikerjakan di semua laboratorium klinik yang mempunyai fotometer dengan cara yang mudah dan relatif murah.

Seperti diketahui, bahwa tujuan program KB di Indonesia adalah untuk mewujudkan Norma Keluarga Kecil yang Bahagia dan Sejahtera (NKKBS). Apabila dikemudian hari terjadi kelainan hati seperti apa yang banyak dilaporkan di luar negeri, maka keluarga tersebut tidak akan bahagia dan sejahtera. Dengan demikian tujuan program KB tidaklah tercapai. Di samping itu, penyakit hati adalah penyakit yang memerlukan pengobatan dan istirahat yang lama. Wanita usia subur merupakan wanita usia produktif. Dengan terjadinya penyakit hati pada akseptor pil KB ini, maka kita akan kehilangan banyak tenaga produktif.

3.2 RUMUSAN PERMASALAHAN

Dari latar belakang permasalahan tersebut diatas dapatlah dibuat perumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada hubungan pemakaian pil KB dengan fungsi hati?

2. Bila ternyata ada hubungan pemakaian pil KB dengan fungsi hati, maka dapat dibuat perumusan masalah lebih lanjut sebagai berikut :

a. Sampai berapa lama pil KB dapat dipakai tanpa menimbulkan kelainan fungsi hati?

b. Sampai berapa lama pil KB masih dapat dipakai tetapi uji fungsi hatinya harus dipantau secara teratur?

c. Sampai berapa lama maksimal pil KB dapat dipergunakan dan harus diganti dengan metode kontrasepsi lainnya?

d. Adakah pengaruh infeksi hepatitis B dan gizi terhadap fungsi hati?

DAFTAR PUSTAKA

1. Alpert LI. Veno-occlusive disease of the liver associated with oral contraceptives: case report and review of literature.
Medical Intelligence 1976.7:709-719
2. Ansari AH, Ravry MR, Stanton PE and Hanafi M. Liver tumors and oral contraceptives
Fertil Steril 1978.29:643-650
3. Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F and Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. Lancet 1973.2:926-929
4. Buhler H, Pirovino M, Akovbiantz A, Altorver J et al. Regression of liver cell adenoma
Gastroenterology 1982.82:775-782
5. Catalano PW, Early ME, Topolosky HW, Martin EW & Carey LC. Focal nodular hyperplasia of the liver: Report of six patients. Cancer 1977.39:587-591
6. Christopherson WM, Mays ET and Borrow GH. Liver tumor in women on contraceptive steroids.
Obstet Gynecol 1975.46:221-223
7. Edmundson HA, Henderson B and Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives.
N Engl J Med 1976.294:470-472
8. Ellis EF, Gordon PR and Gottlieb LS. Oral contraceptives and cholangiosarcoma
Lancet 1978.1:207
9. Emerson QB, Nachtnebel KL, Penkava RR and Rothenberg J. Oral contraceptive-associated liver tumors
Lancet 1980.1:1251
10. Freedman A. The liver and steroid hormones.
Med J Austs 1977. :200-201
11. Gindhart TD. Liver tumors and oral contraceptives, pathology and pathogenesis
Ann Clin Lab Sci 1978.6:443-446
12. Huggins GR and Giuntoli RL. Oral contraceptives and neoplasia. Fertil Steril 1977.32:1-23
13. Kay S. Nine years follow-up of a case of benign liver cell adenoma related to oral contraceptives.
Cancer 1977.40:1759-1760
14. Keifer WS and Scott JC. Liver neoplasm and the oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1977.128:448-454
15. Kent DR, Nissen ED, Nissen SE and Chambers C. Maternal death resulting from rupture of liver adenoma associated with oral contraceptives.
Obstet Gynecol 1977.Jul 50(suppl):5s-6s
16. Kent DR, Nissen ED, Nissen SE and Ziehm DJ. Effect of pregnancy of liver tumor associated with oral contraceptives. Obstet Gynecol 1978.51:148-151
17. Kent DR, Nissen ED and Goldstein AT. Oral contraceptives and hepatic vein thrombosis. J Reprod Med 1981.26:21-24

18. Kerlin P, Davis GL, McGill DB, Weiland LH et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia, clinical, pathological and radiological features
Gastroenterology 1983.84:994-1002
19. Kinch HR and Lough J. Focal nodular hyperplasia of the liver and oral contraceptives
Am J Obstet Gynecol 1978.132:717-727
20. Klatskin G. Progress in hepatology. Hepatic tumors: possible relationship to the use of oral contraceptives.
Gastroenterology 1977.73:386-394
21. Lalonde G, Theoret G, Daloz P, Bettez P and Katz SS. Inferior vena cava stenosis and Budd-Chiari Syndrome in a women taking oral contraceptives.
Gastroenterology 1982.82:1452-1456
22. Lesch R, Hoppe-Seyler P, Heibmeyer HH, Hoensch D et al. Oral contraceptives and benign tumor conditions of the liver.
Radiologie 1980.20:565-576
23. Lipsett MB. Interaction of drugs, hormones and nutritions in the cases of cancer.
Cancer 1979.43:1967-1981
24. Lui AFK, Hiratzka LF and Hirose FM. Multiple adenomas of the liver. Cancer 1980.45:1001-1004
25. Mariani AF, Livingstone AS, Pereiras RV et al. Progressive enlargement of an hepatic cell adenoma.
Gastroenterology 1979.77:1319-1325
26. Mays ET, Christopherson WM and Barrow GH. Focal nodular hyperplasia of the liver. Possible relationship to oral contraceptives.
Am J Clin Pathol 1974.61:735-746
27. Mays ET, Christopherson WM. Hepatic tumor induced by sex steroids.
Sem Liver Dis 1984.4:147-157
28. Moerdowo RM et al. Penelitian serologik hepatitis A dan B di dalam masyarakat Bali. Kumpulan Naskah Penatalaksanaan Penyakit Hati Masa Kini, Denpasar 1984
29. Monroe PS, Riddle RH, Siegler M and Baker AL. Possible relationship to long-term oral contraceptive ingestion.
JAMA 1981.246:64-65
30. Nash AL and Cornish HR. Metabolic effects of oral contraceptives containings 50 micrograms and 30 micrograms of estrogens.
Med J Aust 1979.2:277-281
31. Neuberger J, Nunnerley HB, Davis M, Portmann B et al. Oral contraceptive associated liver tumors: occurrence of malignancy and difficulties in diagnosis.
Lancet 1980.1:273-276
32. Nime F, Pickren JW, Vana J, Aronoff BL et al. The histology of liver tumors on oral contraceptive users observed during a national survey by the A.C.S. Commision on Cancer. Cancer 1979.44:1481-1489
33. Nissen ED, Kent DR, Nissen SE and McRae DM. Association of liver tumors with oral contraceptives.
Obstet Gynecol 1976.48:49-55
34. Nissen ED, Kent DR and Nissen SE. Ethnologic factors in the pathogenesis of liver tumors associated with oral contraceptives.
Am J Obstet Gynecol 1977.127:61-66

35. Nissen ED, Kent DR and Nissen SE. Role of contraceptive agents in the pathogenesis of liver tumors. *J Toxicol Environ Health* 1979.2-5:231-254
36. Palva IP and Mustala OO. Oral contraceptives and liver damage. *Brit Med J* 1964. ;688-689
37. Pryor AC, Cohen RJ and Goldman RL. Hepatocellular carcinoma in a women on long-term oral contraceotives. *Cancer* 1977.40:884-888
38. Ramseur WL and Cooper MR. Asymptomatic liver cell adenoma. Another cases of resolution after discontinuation of oral contraceptive use. *JAMA* 1978.239:1647-1648
39. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. *JAMA*.1979.242:644-648
40. Schmidt G. Hepatocellular carcinoma. A possible complication of oral contraceptive steroids. *Med J Austr* 1977.1:215-217
41. Shar SR and Kew MC. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1982.49:407-410
42. Song CS, Rifkind AB, Guilette PN and Kappas A. Hormone and the liver. *Am J Obstet Gynecol* 1969.105:813-847
43. Spellacy WN. Carbohydrate metabolism during treatment with estrogens, progesterones, and low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1982.142:732-734
44. Trias R, Rius X, Autonel J and Algada F. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Lancet* 1978. :821
45. Wanless IR and Medline A. Role of estrogen as promoters of hepatic neoplasia. *Lab Invest* 1982.46:313-320
46. Wilson FA and Dietschy JM. Approach to the malabsorption syndromes associated with disorder bile acid metabolism. *Arch Intern Med* 1972.130:584-594

4. HIPOTESIS

1. Pemakaian pil KB dalam jangka waktu tertentu secara terus-menerus berpengaruh terhadap fungsi hati
2. Infeksi hepatitis B dan kurang gizi mempengaruhi uji fungsi hati pada pemakai pil KB

5. BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Pelaksanaan penelitian ini dijalankan dalam dua tahap, yaitu Tahap Penelitian Pendahuluan dan Tahap Penelitian Utama.

Dalam Tahap Penelitian Pendahuluan dikerjakan penelitian untuk mencari harga normal dari asam empedu, GOT, GPT dan ALP serum serta pelaksanaan pemantapan kualitas laboratorium.

Dalam Tahap Penelitian Utama dikerjakan penelitian untuk menguji hipotesis, yaitu untuk memperoleh jawaban tentang hubungan pemakaian pil KB dengan uji fungsi hati dan pengaruh infeksi virus hepatitis B dan Gizi terhadap uji fungsi hati pemakai pil KB.

5.2 METODOLOGI PENELITIAN

5.2.1 Penelitian Pendahuluan.

5.2.1.1 Penentuan Harga Normal

Untuk mengetahui apakah hasil pemeriksaan laboratorium itu adalah normal atau abnormal, maka perlu ditentukan harga normalnya.

Harga normal adalah nilai suatu bahan dalam cairan biologis dari individu-individu yang tampak sehat [Bermes et al. 1976]. Dengan demikian istilah normal dapat dilihat dari berbagai disiplin ilmu, setidaknya dari ilmu klinik, biokimia dan statistik. Untuk seorang klinikus, bila seseorang tidak mengeluh dan kelihatannya sehat, maka orang ini disebut normal. Dari sudut biokimia, bila hasil pemeriksaan suatu bahan dari cairan biologis berada dalam batas-batas tertentu, maka hasil pemeriksaan tersebut disebut normal. Sedangkan seorang ahli statistik mendasarkan harga normal pada bentuk tertentu dari karakteristik distribusi dalam suatu populasi yang disebut distribusi normal [Wilding and Bailey, 1978]. Jadi harga normal itu didapatkan dari sekelompok individu "sehat" yang bahannya diperiksa dalam laboratorium klinik dan datanya dianalisis secara statistik.

Harga normal ini dipergunakan untuk keperluan diagnostik dan prognostik. Bila hasil suatu uji masih terdapat dalam batas normal, maka para klinisi menyatakan penderita bebas dari penyakit, sedang di luar batas normal itu akan memerlukan pengkajian lebih lanjut.

Setiap laboratorium seharusnya menetapkan harga normalnya sendiri-sendiri dari semua bahan yang diperiksa dalam kegiatannya sehari-hari [Barnett et al. 1965 ; Barnett, 1971; Toro and Ackermann, 1975; Chu et al. 1976; Schauble et al. 1977]. Hal ini disebabkan karena adanya error sistemik yang bersifat individual [Schauble et al. 1977] dan harga normal ini perlu dipantau secara teratur, terutama bila ada perubahan metode, alat, standar, reagen, staf dan sebagainya [Barnett, 1971]. Di samping itu harga normal itu juga dipengaruhi oleh banyak faktor.

5.2.1.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi harga normal

[Wilding and Bailey, 1978]

Selain tergantung dari metode statistik yang dipakai [Reed et al. 1971] dan metode analisis kimia, termasuk error (kesalahan) metodologi intrinsik dan juga dari variasi inter- dan intraindividual [Reed and Wu, 1974] harga normal dipengaruhi antara lain oleh : umur, jenis kelamin, ras, makanan, aktivitas, hormonal, obat-obatan dan alkohol, dan faktor-faktor lain-lain.

Umur

Banyak konstituen biokimia tidak mengalami perubahan kadar sampai masa dewasa, tetapi beberapa dapat berubah menurut umur. Salah satu yang sangat berfluktuasi adalah ALP (Fosfatase Alkali). Sementara kadar bilirubin dalam serum sangat konstan, maka aktivitas ALP sangat tinggi pada masa kanak-kanak [Toro and Ackermann, 1975] dan tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan. Setelah masa dewasa aktivitas ALP menurun dan terjadi perbedaan yang bermakna di antara laki-laki dan wanita, sampai umur lebih dari 50 tahun perbedaan ini menjadi tidak bermakna. Tidak disebutkan adanya perbedaan kadar Asam Empedu serum, SGOT dan SGPT di antara berbagai umur.

Jenis kelamin

Kadar beberapa enzim berbeda di antara kedua jenis kelamin. Meskipun secara statistik perbedaan ini bermakna, tetapi perbedaan ini sangat kecil dilihat dari sudut klinik [Varley et al. 1976]. Demikian pula halnya dengan SGOT, SGPT dan ALP berbeda sedikit nilainya di antara laki-laki dan wanita. Pada Asam Empedu dalam serum tidak ada dinyatakan berbeda di antara kedua jenis kelamin.

Ras (keturunan)

Kholesterol pada bangsa Jepang dan Eropa sangat berbeda, lebih tinggi pada orang Eropa. Bangsa Bantu Afrika juga mempunyai kadar kholesterol lebih rendah, tetapi kadar globulinnya lebih tinggi dibandingkan dengan orang Eropa. Karena masyarakat menjadi semakin homogen dengan makin banyaknya imigran Asia dan Afrika yang datang ke Eropa dan juga karena makin banyaknya orang Asia yang kawin dengan orang Eropa, maka harga normal perlu selalu dipantau dan ditentukan ulang. Perbedaan rasial ini mungkin disebabkan karena banyak faktor, di antaranya faktor genetik dan keadaan sekelilingnya. Belum ada penelitian yang menyatakan kadar Asam Empedu serum, SGOT, SGPT, dan ALP berbeda di antara ras-ras di dunia.

Makanan

Banyak konstituen yang berpengaruh bila diperiksa setelah makan. Juga makanan sehari-hari berpengaruh terhadap harga normal ini. Masih ada sedikit perbedaan pendapat tentang perbedaan kadar Asam Empedu serum sebelum dan sesudah makan. SGOT dan SGPT sedikit lebih rendah pada individu puasa bila dibandingkan dengan sesudah makan [Kachmar and Moss, 1976.1]. Tidak dinyatakan adanya perbedaan kadar ALP dalam serum sebelum dan sesudah makan.

Aktivitas

Harga normal orang yang aktif berbeda bila dibandingkan dengan penderita yang dirawat di rumah sakit. Olah raga juga berpengaruh terhadap harga normal. Pada penelitian ini semua parameter diukur pada wanita yang aktif.

Hormonal

Biasanya banyak berpengaruh pada wanita sebelum dan sesudah menopause. ALP bertambah setelah menopause. Pada penelitian ini sampel diambil dari wanita usia subur, jadi sebelum menopause. Kadar asam empedu serum tidak dipengaruhi oleh estrogen dan progesteron endogen, dengan demikian tidak terpengaruh oleh siklus menstruasi pada wanita normal [Jones et al. 1978].

Obat-obatan dan alkohol

Banyak berpengaruh terhadap uji fungsi hati dan spektrum lipid. Barbiturat dan sebangsanya serta alkohol dapat menyebabkan kerusakan hati.

Pada penelitian ini wanita-wanita yang minum alkohol, merokok, minum jamu serta minum obat-obatan lain sudah disingkirkan.

Faktor lain-lain

Termasuk genetik, stres, tekanan darah, merokok dan lain-lainnya.

5.2.1.3 Cara mendapatkan sampel

Seperti telah dikatakan di atas, bahwa setiap laboratorium klinik harus menentukan sendiri harga normal dari bahan-bahan yang dikerjakannya. Umumnya hal ini jarang dapat dipenuhi dengan alasan, bahwa masih sukar untuk mendapatkan sukarelawan normal yang cukup banyak yang bersedia menjadi sampel dan alasan lain adalah menyangkut biaya. Untuk mengatasi kesukaran mendapatkan sukarelawan sehat, maka harga normal dapat pula ditentukan dari donor darah, karena donor darah banyak tersedia dan sudah dinyatakan sehat dengan pemeriksaan terbatas [Reed and Wu, 1974]. Meskipun demikian faktor biaya masih merupakan hambatan yang besar, terutama untuk laboratorium yang menengah kebawah. Untuk mengatasi faktor biaya ini, harga normal dapat pula ditentukan dari data dari rumah-rumah sakit dan data dari laboratorium klinik. Hal ini disebabkan karena data dari rumah sakit ataupun dari laboratorium klinik kebanyakan adalah data normal dan data abnormalnya kebanyakan hanya satu sisi, maka dari itu dapat dipakai untuk menentukan harga normal. Jadi data penderita terdiri atas campuran dari data normal yang gaussian atau loggaussian dan data abnormal sehingga dengan teknik matematik atau grafik dapatlah diperkirakan mana data normal dan mana data yang abnormal [Bectel, 1970].

Ada pendapat lain [Amador and Hsi, 1969] yang mengatakan, bahwa mean dan mode dari data penderita akan bias ke arah harga abnormal. Jadi hasil dari harga normal yang dihitung dari serum penderita jelas berbeda dengan yang dicari dari serum individu-individu normal. Menghitung harga normal secara tidak langsung (indirek) dari serum penderita di rumah sakit adalah sangat tidak akurat, karena mean yang didapat akan bergeser kearah harga patologis dan SDnya menjadi sangat lebar. Jadi masih dipersoalkan akurasi dari metode indirek ini, dan juga metode direk masih dipertanyakan, sebab batas normal yang diambil dari subjek yang sehat dan aktif tidak selalu sesuai dengan populasi rumah sakit. Biarpun demikian dapat dibuktikan, bahwa metode indirek sesuai dengan metode direk [Chu et al. 1976].

5.2.1.4 Cara menentukan harga normal

Ada beberapa cara untuk menghitung harga normal [Barnett, 1971].

1. Cara yang paling sederhana adalah menghitung harga normal dari populasi terpilih yang kelihatan sehat, sebagai berikut :
 - a. hitung mean (M) dan standar deviasi (SD)nya;
 - b. tentukan batas $M \pm 3SD$;
 - c. keluarkan harga yang berada di luar batas tersebut;
 - d. hitung kembali M dan SD dari data yang tersisa;

e. batas harga normalnya adalah di antara $M \pm 2SD$; batas ini termasuk 95.45% dari harga dengan mengeluarkan 2.27% harga tertinggi dan 2.27% harga terendah, bila distribusi datanya mengikuti distribusi normal.

2. Dengan mempergunakan *normal probability paper*

[Dharan, 1977]

Bila datanya tidak mengikuti distribusi normal, maka perlu diadakan pemisahan antara data yang mempunyai distribusi normal dan yang tidak. Hal ini dapat dijalankan dengan membuat kurvenya dalam kertas grafik biasa. Dengan demikian dapat dibedakan kurve normalnya dari kurve abnormalnya. Atau dapat juga digambarkan dalam normal probability paper, yang mengubah kurve normal menjadi garis lurus.

Caranya adalah sebagai berikut ini.

Susun hasil pemeriksaan secara asenden dalam kolom pertama, sedang kolom kedua diisi dengan frekuensinya. Dalam kolom ketiga digambarkan frekuensi kumulatifnya, sehingga dalam kolom terakhir diisi dengan prosentase kumulatif frekuensinya. Kemudian dalam kertas probabilitas normal digambarkan nilainya pada sumbu X dan persentase kumulatifnya pada sumbu Y.

Skala pada sumbu Y dari kertas probabilitas normal tersusun tidak linier. Skalanya berdekatan di tengah-tengah dan makin kepinggir makin berjauhan. Harga 0% dan 100% tidak diperlihatkan dalam kertas ini.

Bila hasil pemeriksaan dan prosentase frekuensi kumulatifnya digambarkan dalam kertas probabilitas normal ini, maka dapatlah ditarik garis lurus dengan mempergunakan harga-harga yang rendah [Martinek, 1972]. Semua nilai yang berada di luar garis lurus ini adalah nilai abnormal. Dari garis lurus ini dapat ditentukan harga M pada 50% dari prosentase kumulatif frekuensi, sedang batasnya adalah di antara 2.5 - 97.5% yang merupakan $M \pm 2SD$. Garis lurus hanya dapat ditentukan bila datanya mengikuti distribusi normal [Gindler, 1970]. Bila datanya menceng, maka kurvenya akan melengkung. Untuk mendapatkan garis yang (lebih) lurus, maka harga hasil pemeriksaannya dilogkan. Untuk mendapatkan harga M dan batas harga di antara $M \pm 2SD$ dilakukan hal yang sama dengan diatas, setelah harganya diantilogkan. Di samping dilogkan, dapat juga diakarkan, atau dilogkan setelah harganya ditambah dengan suatu konstan [Reed and Wu, 1974]. Dilogkan lebih baik dibandingkan dengan diakarkan [Harris and DeMets, 1972]. Bila dengan dilogkan dihasilkan dari data dengan kemencengan positif menjadi kemencengan negatif, hal ini berarti transformasinya terlalu berlebihan, maka diakarkan adalah lebih baik. Jadi bila diakarkan perubahannya lebih sedikit dibandingkan dengan bila dilogkan [Toro and Ackermann, 1975]. Keuntungan membuat distribusi garis adalah, bahwa semua informasi numerik

dalam observasi dapat dihitung dengan M dan SD [Harris and DeMets, 1972].

3. Dengan mempergunakan metode persentil.

Metode persentil ini dipergunakan untuk menentukan nilai normal bila distribusi datanya baik tidak gaussian maupun tidak loggaussian, dengan syarat jumlah sampel minimum 120 [Reed, Henry and Mason, 1971]. Bila jumlah sampel sedikit, maka metode nonparametrik persentil ini mempunyai derajat impresi yang tinggi dan sangat peka terhadap adanya harga ekstrem [Reed and Wu, 1974].

Di sini dipergunakan persentil kesepuluh dan kesembilan puluh dan bukan 2.5 dan 97.5%.

Metode ini dikerjakan sebagai berikut :

- a. susun data secara asenden dengan data terkecil adalah nomor satu;
- b. ambillah 10% dari $n+1$, dimana n adalah jumlah sampel. Angka yang didapat ini adalah nomor dari persentil kesepuluh;
- c. persentil kesembilan puluh didapatkan dengan cara yang sama, dengan harga tertinggi adalah nomor satu. Atau bila 2.5% dari jumlah sampel yang tertinggi dan 2.5% yang terendah dibuang, maka tinggalah 95% dari seluruh populasi. Dengan demikian sampel yang sesuai dengan 2.5 persentil, r , dapat dicari dengan rumus

$$r = 0.025 (n + 1)$$

r ini termasuk nomor sampel tertinggi dan terendah [Dharan, 1977].

Harga normal dalam penelitian ini dihitung dengan memakai normal probability paper, setelah semua harga ekstrem dikeluarkan.

5.2.1.5 Cara Menentukan Harga Normal Pada Penelitian ini

Telah diperiksa 873 wanita berumur di antara 17 sampai 50 tahun dengan $M = 30.376$ tahun dan $SD = 6.318$ tahun.

Hasil pemeriksaannya disusun menurut hasil perhitungan statistiknya.

Analisis statistiknya menunjukkan adanya kemencengan sebagai berikut.

	Kemencengan
Asam Empedu	1.746
SGOT	0.736
SGPT	1.708
ALP	0.718

Dengan demikian semua data mempunyai distribusi yang tidak normal. Ketidaknormalan ini juga dapat dibuktikan dengan menghitung koefisien variasinya. Bila koefisien variasinya lebih besar dari 15 - 20% berarti distribusinya tidak normal [Bectel, 1970].

Koefisien variasinya adalah sebagai berikut :

Asam Empedu	81%
SGOT	32%
SGPT	38%
ALP	29%

Bila distribusi suatu data adalah normal atau mendekati normal, maka metode parametrik tepat sekali untuk menghitung harga normal [Reed, Henry and Mason, 1971; Reed and Wu, 1974; Toro and Ackermann, 1975 dan Bermes et al. 1976]. Bilamana data tidak gaussian perhitungan untuk menentukan nilai normal dengan $M \pm 2SD$ sangat tidak akurat dipandang dari sudut batas 95% [Reed and Wu, 1974]. Bila distribusi datanya tidak diketahui, maka cara terbaik untuk menghitung harga normal adalah dengan metode nonparametrik [Reed, Henry and Mason, 1971]. Dengan demikian dalam penelitian ini dipergunakan metode nonparametrik untuk menentukan nilai normal untuk semua parameter. Tetapi metode ini sangat peka terhadap adanya harga ekstrem (*outliers*) [Toro and Ackermann, 1975].

Sebelum perhitungan dijalankan harga ekstrem harus dihilangkan. Kecuali bila jumlah sampel sangat besar, penentuan harga normal dengan metode nonparametrik sangat tergantung dari beberapa harga terendah dan tertinggi. Jadi beberapa orang yang kebetulan masuk dalam sampel tetapi dia adalah sakit dalam taraf

subklinis dan maka dari itu tidaklah wajar bila dimasukkan ke dalam perhitungan nilai normal dan juga akan mempengaruhi perhitungan akhir dari nilai normal tersebut.

Ada beberapa cara untuk menghilangkan harga ekstrem tersebut, sebagai berikut :

I. Dalam perhitungan harga normal, kita dapat memulai dengan mengeluarkan semua harga di luar $M \pm 3SD$ atau bahkan $M \pm 2SD$ dari mean pertama, dengan asumsi, bahwa harga yang tertinggal akan lebih mengikuti distribusi normal. Sistem ini akan mengeluarkan individu-individu yang tidak berpenyakit yang berhubungan dengan harga abnormal [Barnett, 1971].

II. Metode survey CAP (*College of American Pathologist*). Semua harga di luar $M \pm 3SD$ dari mean dikeluarkan. Dari data yang tertinggal dicari M dan SD dan semua harga di luar $M \pm 3SD$ dari mean sekali lagi dihilangkan. Dengan demikian distribusi menjadi kurang menceng dan kurang platikurtosis [Schork et al., 1977], jadi lebih mendekati distribusi normal [Harris and DeMets, 1972]. Dengan menyingkirkan harga ekstrem, maka ekor akan terpotong dan distribusinya akan menjadi lebih simetris.

III. Cara lain untuk mengeluarkan harga ekstrem adalah dengan mengeluarkan harga-harga di luar $M \pm 2.5 SD$ [Bowers et al. 1975] atau $M \pm 3 SD$ [Leenheer et al, 1976] kemudian

menghitung kembali mean dan SD dari data yang tertinggal dan mengeluarkan lagi harga-harga di luar $M \pm 2.5$ SD atau $M \pm 3$ SD terus-menerus sehingga tidak ada lagi nilai yang harus dikeluarkan.

IIII. Suatu harga terbesar yang akan dikeluarkan adalah apabila harga terbesar X_n itu dengan harga X_{n-1} jaraknya lebih dari $1/3$ range (r).

Jadi:

$$r = \frac{X_n - X_{n-1}}{X_n - X_1} > 1/3$$

Atau apabila X_1 dikeluarkan, maka

$$r = \frac{X_2 - X_1}{X_n - X_1} > 1/3$$

[Toro and Ackermann, 1975 dan Reed, Henry and Mason, 1971].

Data perlu dianalisa beberapa kali sebelum mendapatkan harga normal [Chu et al. 1976]. Jadi mungkin kita mengadakan transformasi lebih dari satu kali [Bermes et al. 1976]. Yang penting kita dapat memutuskan sampai dimana transformasi dapat merubah data menjadi lebih gaussian untuk mendapatkan harga normal [Reed and Wu, 1974] dan dianjurkan sampai kemencengan dan kurtosis kedua-duanya mendekati angka 0 [Harris and DeMets, 1972].

Cara I dipakai untuk data yang mengikuti distribusi normal. Cara II untuk data yang mempunyai kemencengan kecil. Yang paling baik adalah cara III, dimana ada batas yang tegas sampai tidak ada lagi nilai di luar $M \pm 3SD$ yang dapat dikeluarkan. Cara IIII tidak dapat dipakai bila jarak antara X_1 dan X_2 atau X_n dan X_{n-1} sangat dekat, meskipun sudah sangat jelas, bahwa X_1 atau X_n itu merupakan harga ekstrem, belum juga dapat dikeluarkan, karena r masih $< 1/3$.

Jadi keempat parameter tersebut di atas akan ditransformasi menurut metode III [Leenheer et al.1976], dimana nilai-nilai yang berada di luar $M \pm 3SD$ dikeluarkan, kemudian M dan SD dari data yang tersisa ditentukan lagi dan harga di luar $M \pm 3SD$ disingkirkan, demikian seterusnya sehingga tidak ada lagi nilai di luar $M \pm 3SD$ yang dapat dikeluarkan. Setelah selesai mengalami transformasi kemencengannya adalah sebagai berikut :

Asam Empedu	0.961
GOT	0.407
GPT	0.624
ALP	0.420

Di sini dapat dibuktikan, bahwa kendatipun tidak ada lagi nilai di luar $M \pm 3SD$ yang dapat dikeluarkan, kemencengannya masih terlalu tinggi. Ini juga merupakan bukti, bahwa data dari keempat parameter tersebut di atas tidak mengikuti distribusi normal. Meskipun

kemencengannya masih agak tinggi, kita sebaiknya jangan terlalu bersemangat untuk terus mengadakan pemotongan. Dalam uji skrining lebih baik memasukan lebih banyak data positif palsu yang nantinya dapat diteliti lebih lanjut dengan uji yang lain. Hal ini disebabkan karena diagnosa akhir tidak tergantung dari hanya satu uji saja [Toro and Ackermann, 1975]. Di samping itu perlu diketahui, bahwa metode nonparametrik yang berdasarkan atas adanya data ekstrem ini sangat peka terhadap pembuangan data yang terlalu banyak, tetapi memang sangat sulit untuk menentukan batas pembuangan itu [Reed, Henry and Mason, 1971].

Setelah disusun menurut frekuensi dan persentase kumulatifnya, data dapat digambarkan dalam kertas normal probabilitas. Diasumsikan bahwa harga yang abnormal tinggi atau rendah tidak atau sedikit sekali pengaruhnya terhadap daerah 30 - 70% dari populasi normal, karena daerah ini mewakili kurang dari ± 0.55 SD dari mean. Dengan demikian maka dianjurkan untuk mengambil 5 atau 6 titik yang sesuai dengan batas 30 - 70% untuk digambarkan pada normal probability paper [Chu et al. 1976].

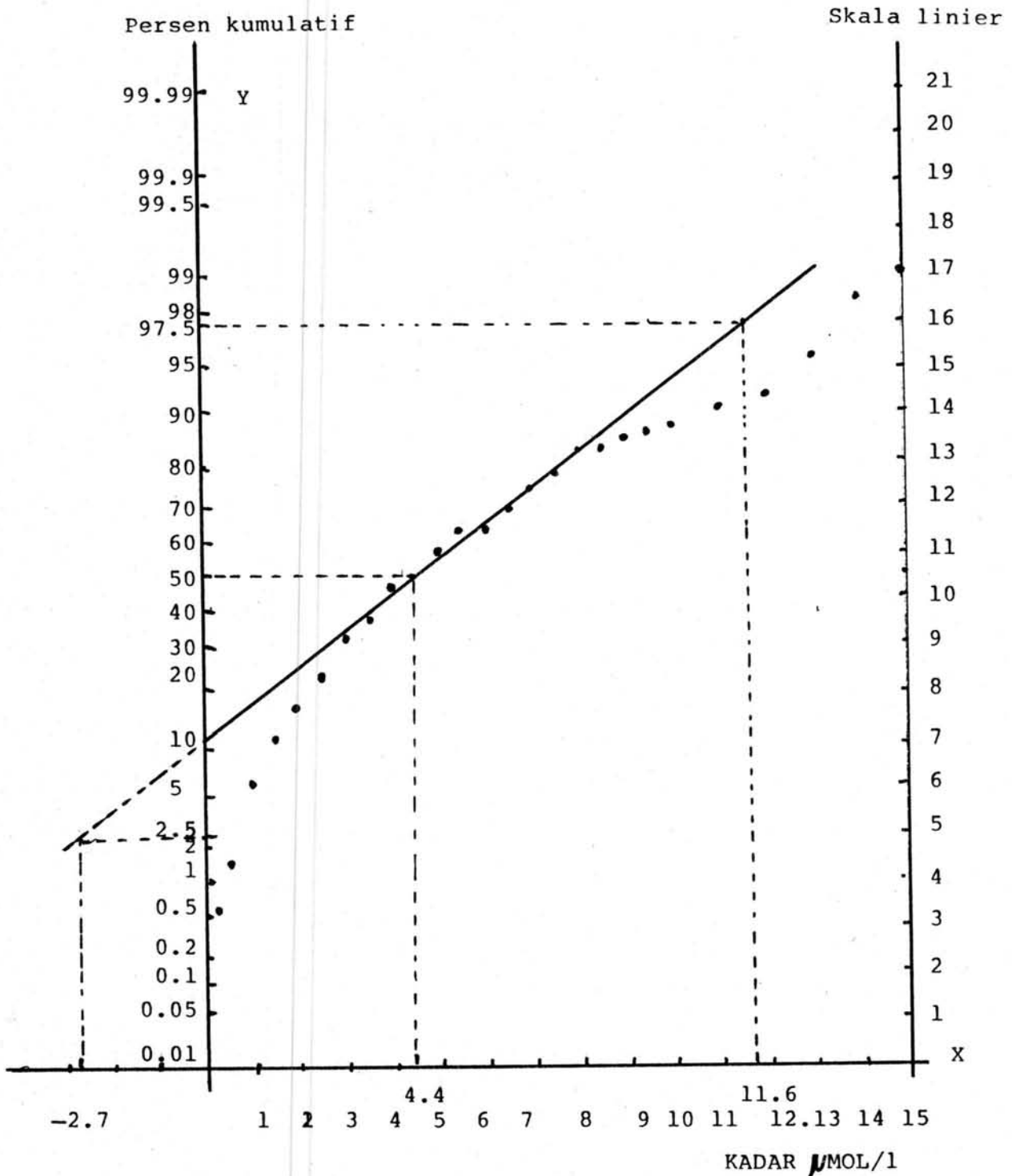
Untuk mendapatkan persamaan garis lurus, maka sumbu Y kembali dibuat berskala linier sedemikian rupa sehingga skala probabilitas dari 0.01 sampai 99.99 sesuai dengan skala linier dari 0 sampai 21. Dengan demikian

daerah antara 30% sampai 70% dari skala probabilitas akan sesuai dengan skala linier antara 12 sampai 9. Kadar dalam sumbu X disesuaikan dengan skala linier pada sumbu Y, maka didapatkan Tabel 5.2.1.5. Setelah diadakan analisis regresi dapatlah dihitung koefisien korelasi dan persamaan garis $Y = aX + b$. Seperti terlihat di atas, jelas bahwa koefisien korelasi dari semua parameter sudah mendekati 1, jadi garisnya sudah boleh dikatakan lurus. Dengan demikian, maka dapatlah dihitung mean dan sebarannya sesuai dengan 50% dan di antara 2.5% sampai 97.5% pada skala probabilitas. Dalam penyesuaian dengan skala linier didapatkan 50% sesuai dengan 10.5; 2.5% sesuai dengan 16 dan 97.5% sesuai dengan 5. Untuk $Y = 10.5$ akan didapatkan harga X untuk mean dan untuk harga-harga $Y = 5$ dan 16 didapatkan harga-harga X untuk sebarannya, seperti yang tertera dalam GAMBAR 5.2.1.5.1 sampai dengan 5.2.1.5.4.

