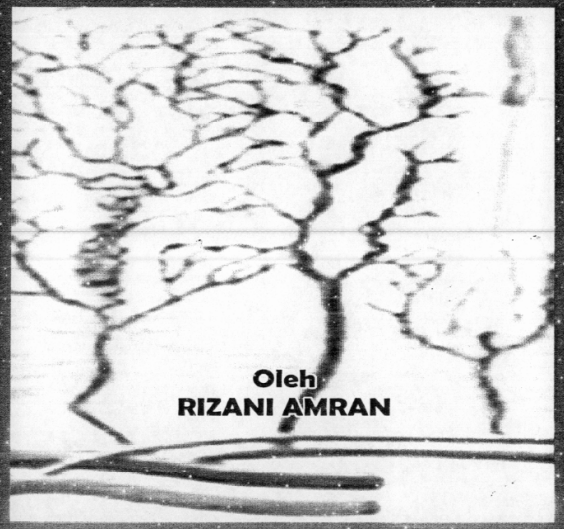
KADAR SERUM VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PADA AKSEPTOR DEPOMEDROXY PROGESTERONE ACETAT DENGAN GANGGUAN PERDARAHAN



Oleh
RIZANI AMRAN

BAGIAN/DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS. DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

2014

Unsri Press

KADAR SERUM VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PADA AKSEPTOR DEPOMEDROXY PROGESTERONE ACETAT DENGAN GANGGUAN PERDARAHAN

Oleh

RIZANI AMRAN

BAGIAN/DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS. DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2014

No. REG. PUBLIKASI DOSEN
HPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI
COL
NO. REG. 04 16 19 01 14 01 0396

KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIT PENELITIAN
KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Ketentuan Pidana
Kutipan pasal 72 Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002 Tentang HAK CIPTA :

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat, petunjuk dan karunia-Nya kepada kita semua, yang mana akhirnya buku dengan judul " Kadar Serum Vascula Endothelial Growth Factor pada Depomedroxy Progesterone Acetat dengan Gangguan Perdarahan" dapat diterbitkan.

Buku ini membahas Kadar Serum Vascular Endothelial Growth Factor pada Akseptor Depomedroxy Progesterone Acetat dengan gangguan perdarahan yang telah diteliti dan telah berhasil penulis kerjakan.

Mudah-mudahan buku yang jauh dari sempurna ini masih dapat dijadikan sebagai bahan referensi dan masukan untuk perbaikan di masa yang akan datang, terutama bagi sejawat dari bidang Obstetri dan Ginekologi.

Palembang, 2014

Rizani Amran

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR SINGKATAN x
PENDAHULUAN 1
HISTOLOGI DAN FISIOLOGI ENDOMETRIUM 3
SIKLUS MENTRUASI 5
FISIOLOGI SIKLUS MENSTRUASI 6
VEGF PADA SIKLUS MENTRUASI 9
PENGATURAN ANGIOGENESIS PADA ENDOMETRIUM 13
DMPA (DEPOMEDROKSI PROGESTERON ASETAT) 14
PENANGANAN GANGGUAN PERDARAHAN 16
AKIBAT PENGGUNAAN DMPA..... 16
PENGARUH DEPO MEDROXY PROGESTERON SETAT..... 18
KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK..... 20
KADAR VEGF SUBJEK PENELITIAN 26
KESIMPULAN 27
SARAN 28
RUJUKAN 35

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perubahan pada endometrium yang mengakibatkan gangguan pola perdarahan 17

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek penelitian..... 19

Tabel 3. Kadar VEGF subjek penelitian 20

Tabel 4. Analisis Bivariat 21

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Endometrium Manusia..... 4

Gambar 2. Siklus Menstruasi..... 8

Gambar 3. Mekanisme Angiogenesis..... 10

Gambar 4. VEGF dan Reseptor..... 11

DAFTAR SINGKATAN

KB	: *Keluarga Berencana*
AKDR	: *Alat Kontrasepsi Dalam Rahim*
MOW	: *Medis Operasi wanita*
DMPA	: *Depomedroxy Progesterone Acetat*
VEGF	: *Vascular Endothelial Growth Factor*
LH	: *Luteinizing Hormone*
FSH	: *Follicle-Stimulating Hormone*
TGF-β	:T*ransforming Growth Factor-β*
PIFG	: *Placental Growth Factor*

PENDAHULUAN

Program Keluarga Berencana (KB) di Indonesia bertujuan untuk meningkatkan kesejahteraan ibu dan anak serta mewujudkan keluarga kecil yang bahagia dan sejahtera melalui pengendalian kelahiran dan pertumbuhan penduduk. KB merupakan suatu cara yang efektif antara lain untuk mencegah mortalitas ibu dan anak dengan menghindari kehamilan risiko tinggi, juga mengatur jarak kehamilan.

Persentase pencapaian peserta KB aktif semua metode kontrasepsi pada tahun 2010 di Kota Palembang adalah 52.81%, yang terdiri atas peserta AKDR (Alat Kontrasepsi Dalam Rahim) 4.98%, peserta MOP (Medis Operasi Pria) 0.42%, peserta MOW (Medis Operasi Wanita) 2.66%, peserta implant 3.12%, peserta suntikan 67.27%, peserta pil 20.79%, peserta kondom 0.38%. Pencapaian tertinggi pada suntikan (67.27%) dan pencapaian terendah pada kondom (0.38%)(BKKBN, 2012).

