

B A B II

TINJAUAN PUSTAKA

MEDROKSIProgesteron Asetat

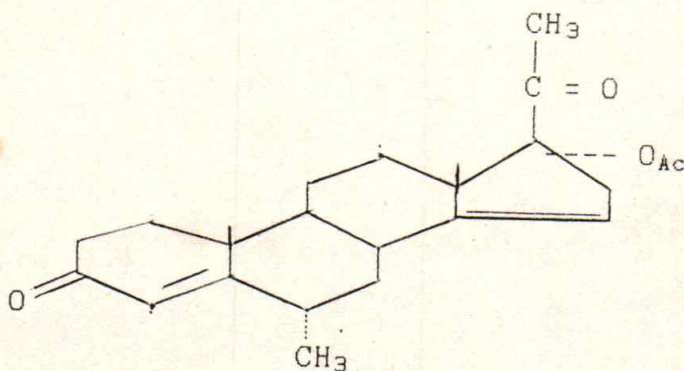
Suntikan progestin yang berdaya kerja lama telah digunakan di lebih dari 80 negara di dunia. Biasanya progestin yang digunakan adalah *medroksi progesteron asetat* (Depo Provera atau DMPA) dan *norethindron enanthate* (NET-EN) (Hatcher dkk., 1986). Dan menurut Agoestina (1976) sampai saat ini senyawa dari golongan progestin yang cocok sebagai obat kontrasepsi depot adalah :

1. Medroksiprogesteron Asetat (MPA) yang dikenal dengan nama Depo Provera dari Up John Company dengan dosis tunggal 150 mg dalam larutan air, interval tiga bulan.
2. Norethindrone Enanthate (NEE) dikenal dengan nama Nerigest dari Schering A.G. Berlin, dengan dosis tunggal 2000 mg dalam larutan minyak interval 12 minggu.

Suntikan progestin yang pertama dikembangkan pada tahun 1953 oleh Karl Junkman. Junkman dan rekan-rekannya di Schering A.G. di Berlin telah membuat suntikan ester dari ester norethindron yang berdaya kerja lama, termasuk norethindron enantat (NET-EN). Pada saat yang hampir ber-

samaan Up John Company di Amerika Serikat telah mengembangkan medroksiprogesteron asetat dan memberikan nama dagang Depo Provera. Percobaan-percobaan klinik yang pertama dari Depo Provera sebagai kontrasepsi dimulai pada tahun 1963, disusul dengan percobaan-percobaan lapangan yang dimulai pada tahun 1965. Pada tahun 1967 Up John Company mengajukan permintaan kepada USFDA untuk memasarkan DMPA sebagai kontrasepsi di Amerika Serikat (Wibisona, 1984).

Medroksiprogesteron asetat merupakan kelompok hormon steroid (Gambar. 1). Bahan kimia ini kelarutannya dalam air kurang dari 1 mg/ml, titik lelehnya dicapai pada temperatur 205° C - 209° C, mempunyai berat molekul 386,5 dan dalam perdagangan berbentuk suspensi dengan nama dagang Depo Provera.



Gambar 1. Susunan Kimia Medroksi Progesteron Asetat
(Vecchio, 1976).

Medroksiprogesteron asetat bila disuntikkan secara intramuskuler akan membentuk depot ditempat penyuntikannya,

yang kemudian sedikit demi sedikit medroksiprogesteron asetat tersebut akan diserap kedalam pembuluh darah. Hepar akan memetabolisir medroksiprogesteron asetat menjadi senyawa yang mudah diekskresikan dalam bentuk pregnanediol, kemudian pregnandiol tersebut dibawa kedalam usus melalui saluran empedu dan selanjutnya dikeluarkan bersama-sama dengan tinja. Selain bersama tinja pregnanediol dikeluarkan bersama-sama air seni (Vecchio, 1976).

Progesteron yang diberikan peroral juga akan diabsorpsi dengan cepat dan mengalami sirkulasi enterohepatik. Inaktifasinya terjadi terutama didalam hepar dan dalam sirkulasi enterohepatik hormon ini akan mengalami perubahan yang cukup cepat sehingga pemberian oral kurang efektif jika dibandingkan dengan pemberian parenteral. Derivat progestin mengalami nasib yang agak berbeda dengan progesteron endogen atau alami. Proses degradasinya lebih lambat, sehingga cukup diberikan dalam dosis tunggal (Aviado, 1972 ; Jubhari, 1980 dan Goodman dkk., 1985).