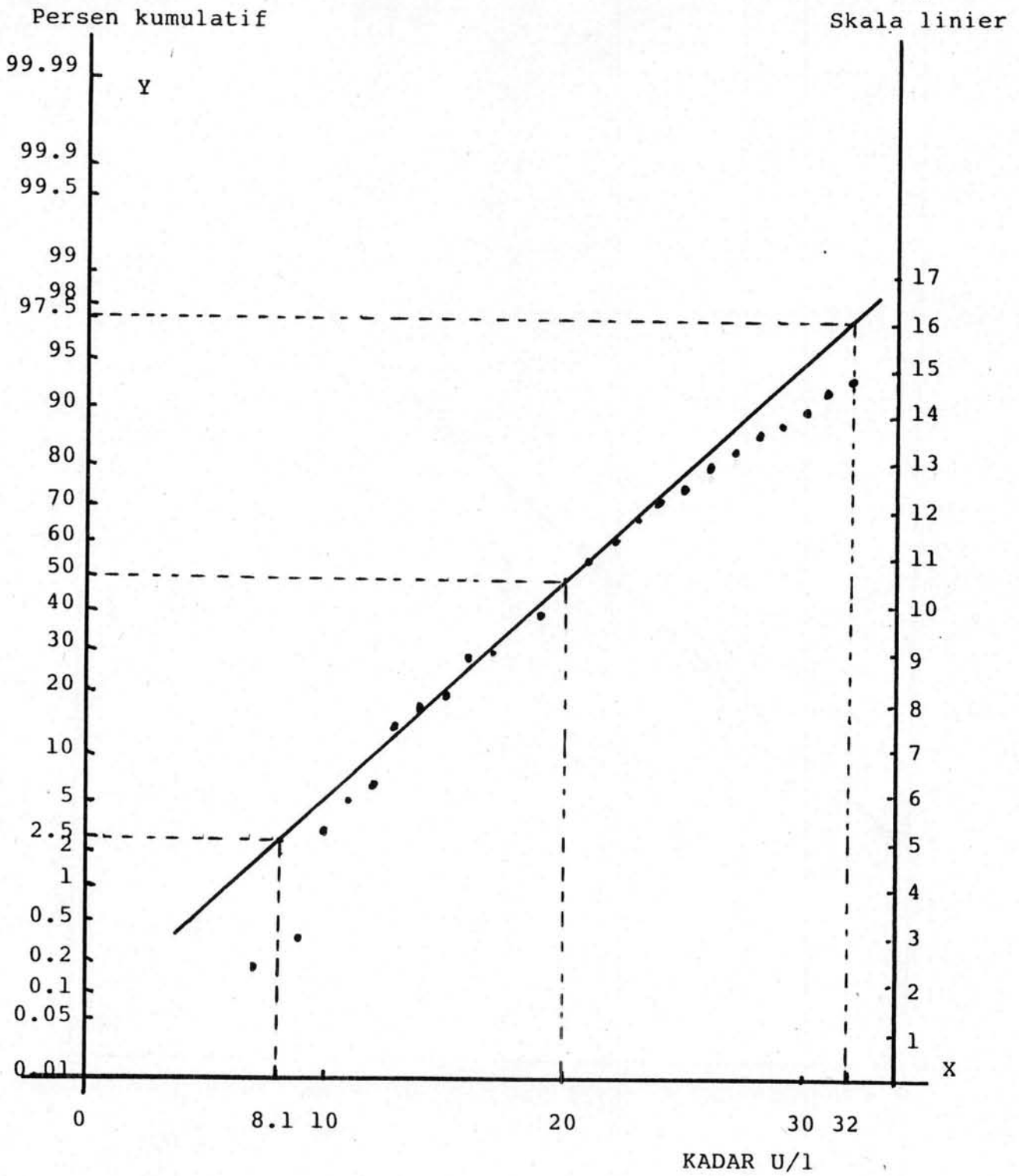
TABEL 5.2.1.5 HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM EMPEDU, GOT, GPT DAN ALP SERUM (X) DENGAN PROSENTASE KUMULATIF (Y) DIANTARA PROSENTASE KUMULATIF 30-70%, DIMANA SUMBU Y SUDAH DIRUBAH MENJADI SKALA LINIER.

		$Y = aX + b$				
				Koefisien Korelasi	-----	
		Y	X		a	b
Asam Empedu		9.3	3.0	0.9912	0.77	7.07
		9.7	3.5			
		10.3	4.0			
		10.6	4.5			
		11.1	5.0			
		11.5	5.5			
		11.6	6.0			
		12.0	6.5			
SGOT		9.1	17	0.9964	0.46	1.29
		9.6	18			
		9.9	19			
		10.7	20			
		11.0	21			
		11.4	22			
		11.9	23			
		12.3	24			
SGPT		9.1	15	0.9983	0.46	2.36
		9.6	16			
		10.2	17			
		10.6	18			
		11.0	19			
		11.5	20			
		11.9	21			
		12.3	22			
ALP		8.9	176	0.9938	0.45	0.97
		9.1	180			
		9.4	190			
		10.0	200			
		10.7	210			
		11.0	220			
		11.6	234			
		12.1	250			

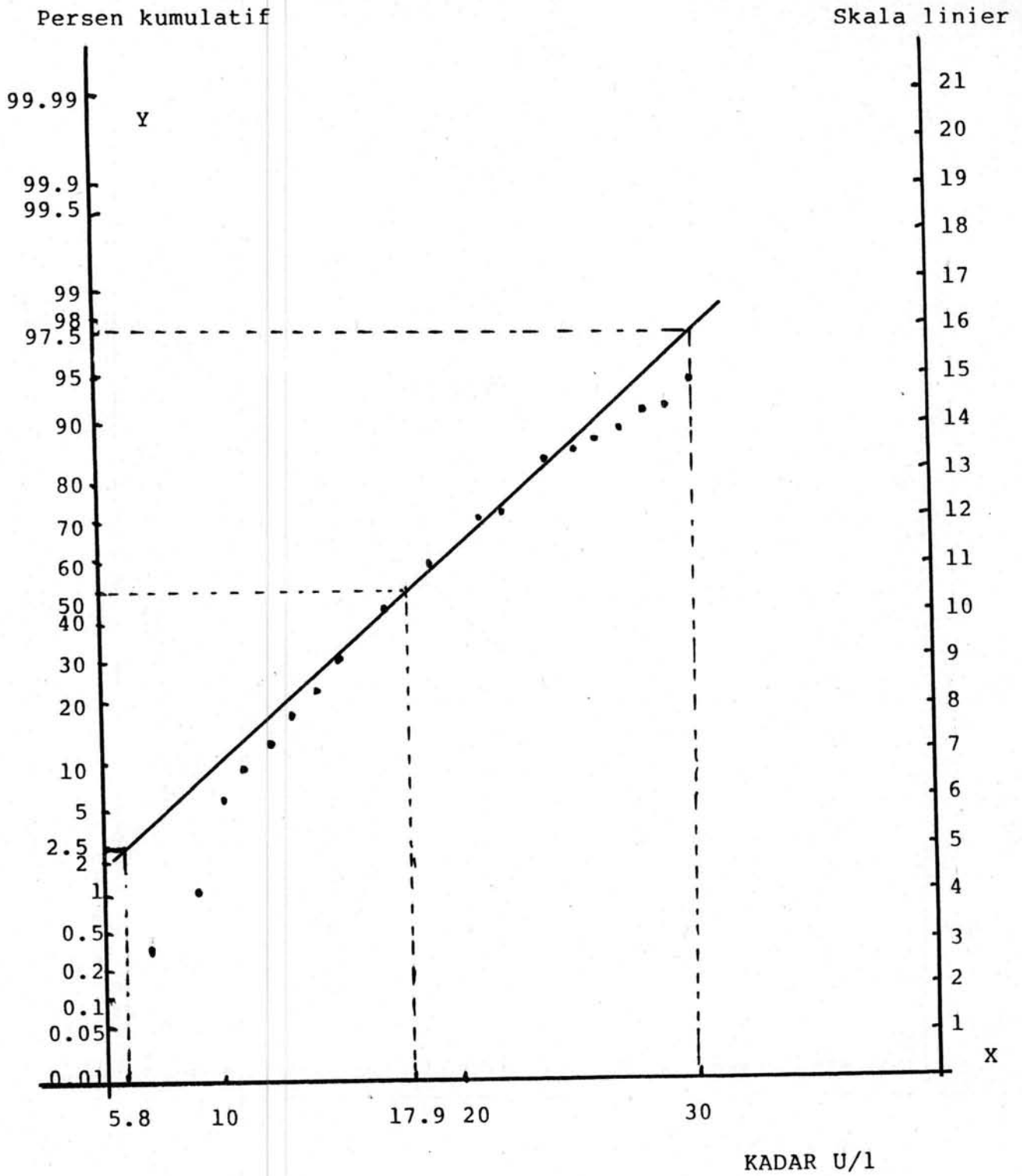
Grafiknya dapat dilihat sebagai berikut



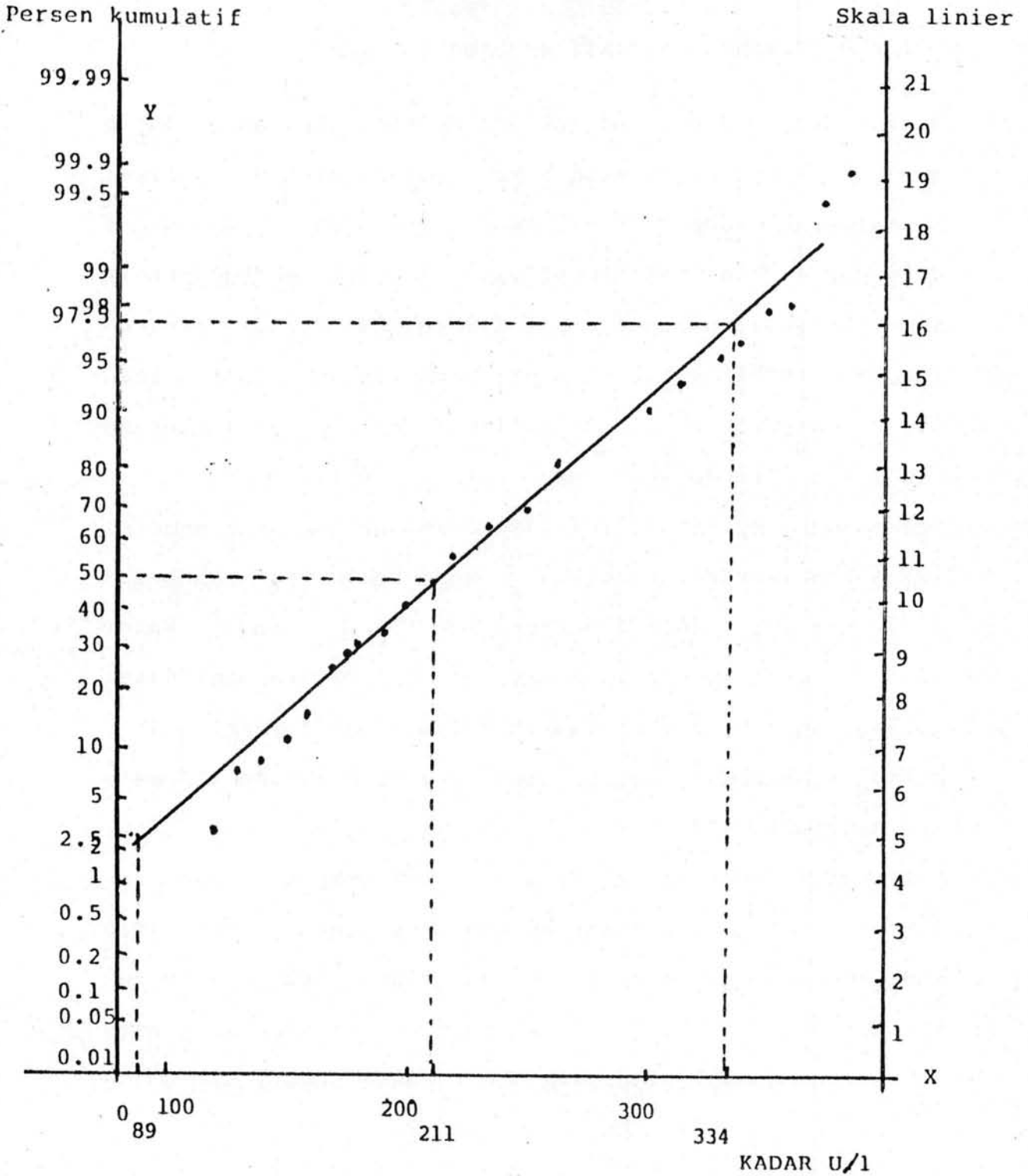
GAMBAR 5.2.1.5.1. DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF ASAM EMPEDU DIGAMBARKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI KUMULATIF FREKUENSINYA.



GAMBAR 5.2.1.5.2. DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF SGOT DIGAMBARAKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI KUMULATIF FREKUENSINYA.



GAMBAR 5.2.1.5.3. DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF SGPT DIGAMBARAKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-30% DARI KUMULATIF FREKUENSINYA.



GAMBAR 5.2.1.5.4. DISTRIBUSI FREKUENSI KUMULATIF ALP DIGAMBARAKAN PADA NORMAL PROBABILITY PAPER. GARIS LURUS DIAMBIL DARI 30-70% DARI FREKUENSI KUMULATIFNYA.

5.2.1.6 Pemantapan Kualitas Laboratorium

Yang dimaksud dengan pemantapan kualitas adalah sejumlah tindakan yang dijalankan untuk mendapatkan suatu hasil pemeriksaan laboratorium yang benar dan yang dapat dipercaya dengan efisiensi yang tinggi, sehingga hasil pemeriksaan yang cepat dapat dikeluarkan sedini mungkin [Dharan, 1977] untuk berbagai kepentingan, antara lain untuk kepentingan penelitian dan penatalaksanaan penderita [Anderson et al. 1981].

Pemantapan kualitas ini dijalankan untuk mencari kesalahan (error), kemudian memperbaikinya sebelum kesalahan itu menjadi besar [Hoffmann and Waid, 1965]. Jadi pemantapan kualitas dijalankan untuk menjaga agar kesalahan masih dalam tingkat yang wajar, kalau tidak maka tindakan harus segera dilakukan [Healy and Mitchell, 1974].

Dari sudut Laboratorium Klinik pemantapan kualitas termasuk intra- dan interlaboratorium, tetapi dari sudut yang lebih luas pemantapan kualitas bertujuan untuk menghasilkan hasil pemeriksaan laboratorium yang dikeluarkan dapat dipercaya dan berguna [QCCC].

5.2.1.6.1 Pemantapan Kualitas Intralaboratorium

Pemantapan kualitas intralaboratorium dijalankan dalam tiga tahap :

1. tahan sebelum instrumentasi
2. tahap instrumentasi dan
3. tahap sesudah instrumentasi

Tahap sebelum instrumentasi

Termasuk tahapan ini adalah persiapan individu yang akan diambil sampel darahnya, pengambilan darah dan pengirimannya sampai kepada pemeriksaannya. Individu disiapkan untuk berpuasa selama lebih kurang 10 jam dan tidak minum obat-obatan sebelum diambil darahnya. Darah diambil dalam keadaan duduk dengan bendungan (*stuing*) singkat dengan semprit sekali pakai (*Terumo Syringe with needle 10 ml dengan ukuran jarum 21GX1 1/2"*). Dengan demikian tempat penampungan dijamin bersih dan steril, bebas dari kontaminasi. Semprit ini kemudian dikumpulkan di dalam termos berisi es untuk dikirim ke laboratorium dimana serumnya segera dipisahkan dan langsung diperiksa pada hari itu juga. Pada kuesioner tercatat identifikasi sampel dan diberi nomor. Semprit diberi nomor sesuai dengan nomor kuesioner.

Tahap instrumentasi [Broughton, 1978].

Pemantapan kualitas tahap instrumentasi dijalankan untuk menjaga mutu (*performance*) suatu laboratorium. Untuk dapat menghasilkan suatu hasil pemeriksaan yang dapat

dipercaya dalam suatu laboratorium, bukan hanya secara kebetulan tetapi harus secara berkesinambungan, maka banyak faktor harus diperhatikan, yang paling penting adalah metode analisisnya. Metode analisis ini termasuk proses, bahan-bahan dan alat.

Dalam memilih metode analisis ini perlu diperhatikan praktisabilitas dan reliabilitasnya.

Praktisabilitas

Kriteria untuk metode yang praktis adalah cepat, murah, aman, memerlukan sedikit tenaga trampil dan menghasilkan sedikit kegagalan.

Reliabilitas

Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan laboratorium yang dapat dipercaya, maka perlu diperhatikan empat faktor yang saling berhubungan, yaitu presisi, akurasi, spesifisitas dan sensitifitas. Reliabilitas suatu metode dinyatakan dengan kemampuannya untuk mempertahankan baik akurasi maupun presisi. Bila suatu metode dapat mempertahankan akurasi dan presisinya dalam jangka waktu tertentu, maka metodenya dikatakan reliabel [Reed and Henry, 1974; Bermes et al. 1976].

Presisi

Presisi didefinisikan sebagai kesesuaian terhadap pengamatan berulang, dan ini disebabkan oleh kesalahan acak (*random error*). Diasumsikan, bahwa kesalahan acak

ini selalu mengikuti distribusi normal, maka dari itulah presisi selalu dinyatakan dalam SD atau koefisien variasi. Kedua faktor ini akan membesar bila presisinya makin tidak baik.

Akurasi

Akurasi didefinisikan sebagai kesesuaian terhadap harga yang sebenarnya. Bila suatu hasil pemeriksaan laboratorium memberikan harga yang jauh dari harga sebenarnya, maka ini disebut inakurat. Inakurasi disebabkan oleh kesalahan sistemik (systemic error).

Spesifisitas

Didefinisikan sebagai kemampuan dari suatu metode untuk mengukur hanya komponen yang harus ditentukan. Spesifisitas sangat berpengaruh terhadap akurasi. Dan bila akurasi dari suatu metode tidak baik, maka presisi juga dipengaruhi. Dalam penelitian ini selalu dipilih metode spektrofotometrik di daerah ultra violet yang telah dioptimalkan untuk pemeriksaa enzim, yaitu GOT, GPT dan ALP, sehingga metode ini adalah sangat spesifik. Sedangkan untuk Asam Empedu dipakai metode spektrofotometrik enzimatik kolorimetrik dan ini adalah satu-satunya metode spektrofotometrik yang ada di pasaran dan sudah dinyatakan spesifik dan hasilnya sesuai dengan metode yang lebih canggih, seperti

khromatografi, RIA dan spektrofotometri [Dwosky et al. 1984; Qureshi et al. 1984 dan Guang and Leong, 1986]

Sensitifitas

Sensitifitas adalah kemampuan suatu metode analisis untuk memantau kadar komponen yang rendah dari bahan yang akan diperiksa. Untuk mendapatkan perbedaan yang kecil dari dua pengukuran tergantung dari presisi. Dalam penelitian ini sensitifitas suatu metode tidak begitu menjadi perhatian, sebab dalam persoalan asam empedu dan enzim hanya diperhatikan harga normal dan harga abnormal tinggi.

5.2.1.6.2 Cara Menjalankan Pemantapan Kualitas

Intralaboratorium

Dalam menjalankan pemantapan kualitas adalah merupakan suatu kebutuhan rutin untuk memeriksa bahan kontrol bersama-sama dengan sample penderita pada setiap pemeriksaan [QCCC] dan nilai bahan kontrol ini sebaiknya di sekitar nilai normal. Hal ini untuk mengetahui presisinya. Untuk mengetahui akurasinya sebaiknya juga harus diperiksa bahan kontrol yang harganya abnormal [Broughton, 1978]. Ada dua jenis bahan kontrol yang sering dipakai [Bermes and Forman, 1976] :

- serum kumpulan (*pooled serum*);
- serum kering (*lyophilized serum*).

Serum kering ada dua macam :

- serum kering nilainya diketahui (*assayed*);
- serum kering nilainya tak diketahui (*unassayed*).

Kebaikan serum kumpulan [Dharan, 1977] :

1. mudah didapat;
2. murah;
3. berasal dari manusia, maka dari itu sangat sesuai dengan apa yang diperiksa tiap kali;
4. tidak memerlukan pelarut (rekonstruksi);
5. memberikan presisi yang lebih baik, disebabkan oleh karena tidak adanya proses pemipetan, liofilisasi, dan rekonstruksi.

Keburukannya [Dharan, 1977] adalah :

1. repot sekali untuk mengumpulkan serum yang tersisa;
2. untuk bahan tertentu, seperti enzim, harus disediakan khusus dengan perlakuan khusus pula;
3. memerlukan tempat yang banyak dalam *deepfreezer*.

Keuntungan serum kering [Dharan, 1977] adalah :

1. serum kering ini mempunyai batas waktu yang lebih panjang dibandingkan dengan serum kumpulan. Serum kumpulan hanya mempunyai batas waktu 3 - 4 bulan;
2. serum kering dapat dipakai untuk semua analisis rutin.

Keburukannya [Dharan, 1977] adalah :

1. adanya variasi di antara vial;
2. ditambah lagi dengan kesalahan rekonstruksi;
3. berasal dari binatang. Meskipun berasal dari manusia tetapi enzimnya berasal dari hewan, maka dari itu serum ini tidak bereaksi seperti halnya dengan serum sampel;
4. harganya jauh lebih mahal.

Dengan mempertimbangkan kebaikan dan keburukan dari kedua jenis bahan kontrol di atas, maka dalam penelitian ini dipergunakan serum kering yang assayed. Dengan memakai serum kering maka mean dan SD yang tertera dapat dipergunakan, tanpa mencarinya secara tersendiri [QCCC]. Dengan demikian grafik kontrol (*control chart*) dapat dibuat langsung dengan mean dan SD yang tertera dalam nilai dari serum kering dimaksud.

Ada 2 cara untuk menjalankan pemantapan kualitas dalam laboratorium klinik yaitu :

- a. **within-run;**
- b. **between-run.**

Pemantapan kualitas within-run dijalankan dengan memeriksa sampel yang sama sebanyak lebih kurang 20 kali. Dari hasilnya dicari mean, SD dan CV.

Pemantapan kualitas between-run dijalankan dengan beberapa cara, sebagai berikut :

1. Yang paling sederhana adalah dengan grafik kontrol dari **Shewhart** atau **Levey dan Jennings**. Peta kontrol ini mula-mula dipakai dalam klinik oleh **Levey dan Jennings** [1950]. Bahan kontrol mula-mula diperiksa secara cermat sebanyak 20-30 kali, kemudian dihitung mean dan SD. Bila ada nilai di luar $M \pm 3SD$, maka nilai ini harus dikeluarkan dan mean dan SD dihitung kembali. Gambar pada kertas grafik sumbu X dan Y. Pada sumbu X digambarkan harinya dan pada sumbu Y kadarnya. Gambarkan garis yang sejajar dengan sumbu X yang sesuai dengan mean, $+1SD$, $-1SD$, $+2SD$, $-2SD$, $+3SD$ dan $-3SD$. Setiap kali bahan kontrol diperiksa, hasilnya digambarkan dalam grafik kontrol ini. Hasilnya adalah berupa titik-titik yang tersebar di sekitar mean. Jadi pada peta **Shewhart** mean menunjukkan akurasi dan SD mengukur impresisi pada waktu menjalankan pemeriksaan dengan metode tertentu [Toro and Ackermann, 1975]. Menurut pengalaman, penurunan presisi akan terjadi sebelum suatu nilai melampaui 3SD. Dengan alasan ini daerah di antara 2 dan 3SD disebut batas hati-hati [QCCC]. Untuk meningkatkan efisiensi dalam mengenal kesalahan, dianjurkan untuk menggunakan beberapa aturan kontrol yang disebut *Multirule Shewhart Chart* [Westgard, Barry and Hunt, 1981]. Aturan ini berguna untuk menentukan apakah hasil pemeriksaan itu diterima atau ditolak.

Aturan kontrol tersebut adalah :

1_{2s}. Ini berarti, bahwa 1 nilai berada dalam wilayah lebih besar dari $\pm 2SD$. Hasil ini memperingatkan untuk hati-hati, hasil ini harus dinilai kembali.

1_{3s} Satu nilai pemeriksaan berada di luar $\pm 3SD$ dan hasil pemeriksaan bahan kontrol ini harus ditolak

2_{2s} Dua nilai berturut-turut berada di luar $\pm 2SD$. Hasil ini juga harus ditolak

R_{4s} Pemeriksaan bahan kontrol akan ditolak, bila jarak antara dua pemeriksaan adalah sejauh $4SD$. Jadi satu hasil terletak diluar $-2SD$ dan yang lain diluar $+2SD$ berturut-turut

4_{1s} 4 nilai berturut-turut melebihi $1SD$ pada sisi yang sama. Nilai ini harus ditolak.

10 \bar{x} 10 nilai berturut-turut terletak pada sisi yang sama dari mean. Harga ini harus ditolak.

Mula-mula aturan ini ditujukan untuk 2 bahan kontrol setiap kali melakukan pemeriksaan, tetapi dapat pula dipakai untuk 1 bahan kontrol.

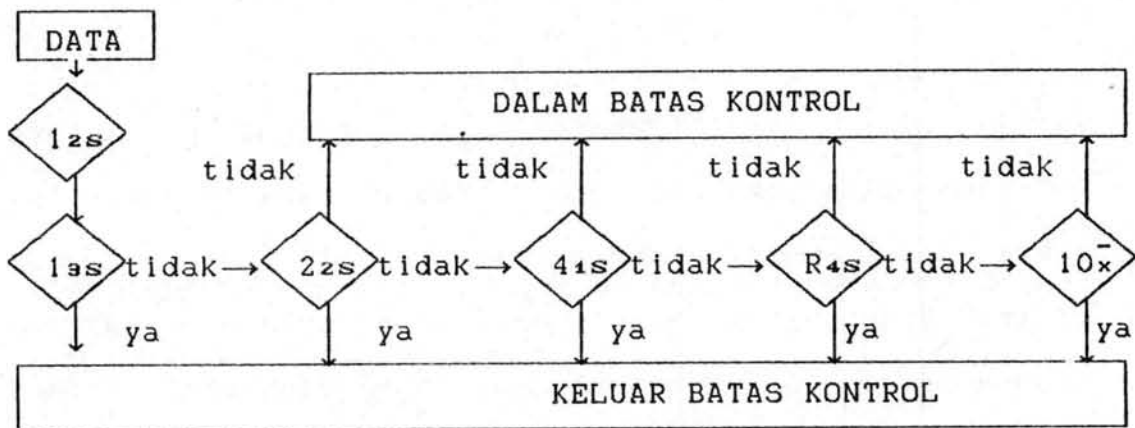
Di samping aturan 10 \bar{x} ada pula aturan 6 \bar{x} [Amenta [1968] dan Toro and Ackermann, 1975] dan 7 \bar{x} [Barnett, 1968].

Interpretasinya adalah sebagai berikut.

Bila terjadi 1_{2s}, maka harus hati-hati dan lihatlah data sebelumnya dan gunakan aturan yang lain. Bila tidak ada data sebelumnya yang meliwati $2SD$, maka hasil ini diterima. Bila ada data yang melewati $2SD$, maka data

sebelumnya harus diuji dengan aturan $1s$, $2s$, $R4s$, $4s$ dan $10\bar{x}$. Kalau semuanya tidak melanggar, maka nilai pemeriksaan diterima dan bila salah satu melanggar, maka nilai pemeriksaan ditolak.

Skemanya dapat dilihat dibawah ini.



GAMBAR 5.2.1.6.2 SKEMA ATURAN WESTGARD UNTUK MENENTUKAN BATAS KONTROL

Kesalahan acak hampir selalu terjadi pada aturan $1s$ dan $R4s$. Sedangkan kesalahan sistemik dapat dilihat dari aturan $2s$, $4s$ atau $10\bar{x}$ dan bila kesalahan sistemik itu terlalu besar, dapat pula terjadi $1s$.

2. Di samping dengan satu bahan kontrol, pemantapan kualitas dapat pula dijalankan dengan dua bahan kontrol dengan masing-masing satu grafik kontrol atau dengan satu peta kontrol yang menggambarkan perbedaan antara keduanya. Aturan kontrolnya adalah sama.
3. Anderson et al. (1981) memakai 3 bahan kontrol yang berlainan untuk menjalankan pemantapan kualitas. Masing-

masing bahan kontrol dibuat grafik kontrolnya seperti diatas, kemudian dihitung harga Z dengan rumus :

$$Z = \frac{\bar{x} - X}{SD}$$

$$\text{Jumlah } Z = \frac{Z_1 + Z_2 + Z_3}{\sqrt{3}}$$

Metode ini dapat dengan cepat membedakan antara kesalahan sistemik dan acak. Dasar dari metode ini bahwa asumsi bahan kontrol itu stabil adalah tidak benar. Yang benar bahan kontrol itu selalu mengalami biodegradasi. Demikian pula kesalahan yang berasal dari pengenceran, dalam pencampuran dan kesalahan dalam pengangkutan harus diperhatikan.

4. Metode *Cumulative sum* (CUSUM)

Peta Shewhart sangat baik dan gampang dikerjakan, tetapi mempunyai kelemahan, yaitu perubahan akurasi yang kecil sukar dilihat. Untuk mengatasi hal ini, dipergunakan grafik Cusum [QCCC]. Cusum dihitung sebagai penjumlahan dari penyimpangan harga kontrol terhadap harga tertentu. Harga tertentu ini dipilih dari harga rata-rata atau harga di sekitar rata-rata. Pilihan yang makin jauh dari harga rata-rata akan memberikan kemiringan (slope) yang makin besar.

Bila $x_1, x_2, x_3 \dots x_n$ adalah nilai kontrol dan k adalah harga tertentu, maka cusum C adalah:

$$\begin{aligned} C_1 &= (x_1 - k) \\ C_2 &= (x_2 - k) + C_1 \\ C_3 &= (x_3 - k) + C_2 \\ C_n &= (x_n - k) + C_{n-1} \end{aligned}$$

Grafik cusum digambarkan dari hari ke hari. Apakah suatu nilai keluar dari batas kontrol atau tidak dinilai dengan mengukur kemiringan sudut yang terbentuk pada grafik itu dengan mempergunakan pola V (V mask). Metode cusum ini sangat sensitif terhadap kesalahan sistemik dan bila dipergunakan bersama-sama dengan grafik Shewhart merupakan suatu cara kontrol yang baik [Westgard et al. 1977].

5. Metode "rata-rata normal" [Hoffmann and Waid, 1965].

Metode ini sederhana, sensitif dan hanya memerlukan sedikit pekerjaan tambahan. Caranya adalah mula-mula pada saat terakhir setiap hari dikumpulkan hasil pemeriksaan yang berada pada batas normal hari itu. Kemudian digambarkan "rata-rata normalnya" pada grafik kontrol.

Dasar dari uji ini adalah bahwa kebanyakan dari pemeriksaan yang dikerjakan suatu laboratorium klinik hasilnya berada pada batas normal dan batas normal ini sangat stabil. Ini adalah fakta biologis.

Komentar: metode ini mungkin baik untuk data biologis

yang mengikuti distribusi normal. Untuk data yang tidak mengikuti distribusi normal, maka banyak perhitungan yang harus dikerjakan untuk mendapatkan batas normal ini.

6. metode "mean harian" [Dixon and Northam, 1970].

Metode ini hampir sama dengan metode di atas, hanya rata-rata normalnya diganti dengan mean harian. Untuk harga-harga yang terlalu tinggi atau terlalu rendah diadakan pemotongan (*truncation*).

Komentar : aturan *truncation* tidak jelas. Di samping itu dikatakan, bahwa dibandingkan dengan metode konvensional (pemantapan kualitas dengan memakai serum kontrol), metode ini lebih baik untuk natrium, albumin dan kalsium; sama baiknya untuk protein total, kalium, ALP dan bilirubin; dan kurang baik untuk urea dan GOT.

7. Analisis Kecenderungan menurut Trigg [Cembrowski et al. 1975].

Metode ini dipergunakan untuk pemantapan kualitas dengan memperkirakan nilai kontrol dan besarnya deviasi bukan berdasarkan mean dan SD, tetapi berdasar atas nilai-nilai sebelumnya. Penyimpangan-penyimpangan yang jelas dari presisi dan akurasi akan menyebabkan suatu *tracking signal* yang harganya mendekati batas -1 dan +1. Sebagai indikator presisi dan akurasi dapat dilihat pula *smoothed average* dan *smoothed SD*. Nilai kontrolnya dapat dihitung dengan rumus, sehingga nilai kontrol ini,

karena berdasar atas nilai-nilai sebelumnya, selalu diperbaharui. Kesimpulannya terletak pada nilai kontrolnya yang terakhir.

Perhitungan rumusnya sangat rumit, sehingga sebaiknya harus mempergunakan komputer.

5.2.2 PENELITIAN UTAMA

Metode yang dipakai dalam penelitian ini adalah pendekatan **epidemiologis deskriptif analitik**, karena yang ingin diketahui adalah besarnya penyakit hati yang terjadi dalam kelompok masyarakat dengan ciri-ciri tertentu, seperti umur, jenis kelamin, geografis dan lain-lain dan faktor-faktor yang mempengaruhi penyebarannya [Friedman, 1986; Pratiknya, 1986].

Untuk mengukur insiden penyakit hati, jenis penelitian epidemiologi analitik yang dipakai disini adalah jenis penelitian observasional tipe kohort.

Dalam penelitian observasional ini proses pemakaian pil KB dibiarkan berjalan secara alami (*expost facto*) dan memang pemakaian pil KB tidak dapat dimanipulasi dan jika ada perubahan atau perbedaan pada satu ciri, maka kemudian dikaji hubungannya dengan perubahan atau perbedaan pada ciri lainnya [Pratiknya, 1986]. Jadi yang dapat diamati adalah akibatnya saja [Koento dan Koento, 1981].

Penelitian kohort dianggap dapat menghasilkan informasi yang paling meyakinkan tentang etiologi penyakit [MacMahon and Pugh, 1970] dan merupakan penelitian epidemiologi observasional yang paling *powerful* dalam mengkaji hubungan antara faktor risiko dengan faktor penyakit [Pratiknya, 1986]. Jadi penelitian kohort menggambarkan suatu sistem *cause-effect* [Soewondo, 1981].

Salah satu persyaratan penting dalam analisis hubungan sebab-akibat adalah keharusan, bahwa sebab mendahului timbulnya unsur akibat [Prihartono, 1985]. Dan dalam penelitian ini menurut literatur memang pil KB mendahului timbulnya penyakit hati dan kedua-duanya diukur pada saat yang sama.

Penelitian kohort dapat dijalankan dengan cara prospektif dan retrospektif [Monson, 1987]. Karena penelitian kohort prospektif memakan waktu lama dan biaya besar, maka dalam penelitian ini dipilih macam penelitian kohort retrospektif. Pada kohort retrospektif dipelajari kausa dan efek yang sudah terjadi pada waktu penelitian sudah dimulai, sedangkan pada kohort prospektif mungkin belum atau sudah terjadi pada waktu penelitian dimulai, peneliti harus menunggu sampai efek terjadi [MacMahon and Pugh, 1970]. Materi faktor risiko diambil dari saat masa lampau, sejak individu terpapar oleh faktor risiko. Jadi penelitian retrospektif melihat

Kebelakang dari efek menuju ke kausa yang sedang terjadi. Brown and Hollander [1977] menyebut jenis penelitian ini sebagai *Prospective Study of Past Events*. Penelitian dijalankan dengan memilih wanita yang memakai dan tidak memakai pil KB. Setelah itu ditentukan apakah sampel menderita penyakit hati sampai penelitian dimulai [Brown and Hollander, 1977]. Metode ini disebut prospektif, karena peristiwanya berlanjut dari mulai memakai pil KB ke muka sampai terjadinya penyakit hati. Jadi titik awal *follow-up* ditetapkan pada saat yang lalu, pada waktu penelitian dimulai penyakit yang ingin diamati (penyakit hati) sudah terjadi. Penentuan penyakit di samping didapatkan dari catatan medis, dapat pula ditentukan dari pemeriksaan saat ini [Fihir, 1985]. Dalam penelitian ini pemeriksaan dijalankan pada saat ini dan bukan dari catatan medis. Kesimpulan hasil penelitian dapat diketahui dengan membandingkan proporsi subjek yang menjadi sakit (efek positif) antara kelompok subjek dengan faktor risiko positif (kelompok penelitian) dengan subjek dengan faktor risiko negatif (kelompok kontrol).

Telah diusahakan sekuat mungkin untuk mencegah agar variabel-variabel dominan lainnya, yang mungkin dapat menyebabkan terjadinya penyakit hati seperti merokok, minum alkohol dan minum jamu, tidak mempengaruhi hasil penelitian. Dengan demikian variabel

bebas diharapkan benar-benar mempengaruhi atau menyebabkan perubahan pada variabel tergantung. Di samping itu kelompok kontrol diambil dari daerah yang sama dengan cara *paired sampling*, yaitu bila telah didapatkan sampel pemakai pil KB, maka diambil kontrol dari wanita yang tidak memakai pil KB dan juga tidak memakai hormon sebagai metode kontrasepsinya, serta umurnya setara. Sistem ini disebut *age- and neighborhood-matched control* [Rooks et al. 1979]. Demikian pula kelompok kontrol ini dipilih yang tidak merokok, tidak minum alkohol dan tidak minum jamu. Jadi diharapkan lain-lain variabel yang juga mempengaruhi terjadinya penyakit hati akan dialami oleh semua anggota sampel dan kontrol dengan kemungkinan yang sama. Dengan mengadakan *cross-matched* diharapkan kesimpulan dapat ditarik lebih kuat. Dengan *matching* maka tidak perlu terlalu diperhatikan maksimasi variabilitas faktor risiko yang dipelajari dan minimasi variabilitas faktor yang tidak dipelajari. Dengan demikian terdapat perimbangan mengenai keadaan faktor-faktor luar dan faktor-faktor bebas yang merupakan faktor risiko yang tidak dikehendaki pengaruhnya terhadap efek (uji fungsi hati) [Pratiknya, 1986].

Karena tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa jauh peranan pengaruh faktor risiko secara lebih teliti dan juga karena subjek

penelitiannya terbatas jumlahnya, maka dari itulah rancangan kohort ini memerlukan *matching* seperti disebutkan di atas. Dengan melakukan penyeimbangan atas beberapa faktor luar antara subjek yang diteliti dengan subjek kontrol tersebut, secara metodologik pengaruh faktor risiko yang merupakan variabel luar terhadap efek dapat dikendalikan [Pratiknya, 1986].

Matching adalah suatu cara untuk menyingkirkan efek dari variabel yang mungkin mengganggu analisis dari variabel tergantung dengan jalan memilih kelompok kontrol sedemikian rupa sehingga kelompok kontrol mempunyai distribusi yang sama seperti kasus dalam hal variabel tergantung tertentu [MacMahon and Pugh, 1970]. Keterbatasan jenis penelitian ini terletak pada banyaknya terjadi bias, bila datanya diambil dari data sekunder [Brown and Hollander, 1970]. Dalam penelitian ini, penyakit hatinya ditentukan oleh peneliti sendiri.

5.2.2.1 Variabel

Pil KB di sini merupakan variabel bebas dan uji fungsi hati merupakan variabel tergantung. Uji fungsi hati dinyatakan dengan meningkatnya kadar asam empedu dalam serum yang dikonformasikan dengan meningkatnya kadar GOT, GPT dan ALP dalam serum.

Variabel-variabel bebas lainnya yang mungkin bersifat variabel pendahulu, variabel perantara atau variabel

prakondisi adalah kebiasaan merokok, minum alkohol dan minum jamu tradisional. Dalam penelitian ini variabel-variabel tersebut telah dieliminir. Demikian pula pernah menderita sakit kuning sebelum pemakaian pil KB juga telah disingkirkan.

Variabel bebas yang tidak dapat disingkirkan di sini adalah adanya infeksi hepatitis B. Dengan alasan inilah maka HBSAGnya dalam serum juga diperiksa. Demikian pula halnya dengan status gizi.

5.2.2.2 Cara Penentuan Sampel

Karena penelitian direncanakan akan dijalankan diseluruh Bali, maka banyak tempat-tempat penelitian yang terletak jauh dari kota Denpasar, tempat peneliti berdomisili. Untuk meningkatkan efisiensi tenaga, waktu dan biaya maka pertama-tama dipilih banjar-banjar di seluruh Bali yang jumlah akseptor pil KB-nya lebih dari 30 orang berdasar atas Formulir R/I/PUS/88. Formulir ini adalah Formulir Pendataan PUS dan Peserta KB yang dilaksanakan dan dilaporkan setiap tahun oleh Ketua masing-masing Banjar dan dibantu oleh Petugas Lapangan KB. Dari 8 Kabupaten didapatkan 149 banjar yang memenuhi syarat, yaitu:

- Buleleng	53 banjar;
- Badung	17 banjar;
- Karangasem	16 banjar;
- Jembrana	59 banjar;
- Gianyar	0 banjar;
- Klungkung	2 banjar;
- Tabanan	0 banjar;
- Bangli	2 banjar;

Jumlah	149 banjar.

Metode penelitian menurut sistem banjar ini dipilih, sebab sistem banjar sudah terbukti paling baik untuk menjalankan segala macam program pemerintah, termasuk program kesehatan. Dari 149 banjar ini dipilih secara random sebanyak 50 banjar. Sebelum sampel diambil, pertama-tama dihubungi PUSKESMAS yang membawahi banjar terpilih. Tentunya surat izin dari Gubernur Kepala Daerah Propinsi Bali, dan dari masing-masing Kecamatan sudah pula dipersiapkan. Diterangkan kepada dokter di Puskesmas tersebut maksud penelitian ini, serta mohon bantuannya. Pengambilan sampel dijalankan bersamaan waktunya dengan jadwal acara Posyandu atau Puskesmas Keliling pada banjar bersangkutan. Demikian pula didatangi ketua banjarnya, untuk mohon bantuannya mengumumkan/mengumpulkan wanita peserta KB pada waktu yang sudah ditentukan untuk diperiksa kesehatannya secara gratis dan jangan makan atau minum sebelum

diperiksa kesehatannya. Tepat pada waktunya, dimana para wanita telah terkumpul, maka sekali lagi diterangkan maksud penelitian ini, yaitu untuk memeriksa kesehatan pada akseptor KB terutama ditujukan untuk mengetahui adanya penyakit hati, maka dari itulah perlu diambil sedikit darahnya untuk diperiksa di laboratorium (*informed consent*). Ditambah lagi dengan penerangan yang diberikan oleh ketua banjarnya, maka banyak akseptor yang antusias, tetapi ada juga yang tidak bersedia ikut dalam penelitian ini. Semua banjar didatangi dan diambil sampelnya sampai waktu dan biaya mencukupi. Ternyata dapat dicakup lebih dari 40 banjar dengan jumlah sampel 873 orang.

Di tiap-tiap banjar para wanita yang datang dan yang mau diambil darahnya pertama-tama dipilih yang :

tidak merokok,

tidak minum alkohol,

tidak minum jamu, dan

tidak pernah sakit kuning sebelum minum pil KB.

Wanita yang memenuhi syarat tersebut diperiksa fisis diagnostik rutin, terutama ditujukan kepada adanya pembesaran dan sakit tekan pada daerah hati. Tidak satupun didapatkan pembesaran hati. Pemeriksaan meliputi tinggi badan, berat badan, tekanan darah dan lain-lain. Setelah selesai pemeriksaan fisis diagnostik, darah diambil dari vena kubiti tanpa antikoagulansia dengan

stuing dalam keadaan duduk. Pengambilan darah dijalankan dengan semprit sekali pakai ukuran 10 ml. Darah itu dikumpulkan dan disimpan dalam termos berisi es. Darah itu dibawa ke laboratorium. Serum segera dipisahkan dan dianalisis pada hari itu juga dengan reagen dalam kit dengan batch yang sama dan dengan fotometer yang sama juga. Hal itu dikerjakan untuk menghindari bias. Pemeriksaan darah meliputi kadar asam empedu, SGOT, SGPT, ALP, dan HBSAG.

Fotometer yang dipakai adalah sebuah Filter Photometer merk Clinicon type 4010.

5.2.2.3 Jumlah Sampel

Penentuan jumlah sampel pada penelitian ini dijalankan dengan rumus :

$$n = \frac{[Z\alpha(2p(1-p))^{1/2} + Z\beta(p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))^{1/2}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Untuk tingkat kemaknaan 0.05, maka harga $Z\alpha = 1.960$

Power yang dipilih adalah 95%, maka harga $Z\beta = 1.645$

p_1 adalah angka insiden dari sampel

p_2 adalah angka insiden dari kontrol

$$p = \frac{(p_1 + p_2)}{2}$$

Jumlah sampel itu adalah untuk satu kelompok, jadi jumlah sampel seluruhnya adalah $2n$.

Dari penelitian pendahuluan didapatkan, dari 424 wanita yang tidak memakai pil KB dan juga tidak memakai preparat hormon sebagai metode kontrasepsinya didapatkan 53 wanita yang kadar asam empedu serumnya abnormal ($>11.6 \mu\text{mol/l}$). Jadi insiden penyakit hati pada kelompok kontrol (p_2) adalah 12.50% atau 0.125. Perbedaan yang bermakna dari insiden itu akan terjadi bila insiden kelompok sampel itu paling sedikit seperempat lebih tinggi bila dibanding dengan kelompok kontrol. Dengan demikian $f = 0.25$, maka p_1 dapat dihitung menurut rumus Fleiss [1981]: $p_1 = p_2 + f(1-p_2)$

$$\begin{aligned} \text{Maka} \quad p_1 &= 0.125 + 0.25 \times 0.875 = 0.344 \\ p &= (0.125 + 0.344)/2 = 0.235 \end{aligned}$$

$$(1 - p) = 0.765$$

$$(1 - p_1) = 0.656$$

$$(1 - p_2) = 0.875$$

$$(p_1 - p_2) = 0.219$$

$$n = \frac{[1.960 \times (2 \times 0.765)^{1/2} + 1.645(0.344 \times 0.656 + 0.125 \times 0.875)^{1/2}]^2}{0.219^2}$$

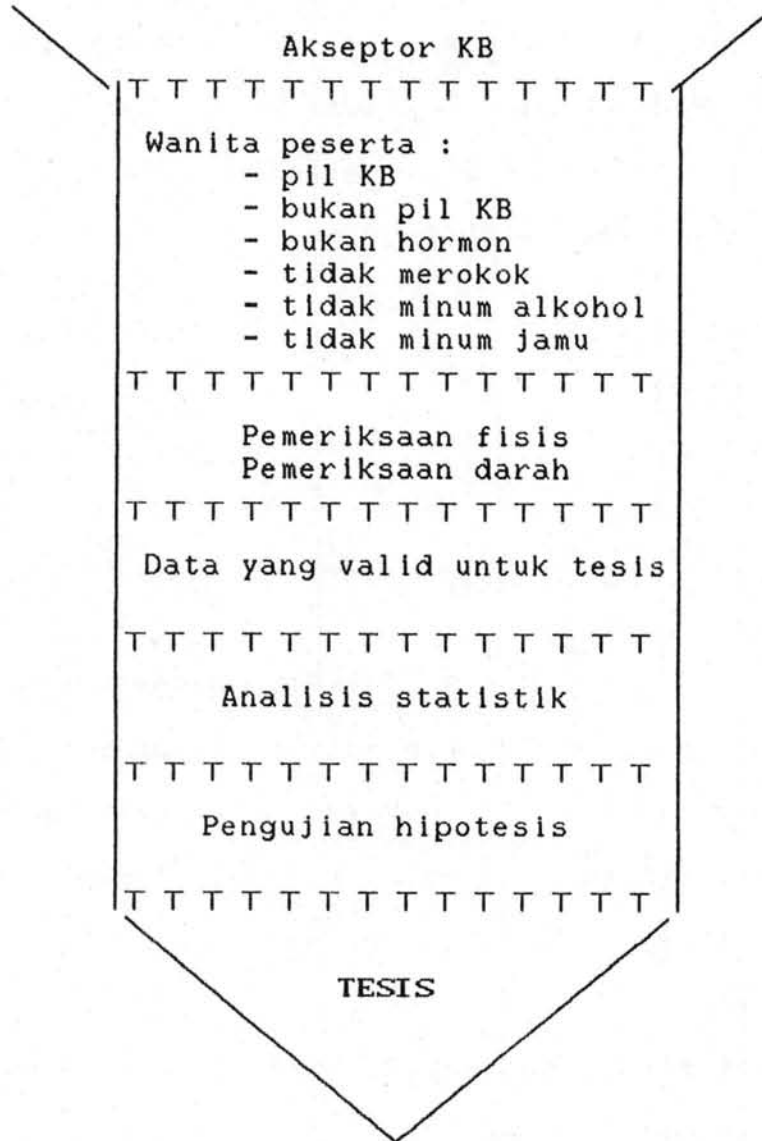
$$n = 257.4$$

Jumlah sampel seluruhnya minimum adalah 515.

Sampel yang akan dianalisis adalah 790.

5.2.2.4 Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini dapat diterangkan dengan bagan sebagai berikut :



Gambar 5.2.2.4 CARA PENGAMBILAN DAN PENGOLAHAN SAMPEL

Keterangan :

Sampel diambil dari akseptor KB yang memakai pil KB dan yang tidak memakai pil KB, tetapi tidak memakai hormon sebagai metode kontrasepsinya, serta tidak minum rokok, alkohol dan jamu. Sampel yang memenuhi syarat ini diperiksa fisis diagnostik rutin dan diambil darahnya. Data yang valid untuk tesis adalah data yang lengkap dan yang mempunyai pasangannya. Data ini diuji secara statistik dan hipotesis diuji untuk tesis.

5.2.2.5 Uji Statistik

Meskipun hasil pengukuran uji fungsi hati dalam penelitian ini berskala rasio, tetapi perhatian ditujukan kepada arti klinis dari hasil penelitian tersebut. Maka dari itulah skala rasio diubah menjadi skala nominal, yaitu normal dan abnormal. Dengan demikian akan terbentuklah tabel 2 X 2 sebagai berikut :

		Lft	
		+	-
Pll	+	a	b
	-	c	d

Bentuk tabel diatas akan dianalisis dengan uji χ^2 (Chi square = kai kuadrat) dengan uji kemaknaan p 0.05.

Untuk menentukan ada tidaknya efek pengganggu (confounding effect), maka perlu dijalankan analisis statistik dengan metode Mantel Haenszel.

5.2.2.6 Penentuan Asam Empedu Serum

[Annoni, 1983].

Asam empedu dalam serum dapat diperiksa dengan cara:

1. khromatografi;
2. radioimunologi; dan
3. enzimatik.

Dengan demikian dapat ditentukan hanya satu asam empedu, asam empedu satu-persatu atau asam empedu total.

Cara khromatografi adalah sangat kompleks, karena asam empedu mempunyai sifat fisikokimia yang sangat heterogen. Daya larut dan polaritasnya sangat berbeda tergantung dari derajat hidroksilasi dari molekulnya dan macam konjugasinya. Dengan demikian proses penentuan asam empedu dengan metode khromatografi ini juga bersifat sangat kompleks, memerlukan ketrampilan yang tinggi dan membutuhkan peralatan yang canggih. Maka metode ini tidak praktis.

Cara radioimunologi memerlukan persiapan yang sulit dengan melibatkan isotop yang cukup berbahaya. Maka cara ini juga kurang praktis. Kedua metode diatas mempunyai sensitivitas, spesifisitas dan akurasi yang sangat tinggi.

Dalam penelitian ini akan dibicarakan dan dipakai metode enzimatik.

Metode enzimatik ini dapat dijalankan, karena sudah tersedianya enzim yang mempunyai aktivitas oksireduksi yang spesifik, yaitu 3- α -HidroksiSteroidDehidrogenase (3 α HSD) dan 7- α -HidroksiSteroidDehidrogenase (7 α HSD).

Untuk praktisnya, enzim 3 α HSD mempunyai kemampuan untuk menentukan secara simultan semua macam asam empedu yang mempunyai gugusan OH bebas pada posisi 3 α dan serum mengandung 95% asam empedu ini. Pada keadaan patologis,

serum hanya mengandung 5% dari asam empedu yang berkonjugasi dengan sulfat atau glukuronat pada posisi ini. Jadi 13 macam asam empedu dapat ditentukan secara simultan, yaitu asam-asam kholat, khenodeoksikholat, deoksikholat, litokholat dengan tauro- dan glikokonjugatnya serta ursodeoksikholat.

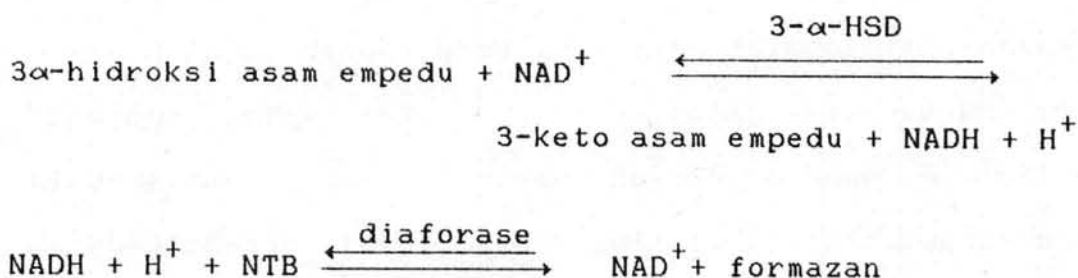
Enzim 3- α -HSD bersifat sangat spesifik, karena semua steroid lain yang terdapat dalam serum yang mungkin dapat berlaku sebagai substrat enzim ini selalu berkonjugasi pada posisi 3- α , jadi tidak mungkin mengganggu.

Lain halnya dengan enzim 7- α -HSD, hanya dapat menyerang gugusan hidroksil pada posisi 7- α yang hanya terdapat pada asam empedu primer, yaitu asam-asam kholat dan khenodeoksikholat. Jadi asam empedu total hanya dapat ditentukan dengan enzim 3- α -HSD.

Mula-mula reaksi dijalankan dengan perantaraan NAD^+ pada daerah UV yaitu 340 nm, tetapi cara ini mempunyai sensitifitas yang kurang baik dan memerlukan volume reaksi besar. Untuk memperbaiki sensitifitasnya maka dipakai cara spektrofotometri dengan hasil sensitifitas yang sangat baik. Tetapi cara spektrofotometri ini kurang praktis.

Mashige et al. [1981] menetapkan suatu metode spektrofotometrik yang praktis untuk menentukan kadar asam empedu dalam serum. Dasar dari reaksinya adalah

sebagai berikut :



Laktat dehidrogenase dan juga lain-lain dehidrogenase dalam serum dapat pula mereduksi NAD^+ menjadi NADH bila ada substratnya yang spesifik. Maka akan terjadilah suatu blanko yang tinggi. Aktifitas dari laktat dehidrogenase tersebut dihambat oleh natrium piruvat yang terdapat dalam reagen. Asam empedu akan dirubah menjadi 3-okso asam empedu oleh 3- α -HSD yang selanjutnya akan mereduksi NAD^+ menjadi NADH . Hidrogen yang terjadi bersama-sama dengan NADH dipindahkan kepada NitroTetrazolium Blue (NTB) yang menghasilkan formazan. Formazan tersebut diukur secara spektrofotometrik pada panjang gelombang 540 nm.

Kit yang dipakai adalah kit dari E Merck, yaitu Merckotest Bile Acids Cat. No. 14352.

5.2.2.7 Penentuan Enzim Transaminase Serum

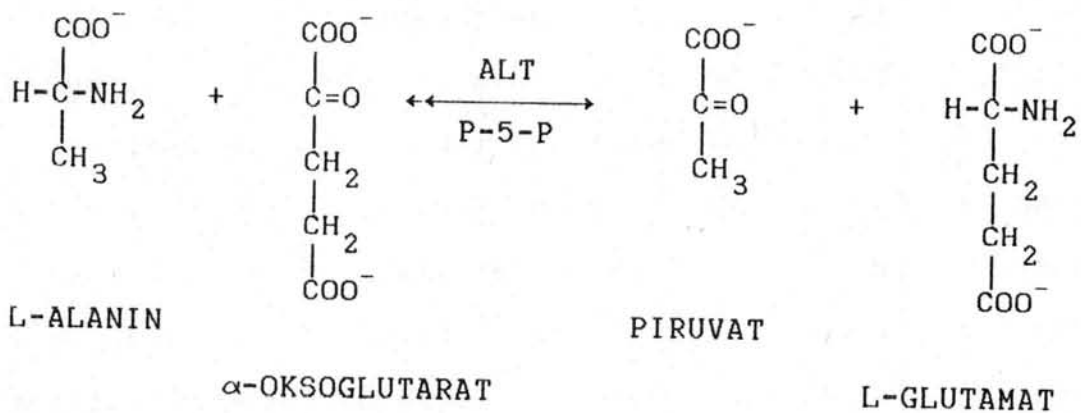
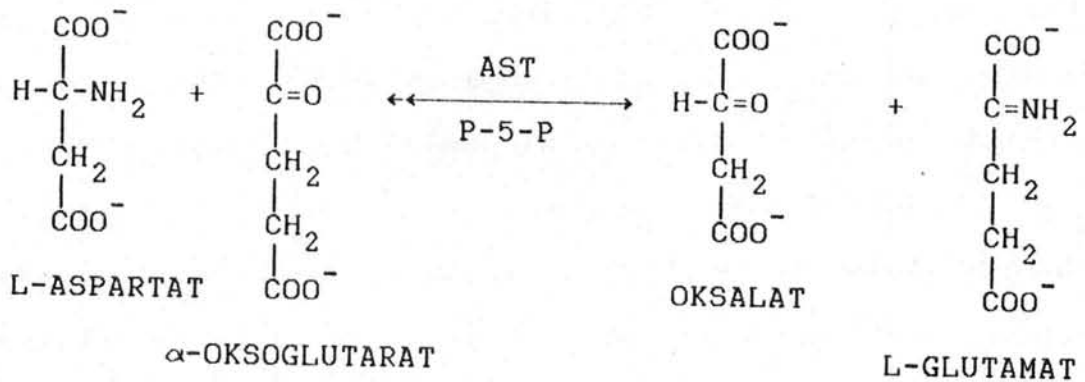
[Kachmar and Moss, 1976]

Transaminasi adalah peristiwa perpindahan gugusan amino dari suatu asam amino ke suatu asam keto, sehingga terjadilah asam amino dan asam keto lain. Enzim-enzim yang mengkatalisa peristiwa transaminasi tersebut adalah gugusan enzim-enzim yang disebut transaminase (= aminotransferase).

Dalam hal ini akan diperiksa dua macam enzim aminotransferase, yaitu aspartataminotransferase dengan singkatan baku AST dan alaninaminotransferase yang singkatan bakunya adalah ALT. Singkatan lama untuk AST adalah GOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase) dan untuk ALT adalah GPT (Glutamic Pyruvic Transaminase). Singkatan lama tersebut sampai sekarang masih sering juga dipergunakan.

AST terdapat baik di dalam sitoplasma maupun di dalam mitokondria dari sel, sedangkan ALT hanya terdapat dalam sitoplasma. Dalam suatu keadaan dimana terjadi kerusakan jaringan yang tidak begitu berat, kadar transaminase sitoplasma akan meningkat dalam serum. Kerusakan jaringan yang berat akan meningkatkan enzim mitokondria. Jadi dapat dimengerti, bahwa bila terjadi kelainan hati tanpa kerusakan sel-sel hati, maka enzim yang terdapat dalam plasma saja yang meningkat, yaitu ALT. Bila terjadi kerusakan sel-sel hati, maka baik ALT, maupun AST kedua-duanya meningkat.

AST dan ALT masing-masing mengkatalisa reaksi berikut :



Pasangan α -Oksoglutarat dan L-Glutamat masing-masing berlaku sebagai akseptor dan donor dari reaksi pemindahan gugusan amino tersebut.

Spesifisitas dari enzim tertentu akan menentukan asam amino mana yang bertindak sebagai donor dari gugusan amino.

Reaksi-reaksi di atas bersifat reversibel, tetapi keseimbangannya lebih kearah kiri. Jadi akan lebih banyak terbentuk Aspartat dan Alanin berturut-turut.

5.2.2.7.1 Pengaruh P-5-P

Piridoksal-5'-fosfat (=fosfopiridoksal = P-5-P) dan analog aminonya yaitu Piridoksamin-5'-fosfat berguna sebagai koenzim dari reaksi pemindahan gugusan amino ini. P-5-P ini adalah gugusan prostetik yang bergabung dengan apoenzim. P-5-P ini dibutuhkan dalam jumlah yang sangat sedikit, yaitu suatu kadar yang hanya diperlukan untuk menjenuhkan enzim. Dalam reaksi ini P-5-P tidak habis terpakai, tetapi dapat dipergunakan berulang-ulang. Piridoksal-5'-fosfat yang terikat pada apoenzim ini akan menerima gugusan amino yang berasal dari L-Aspartat atau Alanin yang terikat dengan enzim dan hasil reaksinya adalah oksalat dan piruvat, berturut-turut. Koenzim dalam bentuk amino ini lalu memindahkan gugusan aminonya kepada α -Oksoglutarat untuk membentuk L-Glutamat dan Piridoksamin-5'-fosfat akan mengalami regenerasi kembali. Jadi tidak perlu menambah lebih banyak P-5-P dalam campuran reaksi. Lain halnya dengan dehidrogenase, dimana NAD/NADH atau NADP/NADPH terpakai dan harus tersedia dalam jumlah yang sangat banyak.

5.2.2.7.2 Metode Penentuan Aktifitas Enzim Transaminase

Dari persamaan reaksi di atas dapat dilihat, bahwa terdapat dua asam amino dan dua asam oksoid. Tidak ada cara untuk menentukan salah satu asam amino dalam reaksi tersebut, tetapi asam oksoid, baik yang terpakai, maupun yang dihasilkan, dapat ditentukan dengan mereaksikannya dengan 2,4-Dinitrofenilhidrazin dengan membentuk warna coklat keemasan. Dengan demikian asam oksoid dapat ditentukan secara kolorimetris. Tetapi penentuan dengan cara ini mengandung banyak kelemahan. Dalam tiap-tiap reaksi aminotransferase terdapat dua macam asam oksoid, masing-masing pada tiap-tiap sisi dan keduanya dapat bereaksi dengan 2,4-Dinitrofenilhidrazin. Pada tiap-tiap reaksi terjadi peristiwa dimana satu asam oksoid berkurang dan yang lainnya bertambah. Di samping itu oksaloasetat juga merupakan komponen normal dari darah, sehingga blanko akan bernilai tinggi.

Reaksi transaminase ini tidak dapat ditentukan secara langsung, tetapi dapat diikuti dengan dehidrogenase yang spesifik. Asam oksoid yang terbentuk dalam reaksi transaminasi ini diukur secara tidak langsung dengan mereduksinya memakai NADH menjadi asam hidroksinya dan kemudian mengukur perubahan kadar NADH ini secara spektrofotometrik. Jadi Oksaloasetat yang terbentuk pada reaksi AST direduksi menjadi Malat dengan adanya malat

dehidrogenase (MDH); Piruvat yang terbentuk pada reaksi ALT direduksi menjadi Laktat dengan laktat dehidrogenase (LDH). Substrat, NADH, dan LDH atau MDH harus tersedia dalam jumlah yang sangat banyak, sehingga reaksi terbatas hanya oleh adanya AST atau ALT. Selama reaksi berjalan NADH dioksidkan menjadi NAD^+ . Berkurangnya NADH per unit waktu kemudian diikuti dengan mengukur berkurangnya absorbens untuk beberapa menit pada 340 nm. Perubahan absorbens tiap menit berbanding langsung dengan mikromol NADH dan dengan demikian berhubungan langsung dengan mikromol substrat yang dirubah tiap menit. Dengan adanya NADH yang berlebihan, maka reaksi akan dicegah berjalan terbalik.

Bufer yang dipakai adalah bufer Tris, karena bufer fosfat akan menyebabkan NADH mengalami dekomposisi dan juga menghambat penguraian P-5-P.

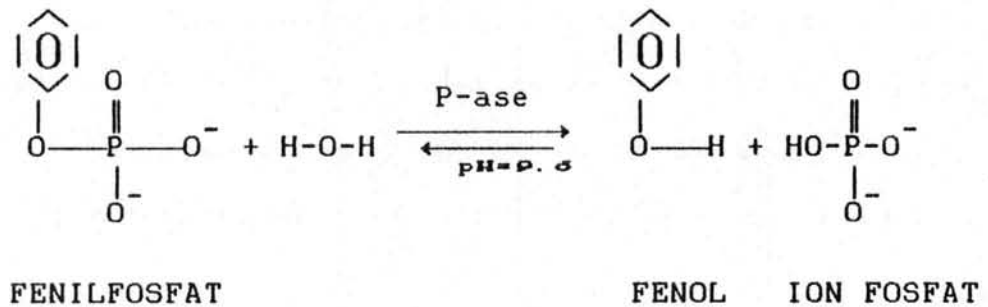
Dipergunakan pH 7.8, karena pH optimum dari reaksi tersebut adalah di antara 7.7 - 7.9.

LDH dan MDH dilarutkan ke dalam Gliserol dan bukan kedalam $(\text{HN}_4)_2\text{SO}_4$ untuk mencegah terjadinya ion Amonium. Kit yang dipakai adalah kit dari E Merck, yaitu Merckotest A GOT (ASAT) Cat. No. 3397 dan Merckotest A GPT (ALAT) Cat. No. 3398.

5.2.2.8 Penentuan Enzim ALP Serum

[Kachmar and Moss, 1976]

Enzim fosfatase termasuk enzim hidrolase yang mempunyai spesifisitas yang rendah. Artinya ialah bahwa fosfatase alkalin dapat menghidrolisa banyak macam ester fosfat organik dengan membentuk alkohol dan ion fosfat.



Jadi enzim fosfatase mengkatalisa perpindahan gugusan fosfat dari suatu substrat sebagai donor kepada akseptornya yang merupakan senyawa yang mempunyai gugusan OH. Bila akseptor itu adalah air, maka efeknya adalah apa yang dikenal sebagai hidrolisa.

Fosfatase alkali mempunyai pH optimum 10, tetapi pH optimum tersebut tergantung dari :

- buffer;
- akseptor fosfat yang tersedia;
- kadar substrat;
- komposisi isoenzim yang terdapat dalam serum;

- dan lain-lain variabel dalam percobaan.