Limapuluh persen sampai enampuluh persen progesteron radioaktif yang diberikan akan ditemukan dalam urin dan kira-kira sepuluh persen dalam tinja. Pada keadaan yang normal, pregnanediol dalam urine merupakan 12 persen-15 persen dari progesteron yang dimetabolisme. Jumlah ini akan meningkat sampai 30 persen pada penggunaan progesteron jangka panjang, pada fase luteal dan pada kehamilan (Suharti, 1987).

Kegunaan utama hormon progesteron untuk kontrasepsi hormonal, selain itu juga digunakan pula dalam menghasilkan penekanan ovarium jangka panjang untuk tujuan yang lain. Bila digunakan sendiri dalam dosis tinggi secara parenteral (misalnya 150 mg medroksiprogesteron asetat, intramuskuler tiap 90 hari) dihasilkan anovulasi yang memanjang dan amenore. Cara ini telah digunakan dalam dismenore, endometritis, hirsutisme dan kelainan perdarahan bila estrogen tidak boleh dipergunakan. Masalah utama dari penggunaan Depo Provera adalah pemanjangan waktu yang dibutuhkan untuk memulihkan fungsi ovulasi setelah terapi dihentikan. Depo provera tidak boleh digunakan pada pasien yang merencanakan hamil dalam waktu dekat (Katzung, 1989).

Prinsip kerja pencegahan konsepsi dengan hormon antara lain :

- Penghambatan ovulasi melalui pengeblokan sekresi gonadotropin, dalam hal ini progestin menekan LH pada tengah siklus yang dapat menyebabkan ovulasi.
- Pengurangan kesiapan implantasi uterus.
- Penghambatan penetrasi sperma melalui peningkatan viskositas sekret serviks.
- Penghambatan motilitas tuba.

(Topozada dan Hafez, 1980 dan Schunack, Mayer dan Haake, 1990).

TESTOSTERON PROPIONAT ✓

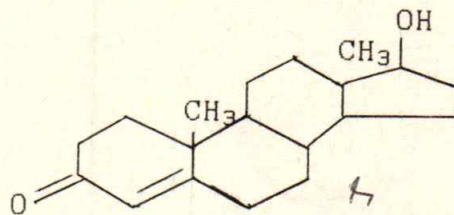
Androgen adalah hormon steroid yang rumus kimianya berciri 19 atom C dengan inti steroid. Disamping androgen terdapat pula prekursor androgen yang disebut proandrogen. Androgen dan proandrogen disintesis oleh testis, ovarium dan korteks adrenal pria dan wanita. Namun pada wanita sekresi hormon ini jauh lebih rendah dibanding yang disekresikan oleh testis. Bahan dasar untuk biosintesis testosteron adalah kolesterol (Purwastyastuti, 1987 dan Di Palma and Di Gregorio, 1990).

Menurut Granner (1985) dan Turner dan Bagnara (1988) Androgen testis disintesis dalam sel jaringan interstitial / sel *leydig*. Sel ini mengandung semua dehidrogenase 3β -hidroksisteroid yang ditemukan dalam testis dan enzim ini mengkatalisis langkah kunci dalam biosintesis testosteron. Menurut Schunack dkk. (1990) pembentukan androgen dipengaruhi oleh ICSH. Sekresi hormon androgen mengalami irama harian yang dalam hal ini kadar androgen pagi hari lebih tinggi daripada malam hari.

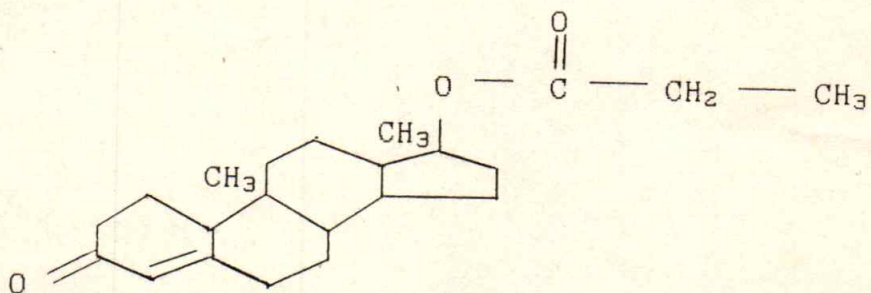
Semua androgen mempunyai inti *cyclopentanophenanthrene* (tiga cincin benzena dan lima rantai karbon). Androgen terpenting yang disekresi oleh testis adalah testosteron (Di Palma dan Di Gregorio, 1990).