Tetapi apa sebenarnya substrat dari enzim fosfatase alkali yang terdapat dalam badan tidaklah diketahui dengan pasti. Bertitik tolak dari kenyataan bahwa pada individu yang menderita kelainan kekurangan enzim ini dan yang bersifat kelainan bawaan mengekskresi banyak Etanolamin fosfat (atau mungkin Fosfatidil etanolamin), maka senyawa ini mungkin adalah salah satu substrat fisiologis dari enzim fosfatase alkali ini.

Aktifator dari enzim fosfatase alkali adalah beberapa ion divalen seperti Mg^{2+} , Co^{2+} dan Mn^{2+} dengan aktivitas optimal adalah ion Mg^{2+} dengan kadar kira-kira 1.0 mmol/l.

Inhibitornya adalah ion-ion borat, oksalat dan sianida. Enzim fosfatase alkali dalam serum akan cepat mengalami denaturasi pada temperatur $56^{\circ}C$ tetapi relatif stabil pada suhu rendah. Serum yang disimpan dalam suhu kamar menunjukkan kenaikan yang sedikit tapi jelas yang berkisar antara 1% selama 6 jam, sampai 3-6% dalam waktu 1-4 hari. Serum yang disimpan dalam lemari es menunjukkan kenaikan aktivitas 2% per hari. Maka dari itu darah yang baru diambil segera disimpan dalam termos berisi es, untuk mencegah perubahan aktivitas enzim tersebut sekecil mungkin. Peningkatan aktivitas yang lebih besar lagi terjadi pada bahan yang di"lyophilized" seperti yang terdapat dalam bahan kontrol. Bila bahan itu disimpan

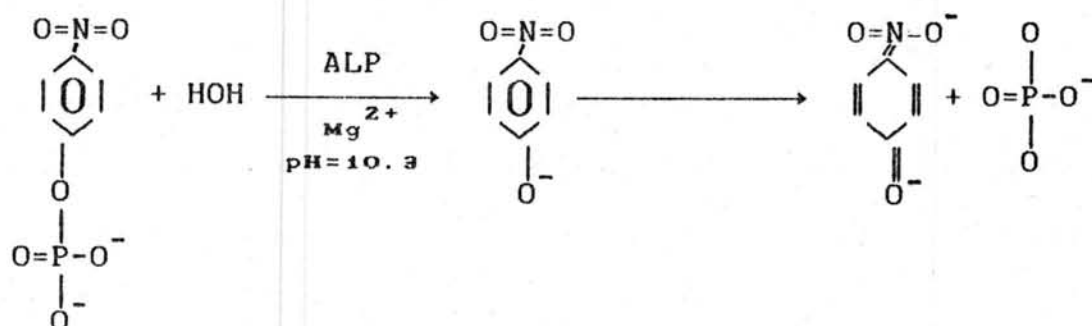
dalam suhu 37°C , maka peningkatan aktivitasnya akan terjadi 50-100% dalam waktu 24 jam. Pada suhu $2-4^{\circ}\text{C}$ peningkatannya 10-30%. Peningkatan itu berlangsung sampai beberapa hari tetapi dengan kecepatan yang menurun. Penyebab peningkatan itu tidak diketahui, mungkin disebabkan karena pada peningkatan suhu ikatan kompleks fosfat-lipoprotein akan lepas sehingga enzimnya dapat bebas.

5.2.2.8.1 Metode Penentuan Aktifitas Enzim ALP

Bila substrat yang sebenarnya yang terdapat dalam badan sudah diketahui, maka penentuan aktivitas enzim itu dijalankan dengan memakai substrat tersebut, meskipun kemungkinan spesifisitasnya rendah. Bila substratnya tidak diketahui seperti halnya dengan enzim fosfatase alkali itu, maka analisis dilakukan dengan substrat yang memenuhi syarat dan yang memberikan kecepatan reaksi yang sesuai.

Dalam penentuan enzim fosfatase alkali itu beberapa substrat telah dicoba untuk mendapatkan sensitifitas serta efektifitas yang tinggi. Pertama-tama dicoba dengan substrat β -gliserofosfat, kemudian dengan fenilfosfat dan akhirnya yang paling baik dan direkomendasi oleh Himpunan Kimia Klinik Jerman (*Deutsche Gesellschaft fur Klinische Chemie*) adalah suatu uji yang sudah dioptimalkan yang mempergunakan

substrat p-Nitrofenilfosfat (PNFF). PNFF adalah suatu khromogen. Dasar reaksinya adalah sebagai berikut:



p-NITROFENIL
FOSFAT
(tidak berwarna)

p-NITROFENOKSID
(bentuk benzoid
tidak berwarna)

p-NITROFENOKSID
(bentuk kuinoid
kuning)

Serum yang akan diuji direaksikan dengan substrat di dalam kuvet dan absorbensinya pada 405 nm diukur untuk jangka waktu 3 menit. Perubahan absorbens pada suatu satuan waktu sebanding dengan kecepatan disosiasi substrat, jadi sebanding dengan aktivitas enzim.

Dengan demikian metode itu adalah metode yang sudah baku.

Kit yang dipakai adalah kit dari E Merck, yaitu Merkotest Alkaline Phosphatase Cat. No. 3344.

5.2.2.9 Cara Menentukan HBSAG dalam Serum

Prinsip kerjanya adalah reaksi *Reversed Passive Hemagglutination* (RPHA). Butir-butir darah merah dari domba yang telah difiksasi dan diselubungi dengan Anti

HBs murni yang dimurnikan dari darah kuda bila direaksikan dengan serum yang mengandung HBSAG akan mengalami penggumpalan. Kemungkinan positif palsu dapat dihindari dengan menggunakan reaksi inhibisi dengan Anti-HBs murni.

Reagen yang dipakai adalah ENTEBE RPHA CELL yang dibuat oleh Hepatika Laboratories LTD Mataram Lombok NTB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amador E and Hsi BP. Indirect methods for estimating the normal range. Am J Clin Path. 1969.52:538-546
2. Amenta JS. Analysis of variance, control chart, and the clinical laboratory. A system of quality control. Am J Clin Path. 1968.49:842-849
3. Anderson YJ, Troxler RG, Wease DF, Fuchs RJ and Petit M. Three-pool analysis for quality control: a method for daily differentiation of analytic error from random variability. Am J Med Technol. 1981.47:321-326
4. Annoni G. Serum bile acids in liver diseases. G-I-T-Verlag Ernst Giebeler, Darmstadt 1983
5. Barnett RN, Gambino RS, Hoffman RG and Skendzel LP. Statistical methods in the clinical laboratory. Commission On Continuing Education Council On Clinical Chemistry. 1965.
6. Barnett RN. Medical significance of laboratory results. Am J Clin Path 1968.50:671-676
7. Barnett RN. Normal values. in Clinical Laboratory Statistic. Little, Brown, Boston. 1971
8. Bectel JM. Simplefied estimation of normal range from routin laboratory data. Clin Chim Acta. 1970.28:119-125
9. Bermes EW, Erviti V and Forman DT. Statistics, normal values and quality control. in Fundamentals of Clinical Chemistry. NW Tietz (ed) 2nd edit W.B.Saunders Company. London 1976
10. Bowers GN, Burnett RW and McComb. Preparation and use of human serum control materials for monitoring precision in Clinical Chemistry Clin Chem 1975.21:1830-1836
11. Broughton PMG. Quality control. in Scientific Foundations of Clinical Biochemistry. DL Williams, RF Nunn and V Marks (eds) Vol I. William Heinemann Medical Books Limited London 1978

12. **Brown BW and Hollander M.** Statistics. A Biomedical Introduction. John Willey & Sons New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1977
13. **Cembrowski GS, Westgard JO, Eggert AA and Toren Jr. EC** Trend detection in control data: optimization and interpretation of Trigg's Technique for trend analysis. Clin Chem 1975.21:1396-1405
14. **Chu SY, Cheung P and Turkington VE.** A simple method for "reference range" estimation from routine laboratory data. Clin Biochem. 1976.9:198-202
15. **Dharan M.** Determination of normal values. in Total quality control in the clinical laboratory. The C.V. Mosby Company Saint Louis 1977.
16. **Dharan M.** Quality control. in Total Quality Control in the clinical laboratory. The C.V. Mosby Company Saint Louis 1977
17. **Dixon K and Northam BE.** Quality control using the daily mean. Clin Chim Acta.1970.30:453-461
18. **Fihir I M.** Beberapa aspek metodologi Rancangan Studi Kohort.
Kursus Epidemiologi Kontrasepsi Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional, Jakarta 15-27 April 1985
19. **Fleiss JL.** Statistical Methods for Rates and Proportions 2nd edit. John Wiley & Sons New York. Chichester. Brisbane. Toronto. 1981
20. **Friedman GD.** Prinsip-prinsip Epidemiologi. JA Hartono (Penerjemah) Yayasan Essentia Medica Yogyakarta 1986
21. **Gindler EM.** Calculation of normal ranges by methods used for resolution of overlapping gaussian distributions. Clin Chem. 1970.16:124-128
22. **Harris EK and DeMets DL.** Estimation of normal ranges and cumulative proportions by transforming observed distribution to gaussian form. Clin Chem 1972.18:605-612
23. **Healy MJR and Mitchell FL.** Quality control and normal values. in Clinical Biochemistry Principles and Methods, H Ch Curtis and Marc Roth (ed) Vol.I Walter de Gruyter. Berlin. New York 1974
24. **Hoffmann RG.** Statistics in the practice of medicine. JAMA 1963.185:864-873
25. **Hoffmann RG and Waid ME** The "average of normal" method of quality control. Am J Clin Path.1965.43:134-141
26. **Jansen AP.** Reliability of control sera. in Quality control in clinical chemistry laboratories. JF Stevens (ed). Ann Clin Biochem 1980.17:61-73
27. **Jatiputra S.** Epidemiologi sekilas pandang. Short course in contraceptive Epidemiologi. BKKBN/WHO/UNFPA. Jakarta 15-27 April 1985
28. **Jones DED, Miranda R, Wolfe M and Demers LM.** Serum concentration of bile acids in relation to the normal menstrual cycle, the administration of oral contraceptives and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1978.130:593

29. Kachmar JF and Moss DW. Enzymes. in Fundamental of Clinical Chemistry. NW Tietz (ed) 2nd edit. W.B. Saunders Company London 1976
30. Koento I dan Koento R. Jenis penelitian. Dalam. Dasar-Dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran. A Tjondronegoro, B Utomo dan B Rukmono (eds) Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta 1981
31. Levey S and Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. Am J Clin Path.1950.20:1059-1066
32. MacMahon B and Pugh TF. Epidemiology Principles and Methods. Little, Brown and Company Boston 1970
33. Mashige F, Tanaka N, Maki A, Kamei S and Yamanaka M. Direct spectrophotometry of total bile acids in serum Clin Chem.1981.27:1352-1356
34. Monson RR. Occupational Epidemiology CRC Presas, Inc. Boca Raton, Florida 1987
35. Pratiknya AW. Dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan. CV Rajawali Jakarta 1986
36. QCCC (Quality Control in Clinical Chemistry) Wellcome Reagents Limited, 303 Hither Lane London SE13 6TL.
37. Reed AH and Henry RJ. Accuracy, precision, quality control, and miscellaneous statistic. In: Clinical Chemistry, principles and technics. RJ Henry, DC Cannon and JW Winkelman (eds) 2nd edit. Medical Department Harper & Row Publishers Hagerstown, Maryland. 1974
38. Reed AH, Henry RJ and Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin Chem 1971.17:275-284
39. Reed AH and Wu GT. Evaluation of a transformation method for estimation of normal range. Clin Chem.1974.20:576-581
40. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. JAMA 1979.242:644-648
41. Routh JI. Liver Function Tests. in Fundamentals of Clinical Chemistry 2nd edit NW Tietz (ed) W.B. Saunders Company London 1976
42. Schauble MK, Bectel JM, Gullick HD and Kaplow LS. Pooled normal values, a useful technic. Am J Clin Pathol.1977.67:386-392
43. Schork MA, Greenhouse JB and Williams GW. Normality and other statistical considerations as they relate to selected quantitative measures in the CAP surveys. Am J Clin Rathol 1977.68:112-116
44. Soewondo H. Pengantar Metodologi Penelitian. Dalam. Dasar-dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran. A Tjokronegoro, B Utomo dan B Rukmono (eds). Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Konsorsium Ilmu Kedokteran Jakarta, 1981

45. **Toro G and Ackermann PG.** Normal values. in Practical Clinical Chemistry. Little, Brown and Company Boston 1975.
46. **Toro G and Ackermann PG.** Quality control. in Practical Clinical Chemistry. Little, Brown and Company Boston 1975.
47. **Varley H, Gowenlock AH and Bell M.** Practical Clinical Biochemistry. Vol I. 5th ed. William Heinemann Medical Books Limited 1976.
48. **Westgard JO, Groth T, Aronsson T and de Verdier C-H.** Combined Shewhart-Cusum control chart for improved quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1977.23:1881-1887
49. **Westgard JO, Barry PL and Hunt MR.** A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem.1981.27:493-501
50. **Wilding P and Bailey A.** The normal range. in Scientific Foundations of Clinical Biochemistry. DL Williams, RF Nunn and V Marks.(eds) Vol I, Analytical Aspects. William Heinemann Medical Books Limited London 1978. Ann Clin Biochem 1980.17:61-73

6. HASIL PENELITIAN

6.1 HASIL PENELITIAN PENDAHULUAN

6.1.1 Hasil Penelitian Harga Normal

Dari 873 wanita sehat dalam usia subur yang telah diperiksa dapat dihasilkan harga normal sebagai terlihat dalam TABEL 6.1.1.

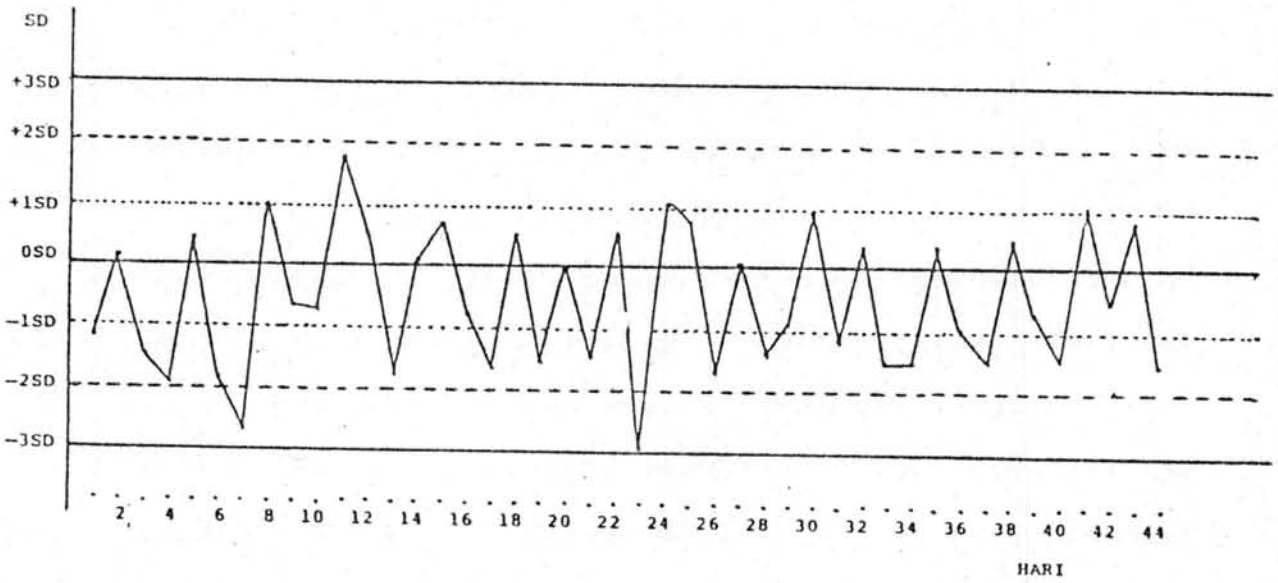
TABEL 6.1.1 TABEL HARGA NORMAL ASAM EMPEDU SERUM PUASA, SGOT, SGPT, DAN ALP YANG DIDAPATKAN DALAM PENELITIAN INI, DIBANDINGKAN DENGAN HARGA NORMALNYA DALAM KIT.

	Mean	Harga normal	Harga normal kit
Asam empedu	4.4	0 - 11.6	0 - 6
SGOT	20.0	8.1 - 32.0	10.2 - 30.6
SGPT	17.9	5.8 - 30.0	9.4 - 36.0
ALP	211	89 - 334	65 - 306

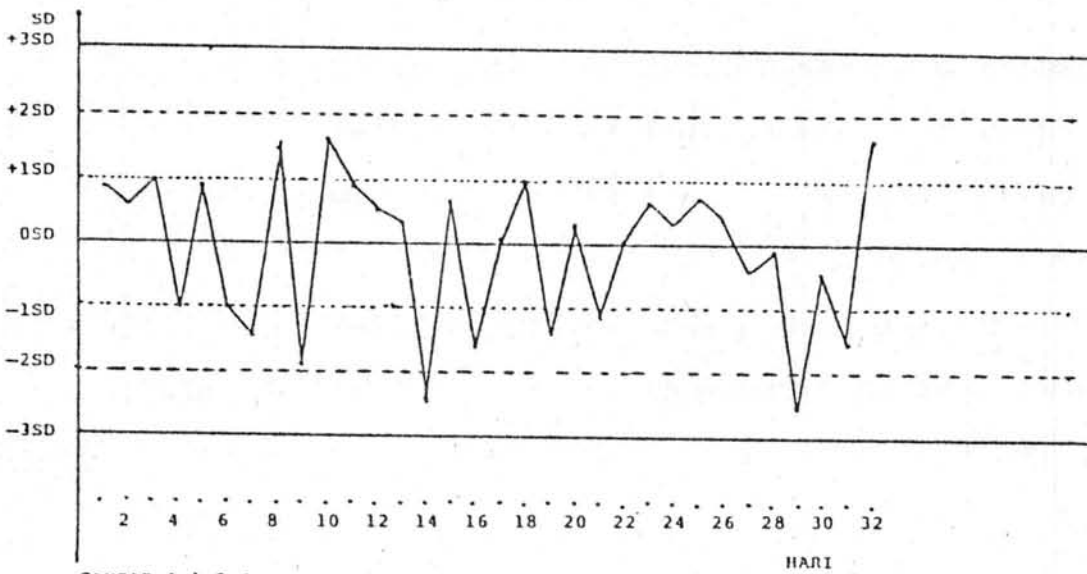
6.1.2 Hasil Pemantapan Kualitas Laboratorium

6.1.2.1 Hasil Pemantapan Kualitas Intralaboratorium

Hasil dari pemantapan kualitas untuk Asam Empedu, SGOT, SGPT, dan ALP adalah sebagai berikut :



GAMBAR 6.1.2.3.
GRAFIK SHEWHART PEMANTAPAN KUALITAS SGPT.



GAMBAR 6.1.2.4.
GRAFIK SHEWHART PEMANTAPAN KUALITAS ALP.

6.2 HASIL PENELITIAN UTAMA

Telah diperiksa 1.000 responden, tetapi hanya 790 orang yang memenuhi syarat.

Di Indonesia pasangan yang baru kawin mungkin menunda kelahiran anak pertama (*to delay*) dalam waktu 1 - 3 tahun. Setelah kelahiran anak, maka kehamilan selanjutnya mungkin ditunda (*to space out*) dalam waktu 1 - 3 tahun pula. Bila jumlah anak sudah dianggap cukup, maka jumlah keluarga akan dibatasi (*to complete their family*) dengan mengakhiri kesuburan, yang memakan waktu sampai lebih dari 5 tahun. Dengan alasan inilah responden yang memakai pil KB (dengan kode P) dibagi menjadi 3 kelompok menurut lamanya memakai pil KB, yaitu:

P1 = responden yang memakai pil KB >1 - 3 tahun.

P2 = responden yang memakai pil KB >3 - 5 tahun.

P3 = responden yang memakai pil KB >5 tahun.

Sebagai kontrol, responden yang tidak memakai pil KB diberi kode N. Sesuai dengan P1 adalah N1, demikian pula dengan N2 dan N3.

Masing-masing kelompok berjumlah sebagai berikut:

Kelompok I	N1 = 151 orang	P1 = 151 orang
Kelompok II	N2 = 110 orang	P2 = 110 orang
Kelompok III	N3 = 134 orang	P3 = 134 orang

Variabel tergantung adalah Asam empedu yang akan dikonformasikan dengan SGOT, SGPT dan ALP, sedang sebagai variabel bebas adalah lama pemakaian pil KB, HBSAG dan gizi.

Rumus Berat Badan (BB) menurut Simple Broca adalah :

BB normal = (TB - 100). TB adalah tinggi badan yang dinyatakan dalam cm. BB dinyatakan dalam kg.

Yang disebut BB ideal adalah BB normal - 10%. Ini dianggap sebagai gizi baik. Bila berat badannya lebih dari 10% lebih rendah dari BB ideal disebut gizi kurang.

6.2.1 Hasil Penelitian

Terdapat 6 kotak masing-masing dengan lama dan mean sampelnya sebagai terlihat dalam TABEL 6.2.1.

6.2.1.1 Hasil Penelitian Hubungan Lama Pemakaian Pil KB Dengan Kadar Asam Empedu Serum

Hasil analisis Kai Kuadratnya menyatakan, bahwa lama pemakaian pil KB (sampai 17 tahun) tidak berhubungan dengan kadar ASAM EMPEDU serum ($p > 0.05$).

6.2.1.1.1 Hasil Analisis Menurut Metode Mental-Haenszel

Untuk mengetahui adanya *confounding effect* (efek pengganggu) di antara hubungan lama pemakaian pil KB dengan kadar asam empedu serum, maka dijalankan analisis menurut **Mental-Haenszel**. Pertama-tama dihitung *Odd Ratio* (OR) dari masing-masing kelompok sebagai yang terlihat dalam TABEL 6.2.1.1.1.

TABEL 6.2.1 DISTRIBUSI MEAN DARI ASAM EMPEDU, GOT, GPT, DAN ALP SERUM PADA KELOMPOK PEMAKAI PIL KB

Asam Empedu

6.14 N1	P1	6.50
5.67 N2	P2	5.40
6.20 N3	P3	6.30

SGOT

22.20 N1	P1	21.37
21.96 N2	P2	22.46
19.80 N3	P3	20.59

SGPT

18.27 N1	P1	20.48
19.70 N2	P2	20.84
18.60 N3	P3	20.55

ALP

218.13 N1	P1	205.89
226.68 N2	P2	210.32
229.74 N3	P3	218.30

TABEL 6.2.1.1.1 DISTRIBUSI FREKUENSI KADAR ASAM EMPEDU ABNORMAL DAN NORMAL PADA KELOMPOK I, II, DAN III SERTA ODD RATIO (OR)NYA

		ASAM EMPEDU		
		Abnormal	Normal	
I >1-3 th	Pil	23	128	OR = 1.1
	Non Pil	21	130	
		44	258	
II >3-5 th	Pil	10	100	OR = 0.8
	Non Pil	12	98	
		22	198	
III >5 th	Pil	18	116	OR = 1.2
	Non Pil	15	119	
		33	235	

Faktor pengganggu pertama yang diselidiki adalah faktor Gizi. Ada dua strata, yaitu Gizi baik dan Gizi kurang. Kemudian diadakan tabulasi dan dihitung *adjustment Odd Rationya* dan *adjustment χ^2* nya yang hasilnya adalah sebagai yang terlihat dalam TABEL 6.2.1.1.1.1.

TABEL 6.2.1.1.1.1 DISTRIBUSI FREKUENSI KADAR ASAM EMPEDU SERUM ABNORMAL DAN NORMAL DIANTARA GIZI BAIK DAN GIZI KURANG DENGAN ODD RATIO DAN χ^2 NYA.

	Gizi kurang			Gizi baik			
	ASAM EMPEDU			ASAM EMPEDU			
	Abnormal	Normal		Abnormal	Normal		
I >1-3th	Pil	2	11	13	21	117	138
	Non Pil	10	27	37	11	103	114
		12	38	50	32	220	252
	OR = 1.32			$\chi^2 = 0.41$			
II >3-5th	Pil	1	8	9	9	92	101
	Non Pil	3	15	18	9	83	92
		4	23	27	18	175	193
	OR = 0.85			$\chi^2 = 0.01$			
III >5th	Pil	2	11	13	16	105	121
	Non Pil	2	15	17	13	104	117
		4	26	30	29	209	238
	OR = 1.24			$\chi^2 = 0.14$			

TABEL 6.2.1.1.1.2 DISTRIBUSI FREKUENSI KADAR ASAM EMPEDU ABNORMAL DAN NORMAL DIANTARA HBSAG + DAN - DENGAN ODD RATIO DAN χ^2 NYA.

		HBSAG (+)			HBSAG (-)		
		ASAM EMPEDU			ASAM EMPEDU		
		Abnormaal	Normal		Abnormal	Normal	
I > 1-3 t	Pil	3	3	6	20	125	145
	Non Pil	0	7	7	21	123	144
		3	10	13	41	248	289
				OR = 1.12	$\chi^2 = 0.04$		
II > 3-5 t	Pil	2	4	6	8	96	104
	Non Pil	1	3	4	11	95	106
		3	7	10	19	191	210
				OR = 0.78	$\chi^2 = 0.59$		
III > 5 t	Pil	1	2	3	17	114	131
	Non Pil	3	4	7	12	115	127
		4	6	10	29	229	258
				OR = 1.35	$\chi^2 = 0.36$		

TABEL 6.2.1.1.1.3 DISTRIBUSI ODD RATIO ASAM EMPEDU PADA KELOMPOK DENGAN TANPA-, GIZI, DAN HBSAG SEBAGAI EFEK PENGGANGGU

EFEK PENGGANGGU	KELOMPOK		
	I	II	III
TANPA	1.10	0.80	1.20
GIZI	1.32	0.85	1.24
HBSAG	1.12	0.78	1.35

Ternyata Odd Ratio dan adjusment Odd Ratio mempunyai nilai yang hampir sama. Jadi Gizi tidak merupakan faktor pengganggu.

Demikia pula halnya dengan HBSAG yang tidak merupakan faktor pengganggu dengan perhitungan adjustment odd ratio dan adjustment χ^2 sebagai yang terlihat dalam TABEL 6.2.1.1.1.2.

Jadi Odd Ratio tanpa efek pengganggu, Gizi sebagai efek pengganggu dan HBSAG sebagai efek pengganggu mempunyai nilai yang hampir sama, seperti terlihat pada TABEL 6.2.1.1.1.3.

6.2.2 Hasil Penelitian Hubungan Lama Pemakaian Pil KB Dengan Kadar GOT, GPT dan ALP Serum

Hubungan lama pemakaian pil KB dengan kadar SGOT dapat dilihat dalam perhitungan Kai Kuadratnya yang juga menunjukkan tidak ada hubungan di antara keduanya, baik pada pemakaian > 1-3 tahun, >3-5 tahun, maupun > 5 tahun ($p > 0.05$). Jadi dapat disimpulkan, bahwa pemakaian pil KB tidak berhubungan dengan SGOT.

Hubungan lama pemakaian pil KB dengan kadar SGPT dapat dilihat dalam analisis Kai Kuadratnya yang ternyata hanya kelompok I, yaitu kelompok pemakai pil KB > 1 - 3 tahun saja yang menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) dengan Risiko Relatif = 2.5.

Hal itu berarti, bahwa wanita pemakai pil KB 2.5 kali lebih besar kemungkinannya untuk mendapatkan gangguan fungsi hati. Tetapi pada kelompok selanjutnya, yaitu yang memakai pil KB lebih dari 3 tahun, tidak menunjukkan perbedaan. Jadi lama pemakaian pil KB tidak berhubungan dengan kadar GPT dalam serum.

Hubungan lama pemakaian pil KB dengan kadar ALP serum dapat pula dilihat pada analisis Kai Kuadratnya dan ternyata pada ketiga kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Dengan demikian, maka lama pemakaian pil KB tidak berhubungan dengan kadar ALP dalam serum.

6.2.3 Hasil Analisis Hubungan Antara Uji Fungsi Hati Di antara Kelompok Lama Pemakaian Pil KB

Selanjutnya dianalisis perbedaan antara uji fungsi hati di antara kelompok lama pemakaian pil KB >1-3 tahun dengan >3-5 tahun (P1-P2 = gugus 1), diantara kelompok lama pemakaian pil KB >1-3 tahun dengan >5 tahun (P1-P3 = gugus 2) dan kelompok pemakaian pil KB >3-5 tahun dengan >5 tahun (P2-P3 = gugus 3).

Dalam analisis Kai Kuadrat untuk asam empedu tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0.05$) dalam ketiga gugus tersebut.

Dalam analisis Kai Kuadrat untuk SGOT terdapat perbedaan yang bermakna hanya pada gugus 3, yaitu antara lama pemakaian pil KB >3-5 tahun dengan > 5 tahun ($p < 0.05$).

Untuk SGPT dan ALP, analisis Kai Kuadratnya menunjukkan tidak ada perberdaan yang bermakna di antara ketiga gugus tersebut ($p > 0.05$).

6.2.4 Hasil Penelitian Hubungan Gizi dan HBSAG dengan Uji fungsi hati

Analisis Kai Kuadrat untuk hubungan gizi dan HBSAG dengan uji fungsi hati menyatakan, bahwa gizi

berpengaruh secara bermakna terhadap kadar asam empedu serum ($p < 0.05$), dan tidak berhubungan dengan kadar SGOT, SGPT dan ALP serum ($p > 0.05$), sedangkan HBSAG berpengaruh secara bermakna ($p < 0.05$) terhadap kadar asam empedu dan GPT serum, tetapi tidak berhubungan dengan kadar GOT dan ALP serum ($p > 0.05$).

6.2.5 Hasil Penelitian Hubungan Gizi dan HBSAG Dengan Lama Pemakaian Pil KB

Berikutnya dianalisis hubungan gizi dan HBSAG dengan lama pemakaian pil KB.

Analisis Kai Kuadratnya menyatakan, bahwa gizi hanya berpengaruh terhadap lama pemakaian pil KB $> 1-3$ tahun ($p < 0.01$) dan tidak berhubungan dengan pemakaian pil KB > 3 tahun ($p > 0.05$). Sedangkan adanya infeksi hepatitis B sama sekali tidak berhubungan dengan lama pemakaian pil KB ($p > 0.05$).

6.3 RINGKASAN HASIL PENELITIAN

6.3.1 Hubungan lama pemakaian pil KB dengan kadar

Asam Empedu serum adalah sebagai berikut :

Kelompok I		$p > 0.05$
Kelompok II		$p > 0.05$
Kelompok III		$p > 0.05$
Gugus 1		$p > 0.05$
Gugus 2		$p > 0.05$
Gugus 3		$p > 0.05$

6.3.2 Hubungan lama pemakaian pil KB dengan SGOT,

adalah sebagai berikut :

Kelompok I		$p > 0.05$
Kelompok II		$p > 0.05$
Kelompok III		$p > 0.05$

SGOT Abnormal pada :

Gugus 1		$p > 0.05$	P1	33.8%
Gugus 2		$p > 0.05$	P2	40.0%
Gugus 3		$P < 0.05$	P3	26.1%

6.3.3 Hubungan lama pemakaian pil KB dengan SGPT
adalah sebagai berikut :

Kelompok I	$p < 0.05$

Kelompok II	$p > 0.05$
Kelompok III	$p > 0.05$
Gugus 1	$p > 0.05$
Gugus 2	$p > 0.05$
Gugus 3	$p > 0.05$

6.3.4 Hubungan lama pemakaian pil KB dengan ALP
serum adalah sebagai berikut :

Kelompok I	$p > 0.05$
Kelompok II	$p > 0.05$
Kelompok III	$p > 0.05$
Gugus 1	$p > 0.05$
Gugus 2	$p > 0.05$
Gugus 3	$p > 0.05$

6.3.5 Hubungan lama pemakaian pil KB dengan GIZI
adalah sebagai berikut :

Kelompok I	$p < 0.01$

Kelompok II	$p > 0.05$
Kelompok III	$p > 0.05$

Gizi kurang pada		
	Pil	Non Pil
Kelompok I	8.6%	24.5%
Kelompok II	8.2%	16.4%
Kelompok III	9.7%	12.7%

6.3.6 Hubungan lama pemakaian pil KB dengan HBSAG
adalah sebagai berikut :

Kelompok I	$p > 0.05$
Kelompok II	$p > 0.05$
Kelompok III	$p > 0.05$

6.3.7	Hubungan GIZI dengan Asam Empedu	$p < 0.05$
6.3.8	Hubungan GIZI dengan SGOT	$p > 0.05$
6.3.9	Hubungan GIZI dengan SGPT	$p > 0.05$
6.3.10	Hubungan GIZI dengan ALP	$p > 0.05$
6.3.11	Hubungan HBSAG dengan Asam Empedu	$p < 0.01$
6.3.12	Hubungan HBSAG dengan SGOT	$p > 0.05$
6.3.13	Hubungan HBSAG dengan SGPT	$p < 0.05$
6.3.14	Hubungan HBSAG dengan ALP	$p > 0.05$

6.4 PENGUJIAN HIPOTESIS

Hipotesis 1.

Dari hasil uji χ^2 -nya dapat disimpulkan, bahwa pemakaian pil KB tidak berhubungan dengan kadar asam empedu serum (lihat Ad.6.3.1). Jadi Hipotesis 1 ditolak.

Pemakaian pil KB juga tidak berhubungan dengan kadar SGOT, SGPT dan ALP serum (lihat Ad. 6.3.2, 6.3.3, dan 6.3.4). Hal ini memperkuat penolakan atas Hipotesis 1, yang mengatakan, bahwa pemakaian pil KB berpengaruh terhadap fungsi hati.

Hipotesis 2

Dengan analisis menurut Mental-Haenszel (lihat Ad. 6.2.1.1.1) Gizi dan HBSAG tidak merupakan faktor penggabgu dari buhungan antara pemakaian pil KB dengan fungsi hati. Hal ini menyatakan, bahwa meskipun prevalesi HBSAG dan Gizi di daerah Bali cukup tinggi, tetapi tidak meningkatkan prekuensi gangguan fungsi hati pada pemakai pil KB.

Dengan demikian Hipotesis 2 juga ditolak.

7. PEMBAHASAN

7.1 PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN PENDAHULUAN

7.1.1 Harga Normal

Terlihat, bahwa harga normal asam empedu adalah $-2.7 - 11.6 \mu\text{mol/l}$. Jadi mempunyai nilai yang negatif. Ini juga menandakan, bahwa data dari asam empedu menunjukkan distribusi yang tidak normal, tetapi lognormal. Karena kadar rendah tidak terdeteksi secara akurat atau nilai rendah itu tidak mempunyai nilai klinis, maka harga rendah ini tidaklah berguna [Barnett, 1971]. Jadi harga normal yang didapatkan dalam penelitian ini untuk kadar asam empedu dalam serum adalah $0 - 11.6 \mu\text{mol/l}$. Bila dibandingkan dengan harga yang tertera dalam kit yaitu $0 - 6 \mu\text{mol/l}$, maka harga normal yang didapat ini agak terlalu tinggi. Budihusodo [1984] mendapatkan nilai normal $0 - 7.1$

$\mu\text{mol/l}$ sebelum makan dan $0.2 - 11.8 \mu\text{mol/l}$ sesudah makan ($n=31$). Sebelum didatangi untuk diperiksa, responden sudah dipesan melalui *kelian* (ketua) banjarnya untuk tidak makan sebelumnya. Seandainya banyak dari mereka sudah makan sebelum diperiksa, yang pasti mereka tidak akan makan dengan makanan tinggi lemak seperti yang dianjurkan Budihusodo [1984] yang terdiri atas:

- 4 potong roti
- 2 butir telur ayam
- 1 gelas susu
- 2 sendok makan margarine

untuk mendapatkan kadar asam empedu serum yang lebih tinggi sesudah makan. Sangat kecil sekali kemungkinan orang Bali makan diit kolesistografi seperti di atas. Berikut adalah daftar beberapa peneliti dengan harga normal asam empedu serum puasa yang didapatkan dengan metode yang sama :

TABEL 7.1.1 HARGA NORMAL ASAM EMPEDU SERUM PUASA YANG DIDAPATKAN OLEH BERBAGAI PENELITI DENGAN METODE YANG SAMA

Peneliti	Harga normal $\mu\text{mol/l}$
Boonyapisit et al. [1985]	0 - 9.72 (n = 115)
Chen et al., [1986]	1.5 - 11 (n = 249)
Barnes et al. [1975]	0 - 15 (n = 18)
Qureshi et al. [1984]	3 - 16.3 (n = 20)
Clements et al. [1984]	0 - 17 (n = 75)

Harga-harga itu adalah tinggi bila dianggap, bahwa kantung empedu tidak mengalami kontraksi dalam keadaan puasa [Qureshi et al. 1984].

Harga normal untuk SGOT dan SGPT tidak berbeda banyak di antara penelitian ini dengan yang tertera dalam kit. Dusitsin et al [1978] mendapatkan aktivitas enzim GOT, GPT dan LDH di Thailand sedikit lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang tertera dalam kit, maka dari itulah sangat diperlukan untuk menetapkan harga normal dari berbagai uji biokimia dalam populasi setempat.

Sedangkan, seperti halnya dengan asam empedu, ALP mempunyai nilai normal yang agak tinggi dibandingkan dengan kit. Hal itu mungkin disebabkan oleh banyaknya gadis-gadis di bawah umur 17 tahun yang ikut dalam penelitian ini. Kebanyakan gadis desa tidak tahu akan umurnya sendiri. Mungkin mereka yang berumur baru 15 tahun sudah mengaku berumur 20 tahun. Meskipun untuk menghindari hal itu sudah selalu diadakan konsultasi dengan pemuka-pemuka setempat yang kebetulan hadir, tetapi masih sukar pula untuk menentukan umur yang pasti. Menurut apa yang tertera dalam kit, harga normal untuk ALP pada 37°C sangat tergantung dari umur. Anak-anak sampai umur 15 tahun harga normalnya 645 U/l sedang remaja sampai umur 17 tahun nilai normalnya 483 U/l. Satu aturan yang pasti adalah harga normal harus selalu diambil dari data lokal, tidak peduli apakah hal itu sesuai atau tidak dengan buku teks [Hoffmann, 1963].

7.1.2 Pemantapan Kualitas Laboratorium

Grafik kontrol atau grafik *Shewhart* atau peta *Levey and Jennings* adalah metode yang paling sederhana dan paling banyak dipakai. Maka dari itulah metode tersebut yang dipakai pada penelitian ini untuk menentukan pemantapan kualitas. Bahan kontrol yang dipakai adalah *SeronormTM Routine Analytical Values* buatan Merck, E Merck art. no. 15138 Batch no. 603.

Harga dan sebarannya yang tertera dalam kit dapat dilihat dalam TABEL 7.1.2 dibawah ini.

TABEL 7.1.2 MEAN DAN SEBARAN DARI SGOT, SGPT DAN ALP DARI KIT YANG DIPAKAI DALAM PENELITIAN INI

SGOT	45 (36 -54)	U/1 37°C
SGPT	65 (52 -78)	U/1 37°C
ALP	270 (216-324)	U/1 37°C
Asam Empedu	tidak tertera	

7.1.2.1 Pemantapan Kualitas Intralaboratorium

Dalam membaca grafik *Shewhart* itu aturan dari *Westgard et al.* [1981] harus selalu diperhatikan, yaitu aturan $1s$, $1s$, $2s$, $R4s$, $4s$ dan $10\bar{x}$. Bila salah satu aturan tersebut dilanggar, maka hasil pemeriksaan harus ditolak, kecuali aturan $1s$. Bila hasil pemeriksaan

adalah 12s, maka harus dilihat data sebelumnya. Bila data sebelumnya tidak ada yang melanggar salah satu dari kelima aturan lainnya, maka hasil pemeriksaan dapat diterima dan kalau salah satu dilanggar, maka semua hasil pemeriksaan harus ditolak.

Pada umumnya pemantapan kualitas dari semua parameter sudah berjalan baik. Di sana sini terlihat adanya 12s dan ternyata data sebelumnya juga baik. Data 12s memang diharapkan satu di antara 20 data, sebab batas kepercayaan yang dianut adalah 95%. Hanya satu data yang melanggar aturan 12s, yaitu data dari SGOT pada hari 31. Setelah diperiksa ulang dengan bahan kontrol yang baru hasilnya menunjukkan nilai yang baik. Ternyata bahan kontrol yang pertama-tama dipergunakan untuk pemeriksaan SGOT pada hari itu sudah kedaluwarsa, dan untuk pemeriksaan yang lain memakai bahan kontrol yang baru. Menurut petunjuk, bahan kontrol yang sudah dilarutkan hanya tahan selama 4 hari pada temperatur $+4^{\circ}\text{C}$. Nilai mean dan SD yang dipakai dalam membuat Grafik Shewhart di atas adalah mean dan SD yang tertera dalam petunjuk bahan kontrol.

Karena hasil pemantapan kualitas tersebut di atas dengan memakai Grafik Shewhart berhasil dengan baik, maka dapat disimpulkan, bahwa presisi dan akurasi dalam penelitian ini cukup memadai. Hasil perhitungan statistik dari nilai pemantapan kualitas

between-run (within-run) adalah sebagai berikut :

TABEL 7.1.2.1 NILAI PEMANTAPAN KUALITAS INTRALAB
BETWEEN-RUN (WITHIN-RUN) DARI ASAM EMPEDU, SGOT,
SGPT DAN ALP

	Mean	SD	CV%	Tonks*
Asam Empedu	6.5(3.7)	1.2(0.6)	19.1(16.9)	18.5(16.9)
SGOT	43.3(44.0)	6.1(6.8)	14.1(15.4)	14.1(15.0)
SGPT	61.5(48.3)	7.8(3.2)	12.7(6.6)	10.7(6.5)
ALP	267(204)	31.2(23)	11.7(11.3)	11.6(11.3)

Keterangan :

* adalah batas kesalahan yang diperbolehkan menurut rumus dari Tonks [1963] :

$$\frac{1/4 \text{ nilai sebaran}}{\text{mean}} \times 100\%$$

Dalam penelitian ini didapatkan, bahwa koefisien variasi dari semua parameter lebih besar dari 10%. CV dari enzim pada pemantapan kualitas interlaboratorium adalah 12-24% [Jansen, 1980].

CV yang didapat dalam penelitian ini (intralaboratorium) sudah sesuai (lebih kecil) dibandingkan dengan CV dalam literatur (interlaboratorium).

Presisi pemantapan kualitas intralaboratorium lebih baik dibandingkan dengan presisi pemantapan kualitas interlaboratorium, tidak peduli bagaimanapun baik

penampilan (*performance*) laboratorium tersebut [Barnett, 1968 dan Reed and Henry, 1974].

Qureshi et al. [1984] dan Chen et al. [1986] mendapatkan presisi between-run dan within-run untuk asam empedu sebagai berikut :

	Qureshi et al.			Chen et al.		
	Mean $\mu\text{mol/l}$	SD	CV	Mean $\mu\text{mol/l}$	SD	CV
within-run						
	7.2	1.1	16 %	6.7	1.06	15.81%
	14.6	1.5	10 %	41.4	1.07	2.60%
	63.1	4.3	6.8%	108.3	1.25	1.16%
between-run						
	5.8	0.7	12 %	6.8	0.75	11.0%
	31.7	3.2	10 %	39.66	1.03	2.6%
	105	2.1	2 %	74.00	1.89	2.5%
				105.66	1.36	1.3%
				139.66	2.87	2.0%

Jadi makin tinggi kadarnya, makin rendah CVnya.

Dalam penelitian ini, untuk presisi dipakai kadar asam empedu yang rendah, yaitu 6.5 untuk between-run dan 3.7 untuk within-run. Maka dari itulah CVnya menjadi cukup tinggi, tetapi masih sesuai dengan yang didapatkan oleh

peneliti lain. Bilirubin yang harga normalnya 0 - 1 mg/100ml mempunyai CV 20% [Barnett, 1968]. Demikian pula dapat dimengerti, bahwa asam empedu juga mempunyai CV yang cukup tinggi. Hal itu mungkin disebabkan karena perbedaan antara mean dan SDnya cukup kecil. CV dari data di atas memang sesuai dengan batas kesalahan yang diperbolehkan menurut rumus dari Tonks [1963]. Batas kesalahan yang diperbolehkan (CV) mula-mula dipakai untuk membandingkan penampilan dari laboratoria yang berbeda, tetapi lama-kelamaan juga dipakai untuk menentukan presisi dari metode dalam intralaboratorium [Tonks, 1963]. Stromme and Eldjarn [1970] memberikan daftar hasil CV pemantapan kualitas interlaboratorium sebagai berikut :

SGOT	UV 25°C	30%
	37°C	20%
	kolorimetrik	42%
SGPT	UV 25°C	49%
	37°C	28%
	kolorimetrik	52%

Dapat dilihat bahwa, metode kolorimetrik untuk penentuan enzim memberikan CV yang sangat tinggi. Jadi penentuan kadar enzim dengan metode kolorimetrik mempunyai presisi dan akurasi yang sangat rendah. Yang paling baik

untuk penentuan enzim adalah dengan metode UV pada 37°C. Ini merupakan salah satu alasan kenapa penentuan enzim pada penelitian ini dikerjakan dengan metode enzimatik pada suhu 37°C.

7.1.2.2 Pembahasan Pemantapan Kualitas Interlaboratorium

Di samping pemantapan kualitas intralaboratorium, juga dijalankan pemantapan kualitas interlaboratorium dengan mengikuti Program Nasional Pemantapan Kualitas Laboratorium Klinik - K (PNPKLKK) dengan dua sampel A dan B dengan hasil sebagai berikut :

	Sampel	ISD
GOT	A	-0.064
	B	+0.398
GPT	A	-0.185
	B	+1.401

PNPKLKK-K tidak menjalankan pemantapan kualitas untuk ALP dan asam empedu. Program ini dijalankan dua kali setahun.

Yang dimaksud dengan ISD (Indeks Standar Deviasi) adalah :

hasil lab - mean dari semua lab dengan metode yang sama

 SD dari semua lab

Hasil sampai dengan ± 1.5 SD adalah baik (*acceptable*) dan hasil lebih dari ± 1.5 SD adalah tidak dapat diterima (*nonacceptable*) [Bermes and Forman, 1976].

Jadi pemantapan kualitas interlaboratorium di atas dari GOT dan GPT dapat diterima.

Pemantapan kualitas interlaboratorium ini dijalankan untuk membandingkan presisi dan akurasi suatu laboratorium klinik dengan laboratorium klinik lainnya.

7.1.2.3 Kesimpulan Pemantapan Kualitas Laboratorium

Pemantapan kualitas prainstrumentasi sudah dijalankan dengan baik, yaitu pemberian nomor pada semprit yang disesuaikan dengan nomor dari kuesioner; cara pengambilan darah dengan posisi duduk, dengan bendungan yang singkat serta penyimpanan darah dalam pengangkutan dengan termos yang berisi es.

Setelah sampai di dalam laboratorium darah dipisahkan dari butir-butirnya dengan penomoran yang sesuai.

Pemantapan kualitas tahap instrumentasi dikerjakan pertama dengan metode analisa yang sudah dioptimalkan pada 37° untuk penentuan enzim dan metode enzimatik kolorimetrik untuk penentuan asam empedu dengan reagen dari kit. Filter fotometer yang dipakai adalah fotometer yang mempunyai *band width* kurang dari 10 nm. Fotometer ini dikalibrasi dan diservis dua kali

setahun. Termostatnya dilengkapi dengan termometer, sehingga suhu reaksi dapat dipastikan yang sudah terpilih, yaitu 37°C.

Pemantapan kualitas intralaboratorium between-run dijalankan dengan peta Shewhart.

Di samping pemantapan kualitas intralaboratorium, juga dikerjakan pemantapan kualitas interlaboratorium dengan mengikuti Program Nasional Pemantapan Kualitas Laboratorium Klinik-K.

Jadi, karena pemantapan kualitas sudah dijalankan dengan hasil yang cukup baik, maka diharapkan data dari hasil pemeriksaan laboratorium dapat dipercaya, sehingga dapat dianalisis lebih lanjut.

7.2 PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN UTAMA

7.2.1 Hubungan Lama Pemakaian Pil KB Dengan Uji Fungsi Hati

Hasil analisis di samping dilihat dari perbedaan di antara lama pemakaian pil KB >1-3 tahun (Kelompok I), >3-5 tahun (Kelompok II dan >5 tahun (Kelompok III) dengan masing-masing kontrolnya juga dianalisis dari perbedaan di antara lama pemakaian pil KB >1-3 tahun dengan >3-5 tahun (Gugus 1), >1-3 tahun dengan >5 tahun (Gugus 2) dan >3-5 tahun dengan >5 tahun (Gugus 3).

Jelas terlihat dari hasil analisis, bahwa pemakaian pil KB tidak mempengaruhi fungsi hati, baik dilihat dari kadar asam empedu serum, maupun dari uji fungsi hati konvensional, yaitu kadar SGOT, SGPT dan ALP serum.

Kemungkinan penyebab pil KB tidak berpengaruh terhadap fungsi hati adalah sebagai berikut :

1. Memang pil KB tidak berpengaruh, sebab pada kebanyakan hewan hormon seks betina itu sendiri tidak menyebabkan tumor hati [Kay, 1977] dan pada tikus, pemberian pil KB tidak menimbulkan tumor hepatoseluler, hanya berat dari organ hati yang bertambah [Barrows et al. 1977]. Hal itu disebabkan karena pil KB dapat menyebabkan perubahan dalam retikulum endoplasmikhalus dari organ hati, meskipun tidak menyebabkan perubahan dalam uji fungsi hati [Perez et al. 1969]. Di samping itu estrogen dapat berfungsi sebagai inhibitor neoplasma hati [Heston et al. 1973 dan Mishkin et al. 1983]. Atau tumor hati yang disebabkan oleh pil KB sangat jarang terjadi [Klatskin, 1977].

2. Dosis estrogen dan progestogen dan macamnya progestogen. Yang dipakai di Indonesia adalah pil KB dengan dosis estrogen dan progestogen rendah. Pil KB yang pertama-tama dibuat mengandung 10 mg noretinodrel dan 150 µg mestranol.

Masa kini pil KB mengandung hanya 0.3 - 1 mg progestogen dan 20 - 50 μg estrogen dan sejak 1970 etinilestradiol diperkenalkan untuk mengganti mestranol [Huggins and Giuntoli, 1979].

Pada tikus pemberian pil KB dalam dosis besar menyebabkan kerusakan vaskuler di dalam organ hati. Hal ini disebabkan karena keracunan lokal [Barrows et al. 1977]. Estrogen dalam dosis tinggi menyebabkan meningkatnya risiko untuk penyulit tromboemboli, terutama pada wanita yang merokok, menderita diabetes melitus dan lain-lain [Annonim, 1971 dan RCGP, 1977]. Pil KB menyebabkan tromboemboli karena kadar antitrombin III yang menurun. Tetapi penurunan kadar antitrombin III ini tidak berbeda diantara kontrol dan pemakaian pil KB dengan kadar estrogen rendah dan berbeda bermakna dengan pemakai pil KB dengan dosis estrogen tinggi [Conard et al. 1972]. Di samping itu pil KB dengan dosis estrogen tinggi dapat menyebabkan gangguan metabolisme BSP [Mueller and Kappas, 1964]. Jadi jelas pil KB dengan dosis estrogen tinggi dapat menyebabkan gangguan hati. Risiko pil KB akan berkurang bila dosis estrogennya dikurangi. Diharapkan dengan dosis estrogen 30 μg risikonya akan berkurang [Vessy et al. 1977]. Sebaiknya dipilih pil KB dengan estrogen dan progestogen dengan dosis rendah [Inman et al. 1970; Schmidt, 1977].

Jenis progestogen juga sangat berpengaruh terhadap terjadinya efek samping pil KB. Dianjurkan untuk memilih jenis progestogen yang bersifat progestogenik tinggi dan androgenik rendah.

3. Pengaruh minum rokok dan alkohol

Konsumsi rokok dan alkohol di luar negeri sangat banyak, baik untuk wanita maupun pria, sedangkan di daerah Bali wanita jarang merokok dan jarang minum alkohol. Merokok menyebabkan darah mengandung CO yang mempercepat agregasi trombosit sehingga terjadi trombus [Kinch and Lough, 1978]. Bila trombus tersebut terjadi di dalam hati, maka mengakibatkan kerusakan hati dan kerusakan itu akan diperberat oleh pil KB. Risiko penyakit sirkulasi pada wanita yang merokok lebih besar, terutama yang berumur diatas 40 tahun [Rosenfield, 1978 dan Orne and Hawkins, 1985]. Trombus ini juga dapat menyebabkan stasis empedu [Kinch and Lough, 1978]. Perokok yang tidak minum pil KB mempunyai risiko terjadinya trombus, aterosklerosa dan hipertensi jauh lebih besar bila dibandingkan dengan wanita yang minum pil KB tapi tidak merokok [Overton, 1989].

Alkohol merupakan hepatotoksik intrinsik. Bentuk klinik yang ditimbulkan oleh alkohol adalah perlemakan hati, hepatitis alkoholik dan sirosis [Bowie, 1978]. Dengan demikian pil KB dapat lebih mudah menyebabkan atau memperberat penyakit hati pada alkoholik.

4. Lain-lain faktor yang mempengaruhi terjadinya tumor ganas antara lain:

- genetik;
- kultur;
- geografi; dan
- lingkungan [Huggins and Giuntoli, 1977].

Jadi bila faktor tersebut di atas berlainan, maka akibatnya pun berbeda pula. Beberapa kasus sekeluarga yang menderita kelainan hati setelah memakai pil KB yang telah dilaporkan membuktikan, bahwa faktor genetik mungkin berperan, paling sedikit sebagian, dan hal itu dapat menerangkan mengapa terjadinya kelainan itu berlainan pada geografi yang berbeda [Holzbach and Sanders, 1965 dan Somayaji et al. 1968].

Selain untuk mencegah kehamilan, pil KB mempunyai banyak manfaat di bidang kesehatan. Hal itu disebabkan karena pil KB tersebut di samping mengandung estrogen juga mengandung progestogen. Selama pemakaian pil KB tidak ada waktu dimana jaringan target estrogenik dipacu tanpa adanya progestogen. Dalam siklus menstruasi yang normal, dalam fase permulaan, yaitu fase folikuler, ovarium mengeluarkan estrogen yang kadarnya dalam darah makin lama makin bertambah dan sekresi progesteron sangat sedikit. Pada fase itu endometrium mengalami proliferasi yang jelas pada glandula dan stromanya, yang mengakibatkan pertumbuhan endometrial. Pada fase

selanjutnya, yaitu fase luteal, ovarium terus mengeluarkan estrogen, tetapi juga banyak mensekresi progesteron. Pada fase itu endometrium tidak mengalami proliferasi lagi, sebab progesteron bersifat menghambat sifat proliferasi dari estrogen, dan hal itu merupakan sifat antiestrogenik. [Mishell, 1982] Mekanisme dari sifat antiestrogenik progesteron tersebut diterangkan oleh Chan dan O'Malley [1976] sebagai berikut :

hormon steroid akan dapat mengubah jaringan targetnya hanya apabila dia mengikat reseptor protein spesifik yang terdapat dalam sitoplasma dari sel target. Bila reseptor itu tidak ada, maka hormon steroid itu tidak dapat mempengaruhi jaringan target tersebut. Endometrium mengandung reseptor protein spesifik yang dapat mengikat estrogen dan reseptor lainnya yang dapat mengikat progesteron. Estrogen dapat meningkatkan sintesa reseptor protein spesifik baik untuk estrogen maupun untuk progesteron, tetapi progesteron menurunkan sintesanya [Clark, Hsueh and Peck, 1977]. Jadi dalam fase folikuler jumlah reseptor baik estrogen maupun progesteron dalam endometrium meningkat. Hal itu disebabkan karena kadar estrogen dalam darah. Kadar maksimum tercapai kira-kira pada saat ovulasi, setelah mana kadarnya akan menurun. Hal tersebut disebabkan karena adanya progesteron dalam darah. Jadi itulah mekanisme yang memperlihatkan peranan antiestrogenik

dari progesteron dengan jalan menurunkan sintesa reseptor estrogen. Untuk itu hanya diperlukan kadar progesteron relatif sedikit. Dalam pil KB jumlah tersebut sudah memadai [King, Townsend and Whitehead, 1981]. Cara lain dari progesteron untuk menimbulkan efek antiestrogenik adalah dengan jalan memacu enzim estradiol-17- β dehydrogenase yang terdapat dalam sel-sel endometrium. Enzim itu akan mengubah estrogen yang aktif, estradiol, menjadi yang kurang aktif, estron. Aktivitas enzim itu jelas sekali meningkat pada fase luteal pada siklus menstruasi [King, Townsend and Whitehead, 1981]. Sebagai akibat efek antiestrogenik progesteron dalam pil KB, maka tebal endometrium berkurang dibandingkan dengan pada siklus ovulasi dan juga proliferasi epitelium glandulernya berkurang. Perubahan itu membawa beberapa manfaat bagi pemakai pil KB. Penggunaan pil KB melindungi wanita dari kanker epitelial [Rosenberg et al. 1982] dan kista fungsional ovarium [Ory, 1974 dan Mishell, 1982]. Wanita yang memakai pil KB kombinasi untuk jangka waktu paling sedikit satu tahun mempunyai risiko kanker endometrium lebih kecil dibandingkan dengan wanita lain. [Weis et al. 1980; Kaufman et al. 1980; Mishell, 1982]. Pil KB melindungi wanita dari PID (*Pelvic Inflammatory Disease*) [Senanayake, 1980; Rubin et al. 1982 dan Mishel, 1982]. Pil KB melindungi wanita dari tumor mama (fibroadenoma

dan fibrosistik) [Ory et al. 1976; Brinton et al. 1981 dan Mishell, 1982]. Pil KB menurunkan risiko terjadinya artritis reumatoid dan tekanan jiwa premenstrual [Mishell, 1982]. Tetapi ada kecenderungan positif antara pemakaian progestagen dengan hipertensi [RCGP, 1977]. Dengan demikian keuntungan pil KB lebih besar dari pada dengan risikonya, kecuali bagi wanita lebih tua dan perokok berat [Rosenfield, 1978].

Dalam analisis perbedaan lama pemakaian pil KB >1-3 tahun dengan >3-5 tahun (gugus 1), >1-3 dengan >5 tahun (gugus 2) dan >3-5 dengan >5 tahun (gugus 3) untuk SGOT didapatkan, bahwa ada perbedaan yang bermakna hanya pada gugus 3 dengan $p < 0.05$ dan ternyata prosentase SGOT yang abnormal lebih banyak pada P2 (40.0%) bila dibandingkan dengan P3 (26.1%), sedangkan untuk P1 prosentasenya 33.8%. Hal tersebut itu sukar untuk menerangkan penyebabnya, mungkin disebabkan oleh adaptasi hati terhadap steroid yang terdapat dalam pil KB [Larsson-Cohn, 1967], akan tetapi yang jelas, bahwa SGOT hanya merupakan indikator tambahan dari uji fungsi hati. SGOT, di samping berubah karena penyakit hati, juga dipengaruhi oleh kerusakan pada otot jantung dan otot skelet [Kachmar and Moss, 1976].

7.2.2 Hubungan Gizi dan HBSAG Dengan Uji Fungsi Hati

Dalam penelitian ini ternyata Gizi dan HBSAG berpengaruh secara bermakna terhadap kadar asam empedu serum. Di samping alkohol, malnutrisi juga mempunyai pengaruh toksis terhadap hati [Dutsitsin et al. 1978]. Dapat dimengerti mengapa infeksi virus B dan Gizi berpengaruh terhadap fungsi hati. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian, bahwa pada posthepatitis B uji fungsi hati meningkat pada pemberian pil KB setelah 6 bulan bila dibandingkan dengan kontrol [Shaaban et al. 1982].

Selain terhadap asam empedu serum, HBSAG juga berpengaruh terhadap SGPT. Hal itu sesuai dengan pendapat, bahwa untuk memantau adanya hepatitis B ataupun Non-A Non-B, SGPT lebih sensitif bila dibandingkan dengan asam empedu serum, demikian pula untuk menentukan berat penyakitnya. SGPT meningkat pada donor yang menderita hepatitis, baik yang disebabkan oleh virus B maupun Non-A Non-B. [Mishler et al. 1981]. Bila SGPT kadarnya tinggi, maka kemungkinan besar penderita adalah karier (*carrier*) hepatitis Non-A Non-B. Pada donor dengan SGPT tinggi, makin banyak darah yang diterima oleh resipien, makin besar kemungkinannya untuk terkena hepatitis [Alter et al. 1981].

Pada Kelompok I lebih banyak wanita yang tidak memakai pil KB menderita kekurangan gizi bila dibandingkan

dengan yang memakai pil KB dan perbedaan itu bermakna ($p < 0.01$).

Tetapi setelah pemakaian pil KB lebih dari 3 tahun, (Kelompok II dan III) perbedaan itu menjadi tidak bermakna. Hal tersebut berarti, bahwa pemakaian pil KB menyebabkan gizi bertambah baik. Penyebabnya adalah karena pil KB menurunkan risiko anemia defisiensi besi sebesar 50%, karena mengurangi insiden menoragia, menstruasi yang ireguler dan perdarahan antarmenstruasi [Mishell, 1982]. Penyebab lain adalah kenyataan, bahwa di antara 28 biji pil KB terdapat 7 biji yang tidak mengandung hormon, tetapi mengandung preparat besi. Selain itu, karena wanita tersebut lebih jarang partus, maka dapat dimengerti gizinya akan menjadi lebih baik. Satu hal yang menarik juga dari hasil penelitian ini adalah kenyataan, bahwa kadar ALP serum sampel pemakai pil KB selalu lebih rendah dibandingkan dengan sampel yang tidak minum pil KB dalam ketiga kelompok lama pemakaian pil KB, meskipun perbedaan tersebut tidak bermakna. Istiantoro et al. [1986] mendapatkan, bahwa pemakaian pil KB selama 6 bulan menurunkan kadar ALP secara bermakna, bila dibandingkan dengan sebelum minum pil KB. Penyebabnya tidak diketahui dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

7.3 KETERBATASAN PENELITIAN

Keterbatasan pertama yang perlu diperhatikan adalah lama dan kontinuitas dari akseptor pil KB dalam meminum pilnya setiap hari. Lama pemakaian pil KB oleh akseptor dapat dilihat dari catatan dalam Formulir Pendataan dan Peserta KB yang dilaksanakan dan dilaporkan setiap tahun kepada BKKBN Propinsi oleh Petugas Lapangan KB. Disamping itu juga ditanyakan sendiri oleh peneliti dari masing-masing wanita responden dan disesuaikan dengan sejak umur berapa dari anaknya yang terakhir wanita tersebut mulai memakai pil KB. Dalam penelitian ini sukar sekali untuk menjamin, bahwa akseptor yang mengatakan sekian tahun sudah memakai pil KB memang benar-benar meminum pil KBnya secara terus-menerus. Di Bali pil KB dapat diperoleh dari Petugas Lapangan KB, dari ketua banjar, dari ketua PKK dan dari PUSKESMAS. Dari petugas-petugas ini didapatkan keterangan, bahwa memang para wanita di desa tersebut rajin sekali meminta pil KB. Tetapi sekali lagi apakah pil KB tersebut diminum secara kontinu atau tidak, sulit untuk dilacak. Yang jelas pil KB di Bali mudah diperoleh.

Metode pengukuran asam empedu serum dilakukan dengan enzim 3- α -hidroksisteroiddehidrogenase, yaitu enzim yang menyerang senyawa steroid yang mempunyai gugusan

hidroksi bebas pada atom C 3 α . Seperti telah dikatakan di atas (5.2.2.6) enzim itu bersifat sangat spesifik untuk asam empedu total, karena semua steroid lainnya yang terdapat dalam serum selalu berkonjugasi pada posisi 3 α . Sedangkan asam empedu total, semua mempunyai gugusan hidroksil bebas pada atom C 3 α dan jumlahnya yang berkonjugasi pada atom C itu hanyalah 5%. Jadi asam-asam empedu yang mempunyai gugusan OH bebas pada atom C 3 α adalah 95%.

Masih diragukan kegunaan uji asam empedu dalam serum tersebut dengan alasan [Fromm and Albert, 1987] :

1. Diagnose penyakit hepatobilier yang rutin dipakai masih mempunyai sensitifitas dan presisi yang cukup tinggi. Jadi uji rutin masih dapat menjawab diagnose penyakit hati.
2. Kadar asam empedu serum dipengaruhi oleh sirkulasi enterohepatik, absorpsi usus, pengambilan oleh hati, konjugasi, sintesa dan sekresi. Jadi selain oleh penyakit hati kadar asam empedu serum juga dipengaruhi oleh penyakit ileum dan lain penyakit usus yang mengganggu absorpsinya. Kadar asam empedu serum rendah pada reseksi usus, dan meninggi pada *bacterial overgrowth syndrome*.
3. Adanya *shunting* dalam sistema portal. Pada sirosis hati kadar asam empedu serum akan normal bila tidak ada

shunting dan meninggi bila ada shunting [Fromm and Albert, 1987].

Pada *stagnant-loop syndrome* kadar asam empedu serum meninggi [Lewis et al. 1969]. Juga meninggi pada hiperlipidemia dengan alasan yang belum diketahui [Pennington et al. 1978]. Pada hepatitis khronis yang persisten, kadar asam empedu serum mungkin normal [Morita et al. 1978].

Tentang mana yang lebih baik, apakah kadar asam empedu serum puasa ataukah setelah makan, masih banyak kesimpang-siuran pendapat. Kadar sesudah makan adalah lebih sensitif [Kitazima and Shibata, 1975; Barnes et al. 1975; Guang and Leong, 1986], ditentang oleh Davidson et al. [1980], karena kadar asam empedu sesudah makan dipengaruhi oleh faktor di luar hati. Angelico et al. [1977] berpendapat, bahwa uji asam empedu sesudah makan merupakan uji fungsi hati yang paling sensitif dibandingkan dengan uji konvensional yang terpisah-pisah, tetapi tidak lebih baik bila dibandingkan dengan uji kombinasi.

Tentang kesimpulan penelitian ini, bahwa gizi bertambah baik setelah minum pil KB, merupakan hal yang cukup penting. Tetapi kriteria gizi yang dipakai, yaitu Indeks Simpel Broca merupakan pengukuran keadaan gizi yang sederhana. Kiranya perlu diadakan penelitian lebih lanjut dengan mempergunakan kriteria gizi yang lebih

baik, misalnya dengan kriteria berat badan, tinggi badan yang disesuaikan dengan umur, dengan pengukuran tebal lemak bawah kulit, dengan pemeriksaan kadar hemoglobin, kadar albumin serta protein serum dan lain sebagainya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Alling DW & Koziol DE. Donor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services. JAMA 1981.246:630-634
2. Angelico M, Attili AF and Capocaccia L. Fasting and post prandial serum bile acids as a screening test for hepatocellular disease. Dig Dis 1977.22(11):941-946
3. Anonim. Oral contraception : Risks and benefits Brit M J 1971.3:363
4. Barnes S, Gallo GA, Trash DB and Morris JS. Diagnostic value of serum bile acid estimation in liver disease. J Clin Path. 1975.28:506-509
5. Barnett RN. Medical significance of laboratory results. Am J Clin Path 1968.50:671-676
6. Barnett RN. Normal values. in Clinical Laboratory Statistic. Little, Brown, Boston. 1971
7. Barrows GH, Christopherson WM and Drill VA. Liver lesions and oral contraceptive steroids. J Toxicol Environ Health 1977.3:219-230
8. Bermes EW, Erviti V and Forman DT. Statistics, normal values and quality control. in Fundamentals of Clinical Chemistry. NW Tietz (ed) 2nd edit. W.B. Saunders Company. London 1976
9. Boonyapisit S, Ong-Ajyooth S, Chearani O, Chainuvati T and Plengvanit U. Bile acid determination in chronic liver diseases. Comparison between Enzabile and BSP. Proceedings from the Second International Symposium on Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press Oxford. Washington DC 1986
10. Bowie L. Liver function tests in Chemically-induced hepatotoxicity. J Med Technol 1987.4:49-53
11. Brinton LA, Vessy MP, Flavel R and Yeates D. Risk factors of benign breast disease. Am J Epid 1981.113:203-214
12. Budihusodo U. Nilai uji kadar garam empedu serum pada penyakit hepatobilier. Studi pendahuluan pada sirosis hati serta hepatitis akut dan kronis di RS DR Ciptomangunkusumo dan RS Persahabatan. Skripsi 1984.