Testosteron propionat merupakan bentuk ester dari testosteron yang mempunyai lama kerja yang lebih panjang

dibanding testosteron. Dosis yang dianjurkan 25 mg diberikan secara intramuskular dua sampai empat kali dalam seminggu (Aviado, 1972). Susunan kimia testosteron dapat dilihat pada Gambar 2 dan testosteron propionat dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 2. Susunan Kimia Testosteron (Granner, 1985)



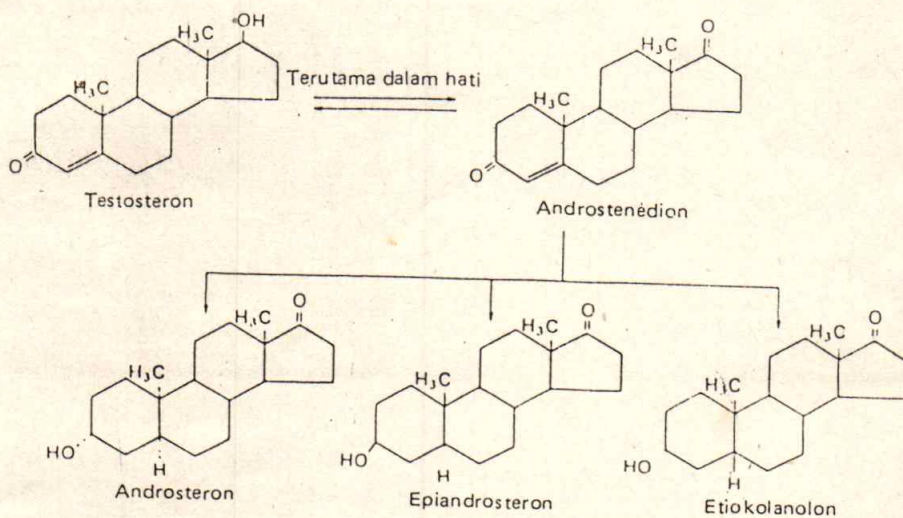
Gambar 3. Susunan Kimia Testosteron Propionat
(Aviado, 1972)

Menurut Purwintyastuti (1987) testosteron dalam bentuk ester bersifat kurang polar dibandingkan bentuk bebasnya. Sehingga dalam pelarut minyak, suntikan intramuskular akan diabsorbsi lebih lambat dan masa kerjanya lebih panjang. Misalnya pemberian testosteron propionat lebih efektif daripada testosteron meskipun masing-masing diberikan dengan cara yang sama dan dalam jangka waktu yang sama

pula.

✓ Testosteron dimetabolisme dengan dua cara. Pertama melibatkan oksidasi pada posisi 17 dan yang lain melibatkan reduksi rangkap cincin A dan 3-keton. Metabolisme melalui jalan pertama terjadi dalam banyak jaringan, termasuk hati dan menghasilkan 17-ketosteroid yang umumnya tidak atau kurang aktif daripada senyawa induk. Metabolisme melalui jalan kedua, yang kurang efisien terjadi terutama dalam jaringan sasaran dan menghasilkan metabolit kuat, DHT, juga estradiol dan androstenediol. Etiokolanolon dan androsteron adalah produk reduksi 5 β -androgen (Granner, 1985). ✓

Lintasan utama untuk degradasi dari testosteron pada manusia dapat dilihat pada Gambar 3. ✓



Gambar 3. Metabolisme testosteron (Katzung, 1989)

Eisenberg dkk. (1949) yang dikutip Aviado (1972) menunjukkan bahwa testosteron menghambat penyerapan oksigen dari otak tikus, hepar dan otot rangka. Mekanismenya spesifik untuk testosteron dan bukan seperti senyawa steroid pada umumnya.