13. Chan L and O'Malley BW. Mechanism of action of sex steroid hormones. *N Engl J Med* 1976.294:1322-1328
14. Chen J-S, Yau SH and Charng RC. Diagnostic value of serum bile acid determination in liver disease. Second International Symposium on "serum bile acids in liver disease". Bali 1986
15. Clark JH, Hsueh AL and Peck EJ. Regulation of receptor estrogen replacement by progesterone. *Ann NY Acad Sci* 1977.286:161-179
16. Clements D, Smith S and Elias E. Preliminary assessment of Enzabile in a routine clinical chemistry setting. Proceedings of the First International Symposium on Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases IRL Press Oxford. Washington DC 1984
17. Conard J, Samana M and Salomon Y. Antithrombin III and the estrogens content of combined estrogen-progesterone contraceptives. *Lancet* 1972. :1148-1149
18. Davidson GP, Carey M, M-Hassel F, Sondheimer JM et al. Immuno assay of serum conjugated of cholic acid in cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 1980.33:390-394
19. Dutsitsin N, Tankeyoon M and Larsson-Cohn U. Liver function in Thai women using different types of hormonal contraceptive agents. *J Med Assoc Thai* 1978.7:381-389
20. Fromm H and Albert MB. Serum bile acids assay for liver diseases; when and how to use them. *Gastroenterology* 1987.92:829-830
21. Guang R and Leong SF. Serum total bile acid estimation in liver disorder in Singapore. Proceedings from the Second International Symposium on Bile Acids in Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases. IRL Press Oxford. Washington DC 1986
22. Heston WE, Vlahakis G and Desmukes B. Effects of antifertility drugs Enovid in five strains of mice with particular regard to carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1973.51:209-224
23. Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. *JAMA* 1963.185:864-873
24. Holzbach RT and Sanders JH. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Amer Med Ass* 1965.193:542-544
25. Huggins GR and Giuntoli RL. Oral contraceptives and neoplasia. *Fertil Steril* 1979.32:1-23
26. Inman WHW, Vessy MP, Westerholm B and Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee of safety of drugs. *Brit Med J* 1970.2:203-209
27. Istiantoro YH, Suherman and Sinto A. Kontrasepsi oral dan tes fungsi hati: laporan penelitian. *MKI* 1986.36:279-284
28. Jansen AP. Reliability of control sera. in Quality control in clinical chemistry laboratories. JF Stevens (ed). *Ann Clin Biochem* 1980.17:61-73

29. **Kachmar JF and Moss DW.** Enzymes. in *Fundamentals of Clinical Chemistry.* NW Tietz (ed) 2nd edit. W.B. Saunders Company London 1976
30. **Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L et al.** Decrease risk of endometrial cancer among oral contraceptive users. *N Engl J Med* 1980.303:1045-1047
31. **Kay S.** Nine years follow-up of a case of benign liver cell adenoma related to oral contraceptives. *Cancer* 1977.40.1759-1760
32. **Kinch HR and Lough J.** Focal nodular hyperplasia of the liver and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1978.132:717-727
33. **King RJB, Townsend PT and Whitehead MI.** The role of steroid dehydrogenase in mediating progesterone effect on endometrium from postmenopausal women receiving estrogen and progestogen. *J Steroid Biochem* 1981.14:235-238
34. **Kitazima K and Shibata S.** Determination of serum bile acids and its use as a hepatic function test. *Kawasaki Med J* 1975.I:55-67
35. **Klatskin G.** Progress in hepatology. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1977.73:386-394
36. **Larsson-Cohn U.** The 2 hour sulfobromophthalein retention test and transaminase activity during oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1967.98:188-193
37. **Lewis B, Panveliwala D, Tabaqchali S and Wootton IDP.** Serum-bile-acid in stagnant-loop syndrome *Lancet* 1969.1:219-220
38. **Mishell DR.** Noncontraceptives health benefits of oral steroidal contraceptives.
39. **Mishkin SY, Faber E, Ho RK, Mulay S and Mishkin S.** Evidence of the hormone dependency of hepatic hyperplastic nodules: Inhibition of malignant transformation after exogenous 17- β -estradiol and Tamoxifen. *Hepatology* 1983.3:308-316
40. **Mishler JM, Barbosa I, Mihalko LJ and McCarter H.** Serum bile acids and alanine aminotransferase concentrations *JAMA* 1981.246:2340-2344
41. **Morita T, Matsuyama Y et al.** Clinical significance of serum bile acid measurement in liver diseases. *Gastr Japn* 1978.13:491-502
42. **Mueller MN and Kappas A.** Estrogen pharmacology: 1. The influence of estriol on hepatic disposal of sulphobromophthalein (BSP) in man. *J Clin Invest* 1964.43:1905-1914
43. **Orne H and Hawkins JW.** Reexamining the oral contraceptive issues. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1985.14:113-116
44. **Ory H.** Functional ovarian cysts and oral contraceptives. *JAMA* 1974.228:68-69

45. Ory H, Cole P, MacMahon B and Hoover R. Oral contraceptives and reduced benign breast disease. *N Engl J Med* 1976.294:419-422
46. Overton G. Oestrogens and progestagens. A re-evaluation. *Med Prog* 1989.16:1-22
47. Pennington CR, Ross PE, Bateson MC and Bouchier IAD. Serum bile acids in patient with hyperlipidaemia. *J Clin Pathol* 1978.31:58-62
48. Perez V, Gorosdisch Martire J de, Nicholson R & Paola G. Oral contraceptives: long-term use produces fine structural changes in liver mitochondria. *Science* 1969.165:805-807
49. Qureshi MY, Smith SM and Murphy GM. Colorimetric enzymatic measurement of serum total 2- α -hydroxy bile acids concebration without extraction. *J Clin Pathol* 1984.37:317-320
50. RCGP (Royal College of General Practitioners') Oral Contraceptive Study. Effect on hypertention and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977.i:624
51. Reed AH and Henry RJ. Accuracy, precision, quality control, and miscellaneous statistic. In: *Clinical Chemistry, principles and technics*. RJ Henry, DC Cannon and JW Winkelman (eds) 2nd edit. Medical Department Harper & Row Publishers Hagerstown, Maryland. 1974
52. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman WD et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982.247:3210-3212
53. Rosenfield A. Oral and intrauterin contraception: A 1978 risk assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1978.132:92-106
54. Rubin LG, Ory HW and Layde PM. Oral contraceptive and pelvic inflamatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982.144:630-635
55. Schmidt G. Hepatocellular carcinoma. A possible complication of oral contraceptive steroids. *Med J Aust* 1977.1:215-217
56. Senanayake P and Kramer DG. Contraception and the ethiology of pelvic inflamatory disease : new perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1980.138:852-860
57. Shaaban MM, Hammad WA, Fathalla MF, Ghameimah SA et al. Effects of oral contraception on liver function tests and serum proteins in women with past viral hepatitis. *Contraception* 1982.26:65-74
58. Somayaji BN, Price JH and Flewett TH. Norethisterone jaundice in two sisters. *Brit Med J* 1968.2:281-282
59. Stromme JH and Eljarn L. Surveys of the routine work clinical chemical laboratories in 116 Scandinavian Hospitals. *Scand J Clin Lab Invest* 1970.25:213-222
60. Tonks DB. A study of accuracy and precision of clinical chemistry determnations in 170 Canadian Laboratories. *Clin Chem* 1963.9:217

61. Vessy MP, McPherson K and Johnson B. Mortality among women participating in the Oxford Family Planning Association Contraceptive Study. Lancet 1977. :731-733
62. Weis NS and Sayvetz TA. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. N Engl J Med 1980.302:551-554
63. Westgard JO, Barry PL and Hunt MR. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem.1981.27:493-501

8. RINGKASAN DAN KESIMPULAN

PENDAHULUAN

Keberhasilan pembangunan di Indonesia akan berarti apabila program KB juga berhasil, sebab bila ledakan penduduk tidak terkendalikan, maka keberhasilan pembangunan akan sia-sialah adanya. Oleh karena itulah Pemerintah bertekad untuk menyukseskan program KB dengan tujuan untuk mewujudkan Norma Keluarga Kecil yang Berbahagia dan Sejahtera (NKKBS). Untuk mencapai keluarga kecil, maka orang tua harus memakai metode kontrasepsi. Salah satu metode kontrasepsi yang populer adalah pil KB. Untuk mengetahui sejauh mana keamanan pil KB terhadap fungsi hati, yang banyak dipersoalkan di negara-negara maju, inilah penelitian ini dijalankan.

TINJAUAN PUSTAKA

Penelitian ini ingin mengetahui apakah ada hubungan pemakaian pil KB dengan uji fungsi hati.

Pil KB merupakan suatu kontrasepsi yang terdiri atas kombinasi hormon steroid progesteron dan estrogen sintetik. Untuk menghubungkan kedua hormon steroid itu dengan hati, maka ditinjau metabolisme progesteron dan estrogen yang terjadi terutama di dalam hati dan metabolisme tersebut sesuai dengan metabolisme progesteron dan estrogen sintetik. Metabolismenya itu dimulai dengan masuknya hormon itu ke dalam plasma sel, kemudian berikatan dengan reseptor masing-masing yang menyebabkan hormon itu dapat masuk ke dalam inti sel. Dengan masuknya hormon itu ke dalam inti sel, maka terangsanglah terbentuknya protein tertentu, di antaranya adalah faktor-faktor pembekuan darah dan antitrombin serta substrat renin. Pembentukan protein tertentu itu dapat menyebabkan terjadinya karsinoma pada sel-sel hati yang sudah mengalami inisiasi. Terbentuknya faktor-faktor pembekuan darah dan antitrombin menyebabkan terjadinya pembekuan darah dalam pembuluh darah hati, sehingga dapat terjadi adenoma, hiperlasia noduler fokal dan sindroma Budd-Chiari. Peningkatan kadar substrat renin dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah.

Hormon steroid itu di dalam hati mengalami metabolisme dengan tujuan untuk membuat senyawa itu lebih larut dalam air, sehingga dapat diekskresi melalui urine dan atau feses. Metabolisme itu berjalan dengan oksidasi, reduksi, konjugasi, metilasi, sulfatasi dan lain-lain. Bila hal itu berjalan lama, karena pemakaian pil KB terus-menerus, dapatlah kiranya memperberat fungsi hati.

Uji fungsi hati pertama-tama ditinjau dari struktur hati, dimana baik vena, maupun arteria hepatica bermuara ke dalam sinusoid yang dikelilingi oleh sel-sel hati. Kolesterol darah akan masuk ke dalam sel-sel hati untuk dirubah menjadi asam empedu, yang kemudian melalui saluran empedu masuk ke dalam kantong empedu. Dengan demikian dapat dimengerti, bila terjadi kelainan hati dapat terjadi bendungan dari saluran empedu.

Struktur subseluler hati mengandung banyak enzim yang berguna untuk metabolisme. Bila terjadi kerusakan hati, maka enzim-enzim itu dapat keluar dari sel dan masuk ke dalam peredaran darah sistemik. Di antara enzim-enzim tersebut adalah GOT, GPT dan ALP.

Gizi juga dapat mempengaruhi struktur hati dan infeksi virus hepatitis B, yang banyak tersebar di Indonesia dan banyak negara-negara sedang berkembang, juga menyebabkan rusaknya sel-sel hati.

PERMASALAHAN

Terdapat kesenjangan di antara laporan dari Negara Maju yang menyatakan kejakinannya, bahwa pil KB dapat menyebabkan kelainan hati dan fakta yang terjadi di Indonesia, bahwa pil KB telah dipakai lebih dari 17 tahun, tetapi tidak pernah dilaporkan tentang adanya kelainan hati tersebut.

HIPOTESIS

Hipotesis dalam penelitian ini dijabarkan berdasar atas laporan kepustakaan dan bukan berdasar atas kenyataan yang ada di Indonesia. Jadi hipotesis yang dipergunakan disini adalah hipotesis alternatif.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian dijalankan dalam dua tahap, yaitu penelitian pendahuluan dan penelitian utama.

Penelitian Pendahuluan

Untuk mengetahui hasil pemeriksaan suatu bahan cairan badan itu adalah normal atau abnormal, maka harga normalnya perlu dicari terlebih dahulu. Oleh karena harga normal tergantung antara lain dari metode,

alat-alat yang dipakai, umur, jenis kelamin, ras, dan genetik, maka harga normal harus ditentukan untuk laboratorium dan daerah tersebut.

Sampel untuk harga normal diambil dari data yang terkumpul dengan mengeluarkan harga yang berada di luar mean $\pm 3SD$ terus-menerus, sehingga tidak ada lagi harga yang dapat dikeluarkan. Karena distribusi nilai itu belum juga mengikuti distribusi normal, maka harga normal ditentukan dengan metode nonparametrik, yaitu dengan kertas probabilitas normal. Selama penelitian berjalan, juga dijalankan pemantapan kualitas intra- dan interlaboratorium dengan hasil cukup baik. Dengan demikian datanya dapat dianalisis lebih lanjut.

Dalam penelitian ini didapatkan harga normal setempat untuk asam empedu serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan harga normal yang tertulis dalam Kit.

Penelitian Utama

Pendekatan yang dipakai adalah pendekatan epidemiologis, karena penelitian dilakukan terhadap sekelompok populasi. Jenisnya adalah deskriptif dengan memakai kuesioner untuk mendapatkan sampel yang memenuhi syarat, yaitu wanita usia subur, memakai pil KB, tidak memakai pil KB, tidak memakai hormon lainnya, tidak merokok, tidak minum alkohol dan jamu. Juga dipakai jenis analitik, karena yang ingin diketahui adalah kausa

kelainan hati. Dalam penelitian ini tidak dapat dijalankan penelitian eksperimental, karena menyangkut sampel manusia dan memakan waktu yang lama. Maka dipakailah penelitian observasional kohort. Tipe penelitian kohort yang dipakai adalah kohort retrospektif atau disebut pula *Prospective Study of Past Events*. Penelitian ini disebut prospektif, karena titik awal follow-up ditetapkan pada saat yang lalu yang diikuti sampai masa kini. Jadi materi faktor risiko diambil dari masa lampau sejak individu terpapar oleh faktor risiko. Mula-mula dipilih wanita yang memakai dan tidak memakai pil KB (matching), kemudian ditentukan apakah sampel menderita kelainan hati sampai saat ini dibandingkan dengan kontrol. Matching di sini bersifat age- and neighborhood-matched control.

Penentuan penyakit ditetapkan dari pemeriksaan pada saat ini.

Kesimpulan hasil penelitian dapat diketahui dengan membandingkan proporsi subjek yang menjadi sakit antara kelompok penelitian dan kontrol, dengan uji statistik Chi Square. Untuk menentukan adanya efek pengganggu diadakan uji statistik menurut Mantel-Haenszel.

Penentuan asam empedu serum dilakukan dengan metode 3- α -HSD dan untuk SGOT, SGPT dan ALP dipakai metode yang sudah dioptimalkan pada 37°C. Penentuan HBSAG dikerjakan dengan reaksi Reversed Passive Hemagglutination (RPHA).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ditujukan terhadap ada tidaknya hubungan pemakaian pil KB dengan kadar asam empedu serum dan kemudian disesuaikan dengan kadar GOT, GPT dan ALP serum sebagai uji fungsi hati konvensional. Di samping itu juga diteliti pengaruh Gizi dan HBSAG terhadap uji fungsi hati dan apakah Gizi dan HBSAG tersebut merupakan efek pengganggu.

Hasil penelitian seluruhnya menyatakan, bahwa pemakaian pil KB tidak mempengaruhi uji fungsi hati, baik dilihat dari sudut asam empedu, maupun uji fungsi hati konvensional. Insidens kadar asam empedu serum abnormal pada pemakai pil KB 3 tahun pertama, 5 tahun pertama dan sesudah 5 tahun adalah berturut-turut 15.2%, 9.1% dan 13.4 % dengan rata-rata 12.9%. Untuk yang nonpil KB berturut-turut adalah 13.9%, 10.9% dan 11.2% dengan rata-rata 12.1%. Gizi dan HBSAG bukanlah merupakan faktor pengganggu. Pemakaian pil KB berpengaruh positif terhadap Gizi, artinya makin lama memakai pil KB Gizinya bertambah baik. Adanya infeksi virus hepatitis B mempengaruhi tes fungsi hati.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini bahwa pemakaian pil KB tidak berpengaruh terhadap fungsi hati. Hal tersebut berlainan sekali dengan pendapat yang banyak dilaporkan di negara-negara maju.

Kemungkinan penyebab tidak berpengaruhnya pemakaian pil KB terhadap fungsi hati dalam penelitian ini adalah :

1. Adanya pendapat yang masih simpang-siur. Di samping ada pendapat yang kuat, bahwa pil KB dapat menyebabkan gangguan fungsi hati, ada juga pendapat lain yang mengatakan, bahwa hormon seks betina tidak berpengaruh terhadap tumor hati, malah estrogen menghambat neoplasma hati dan tumor hati pada pemakai pil KB memang jarang terjadi.

2. Dosis estrogen dan progesteron yang dipakai pada pil KB sekarang adalah rendah. Pada permulaan perkembangan pil KB, dosis estrogen dan progesteron memang tinggi. Demikian pula halnya dengan macamnya progesteron. Pada permulaan perkembangannya, jenis progesteron yang dipakai adalah jenis progesteron yang mempunyai sifat progesteronik tinggi dan androgenik juga tinggi. Setelah itu dikembangkan derivat progesteron dengan sifat progesteronik tinggi dan androgenik sedang dan akhirnya didapatkan derivat progesteron, yaitu **desogestrel** dan **gestoden** yang mempunyai sifat progesteronik tinggi dan androgenik rendah.

3. Wanita di negara yang telah maju banyak mengkonsumsi alkohol dan merokok yang mungkin sebagai inisiasi, kemudian dipromosikan oleh pil KB sehingga timbul kelainan hati. Dengan demikian mungkin tidak akan mengherankan bila dikemudian hari pola hidup wanita Indonesia berubah dengan meniru cara hidup wanita di negara maju, banyak mengkonsumsi alkohol dan rokok, maka akan mungkin pula banyak terjadi kelainan hati pada wanita pemakai pil KB.

4. Adanya lain-lain faktor, seperti kultur, genetik, geografis, lingkungan dan lain-lain.

SARAN-SARAN

Terlepas dari segala kekurangan-kekurangan yang terdapat dalam penelitian ini, di sini dapatlah diajukan saran, bahwa pemakaian pil KB perlu dilestarikan. Dalam penelitian ini pil KB terbukti merupakan alat kontrasepsi yang aman, karena tidak mempengaruhi fungsi hati dan malah banyak keuntungan-keuntungan dalam pemakaian pil KB. Dalam kepustakaan dilaporkan bahwa pemakaian pil KB dapat melindungi akseptor dari : kanker epitelial, kanker endometrial, kista fungsional dari ovarium, penyakit inflamasi pelvis. tumor payudara, artritis rematoid, dan tekanan jiwa premenstrual. Risiko kematian untuk pemakai pil KB lebih rendah bila dari

pada yang tidak memakai metode kontrasepsi, terutama risiko kematian untuk melahirkan anak di negara yang sedang berkembang masih cukup tinggi. Di samping itu, pemakaian pil KB lebih aman dibandingkan dengan mengendarai mobil.

Pemakaian pil KB sangat dianjurkan pada wanita di daerah pedesaan, dimana masih banyak terdapat penyakit kekurangan gizi. Dengan minum pil KB gizinya dapat diperbaiki.

Kebiasaan merokok dan minum alkohol pada wanita sebaiknya sangat dibatasi. Di samping kebiasaan itu sendiri sudah berbahaya, juga dapat menyebabkan risiko yang lebih berbahaya pada wanita yang juga memakai pil KB sebagai metode kontrasepsinya.

SUMMARY AND CONCLUSION

INTRODUCTION

The successes achieved in the development in Indonesia will be meaningful if the Family Planning Program is also successful, otherwise all that have been gained so far will be useless because of problems of population explosion. Therefore it is the ultimate goal of the Indonesian government to make the Family Planning Program successful, to ensure the adoption of Small, Happy and Prosperous Family Norm (Norma Keluarga Kecil yang Berbahagia dan Sejahtera = NKKBS) by the community. To achieve the goal, married couples are encouraged to use one of the contraceptive methods available, the fairly popular of which is the pill. The present study has been conducted to assess the safety of the pill on liver function, a topic being intensively reported in developed countries.

LITERATURE STUDY

Family Planning pill is a contraceptive which consists of a combination of synthetic steroid hormones progesteron and estrogen. To relate both syntetic hormones to the liver, the metabolism of progesteron and estrogen in the liver has been reviewed. The metabolism begins with the entrance of the hormones into plasma cells, followed by binding with each of their respective specific receptors, followed by the translocation of the hormone-receptor-complex into the cell's nucleus. In this way certain proteins are formed in the cells, among which are clotting and antithrombin factors and renin substrates. Formation of these proteins can cause formation of carsinoma of liver cells, especially after having experienced initiation. Formation of the clotting and antithrombin factors can cause thromboses in the liver's blood vasculars resulting in the formation of adenomas, focal nodular hyperplasia and Budd-Chiari syndrome. Increase of the renin substrates may cause increase of blood pressure. Metabolism of the hormones in the liver will result in their solubility in water, so they can be excreted in urine and faeces. The metabolism takes place through processes of oxidation, reduction, conjugation, methylation,

sulfatation, etc. If the processes take place in a long time, parallel to a long use of contraceptive pills, they can cause derangement of the liver function. Liver function tests are initially reviewed from the viewpoint of liver structure, where hepatic veins and arteries end into the sinusoid surrounded by liver cells. Blood cholesterol enters the liver cells to be changed into bile acids, which then flows into the gall bladder. It is clear that if abnormality of the liver arises, obstruction of the bile ducts will result. The sub-cellular structures of the liver contain many enzymes important for metabolism. Disorder of the liver can cause the enzymes leave the cells and enter the systemic blood circulation. Among those enzymes are GOT, GPT and ALP.

Nutrition status can influence the liver structure and infection with B viral hepatitis, which is endemic in many developing countries, can also damage liver cells.

PROBLEMS

There are discrepancies between many reports from developed countries, which state that the use of contraceptive pills can cause liver disorders, and the fact seen in Indonesia that despite the use of the pill for more than 17 years, no reports on liver disorders caused by the pills could be found.

HYPOTHESIS

The hypotheses are based on literature from developed countries, not from the facts found in Indonesia. Therefore the hypotheses are alternative hypotheses.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in two phases namely preliminary and main studies.

Preliminary Study

To be able to determine that certain laboratory tests on certain body fluid have normal or abnormal results, it is necessary to know the normal values of the tests first. It is well understood that normal values are influenced by the methods and equipment used for the tests, age, sex, race, genetical factors of the subjects examined; in other words the normal values must be determined for a particular laboratory and area where the examination is done. Samples for normal value confirmation were taken from data already collected by continuous truncation of all values located outside $\text{mean} \pm 3\text{SD}$. Because the values found were not in the normal distribution pattern, then they were confirmed by nonparametric method

namely by using normal probability paper. During this preliminary study, intra- and interlaboratory quality control measures were also performed with good results. Following the step, all data collected could be further analysed. Results of the study showed that the local normal value for serum bile acid was higher than that stated on the kit.

Main Study

An epidemiological approach was employed in the main study, because the observation was done on group of population. In one part of this study questionnaires were used to select suitable samples according to the criteria, namely women who were of child-bearing age, using contraceptive pill, not using contraceptive pill, not taking other hormones, not smoking, not drinking alcohol or "jamu" (traditional herbal medicine). In other part of the study statistical analysis was employed to find out the causes of liver disorders. Experimental study could not be performed because the samples are humans. Therefore, this study is an observational cohort study of the retrospective type (also called Prospective Study of Past Events). Women taking and not taking contraceptive pill respectively were sampled and matched, then their liver function assessed for any

disorder of the organ. Therefore, this study used age and neighbourhood-matched control method. Analysis was done on the proportion of the studied subjects whose liver function was abnormal and compared with the control group by Chi Square analysis. To find out any confounding effects, the Mantel-Haenszel statistical analysis was also employed. Assesment of the plasma bile acid was done by 3- α -HSD and examination of SGOT, SGPT and ALP by optimized enzymatic methods at 37^oC. Determination of HBSAG was performed by Reserved Passive Hemagglutination (RPHA).

RESULTS AND DISCUSSION

The study was aimed at the finding of influence of the use of contraceptive pill on liver function by serum bile acid examination confirmed with GOT, GPT and ALP concentration examination. Also the influence of nutritional status and the presence of HBSAG in the blood on liver function tests was assed. Results of the study showed no effects of the use of contraceptive pill on liver function tests, assessed by serum bile acid examination and those of the conventional ones. Incidences of abnormal bile acid concentration in the group using the pill for first 3 years, first 5 years and longer

than 5 years were 15.2%, 9.1% and 13.4% respectively (average : 12.9%). In the group not taking pill the incidences were 13.9%, 10.9% and 11.2% respectively (average : 12.1%). Nutritional status and the presence of HBSAG were found not to be confounding factors. The use of contraceptive pill had positive effect on the nutritional status, namely the longer the subjects use the pill the better their nutritional status. Infection of B hepatitis did influence the liver function tests.

CONCLUSION

It can be concluded that the use of contraceptive pill did not influence the liver function, in contrast with the general opinion as expressed in many reports in developed countries. Some possible explanations :

1. controversies of opinion besides the opinion that contraceptive pill caused derangement of liver function, there is opinion that female sex hormones does not cause liver tumor, that estrogen can even inhibit the growth of liver tumors, and that tumor of the liver very rarely occurred in contraceptive pill users.
2. the dose of estrogen and the dose and the type of progestogen in present contraceptive pills is very different; the dose used to be much higher in the

first years following their finding. The progestogen used in the present time is that with high progestogenic and low androgenic type.

3. many women in the developed countries smoke and drink alcohol, which can give initiation to the liver cells and then the pill can further damage the cells resulting in liver function disorders.

4. others such as cultural, genetical, geographical and environmental factors.

RECOMMENDATION

Despite some limitations of the study, some recommendations can now be given. Contraceptive pill is safe because it does not influence liver function. In addition there are some advantages reported by using the pill such as that the pill can protect the users from the development of epithelial carcinoma, endometrial carcinoma, functional cyst of the ovary, pelvic inflammatory diseases, breast tumor, rheumatoid arthritis and premenstrual stress. Death risk is smaller in the group of women taking the pill than that not using any contraceptive method, in view of the fact that death rate during birth in under-developed countries is still high. The use of contraceptive pill is highly recommended for women in rural areas where under-nutrition is still prevalent. By taking the pill

their nutritional status can be improved. The habit of smoking and drinking alcohol in women should be discouraged because the habit itself is hazardous, which will be made worst by concurrent use of contraceptive pill.

Lampiran I

KUESIONER

No Kode

Tanggal

Nama :
 Umur :
 Alamat :
 Suku Bangsa :
 Pekerjaan :
 Pendidikan :
 Agama :

Apakah ibu mempunyai kebiasaan :

- | | | |
|--------------------|----|-------|
| 1. merokok ? | ya | tidak |
| 2. minum alkohol ? | ya | tidak |
| 3. minum jamu ? | ya | tidak |

Apakah pernah menderita sakit kuning ?

ya tidak

Metode Kontrasepsi yang dipergunakan sekarang :

1. IUD, sejak
2. Pil KB, sejak
- 2a. Umur anak terakhir
- 2b. Memakai pil KB sejak anak terakhir berumur
3. Kondom, sejak
4. MOW, sejak
5. MOP, sejak
6. Obat vaginal, sejak
7. Kalender, sejak
8. Sanggama terputus, sejak
9. dal lain-lain, sejak

Tekanan darah :/..... mm Hg

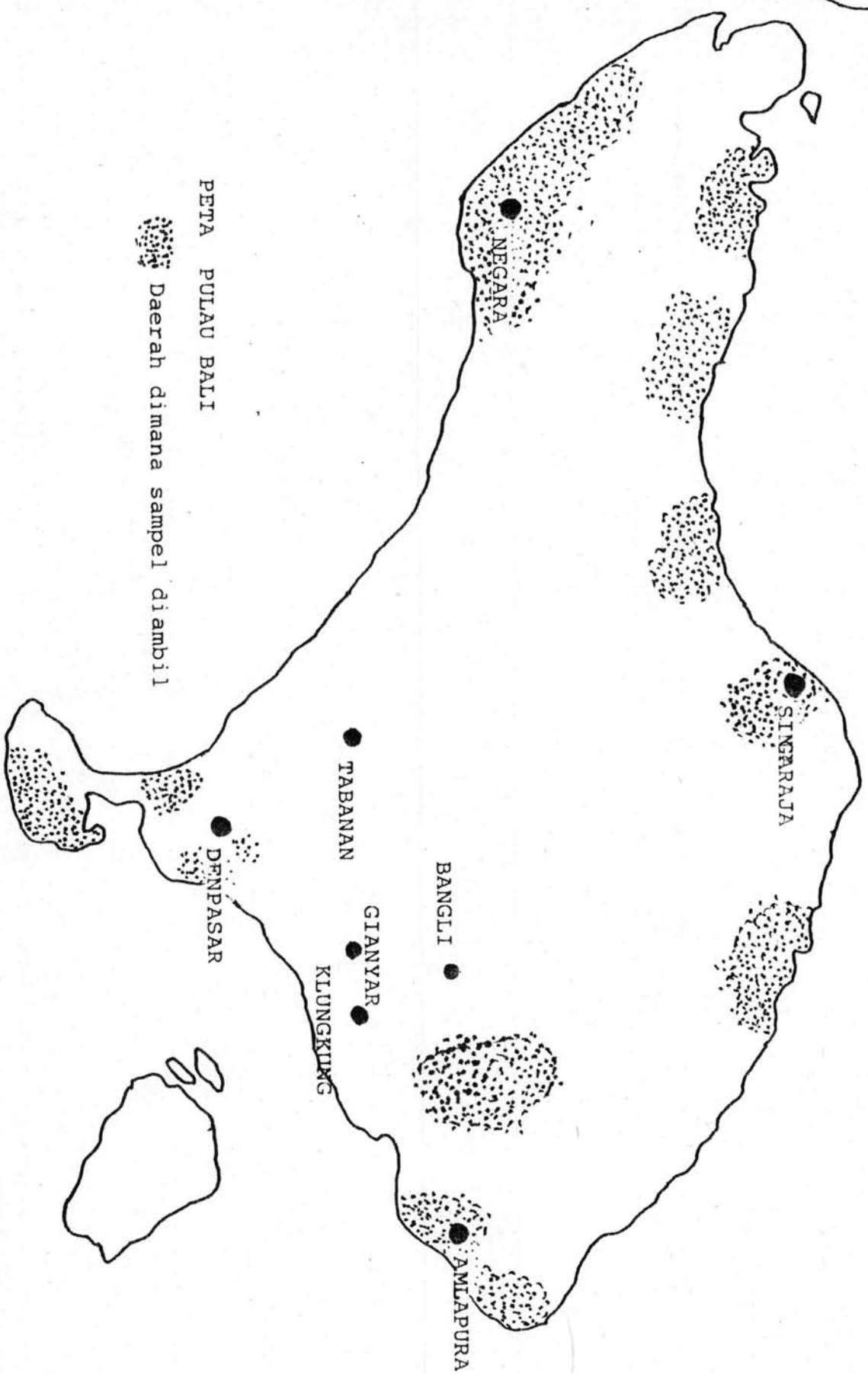
Berat Badan :kg

Tinggi Badan :cm

Hepar teraba ? ya tidak

Hepar nyeri tekan ? ya tidak

Bila teraba, konsistensinya lunak keras berbenjol
 pembesarannya



PETA PULAU BALI
Daerah dimana sampel diambil

Lampiran III

TABULASI RINGKAS SELURUH SAMPEL

No urut	Lama Nama	Umur	Alamat	As. Emp	GOT	GPT	ALP	No kasus	BB HBSAG	TB	
1	3P MSUL	38	BADUNG	15.00	32	24	202	1	-	55	150
2	3P MKES	30	BADUNG	4.25	18	12	174	2	-	53	155
3	2N WRET	30	BADUNG	2.00	18	23	294	3	-	45	155
4	3P WPUL	25	BADUNG	10.00	13	10	158	8	-	54	160
5	3N MSIM	32	BADUNG	2.50	19	15	203	9	-	55	155
6	3N JKEM	37	BADUNG	5.75	15	13	181	10	-	60	165
7	3N JRAT	31	BADUNG	24.74	10	10	107	13	+	45	155
8	3N WMAN	24	BADUNG	4.75	13	17	260	14	-	50	155
9	3P WKER	30	BADUNG	10.00	23	26	256	16	-	53	150
10	1N NRES	27	BADUNG	22.00	28	16	185	17	-	44	155
11	2N IARA	38	BADUNG	4.50	13	12	271	19	-	45	148
12	3N NRET	39	BADUNG	4.70	18	19	229	21	-	60	155
13	3P NDAR	31	BADUNG	5.75	12	21	158	23	-	47	147
14	3N IAAR	30	BADUNG	5.00	21	10	267	25	-	47	156
15	1N DRAK	35	BADUNG	4.00	11	13	234	27	-	60	160
16	1N KPUR	28	BADUNG	8.75	17	12	218	28	-	44	145
17	2N WKER	25	BADUNG	3.75	28	24	283	29	-	45	154
18	3N NSER	28	BADUNG	5.75	17	10	234	30	-	54	158
19	3N NMEJ	40	BADUNG	8.00	14	10	256	32	-	45	156
20	3N DRAK	42	BADUNG	24.25	17	16	289	33	-	49	150
21	3P IAAN	35	BADUNG	4.75	17	15	262	34	-	55	150
22	2N WSUD	25	BADUNG	12.25	31	15	163	63	-	46	165
23	3P WSUA	28	BADUNG	7.00	11	14	240	64	-	48	143
24	3P NAND	26	BADUNG	4.50	19	18	174	65	-	51	164
25	3P MRON	40	BADUNG	4.75	27	17	322	66	-	43	152
26	3N NSRI	19	BADUNG	9.75	10	13	294	67	-	45	158
27	1N NNIT	35	BADUNG	3.25	23	24	202	70	-	45	153
28	3N WKON	40	BADUNG	7.50	17	10	202	71	-	40	147
29	3P NSUK	25	BADUNG	7.25	10	12	204	73	-	51	156
30	3N MREN	34	BADUNG	3.00	10	12	245	74	-	74	163
31	3N MTAR	25	BADUNG	11.25	24	19	294	75	-	49	156
32	3N KWAR	32	BADUNG	5.00	11	17	109	77	-	46	150
33	3N WRIN	36	BADUNG	7.50	10	15	234	78	-	63	161
34	3P MNUA	31	BADUNG	6.25	16	25	294	79	-	49	147
35	3N KWIL	30	BADUNG	19.00	13	19	223	80	-	44	152
36	3N WDAR	25	BADUNG	3.25	14	10	180	81	-	56	154
37	1P MPUT	33	BADUNG	7.25	27	37	223	82	-	55	158
38	1P WPAR	35	BADUNG	5.25	28	17	174	83	-	52	154
39	3N NGUM	50	BADUNG	6.75	17	16	196	84	-	40	147
40	3N MKAR	39	BADUNG	20.25	24	33	196	85	+	40	158

41	1N	SLSU	25	BADUNG	5.25	15	18	256	86	+	50	153
42	1N	MSUK	32	BADUNG	10.75	18	11	152	87	-	52	151
43	2N	NRIS	37	BADUNG	4.00	15	14	212	88	-	84	157
44	2N	JNUR	25	BADUNG	3.50	16	15	174	89	-	50	149
45	1N	WGRA	27	BADUNG	4.00	10	12	256	90	-	58	147
46	1N	WREN	35	BADUNG	5.50	15	16	131	91	-	45	158
47	1N	KSUP	30	BADUNG	6.00	17	12	174	92	-	54	157
48	1N	NKOL	36	BADUNG	3.75	16	12	158	93	-	46	146
49	2N	KDIS	36	BADUNG	7.00	10	15	212	94	-	46	153
50	3N	MRAK	32	BADUNG	8.50	20	19	163	95	-	48	145
51	1N	MREB	33	BADUNG	4.50	13	11	240	97	-	53	159
52	2N	NRAT	28	BADUNG	7.50	16	10	202	98	-	44	151
53	3P	MSEK	31	BADUNG	2.50	20	14	240	99	-	53	156
54	2N	KSUD	29	BADUNG	3.25	26	22	152	100	-	48	149
55	1P	KSUT	35	BADUNG	10.25	32	22	152	101	-	48	157
56	3N	A.N.	21	BADUNG	5.50	23	16	196	102	-	48	152
57	3P	RIMI	36	BADUNG	17.75	21	18	196	103	-	44	145
58	2N	KDAN	30	BADUNG	23.75	31	25	158	104	-	45	138
59	2N	NSUL	35	BADUNG	8.75	27	28	218	105	-	70	142
60	2P	NSIR	32	BADUNG	2.75	15	21	180	106	-	63	163
61	3P	WSED	30	BADUNG	9.25	16	21	223	107	-	44	154
62	1P	NSUD	23	BADUNG	3.00	16	16	249	109	-	52	157
63	2P	KMEL	22	BADUNG	5.75	30	28	152	110	-	54	156
64	1P	KNGA	28	BADUNG	4.75	24	25	191	111	+	55	159
65	2P	KDAR	29	BADUNG	3.00	22	25	223	112	-	40	146
66	2P	NSAM	39	BADUNG	14.00	22	24	207	113	-	56	158
67	3P	MNYA	37	BADUNG	4.50	14	16	289	115	-	50	156
68	2P	KSIN	30	BADUNG	4.75	24	41	118	116	-	51	154
69	2P	MMET	29	BADUNG	4.00	16	15	169	117	-	49	156
70	2P	WREN	28	BADUNG	3.25	16	12	273	119	-	49	156
71	2P	NTIM	33	BADUNG	2.50	15	22	212	121	-	48	154
72	3P	MRIT	42	BADUNG	3.00	15	16	181	122	-	47	153
73	1P	KODI	21	BADUNG	7.00	15	15	229	123	-	46	151
74	3P	WNUG	50	BADUNG	15.00	13	12	218	125	-	58	165
75	3P	WTAM	35	BADUNG	3.50	16	15	262	127	-	47	154
76	1P	WRAW	27	BADUNG	4.00	18	18	234	128	-	54	156
77	3N	MMIN	35	BADUNG	3.50	15	16	254	129	+	48	160
78	3P	NCOB	40	BADUNG	4.00	23	15	163	130	-	41	153
79	1P	KRAP	35	BADUNG	7.00	11	16	223	131	-	54	163
80	1P	WBEN	24	BADUNG	5.00	11	8	141	133	-	48	153
81	3N	KMIA	25	BADUNG	7.50	11	10	169	134	-	44	150
82	3P	MTEP	26	BADUNG	6.25	21	22	256	136	-	41	142
83	2P	KREM	32	BADUNG	3.00	20	19	251	138	-	43	152
84	3P	KMED	30	BADUNG	11.25	17	17	109	139	-	48	157
85	3P	NSEN	30	BADUNG	6.25	24	26	196	141	-	45	148
86	1N	KMEN	22	BADUNG	2.50	15	16	354	142	-	39	153
87	3P	MKAR	40	BADUNG	7.00	20	15	267	144	-	44	149
88	1N	NMUN	25	BADUNG	4.25	13	11	273	145	-	47	157
89	3P	KSUN	46	BADUNG	7.50	18	11	147	147	-	44	155
90	1N	KREN	30	K.ASEM	9.60	43	36	240	150	-	39	140

91	2N	WBAN	42	K.ASEM	10.00	30	38	305	151	-	50	153
92	2P	WBET	30	K.ASEM	5.80	32	24	294	152	-	39	145
93	2N	WPUT	30	K.ASEM	6.20	19	19	316	153	-	42	150
94	2N	NARI	25	K.ASEM	8.40	24	17	228	154	-	45	155
95	2N	NDIA	35	K.ASEM	1.20	26	20	311	155	-	47	152
96	2P	NLAN	38	K.ASEM	3.90	36	28	282	156	-	42	158
97	1N	KSAL	30	K.ASEM	5.00	20	22	207	157	-	50	151
98	1N	NSUK	28	K.ASEM	7.70	32	34	245	158	+	60	150
99	1P	NSIR	30	K.ASEM	4.20	19	22	234	160	-	38	139
100	1N	WKUN	32	K.ASEM	7.70	22	19	251	161	-	56	170
101	1P	KRET	21	K.ASEM	12.70	30	43	273	162	-	39	141
102	2P	NTEL	35	K.ASEM	12.30	26	11	218	164	-	47	160
103	3P	KBAW	35	K.ASEM	3.10	27	32	163	165	-	54	149
104	3P	N. J	37	K.ASEM	4.20	25	21	202	166	-	39	140
105	2P	KDUN	31	K.ASEM	5.40	28	23	308	167	-	54	149
106	1P	KDAN	32	K.ASEM	4.20	35	34	125	168	-	50	148
107	3P	KNAD	36	K.ASEM	5.40	30	32	180	169	-	60	147
108	3P	NLEB	35	K.ASEM	9.60	29	29	262	171	-	45	148
109	2P	NSAR	31	K.ASEM	5.40	36	39	207	172	-	50	150
110	3P	MNUA	35	K.ASEM	12.10	29	22	245	173	-	54	158
111	3N	MMUR	25	K.ASEM	17.50	26	25	220	174	-	36	140
112	2N	PSUR	24	K.ASEM	5.00	31	28	180	176	-	50	146
113	1P	WSEM	35	K.ASEM	4.20	28	30	333	177	+	35	142
114	2P	NSUW	30	K.ASEM	8.80	29	27	109	178	-	40	143
115	2N	WMUL	30	K.ASEM	3.50	28	28	340	179	-	40	146
116	1N	MMET	27	K.ASEM	8.10	28	23	207	180	-	45	154
117	1P	WREN	25	K.ASEM	9.20	22	22	251	181	-	46	152
118	1N	MKAR	22	K.ASEM	3.70	27	26	131	183	-	45	150
119	3N	WPAR	35	K.ASEM	11.10	32	34	191	184	-	45	140
120	1N	NSUA	25	K.ASEM	6.60	28	24	289	185	+	46	149
121	2N	KARM	23	K.ASEM	4.50	38	20	311	187	-	54	167
122	1N	KRAT	25	K.ASEM	4.20	30	13	180	189	-	44	150
123	3N	NBUD	30	K.ASEM	12.70	26	23	256	190	-	45	147
124	3N	KBUD	35	K.ASEM	6.10	21	19	278	191	-	45	147
125	2N	KSRI	25	K.ASEM	6.10	29	20	180	192	-	47	149
126	1N	KDAS	30	K.ASEM	1.10	22	31	212	193	-	44	145
127	3N	WSAR	28	K.ASEM	8.10	28	30	169	194	-	40	130
128	2N	WCAR	32	K.ASEM	2.30	31	30	245	195	-	51	148
129	1N	WLAN	30	K.ASEM	3.00	33	20	172	196	-	40	142
130	3N	WSAD	30	K.ASEM	5.70	32	23	207	198	-	46	155
131	2N	NSUB	31	K.ASEM	17.30	23	17	234	199	-	60	159
132	2N	KRAN	35	BLL	12.25	13	15	191	200	-	38	140
133	2N	MSUD	35	BLL	10.00	12	12	185	201	-	37	144
134	3P	KJEN	40	BLL	8.75	16	26	218	202	-	42	152
135	3N	KPUT	37	BLL	12.50	12	10	163	203	-	36	155
136	2N	LSEM	17	BLL	4.00	18	13	109	204	-	37	144
137	3N	NYON	26	BLL	4.25	24	40	196	205	-	54	156
138	2N	KAYU	30	BLL	7.00	14	15	218	207	-	44	146
139	1N	CSAB	35	BLL	1.75	22	10	131	209	+	42	158
140	2P	NPAR	30	BLL	10.25	20	20	125	210	-	45	154

141	1P	MTAS	26	BLL	4.75	24	24	131	211	-	43	150
142	1P	KLOD	35	BLL	4.00	19	20	150	212	-	47	152
143	3N	NJAR	28	BLL	1.75	27	14	147	213	-	49	160
144	3P	CBUK	45	BLL	12.25	27	18	169	214	-	59	148
145	2P	KDIT	23	BLL	6.75	23	21	158	215	-	54	157
146	3N	NWAN	38	BLL	2.75	20	16	163	216	-	47	159
147	2P	LWAR	32	BLL	4.00	20	13	125	217	-	55	160
148	1P	MKER	30	BLL	1.50	23	15	114	219	-	52	161
149	2P	LARI	27	BLL	5.25	21	9	136	220	-	47	162
150	3N	KSAN	27	BLL	7.75	18	14	207	221	-	55	152
151	1P	MDAR	30	BLL	1.25	19	33	152	222	-	50	156
152	2N	CWER	25	BLL	3.50	34	16	207	223	-	44	154
153	3P	NSIA	38	BLL	2.75	33	24	160	225	-	55	157
154	1P	KSID	30	BLL	5.75	20	23	229	227	-	50	162
155	3N	CCHA	26	BLL	1.50	13	13	152	228	-	41	158
156	2N	NMAL	30	BLL	1.00	20	20	196	229	-	50	157
157	2P	KSUW	30	BLL	8.25	21	23	92	230	-	39	143
158	1N	NRIN	28	BLL	23.75	13	10	145	231	-	48	160
159	1P	NMAS	45	BLL	17.75	16	23	212	232	-	45	163
160	1N	NNU	20	BLL	24.25	26	19	167	233	-	41	150
161	3P	LNGA	48	BLL	17.75	35	39	152	235	-	60	156
162	1P	NNAP	30	BLL	10.50	21	31	163	237	-	53	154
163	2P	CSEM	33	BLL	2.75	29	32	163	238	-	45	157
164	3P	KCMA	34	BLL	3.25	34	54	267	239	-	50	150
165	3P	NARD	28	BLL	5.00	22	23	245	240	-	45	152
166	3P	CCIR	30	BLL	3.00	18	16	273	241	-	48	155
167	3N	N WI	40	BLL	4.25	12	10	404	242	-	59	150
168	2N	CRES	20	BLL	3.75	17	29	176	243	-	55	156
169	1N	NSUW	29	BLL	1.50	22	22	192	244	-	46	141
170	2P	CWEN	25	BLL	4.25	24	20	245	245	-	45	152
171	3N	KWIN	33	BLL	1.75	19	22	245	246	-	50	163
172	2P	KBUD	25	BLL	2.75	20	14	234	247	-	56	165
173	2N	LWIR	26	BLL	3.50	24	23	262	248	-	49	158
174	2N	KMEN	25	BLL	2.00	19	21	202	248	-	43	152
175	1N	KSEP	27	BLL	2.75	29	12	229	249	-	40	145
176	3P	WWIN	30	BLL	1.50	19	27	343	250	-	46	155
177	1N	NSRI	30	BLL	10.00	26	13	180	252	-	42	152
178	2N	NSEL	22	BLL	3.50	16	20	229	253	-	50	147
179	2N	MSUW	30	BLL	5.50	15	15	234	254	-	64	156
180	2N	NMAR	30	BLL	2.00	23	18	251	258	-	52	157
181	3N	CULI	45	BLL	1.75	26	17	223	259	-	48	156
182	1N	KKAR	35	BLL	6.50	15	11	158	260	-	45	160
183	3P	CKAR	40	BLL	2.50	33	21	250	261	-	52	154
184	2N	MREN	45	BLL	2.50	16	19	184	262	-	42	152
185	1N	LSUY	19	BLL	14.00	24	17	295	263	-	42	155
186	1P	NMUD	43	BLL	14.25	22	24	196	264	-	44	147
187	1N	GKER	45	BLL	0.25	17	25	216	265	-	40	146
188	1N	NDAR	30	BLL	5.75	26	28	349	266	-	44	150
189	3N	NPAS	28	BLL	6.50	31	17	147	267	-	57	159
190	3P	NSER	30	BLL	3.75	20	29	431	268	-	45	148

191	1N	NMUR	40	BLL	13.00	21	17	229	269	-	46	162
192	2N	LNER	27	BLL	2.75	17	16	185	270	-	49	160
193	3N	LUBR	22	BLL	5.00	16	16	463	271	-	48	150
194	1N	N TE	30	BLL	5.25	20	21	254	272	-	50	158
195	2P	KMES	32	BLL	2.50	21	33	196	273	-	40	155
196	3N	LARM	30	BLL	1.75	12	17	207	274	-	52	154
197	1P	KWER	25	BLL	5.00	21	22	174	275	-	55	163
198	3P	LKON	26	BLL	1.25	21	28	131	276	-	61	160
199	2P	MSWA	26	BLL	12.25	26	10	212	277	-	48	157
200	1P	LREN	24	BLL	2.00	21	10	210	278	-	55	158
201	1P	KDAN	23	BLL	3.75	25	28	267	281	-	44	149
202	20	ONYE	30	BLL	11.75	15	19	196	282	+	50	154
203	1P	MARJ	35	BLL	11.25	17	10	229	283	-	52	158
204	1P	NNUS	45	BLL	16.25	24	31	185	286	-	57	174
205	1N	LNAS	17	BLL	14.50	21	14	354	287	-	39	154
206	3N	WVER	42	BLL	1.25	20	20	234	288	-	48	155
207	1P	NRES	35	BLL	24.00	18	23	267	289	-	52	153
208	1N	KTIN	35	BLL	12.75	22	18	141	290	-	45	154
209	2N	NNYE	28	BLL	10.75	29	21	200	291	-	51	163
210	3P	NSEK	38	BLL	12.50	33	29	132	292	-	40	149
211	1P	SA'M	30	BLL	22.25	22	28	262	293	-	65	159
212	2N	MUTM	32	BLL	3.25	18	21	251	294	-	49	155
213	2N	RAWI	30	BLL	3.50	24	18	262	295	-	45	155
214	1P	SALM	25	BLL	7.75	18	9	196	296	-	57	150
215	1N	NI'M	25	BLL	4.50	24	15	202	297	-	42	151
216	2P	MAJE	30	BLL	2.00	21	17	333	298	-	47	151
217	1P	LDAR	25	BLL	0.75	27	23	185	299	-	45	145
218	3P	SANI	25	BLL	6.25	27	30	240	300	-	47	141
219	2P	KRUN	26	BLL	2.00	26	17	300	301	-	54	169
220	1P	MSUS	24	BLL	1.00	30	7	141	302	-	40	137
221	1P	MRAI	32	BLL	3.00	30	10	240	303	-	49	165
222	1N	KWIR	43	BLL	2.50	22	12	240	304	-	50	143
223	1N	KCEN	43	BLL	1.00	29	17	273	305	-	48	161
224	2N	NSUS	35	BLL	0.50	24	13	262	306	-	49	150
225	2P	KNYE	26	BLL	1.00	26	17	163	307	-	49	156
226	1N	NSAY	26	BLL	1.75	33	10	152	308	-	45	143
227	3N	WSIS	30	BLL	0.50	25	14	169	309	-	47	143
228	1N	KWAR	27	BLL	0.25	27	11	234	310	-	48	151
229	1P	SANI	30	BLL	15.75	27	10	174	312	-	41	142
230	1N	SA'I	22	BLL	3.50	26	20	120	313	-	44	144
231	1P	NURU	24	BLL	2.75	30	20	169	314	-	48	154
232	3P	NSUM	42	BLL	7.25	10	17	169	315	-	65	151
233	3N	PSUA	42	BLL	2.25	12	12	245	316	-	56	161
234	3P	SA'I	42	BLL	14.50	12	10	256	317	-	67	148
235	3P	LSEB	25	BLL	3.50	11	12	202	318	-	38	146
236	3P	KKUN	35	BLL	3.00	16	10	251	319	-	40	140
237	1P	SABS	38	BLL	8.25	18	36	196	320	-	43	151
238	2P	SUMI	30	BLL	2.25	35	14	181	321	-	48	151
239	3P	SURA	35	BLL	1.50	14	17	202	322	-	51	146
240	2P	SALM	27	BLL	4.75	10	16	229	323	-	66	156

241	1N	DSUK	30	BLL	3.00	17	17	202	325	-	41	153
242	3P	ROCH	43	BLL	3.00	17	17	240	325	-	58	156
243	1P	SULA	23	BLL	4.00	13	18	267	329	-	43	152
244	1N	NGIT	25	BLL	2.25	11	19	223	331	-	53	150
245	3P	SAMI	23	BLL	11.00	19	20	212	332	-	65	159
246	1P	SAWA	25	BLL	10.75	20	24	191	333	-	44	144
247	3N	KTIR	22	BLL	3.25	18	18	180	334	-	50	147
248	1N	NSUK	27	BLL	5.00	16	14	191	335	-	41	149
249	2P	PAST	23	BLL	2.50	20	13	198	336	-	54	148
250	2P	MSUW	37	BLL	1.25	19	11	215	337	-	48	152
251	2P	WDAM	40	BLL	1.50	24	19	196	338	-	61	160
252	3N	MSUI	43	BLL	2.00	15	18	322	339	-	37	146
253	1N	WMUR	25	BLL	3.25	21	10	207	340	-	55	159
254	1P	LSUW	35	BLL	2.75	11	19	202	341	-	53	153
255	1P	MAES	30	BLL	7.25	18	22	300	342	-	42	149
256	3N	NSIR	42	BLL	1.75	12	12	256	343	-	45	158
257	3N	NSIN	40	BLL	2.75	19	17	273	344	-	55	156
258	3P	NPAS	30	BLL	9.00	14	19	223	345	-	53	167
259	3N	NRAM	40	BLL	1.75	11	23	152	346	-	50	161
260	3P	CLEP	42	BLL	0.75	12	11	180	347	-	48	164
261	3N	CDAS	35	BLL	7.25	10	16	240	348	-	40	143
262	3N	LJUW	45	BLL	1.50	10	14	185	349	-	54	152
263	2P	LMUR	30	BLL	1.00	12	19	158	350	-	51	158
264	1P	NSAR	29	BLL	3.25	10	13	218	351	-	49	151
265	2N	NSEM	30	BLL	3.75	18	19	180	352	-	47	159
266	3P	NSUL	40	BLL	3.00	14	10	163	353	-	49	157
267	1N	MUSM	24	BLL	5.50	14	13	300	354	-	47	159
268	3P	NTIS	22	BLL	1.75	17	18	185	355	-	40	147
269	1P	NSIR	24	BLL	3.50	20	16	223	356	-	48	147
270	3P	NNOR	40	BLL	6.50	23	24	185	357	-	61	160
271	3P	KRES	30	BLL	2.00	24	22	152	358	-	54	152
272	3N	NSUM	34	BLL	5.50	26	13	140	359	-	53	156
273	1P	KYAS	21	BLL	5.25	14	16	305	360	-	59	161
274	1P	CTUJ	24	BLL	2.25	26	24	163	361	-	42	148
275	2P	CWIT	25	BLL	6.25	24	22	207	362	-	49	152
276	1P	NRAS	25	BLL	4.50	20	15	234	363	-	37	146
277	2P	KNIT	36	BLL	7.00	32	24	289	364	-	52	149
278	3N	NWAR	25	BLL	6.75	31	18	196	365	-	45	148
279	3P	CENI	30	BLL	6.50	7	20	197	366	-	54	160
280	3P	KKAR	30	BLL	6.50	20	18	163	367	-	49	153
281	2P	NSIA	30	BLL	16.25	33	15	229	368	-	55	148
282	3P	CSRI	30	BLL	6.25	16	10	202	369	-	37	145
283	3P	CRAN	45	BLL	7.75	12	18	191	372	-	55	154
284	42	NDAR	40	BLL	13.00	25	21	218	373	-	40	154
285	53	CTIR	36	BLL	7.00	14	12	167	374	-	54	149
286	62	NWER	27	BLL	4.50	12	10	262	375	-	65	158
287	71	NWAR	23	BLL	1.75	16	17	234	376	-	45	148
288	3N	CMEL	35	BLL	21.50	22	12	234	377	-	52	164
289	1P	KSAR	25	BLL	20.50	15	11	267	378	-	40	147
290	3N	NPEN	32	BLL	8.75	12	19	157	379	-	48	157

291	3P	CWIR	28	BLL	7.25	21	10	174	380	-	40	152
292	1N	NSER	27	BLL	2.75	14	12	276	381	-	43	154
293	3P	CKAN	30	BLL	2.50	10	15	251	382	-	48	162
294	3N	NNGE	38	BLL	9.50	13	12	158	383	-	42	148
295	5I	NSUM	25	BLL	6.75	20	19	251	384	-	55	155
296	1P	KYAS	20	BLL	3.50	16	22	240	385	-	40	144
297	3N	CNAD	50	BLL	7.75	16	24	263	386	-	42	148
298	1N	CPAN	50	BLL	8.25	12	19	218	387	-	59	151
299	3N	CENI	42	BLL	9.75	14	19	223	388	-	47	144
300	3N	NS	35	BLL	6.00	20	22	305	389	-	53	163
301	3N	KPEM	30	BLL	4.75	20	24	229	390	-	46	146
302	1N	NNYA	27	BLL	11.00	23	19	245	391	-	40	147
303	1N	CSAR	25	BLL	5.50	14	25	205	392	-	42	152
304	1P	MLAN	31	BLL	11.50	22	27	141	393	-	50	155
305	2P	MTEL	26	BLL	1.50	14	19	174	394	-	41	143
306	1P	LSUB	30	BLL	1.50	20	18	125	395	-	45	146
307	3N	NRAT	35	BLL	8.75	13	31	152	396	-	58	160
308	2N	LSUK	30	BLL	5.50	17	21	157	397	-	45	150
309	1N	NSUT	31	BLL	16.50	11	13	136	399	-	46	157
310	3P	KTRI	30	BLL	2.25	10	15	180	400	-	50	154
311	2P	KSND	25	BLL	3.75	27	30	152	401	-	39	136
312	2P	KSAR	35	BLL	6.25	23	14	207	402	-	44	147
313	3P	LDAR	25	BLL	9.25	10	13	229	403	-	58	152
314	1N	KSUP	27	BLL	3.00	17	16	185	404	-	47	148
315	1N	NKUN	29	BLL	2.50	21	7	228	405	-	43	153
316	3N	WUAN	30	BLL	4.00	20	28	245	406	-	45	153
317	1N	NWAS	27	BLL	2.50	23	14	152	407	-	45	154
318	3P	NSAR	28	BLL	2.00	21	18	174	408	-	55	154
319	3N	MSRI	25	BLL	2.00	21	20	180	409	-	42	144
320	2N	LRAI	26	BLL	3.75	26	17	158	410	-	44	137
321	2P	NSUK	35	BLL	1.25	29	22	196	411	-	44	150
322	1P	KWIN	26	BLL	19.00	13	18	147	412	+	45	146
323	1P	LRAT	26	BLL	1.00	15	13	185	413	-	44	146
324	1N	KCIN	25	BLL	3.00	10	16	191	414	-	53	151
325	1P	WWAR	25	BLL	2.75	20	14	158	415	-	60	163
326	1P	MWAN	20	BLL	2.00	22	12	229	416	-	54	162
327	2N	SARI	35	BLL	2.50	20	13	251	417	-	50	154
328	1N	NADI	30	BLL	2.50	18	18	212	418	-	37	140
329	2P	NCAN	25	BLL	2.00	14	15	196	419	-	40	152
330	1P	LMAN	25	BLL	7.00	17	15	229	420	-	54	161
331	3N	NSUD	25	BLL	1.00	20	16	152	421	-	65	152
332	3N	LMIL	35	BLL	0.50	36	21	191	422	-	48	154
333	3P	MPAR	20	BLL	5.50	15	20	218	425	-	50	149
334	3N	LJWI	20	BLL	1.25	25	22	360	426	-	50	147
335	2N	MPAR	25	BLL	3.25	26	18	262	427	-	39	144
336	3N	WWIN	40	BLL	3.50	26	26	329	428	-	45	147
337	3N	WSAD	45	BLL	1.75	10	22	202	429	-	50	153
338	3P	KWAR	30	BLL	2.75	18	23	294	430	-	41	145
339	1P	NDAR	30	BLL	2.25	20	21	273	431	-	49	152
340	2N	KKIN	30	BLL	1.25	23	12	163	432	-	60	148

341	1N	LLUN	30	BLL	6.75	20	22	207	433	-	54	162
342	3N	KSUK	30	BLL	4.25	14	14	185	434	-	51	161
343	1N	LBAK	20	BLL	6.25	22	25	289	435	-	44	155
344	2N	LMER	25	BLL	1.00	22	22	185	436	-	45	149
345	3N	KSOR	20	BLL	2.00	12	12	180	437	-	40	144
346	1N	KSAS	25	BLL	3.75	20	11	388	438	-	61	166
347	2N	KSUL	35	BLL	4.25	22	25	169	439	-	46	150
348	1N	MSUK	35	BLL	2.50	33	24	191	441	-	50	144
349	1P	KMAS	30	BLL	1.25	41	35	179	442	-	45	148
350	2N	MSUW	45	BLL	0.50	32	15	187	443	-	47	148
351	3N	KTAM	30	BLL	3.00	28	23	223	445	-	38	148
352	3N	NMER	35	BLL	14.50	19	16	205	446	-	40	148
353	1N	LWAS	21	BLL	1.25	30	35	124	447	-	40	142
354	1N	KSUK	25	BLL	5.50	26	12	167	448	-	55	158
355	1N	KNIK	30	BLL	3.00	26	15	185	449	-	45	153
356	3N	KMER	30	BLL	1.75	24	30	190	450	-	50	160
357	1P	LSEM	25	BLL	12.25	47	15	158	451	-	54	163
358	1P	MSOR	25	BLL	2.00	35	32	165	452	-	45	150
359	1P	NWIJ	27	BLL	8.00	30	30	203	453	-	42	151
360	1N	LKER	30	BLL	3.75	23	22	180	456	-	37	140
361	1N	NWAR	30	BLL	12.00	25	22	158	457	-	48	156
362	1P	KARD	23	BLL	4.75	10	26	251	458	-	50	140
363	3P	LKRA	48	BLL	9.75	10	21	278	459	-	47	155
364	1P	NKOR	36	BLL	1.00	15	24	185	460	-	45	152
365	3P	KSUK	40	BLL	5.50	21	25	163	461	-	49	154
366	3P	KSUR	26	BLL	2.50	11	18	180	462	-	55	154
367	3P	LPAN	50	BLL	2.50	23	15	169	463	-	50	152
368	1P	MISY	32	BLL	0.25	10	20	169	464	-	54	145
369	1P	MKAR	25	BLL	5.00	23	20	196	465	-	47	148
370	3N	NNGA	45	BLL	2.00	22	20	158	466	-	50	150
371	2N	LLAT	30	BLL	11.00	20	22	464	467	-	46	158
372	1N	NNAT	35	BLL	7.00	17	20	234	468	-	45	150
373	1N	KSAN	25	BLL	1.75	18	24	169	469	-	46	154
374	1N	NTAN	22	BLL	3.00	20	18	212	470	-	57	156
375	3N	KPAR	23	BLL	6.25	28	19	202	471	-	52	155
376	3N	NSUL	35	BLL	5.00	22	14	191	472	-	53	160
377	1P	NSAL	37	BLL	7.75	21	21	81	473	-	51	158
378	1N	LPUT	30	BLL	3.00	27	27	256	474	-	47	160
379	1N	WSAN	24	BLL	4.00	26	29	212	475	+	47	150
380	3N	NSRI	49	BLL	4.50	25	26	333	476	-	40	146
381	3P	LGIN	29	BLL	1.25	20	18	327	478	-	56	165
382	3P	NWAR	30	BLL	2.25	18	19	103	479	-	70	165
383	1P	KSUW	27	BLL	2.50	16	17	218	480	-	51	166
384	3N	KMUN	33	BLL	2.25	18	15	251	481	-	45	149
385	1P	KSAR	30	BLL	16.25	30	25	152	482	-	52	150
386	1N	NPUT	25	BLL	2.75	17	13	152	483	-	44	142
387	3N	NSUW	26	BLL	3.25	12	14	333	484	-	45	147
388	3N	KKAS	25	BLL	21.00	21	21	229	485	+	48	152
389	3P	WSEK	30	BLL	5.75	18	26	256	487	+	46	154
390	1N	NCAT	32	BLL	4.00	22	27	223	488	-	48	147

391	3P	MKER	40	BLL	3.75	23	12	136	489	-	56	154
392	2N	MDAR	32	BLL	7.50	10	15	311	490	-	53	157
393	2P	KTRE	30	BLL	5.00	24	17	207	491	-	49	154
394	1N	PWID	20	BLL	1.75	18	20	342	492	-	47	151
395	2P	KIMA	30	BLL	3.00	17	16	278	493	-	43	145
396	1P	KDAS	30	BLL	2.00	10	16	262	494	-	45	151
397	3N	WMER	30	BLL	3.00	13	18	343	495	-	47	150
398	1N	WMAR	30	BLL	2.25	17	23	223	496	-	51	148
399	3P	WSAB	35	BLL	3.00	14	16	212	497	-	45	145
400	3P	NSAK	30	BLL	1.50	16	11	273	498	-	45	145
401	3N	NBAW	40	BLL	1.00	12	15	326	499	-	55	156
402	2P	MBUN	22	BLL	1.00	29	12	185	500	-	46	155
403	1N	KSUL	21	BLL	3.00	19	12	262	501	-	44	150
404	1N	KKAR	22	BLL	4.00	20	16	296	502	-	35	136
405	1P	NKAR	20	BLL	1.00	15	17	204	503	-	50	150
406	1P	WLAT	23	BLL	5.25	33	24	447	504	-	44	150
407	2N	NREN	30	BLL	0.50	24	22	170	505	-	45	154
408	1P	NAYU	25	BLL	3.75	16	14	267	506	-	55	163
409	1N	MPAR	25	BLL	1.25	11	19	315	507	-	59	153
410	1P	LKAR	21	BLL	5.75	12	28	212	508	+	47	152
411	2P	MBAK	28	BLL	0.50	22	24	196	509	-	45	145
412	2N	KSEK	23	BLL	1.25	20	16	296	510	-	43	141
413	2P	KMAN	25	BLL	2.25	22	10	196	511	-	48	146
414	2N	LSUC	30	BLL	4.50	25	27	125	512	-	44	147
415	2P	LSUT	25	BLL	0.75	21	30	174	513	+	45	145
416	3P	KMER	31	BLL	3.50	29	42	229	514	-	46	155
417	2P	NSEK	25	BLL	1.25	30	27	240	515	-	50	156
418	2P	LTOY	25	BLL	0.50	33	24	176	516	-	40	142
419	2N	KRES	30	BLL	1.00	26	30	156	517	-	46	153
420	2N	LTAM	35	BLL	0.50	17	18	210	518	-	55	164
421	1N	KNAD	25	BLL	0.25	26	15	185	519	-	42	150
422	3N	LSEK	40	BLL	2.00	33	40	197	520	-	48	150
423	3N	KMER	25	BLL	6.00	12	18	311	521	-	50	148
424	2N	KSRI	35	BLL	3.00	22	18	343	522	-	41	145
425	2N	MPIN	25	BLL	0.50	15	21	114	523	-	44	150
426	2P	NSER	20	BLL	3.00	28	32	442	524	-	44	151
427	3N	MWAR	40	BLL	2.25	21	16	404	525	-	66	154
428	1P	RATM	32	BLL	9.00	23	32	158	526	-	44	145
429	3P	KMER	32	BLL	1.25	23	26	174	527	-	47	151
430	1N	MSEM	30	BLL	1.00	28	23	125	528	-	40	148
431	1P	LWAR	30	BLL	5.75	16	20	175	531	-	40	146
432	1P	KKAR	30	BLL	4.00	28	21	152	532	-	52	157
433	3P	MSUK	45	BLL	2.00	22	26	229	533	-	49	156
434	2P	KMEN	29	BLL	5.75	20	14	185	535	-	43	152
435	2P	PMER	25	BLL	5.00	16	33	169	536	-	54	154
436	3N	KTOY	45	BLL	2.00	21	23	163	539	-	51	143
437	1P	MKAJ	25	BLL	1.50	20	14	196	541	-	49	150
438	1N	NASI	30	BLL	6.50	17	14	212	542	-	53	159
439	1N	MKER	34	BLL	2.25	18	18	262	543	-	47	154
440	2N	KARI	25	BLL	1.75	21	13	163	544	-	45	150