Ekskresi testosteron 90 persen melalui urine, enam persen melalui tinja dalam bentuk asal, metabolit dan konjugat. Hanya 30 persen dari 17-ketosteroid yang diekskresi melalui urin, antara lain androsteron dan etiokolanolon, berasal dari metabolisme steroid adrenal. Dengan demikian kadar 17-ketosteroid urin tidak hanya menggambarkan jumlah sekresi androgen oleh testis tetapi terutama oleh korteks adrenal. Androgen sintetik juga mengalami metabolisme tetapi lebih lambat sehingga waktu paruhnya lebih panjang. Eksresi androgen sintetik dapat berupa bentuk asal atau metabolitnya (Purwintyastuti, 1987)

KOMBINASI MEDROKSI PROGESTERON ASETAT DAN TESTOSTERON

Estrogen dan progestin mempunyai efek langsung terhadap fungsi testis dan sekresi gonadotropin. Estrogen dan progestin mula-mula mempengaruhi spermatogenesis dengan cara menghambat sekresi pituitari gonadotropin, sehingga menurunkan kadar testosteron. Kerugian penggunaan estrogen atau progestin adalah dapat menimbulkan *gynecomas-*

tia serta efek samping yang serius dan tidak bisa diterima timbul yakni dengan hilangnya libido. Usaha untuk menanggulangi hilangnya libido, diberikan hormon testosteron ekso-gen untuk mempertahankan kadar yang tetap normal dalam plasma darah. Testosteron menghambat spermatogenesis melalui feedback mekanisme, dengan jalan mengadakan hambatan sekresi FSH, di hipofisa anterior. Setelah pengaruh perlakuan testosteron hilang, proses spermatogenesis akan kembali dan sperma mulai timbul setelah sepuluh minggu. Puncak spermatogenesis dicapai beberapa minggu kemudian (Hafez , 1980).

Efek kontrasepsi androgen didasarkan atas hambatan sekresi FSH dan ICSH sehingga dapat menghalangi proses spermatogenesis dan produksi testosteron endogen. Dosis testosteron untuk kontrasepsi pria harus tepat sehingga kadar androgen plasma tetap normal sementara kadar dalam testis relatif rendah dibanding keadaan normal. Kadar androgen plasma yang lebih rendah dari normal menurunkan libido, sedangkan kadar androgen terlalu tinggi menyebabkan efek samping. Ternyata sangat sulit menentukan dosis efektif untuk kontrasepsi hanya dengan menggunakan testosteron saja. Hasil penelitian menunjukkan efek yang tidak konsisten dalam mencapai azoospermia dan infertilitas, karena itu agaknya testosteron sebagai obat tunggal tidak dapat digunakan untuk kontrasepsi (Goodman dkk., 1985).

Frick (1976) yang dikutip oleh Hafez (1980) mengatakan kombinasi progestin-testosteron digunakan untuk menghambat spermatogenesis. Progestin bertindak sebagai penghambat dari produksi sperma, dimana testosteron eksogen sebagai kompensasi untuk androgen yang hilang (penurunan libido dan potensi yang disebabkan dari supresi sel Leydig).

Lee (1979) yang dikutip oleh Paulsen (1982) melaporkan bahwa lebih dari 80 persen sukarelawan mencapai oligospermia atau azospermia dengan DMPA dosis 200 mg / 400 mg setiap bulan, yang dikombinasikan dengan testosteron cypionate dosis 200 atau 400 mg setiap bulan.

Chevikoff dkk. (1978) yang dikutip oleh Paulsen (1982) memperoleh hasil yang sama pada penelitian yang didukung oleh WHO. Pada penelitian ini ditemukan bahwa kombinasi dari 200 mg DMPA plus 250 mg testosteron cypionate setiap bulan menyebabkan azospermia pada 56 persen pria dalam enam sampai 15 minggu. Sisanya mencapai oligospermia dalam 20 minggu. Dan normal kembali terjadi pada pria antara 14 - 60 minggu. Hanya satu pria yang kembali ke normal dalam 60 minggu. Tidak ada catatan penurunan libido dan potensi seksual pada sukarelawan selama perlakuan.