441	1N	LSUR	28	BLL	3.00	18	12	136	545	-	52	163
442	1N	KSUW	20	BLL	0.75	25	10	283	546	-	57	154
443	1P	KRAT	30	BLL	6.75	14	17	169	547	-	45	146
444	1N	NPAY	28	BLL	1.50	15	15	120	548	-	59	160
445	3N	KLAT	35	BLL	2.50	19	14	256	549	-	44	155
446	1N	MMER	26	BLL	8.25	19	20	120	550	-	49	157
447	2N	KTIK	35	BLL	1.25	16	25	207	551	-	43	144
448	1P	LRAI	45	BLL	2.75	29	18	191	552	-	45	151
449	1N	LSUM	31	BLL	2.00	28	18	223	553	-	56	157
950	3N	LNAD	30	BLL	2.25	21	19	253	554	-	50	158
451	1N	KMER	40	BLL	1.75	26	19	167	555	-	40	143
452	2N	KSEN	41	BLL	11.50	28	19	220	556	-	57	150
453	1P	LSEK	18	BLL	0.50	25	9	316	557	-	42	152
454	2P	MSEK	33	BLL	3.00	26	22	191	560	-	47	148
455	2N	LMER	35	BLL	2.75	13	7	234	564	-	42	139
456	1N	RAMZ	35	BLL	2.50	16	15	113	565	-	42	150
457	1N	PSUK	24	BLL	5.25	17	13	141	566	-	45	157
458	2N	NRIT	25	BLL	1.25	25	22	167	567	-	42	155
459	1P	NNUR	25	BLL	2.50	31	41	121	569	-	70	155
460	1N	JMSA	23	BLL	4.25	14	17	129	570	-	45	150
461	2P	WSEN	35	BLL	3.25	23	20	133	571	-	60	155
462	1N	SUPA	35	BLL	4.00	21	20	152	572	-	41	153
463	2N	LMAR	25	BLL	3.75	20	17	167	574	-	44	160
464	1P	NNAD	31	BLL	7.75	35	18	182	575	-	46	152
465	1P	LPUT	32	BLL	3.00	22	18	133	576	-	57	154
466	1N	NMED	42	BLL	1.25	21	17	147	577	-	41	154
467	1N	KWAR	40	BLL	3.25	24	22	152	579	-	48	159
468	1P	RODI	40	BLL	5.25	18	15	155	580	-	46	146
469	2P	HERM	30	BLL	1.25	30	30	115	582	-	64	145
470	1P	SUMA	28	BLL	6.50	11	30	129	583	-	51	151
471	1N	DPSU	27	BLL	5.00	22	14	137	584	-	56	151
472	2N	KSUR	37	BLL	1.25	28	23	140	585	-	50	154
473	1P	ISTI	35	BLL	2.00	24	16	147	586	-	41	144
474	1N	NRIA	26	BLL	7.25	23	17	143	587	-	38	150
475	1P	NOTO	30	BLL	5.00	25	23	102	589	-	60	160
476	2N	MDAR	28	BLL	1.50	13	18	283	590	-	49	146
477	3P	KSIW	36	BLL	2.75	16	18	327	591	-	41	151
478	1P	NTAS	31	BLL	3.50	16	15	180	592	-	59	152
479	1P	NRES	25	BLL	12.75	17	29	141	593	-	47	157
480	3P	MSUB	30	BLL	11.25	20	16	163	594	+	40	147
481	3N	WSEK	42	BLL	1.00	17	20	262	595	-	45	154
482	1N	MMUD	27	BLL	8.00	15	15	185	596	-	44	151
483	1N	KRAT	21	BLL	3.50	23	23	376	597	-	41	148
484	1N	KDAN	22	BLL	2.75	20	22	289	598	-	48	160
485	2N	LKAR	25	BLL	1.00	18	13	267	599	-	37	146
486	1P	KADR	30	BLL	3.25	21	16	256	600	-	45	151
487	1P	KMUD	25	BLL	10.00	19	16	202	601	-	47	152
488	3N	LTAR	30	BLL	1.75	27	25	316	602	-	47	157
489	1N	MRIM	21	BLL	2.75	28	19	103	603	-	32	143
490	1N	MMIN	35	BLL	3.75	28	20	251	604	-	37	147

491	2N	MSRI	35	BLL	2.00	19	18	180	605	-	42	154
492	2N	WSUR	36	BLL	2.00	31	18	141	606	-	45	151
493	2P	LGEL	36	BLL	9.50	25	24	163	607	-	38	151
494	2P	WSIM	36	BLL	4.75	21	17	103	608	-	47	157
495	1P	NSUM	27	BLL	13.50	20	14	240	609	+	40	144
496	2P	WASI	24	J.RANA	3.80	18	16	91	610	-	47	152
497	3P	DKSU	40	J.RANA	6.90	29	28	232	611	-	65	152
498	3P	IAKS	30	J.RANA	11.20	24	30	118	612	-	51	154
499	3P	PPAD	32	J.RANA	5.80	21	18	300	613	-	58	156
500	2P	KSUW	21	J.RANA	5.70	22	20	159	614	-	46	152
501	1P	KSEN	46	J.RANA	13.10	30	14	228	615	-	49	158
502	2P	KELI	27	J.RANA	12.60	16	21	118	616	-	47	150
503	2P	DKRA	24	J.RANA	5.70	19	14	191	617	-	52	158
504	3P	MENI	37	J.RANA	0.80	17	17	314	618	-	52	153
505	3P	SUMA	30	J.RANA	17.30	22	20	305	619	-	46	147
506	3P	KWEL	28	J.RANA	11.90	18	24	200	620	-	45	151
507	3P	MEN	45	J.RANA	1.50	18	10	182	621	-	52	152
508	2P	ISTI	25	J.RANA	2.30	17	12	269	622	-	50	157
509	1P	SABI	27	J.RANA	6.90	14	11	155	623	-	43	155
510	1P	NENG	31	J.RANA	5.30	14	12	173	624	-	45	153
511	3P	SUNA	33	J.RANA	2.30	10	12	182	625	-	43	148
512	3P	AAKS	37	J.RANA	34.50	19	14	237	626	-	43	155
513	2N	IAKM	28	J.RANA	8.80	14	14	241	627	-	47	151
514	2P	APSU	38	J.RANA	8.00	16	19	296	628	+	62	161
515	3N	GAKS	37	J.RANA	6.90	21	19	257	629	-	50	154
516	3N	KSAR	35	J.RANA	3.40	24	22	264	630	-	40	143
517	3N	NNEM	36	J.RANA	5.30	16	16	209	631	-	45	143
518	3N	KTAR	37	J.RANA	7.30	20	14	196	632	-	50	150
519	2P	SAMI	35	J.RANA	1.10	19	16	295	633	-	55	154
520	3P	MWIN	30	J.RANA	5.30	19	30	300	634	-	43	147
521	2N	KSEK	34	J.RANA	4.20	31	64	332	635	-	47	158
522	2P	ASMA	25	J.RANA	3.80	18	16	173	636	-	45	142
523	2P	MAST	34	J.RANA	7.30	16	17	191	637	-	61	157
524	2N	GPSU	38	J.RANA	5.00	22	16	223	638	-	50	154
525	2N	IAKR	35	J.RANA	21.50	24	14	250	639	-	60	147
526	3N	NSUC	40	J.RANA	18.80	22	15	127	640	-	48	152
527	2N	JSUC	20	J.RANA	13.50	26	18	262	641	+	45	149
528	3P	NSON	27	J.RANA	4.20	19	15	182	642	-	50	153
529	3P	KWIN	35	J.RANA	5.30	16	12	228	643	-	54	162
530	3N	NLES	36	J.RANA	3.50	15	13	173	644	-	43	147
531	2P	KRID	32	J.RANA	22.60	16	15	205	645	-	55	158
532	3P	KREY	32	J.RANA	1.20	22	16	136	646	-	52	154
533	3N	NENG	37	J.RANA	11.50	51	74	205	647	-	60	152
534	3P	MARI	35	J.RANA	1.90	10	35	283	648	-	52	153
535	3P	GAPU	34	J.RANA	3.80	19	12	278	649	-	55	147
536	2P	AAKS	40	J.RANA	2.60	18	13	273	650	-	45	154
537	1P	KSUD	20	J.RANA	5.00	17	16	249	651	-	46	152
538	1P	KSAN	27	J.RANA	14.20	13	10	273	652	-	37	141
539	3N	WNUR	30	J.RANA	3.00	13	9	240	653	-	60	152
540	3N	WDAR	35	J.RANA	4.20	15	14	202	654	-	40	154

541	1N	KSOR	26	J. RANA	4.20	19	13	196	655	-	44	145
542	2N	WTAN	40	J. RANA	8.00	24	14	234	656	-	40	158
543	1N	WPUR	32	J. RANA	8.00	15	18	294	657	-	44	158
544	3N	KMAR	26	J. RANA	3.50	17	10	202	658	-	37	147
545	1P	NTES	35	J. RANA	4.60	20	18	202	659	-	56	158
546	3N	KREN	30	J. RANA	5.00	15	12	234	660	-	54	154
547	2N	NNER	25	J. RANA	7.30	22	19	185	661	-	43	148
548	3N	KWAT	25	J. RANA	3.50	16	11	207	662	-	45	143
549	2N	NMUD	25	J. RANA	8.60	21	12	158	663	-	44	151
550	3P	HATI	25	J. RANA	5.00	21	13	191	664	-	40	144
551	2P	KSUT	25	J. RANA	8.10	20	11	212	666	-	45	150
552	3P	LSER	30	J. RANA	3.10	24	14	136	667	-	50	153
553	3N	KKEM	35	J. RANA	28.00	27	20	365	668	-	53	157
554	3P	KSUA	25	J. RANA	14.60	24	22	256	669	+	57	153
555	3N	KNAR	26	J. RANA	8.50	21	25	409	670	+	56	153
556	3P	NNAK	30	J. RANA	8.80	18	10	180	671	-	50	152
557	2P	PAIM	30	J. RANA	5.70	20	23	218	672	-	37	144
558	1N	KBUD	20	J. RANA	18.00	21	11	491	673	-	46	153
559	1N	NsNT	35	J. RANA	4.20	20	16	245	674	-	69	155
560	1N	WANT	38	J. RANA	24.60	14	11	207	675	-	45	153
561	3N	LTON	26	J. RANA	3.00	17	13	152	676	-	50	153
562	1N	NSON	26	J. RANA	13.80	19	17	196	677	-	48	160
563	3P	KTAR	30	J. RANA	21.50	20	14	289	678	-	48	154
564	1P	PWAN	25	J. RANA	3.80	16	21	169	679	-	42	144
565	3P	KMAS	28	J. RANA	12.60	21	19	251	680	-	56	149
566	2P	KSAR	23	J. RANA	18.00	34	59	120	681	+	45	145
567	1N	KKAN	28	J. RANA	3.00	17	13	205	682	-	45	154
568	2P	KTEM	30	J. RANA	1.10	11	18	234	683	-	64	155
569	1P	KKEN	26	J. RANA	7.30	11	16	114	684	-	51	155
570	1P	WMOD	30	J. RANA	9.60	14	18	185	685	-	50	144
571	3N	KSUM	40	J. RANA	7.30	19	16	251	686	-	49	156
572	1P	KSAM	25	J. RANA	11.90	15	15	256	687	-	50	156
573	1N	WSOT	30	J. RANA	4.20	12	14	229	688	-	46	149
574	1P	NDAS	25	J. RANA	1.90	16	18	147	689	-	54	152
575	1P	KWIN	25	J. RANA	10.70	24	22	202	690	-	45	147
576	3P	KSUW	34	J. RANA	9.20	23	23	267	691	-	54	144
577	2P	KSEM	30	J. RANA	5.70	28	19	229	692	-	50	151
578	1P	KSUA	30	J. RANA	5.70	17	16	196	693	-	65	158
579	3P	WSUP	30	J. RANA	5.00	23	24	265	694	-	47	142
580	3P	KLAN	37	J. RANA	2.70	30	25	234	695	-	74	164
581	1P	KWEN	36	J. RANA	6.10	19	15	163	696	-	50	164
582	2N	KWAL	25	J. RANA	14.90	25	36	343	697	-	50	146
583	1N	NUTA	39	J. RANA	4.20	22	22	212	698	-	50	163
584	1P	KSUA	30	J. RANA	9.60	30	27	278	699	-	50	156
585	2P	NSUA	25	J. RANA	5.00	25	14	234	700	-	50	151
586	2N	KRAI	30	J. RANA	1.90	25	23	98	701	-	45	158
587	1N	NKON	27	J. RANA	21.90	23	17	174	702	-	50	156
588	2N	WKAR	27	J. RANA	4.20	20	16	158	703	-	57	160
589	3N	KWES	39	J. RANA	5.30	19	18	202	704	-	45	151
590	2P	WKON	25	J. RANA	15.30	28	36	191	705	+	50	156

591	1P	KNER	30	J.RANA	13.50	23	10	267	706	-	45	150
592	2N	WNOR	26	J.RANA	2.60	13	12	229	707	-	52	157
593	2N	KRAN	21	J.RANA	22.70	35	13	251	708	-	42	152
594	2N	KKEM	21	J.RANA	10.70	21	17	273	709	-	52	155
595	1P	KNOR	24	J.RANA	5.70	18	21	152	710	-	52	150
596	1P	KSUP	25	J.RANA	15.70	15	20	181	712	-	44	153
597	1P	NWAR	21	J.RANA	2.60	21	31	207	714	-	45	147
598	3P	WSUL	25	J.RANA	15.00	30	31	207	715	-	45	159
599	3P	JTAM	38	J.RANA	3.00	21	23	223	716	-	52	153
600	1P	NWIA	31	J.RANA	5.70	19	14	191	717	-	45	151
601	1P	KRET	31	J.RANA	7.30	20	19	163	719	-	40	144
602	2P	KJAN	33	J.RANA	8.00	17	22	240	720	-	58	157
603	2N	KSUA	34	J.RANA	15.40	16	10	181	721	-	45	153
604	3N	MART	35	J.RANA	7.60	21	22	256	722	-	40	156
605	1N	KARI	20	J.RANA	10.70	20	15	169	723	-	40	151
606	3N	NSED	35	J.RANA	13.80	17	12	204	724	-	47	156
607	3N	LSAR	24	J.RANA	5.00	19	18	173	725	-	50	155
608	2N	NSNU	24	J.RANA	12.30	14	15	229	726	-	51	158
609	1N	MWES	30	J.RANA	5.80	19	13	256	727	-	45	157
610	1N	KJOL	29	J.RANA	8.00	18	14	240	728	-	45	157
611	1N	KKAR	34	J.RANA	6.90	21	19	257	729	-	42	150
612	3N	KWEN	38	J.RANA	1.50	19	11	273	730	-	58	159
613	1N	MWES	25	J.RANA	8.80	26	12	198	731	-	42	150
614	2P	KRES	32	J.RANA	5.00	29	28	175	732	-	50	151
615	2N	NSUA	31	J.RANA	3.10	15	13	256	733	-	40	151
616	1P	NNAN	30	J.RANA	1.20	29	21	267	734	-	47	151
617	3P	NSUJ	23	J.RANA	1.90	30	20	246	735	-	39	140
618	3P	NMAN	38	J.RANA	2.70	34	36	163	736	-	46	146
619	3N	KSUD	27	J.RANA	10.70	14	15	185	737	-	44	150
620	1P	LSUN	30	J.RANA	7.30	22	12	273	738	-	38	140
621	1N	MJAT	26	J.RANA	23.00	24	24	267	739	-	42	150
622	1N	KSUD	34	J.RANA	13.50	26	18	262	741	-	41	159
623	1N	KNAR	30	J.RANA	2.70	17	15	169	742	-	55	152
624	3N	KSEN	35	J.RANA	2.30	22	30	185	743	-	44	153
625	1N	KSNU	20	J.RANA	13.10	29	23	225	745	-	55	169
626	3P	MAHM	45	J.RANA	3.10	22	25	174	746	-	54	150
627	3P	ATIA	21	J.RANA	5.00	19	21	169	747	-	40	134
628	2P	SAHR	31	J.RANA	5.00	20	16	167	748	-	68	163
629	2P	SITI	30	J.RANA	2.30	16	21	218	749	-	49	152
630	1P	TUMI	25	J.RANA	8.80	18	13	141	750	-	38	145
631	1P	ASMA	20	J.RANA	4.60	14	16	120	751	-	38	137
632	1P	MU'A	35	J.RANA	9.60	13	13	360	752	-	40	150
633	3N	SA'I	20	J.RANA	23.80	14	17	229	753	-	45	153
634	3P	KATE	38	J.RANA	4.20	22	22	196	754	-	44	153
635	2P	ISLA	20	J.RANA	5.80	26	16	147	755	+	45	144
636	1N	HANI	20	J.RANA	5.00	22	30	343	756	-	39	144
637	3N	MARI	39	J.RANA	5.40	16	19	169	757	-	45	151
638	1P	NURJ	25	J.RANA	15.00	17	13	202	758	-	44	146
639	3N	SUAR	39	J.RANA	4.60	22	19	262	759	-	37	146
640	2N	SULE	30	J.RANA	6.90	21	20	202	760	-	45	150

641	1N	AMIN	25	J. RANA	13.80	19	20	311	761	-	41	140
642	1P	BADI	26	J. RANA	6.50	20	17	251	762	-	49	158
643	2P	LWAR	30	J. RANA	5.00	18	24	262	763	-	44	144
644	1N	LSIR	25	J. RANA	7.60	23	14	191	764	-	45	152
645	1N	NEDA	29	J. RANA	7.60	19	21	245	765	-	50	153
646	3N	LSUC	25	J. RANA	4.20	15	10	278	766	-	50	153
647	3P	WDEN	35	J. RANA	4.60	30	19	125	767	-	45	158
648	3P	LDAN	35	J. RANA	4.60	23	25	174	768	-	50	158
649	2P	WSON	34	J. RANA	6.90	17	12	152	769	-	45	152
650	2N	LLAS	32	J. RANA	7.30	27	32	191	770	-	55	168
651	3N	KKEN	30	J. RANA	5.00	18	17	163	771	-	47	151
652	2N	NSUE	30	J. RANA	3.10	16	19	147	772	-	40	141
653	2N	NDES	30	J. RANA	5.30	15	10	212	773	+	48	155
654	3N	NENG	25	J. RANA	3.50	21	24	240	774	-	47	155
655	1P	MYAR	21	J. RANA	7.30	24	28	218	775	-	47	148
656	3N	KSUD	26	J. RANA	1.50	27	14	262	776	+	40	149
657	1N	LSUM	20	J. RANA	6.10	30	22	251	777	+	47	154
658	2P	NDAN	34	J. RANA	3.00	27	14	212	778	-	55	156
659	3P	WSUL	35	J. RANA	5.00	23	28	169	779	-	45	150
660	1P	NWES	40	J. RANA	7.70	23	20	152	780	-	37	149
661	1P	WKOL	30	J. RANA	5.00	14	11	283	782	-	54	150
662	3P	KREM	40	J. RANA	10.30	29	21	152	783	-	53	150
663	3P	WWIM	25	J. RANA	7.60	18	24	174	784	-	54	154
664	2P	SUNA	35	J. RANA	1.90	13	10	202	785	-	46	151
665	2P	SUNA	23	J. RANA	10.00	20	27	273	786	-	46	147
666	2P	SUTA	25	J. RANA	2.70	15	15	207	787	-	50	155
667	1P	WATI	23	J. RANA	2.30	16	10	234	788	-	45	152
668	2P	MISN	35	J. RANA	1.50	26	28	240	789	-	43	144
669	1N	NSIN	25	J. RANA	4.20	31	31	220	790	-	45	156
670	1N	WMAR	38	J. RANA	4.60	19	16	191	791	-	47	159
671	3N	KPRA	45	J. RANA	5.00	26	17	271	792	-	41	147
672	3N	WKAN	28	J. RANA	2.70	25	27	202	793	-	54	160
673	2N	NSUK	35	J. RANA	5.00	24	19	273	794	-	46	157
674	2N	NSAR	34	J. RANA	0.70	21	19	316	795	-	41	152
675	2P	WGIN	35	J. RANA	3.40	16	15	245	796	-	47	158
676	2P	NCEP	28	J. RANA	3.80	16	22	149	797	-	48	154
677	2P	KSRI	23	J. RANA	6.50	19	16	256	798	-	48	147
678	2N	KKAR	19	J. RANA	7.30	20	18	333	799	+	47	149
679	2N	WSUT	22	J. RANA	9.20	18	27	131	800	-	47	144
680	2N	MURN	25	J. RANA	3.80	18	30	301	801	-	58	147
681	2N	SITI	29	J. RANA	5.00	18	10	185	802	-	45	155
682	2N	SUMI	32	J. RANA	6.50	9	15	196	803	-	50	153
683	2N	INDR	28	J. RANA	7.70	19	27	245	804	-	43	146
684	2P	RUBI	28	J. RANA	5.00	9	15	218	805	-	42	146
685	1P	SA'D	38	J. RANA	8.50	14	21	316	806	-	45	153
686	2P	SIAM	38	J. RANA	6.90	13	16	246	807	-	54	150
687	3P	HAIR	36	J. RANA	13.80	19	14	147	808	-	42	147
688	2N	AMIN	38	J. RANA	5.00	26	26	267	809	-	46	156
689	3N	SKSU	34	J. RANA	8.00	23	19	263	810	-	65	157
690	3P	MAIM	36	J. RANA	6.50	16	18	180	811	-	49	144

691	1P	MAST	27	J.RANA	0.70	15	40	235	812	-	45	148
692	3P	KWID	36	J.RANA	1.50	20	30	223	813	-	57	151
693	1P	KTAN	26	J.RANA	2.30	10	13	223	814	-	44	151
694	3P	JUHR	27	J.RANA	4.60	20	21	273	815	-	47	155
695	1P	CINT	27	J.RANA	4.20	13	15	174	816	-	54	156
696	3P	SARI	32	J.RANA	5.40	28	20	305	817	-	66	154
697	1P	DSAN	25	J.RANA	3.80	30	18	152	818	-	44	155
698	2P	AHAN	29	J.RANA	14.60	22	16	251	819	-	54	157
799	3N	ASUP	34	J.RANA	2.30	33	16	225	820	-	54	157
700	3P	KSUB	35	J.RANA	3.50	40	18	196	821	-	52	160
701	1N	KWAR	24	J.RANA	8.00	43	15	191	822	-	48	155
702	3N	SSUR	30	J.RANA	5.30	25	17	245	823	-	40	158
703	3N	NENG	35	J.RANA	3.10	20	11	174	824	-	55	165
704	1N	KTIR	22	J.RANA	4.60	35	21	300	825	-	48	153
705	1N	NKAR	23	J.RANA	3.50	40	15	147	826	-	47	154
706	1N	KSRI	29	K.ASEM	5.30	26	21	180	827	-	45	144
707	1N	MGAM	35	K.ASEM	0.70	42	33	196	828	+	45	150
708	1N	KSUJ	33	K.ASEM	6.90	22	18	158	829	-	50	146
709	1N	NREN	23	K.ASEM	8.40	38	25	254	830	-	50	151
710	1P	WSUA	30	K.ASEM	10.00	20	27	176	831	-	43	144
711	3N	MWIR	35	K.ASEM	11.50	20	31	254	832	-	50	149
712	3P	WSUN	30	K.ASEM	5.50	19	28	338	833	-	47	158
713	3P	NMAR	37	K.ASEM	6.60	17	62	249	834	-	46	147
714	1P	NMER	28	K.ASEM	7.00	24	28	285	835	-	50	155
715	1P	NSUD	35	K.ASEM	2.90	34	36	246	836	-	43	144
716	2P	WMAR	25	K.ASEM	2.60	13	41	251	837	-	48	154
717	3P	MDEW	32	K.ASEM	3.30	11	39	311	838	-	40	142
718	2P	MMUR	39	K.ASEM	11.10	19	32	328	839	-	37	145
719	1P	WKAR	26	K.ASEM	20.70	19	39	300	840	-	50	151
720	3P	SRIM	40	K.ASEM	14.00	24	30	240	841	-	56	160
721	1P	KRAP	33	K.ASEM	2.20	39	22	174	842	-	39	152
722	1P	KADI	20	K.ASEM	12.20	36	38	274	843	-	49	150
723	1P	NRIB	31	K.ASEM	3.30	24	34	251	844	-	50	147
724	2P	WRUS	28	K.ASEM	2.90	20	22	196	845	-	55	156
725	3P	WSEL	40	K.ASEM	3.30	55	24	356	846	-	45	154
726	2P	KWIR	28	K.ASEM	2.70	22	19	129	847	-	53	159
727	2P	NCID	34	K.ASEM	6.10	28	24	245	848	-	40	148
728	1N	NJAN	23	K.ASEM	21.90	26	36	251	849	-	44	130
729	1P	HARN	25	J.RANA	3.10	35	31	163	851	-	56	152
730	3P	TARW	35	J.RANA	5.80	25	18	207	852	-	54	154
731	2P	SARI	23	J.RANA	9.60	22	27	152	853	-	44	165
732	2P	USNA	35	J.RANA	7.60	20	14	147	854	-	56	155
733	1P	SUTI	35	J.RANA	0.70	17	20	174	855	-	52	152
734	1P	JANA	25	J.RANA	1.50	28	18	245	856	-	43	147
735	1P	JOHR	25	J.RANA	5.80	31	20	196	857	-	49	150
736	1P	SAYI	31	J.RANA	9.60	20	17	295	858	-	57	150
737	1N	HADI	26	J.RANA	4.60	30	13	132	859	-	53	154
738	1P	ROHA	25	J.RANA	11.50	22	19	191	860	-	55	151
739	3P	SAKN	30	J.RANA	5.80	25	10	300	861	-	45	147
740	1P	NABI	20	J.RANA	0.70	28	27	185	862	-	44	152

741	2P	RAHM	23	J. RANA	10.30	30	17	289	863	-	46	149
742	1N	MURI	25	J. RANA	2.60	20	23	163	864	-	68	160
743	3P	DARM	35	J. RANA	1.20	25	14	185	865	-	46	156
744	3P	MERA	26	J. RANA	3.80	33	14	311	866	-	50	163
745	1P	SAPT	25	J. RANA	7.60	36	32	125	867	-	47	147
746	1P	KRES	37	J. RANA	4.20	33	31	103	868	-	50	157
747	2N	LAMA	20	J. RANA	1.50	31	17	333	869	-	56	158
748	2P	HAER	22	J. RANA	0.80	31	22	180	870	-	52	154
749	1P	MASN	35	J. RANA	5.80	25	19	180	871	-	50	158
750	3N	SAMS	21	J. RANA	7.60	30	21	152	872	-	45	153
751	2N	MASA	23	J. RANA	3.80	27	24	202	873	-	45	153
752	3N	KNES	34	J. RANA	0.80	21	20	278	874	-	41	147
753	1N	SARI	30	J. RANA	13.50	35	23	313	875	-	45	140
754	3N	WANG	29	J. RANA	4.60	34	21	234	876	-	54	157
755	2P	JAMI	29	J. RANA	12.70	32	21	240	878	-	46	154
756	1N	SARI	40	J. RANA	5.00	22	14	248	879	-	54	145
757	1N	NUCI	27	J. RANA	3.00	15	17	311	880	-	37	142
758	2N	JALI	36	J. RANA	8.10	19	16	229	881	-	49	152
759	1N	SENI	26	J. RANA	7.30	23	11	278	882	-	53	153
760	1N	HARI	20	J. RANA	0.80	17	13	207	883	-	52	154
761	1P	MISN	30	J. RANA	5.00	29	11	245	884	-	48	154
762	2N	SUTA	26	J. RANA	6.20	20	9	256	885	-	50	158
763	1N	SRAH	25	J. RANA	11.90	19	19	174	886	-	45	149
764	1P	WAGI	35	J. RANA	4.20	16	13	174	887	-	58	162
765	3N	WTEM	30	K. ASEM	5.00	20	21	262	888	-	54	154
766	1P	NREN	20	K. ASEM	2.30	28	19	338	889	-	52	150
767	3N	SAHA	25	K. ASEM	1.90	13	21	229	904	-	47	152
768	3P	SUHA	31	K. ASEM	12.70	19	22	180	906	-	62	149
769	1N	ALIY	30	K. ASEM	17.30	36	22	349	907	-	38	147
770	1N	JUMI	35	K. ASEM	6.90	34	24	218	908	-	56	156
771	1N	WGEN	22	K. ASEM	2.70	22	24	130	909	-	37	142
772	1N	WGEM	38	K. ASEM	0.80	19	15	333	911	-	46	155
773	1P	NSUT	35	K. ASEM	2.70	30	20	289	912	-	43	147
774	2N	KSER	32	K. ASEM	4.60	38	34	252	914	-	45	154
775	2P	NSAD	35	K. ASEM	11.50	32	43	338	915	-	40	147
776	2P	WKER	25	K. ASEM	7.30	24	11	213	916	-	40	141
777	1N	MTOY	30	K. ASEM	1.50	42	28	327	917	-	50	154
778	72	WDAG	35	K. ASEM	3.10	39	22	268	918	-	45	154
779	1N	WSUW	23	K. ASEM	5.70	29	31	247	920	-	57	155
780	2P	MDER	38	K. ASEM	5.70	39	42	349	921	-	58	160
781	2P	MAST	25	K. ASEM	1.90	30	17	180	922	-	46	155
782	2P	MSUI	29	K. ASEM	2.70	20	19	369	923	-	55	155
783	3N	DBIY	40	K. ASEM	11.90	39	36	338	924	-	37	141
784	2N	NSIA	30	K. ASEM	10.80	25	20	376	925	-	60	159
785	2N	NBUN	25	K. ASEM	1.20	31	26	202	926	-	42	151
786	1P	LYAS	25	K. ASEM	14.60	26	21	234	927	-	45	148
787	2N	NSUD	32	K. ASEM	4.60	26	35	311	928	+	54	155
788	3N	WSIM	30	K. ASEM	6.50	35	15	382	929	+	50	152
789	2P	WRIC	32	K. ASEM	10.80	21	19	305	930	+	45	145
790	2N	WNYE	25	K. ASEM	13.80	23	26	261	931	-	55	158

RIWAYAT HIDUP

Nama : I Nyoman Arhya
 NIP : 130 222 537
 Nomor Karpeg : B.147873
 Tempat/tanggal Lahir : Banyuning, Singaraja, 20 Mei 1935
 Jenis Kelamin : Laki-laki
 Agama : Hindu Dharma

Pangkat/Golongan : Pembina Utama Muda/Lektor Kepala
 Madya, Gol. IV/c

Tempat Kerja : Laboratorium Biokimia FK UNUD
 Jl. PB Sudirman Denpasar
 Telp. 23791/168

Alamat Rumah : Jl. Kepundung no. 16 Denpasar
 Telp. 24400

RIWAYAT PENDIDIKAN

1942-1948 : Sekolah Rakyat di Singaraja
 1948-1951 : Sekolah Menengah Bagian Pertama
 di Singaraja
 1951-1954 : Sekolah Menengah Tingkat Atas
 di Singaraja
 1954-1962 : Fakultas Kedokteran Universitas
 Gajah Mada di Yogyakarta
 1962-1964 : Fakultas Kedokteran Universitas
 Diponegoro di Semarang

- 1964 : Lulus Dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro di Semarang
- 1982 : mendapatkan Graduate Diploma in Clinical Biochemistry dari The New South Wales Institute of Technology, Sydney NSW
- 1985 : mendapatkan Master of Applied Science in Clinical Biochemistry dari The New South Wales Institute of Technology Sydney NSW
- 1986 : mengikuti program Pendahuluan Program S3 selama 6 bulan di Fakultas Pasca Sarjana Universitas Airlangga di Surabaya

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Asisten Ahli sejak 1 Februari 1963
2. Lektor Muda sejak 1 Juli 1966
3. Penata sejak 1 Januari 1968
4. Penata Tk I sejak 1 April 1976
5. Pembina sejak 1 April 1979
6. Pembina Tk I sejak 1 Oktober 1984
7. Pembina Utama Muda sejak 1 April 1988

KARYA ILMIAH

1. Hubungan kadar hemoglobin dengan Kesegaran Jasmani disampaikan pada Seminar Nasional IV Perhimpunan Biokimia Indonesia tanggal 5-11 Agustus 1982 di Bandung
2. Kadar gula darah sebelum dan sesudah latihan disampaikan pada Konges Nasional V, Seminar Ilmiah III Simposium Internasional IAIFI tanggal 5-7 September 1983 di Jakarta
3. **PROTEIN NUTRITION.** Effect of prior denaturation on the digestability and absorptivity of protein by protease of the mammalian digestive system. A Thesis submitted for the degree of Master of Applied Science at The New South Wales Institute of Technology, 1984.
4. Pengaruh yodium dalam air minum dan tiosianat dalam darah terhadap kadar hormon tiroksin dan horman TSH disampaikan pada Seminar Nasional Biokimia V tanggal 13-14 Juli 1984 di Surakarta
5. Pencernaan protein telur. disampaikan pada Seminar Nasional Biokimia V tanggal 13-14 Juli 1984 di Surakarta
6. Tinjauan tentang penentuan kadar hemoglobin glikosilat dengan memakai metode khromatografi kolom mini. Suatu tinjauan pustaka.
Medika 1985

7. Pengaruh lingkungan asam terhadap tablet salut yang mengandung enzim pankreas. 1985
8. Telur dan olah raga. disampaikan melalui TVRI Stasiun Denpasar tanggal 23 Juni 1986