H E P A R

Hepar merupakan organ parenkim terbesar dari tubuh yang terletak dalam rongga abdomen dibawah diafragma. Sebagian besar darahnya (sekitar 70 persen) berasal dari vena porta,

dalam prosentase yang kecil disuplai oleh arteri hepatica. Semua zat yang diabsorbsi melalui usus mencapai hati melalui vena porta kecuali lipid, yang ditranspor terutama oleh pembuluh-pembuluh limfe. Letak hepar cocok untuk mengumpulkan, mengubah, menimbun metabolit-metabolit serta untuk menetralkan dan menghilangkan zat-zat toksik (Junqueira dan Carneiro, 1980).

Struktur Mikroskopis

Setiap lobus hepar dibagi menjadi struktur-struktur yang dinamakan lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Setiap lobulus merupakan bentuk heksagonal yang terdiri atas lempeng-lempeng sel hepar berbentuk kubus yang tersusun radier mengelilingi vena sentralis. Di antara lempengan sel hepar terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteria hepatica. Sinusoid tidak seperti kapiler lain, dibatasi oleh sel fagositik atau *sel Kupffer*. Sel Kupffer merupakan sistim retikoloendotel, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Jadi hepar merupakan salah satu organ utama sebagai pertahanan terhadap invasi bakteri dan agen toksik. (Price dan Wilson, 1985).

Fungsi Hepar

Hepar niscaya merupakan organ yang paling serbaguna dalam tubuh. Ia merupakan organ dengan fungsi endokrin dan

eksokrin, dan mensintesa serta menyimpan zat-zat tertentu, detoksikasi dan mentranspor zat-zat lain (Jungquira dan Carneiro, 1980).

Menurut Ressay (1984) fungsi hepar yang lainnya, yakni Sekresi empedu, metabolisme lemak, metabolisme hidrat arang, metabolisme besi, detoksifikasi, pembentukan darah merah, metabolisme dan penyimpanan vitamin.

Akibat-akibat yang dapat terjadi karena gangguan fungsi hepar ialah ; hiperbilirubinemia disertai ikterus dan bilirubinuri, emasiasi karena gangguan metabolisme lemak, intoksikasi dari usus, hipoglikemi, gangguan pembekuan darah, anemi dan edema (Ressay, 1984).

H e p a t o s i t

Sel-sel hepar berbentuk polihedral, dengan enam permukaan dan mempunyai garis tengah kira-kira 20-30 μm . Hepatosit yang terletak pada jarak yang tidak sama dari trigonium porta menunjukkan struktur, histokimia dan parameter biokimia yang tidak sama. Permukaan tiap-tiap sel-sel hepar berbatasan dengan dinding sinusoid, melalui celah Disse, dan dengan permukaan hepatosit lainnya. Dimanapun dua hepatosit saling berbatasan, mereka membatasi celah kanalikulus biliaris yang merupakan bagian pertama sistim biliaris (Juqueira dan Carneiro, 1980).

Kanalikuli biliaris membentuk anastomosis komplek yang berkembang sepanjang lempeng-lempeng lobulus hepar dan ber-

akhir dalam daerah saluran portal. Oleh karenanya empedu mengalir berlawanan arah dengan aliran darah, yaitu dari tengah lobulus ke pinggir. Di pinggir empedu masuk melalui duktulus biliaris (saluran Hering). Setelah itu, segera duktulus biliaris melalui hepatosit yang membatasi lobulus hati dan bermuara dalam duktus biliaris dalam segitiga Kiernan. Duktus-duktus ini lambat laun membesar dan bersatu membentuk duktus hepaticus kanan dan kiri yang selanjutnya meninggalkan hepar (Junqueira dan Carneiro, 1980).

K o l e s t a s i s

Kolestasis dapat bersifat intrahepatik (mengenai sel hati, kanalikuli atau kolangiol) atau ekstrahepatik (mengenai saluran empedu diluar hati). Pada keadaan ini terdapat gangguan biokimia yang sama (Price dan Wilson, 1985)

Obat yang sering menimbulkan kolestasis intrahepatik adalah halotan (anestetik), kontrasepsi oral, estrogen, steroid anabolik, isomazid dan klorpromazin (Price dan Wilson, 1985).