Meskipun kontrasepsi injeksi banyak digunakan, tetap saja banyak yang tidak ingin melanjutkan untuk jangka panjang karena sering ditemukan gangguan haid. Gangguan haid merupakan keluhan yang paling sering diutarakan wanita seperti siklus haid yang memendek atau memanjang, perdarahan yang banyak atau sedikit, perdarahan tidak teratur atau perdarahan bercak (*spotting*), tidak haid sama sekali (*amenorea*). Keluhan terbanyak para akseptor KB suntik tiga bulan, *Depomedroxy Progesterone Acetat* (DMPA), dikenal juga dengan Depo provera adalah gangguan perdarahan, baik berupa perdarahan bercak, *amenorea* dan haid tidak teratur. Hampir 40% kasus mengeluh gangguan haid sampai akhir tahun pertama suntikan DMPA(Golberg AB, Grimes DA,2008)

Perdarahan abnormal pada kontrasepsi ini sebelumnya telah dilaporkan karena adanya perubahan pada morfologi endometrium, profil reseptor steroid endometrium, morfologi vaskuler endometrium, fungsi dan mekanisme hemostasis pada endometrium. Perdarahan diduga

berasal dari kapiler dan venul endometrium sehingga terjadi peningkatan fragilitas pembuluh darah endometrium pada pengguna kontrasepsi progestin(Hickey M, Fraser IS,2002).

Pola perdarahan yang terganggu pada wanita yang menggunakan kontrasepsi progestin disebabkan adanya modifikasi pada pembuluh endometrial tempat terjadinya perdarahan, termasuk perubahan integritas pembuluh darah dan atau hemostasis. Tempat perdarahan aberan berbeda dari sumber perdarahan menstruasi normal. Perdarahan yang terganggu ini terutama timbul dari kapiler dan vena pada lumen uterin dan diduga berhubungan dengan peningkatan kerapuhan pembuluh darah(Mark L, Ian SF,2005 .Critchley HO,2005).

Perdarahan bercak merupakan keluhan terbanyak, yang akan menurun dengan makin lamanya pemakaian tetapi sebaliknya jumlah kasus yang mengalami *amenorea* akan makin banyak dengan makin lamanya pemakaian. Beberapa wanita menghentikan penggunaan DMPA selama tahun pertama penggunaannya sesuai dengan kejadian perdarahan ireguler (*spotting*) dan/atau perdarahan yang berlangsung lama, yang terutama lazim selama 3 bulan pertama penggunaan. Proses biokimia yang menjelaskan penyebab gangguan perdarahan pada akseptor DMPA masih belum pasti, yang jelas diketahui bahwa keadaan ini melibatkan mekanisme regulasi siklus menstruasi, yaitu yang berhubungan dengan *hemostasis, angiogenesis* dan perdarahan endometrium (Andrea RT, David ES,2006).

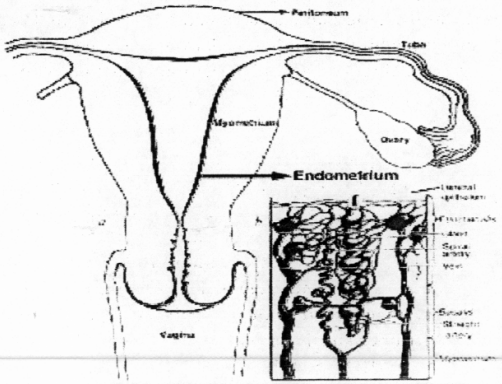
Endometrium akseptor DMPA mengalami perubahan pada ketebalan dan integritas pembuluh darahnya, dindingnya menjadi tipis dan rapuh (*fragile)*. Dijumpai juga peningkatan reseptor progesteron, penurunan reseptor estrogen, dan peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Faktor pertumbuhan pembuluh darah atau VEGF adalah protein yang merangsang pertumbuhan, daya tahan dan penggandaan sel pembuluh darah. Merupakan pengatur proses *angiogenesis* yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Perubahan

dalam distribusi normal VEGF yang disebabkan steroid sintetis dapat bertanggung jawab atas terjadinya gangguan haid. Hal ini mungkin karena peningkatan permeabilitas pembuluh darah, perubahan keseimbangan trombotik atau meningkatnya jumlah pembuluh darah.(Stephen CJ, et al,2000. The ESHRE Capri Workshop Group. Endometrial Bleeding,2007).

Penelitian yang dilakukan oleh Charnock-Jones dkk tahun 2000, mengukur kadar VEGF wanita yang memakai implanon, dilakukan biopsi pada endometrium, didapatkan peningkatan bermakna kadar VEGF. Penelitian lain yang juga mengambil sampel dari biopsi endometrium, dilakukan oleh Classen-Linke dkk, menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar VEGF pada pemakai progestin. Penelitian tentang VEGF ini banyak mengambil sampel dari biopsi endometrium, belum ada data yang memberikan informasi bagaimana kadar VEGF dalam serum akseptor DMPA. Selain ditemukan di stroma dan epitel endometrium akseptor DMPA, komponen darah yang juga dapat menghasilkan VEGF yaitu leukosit (neutrofil) dan trombosit Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk mengetahui kadar VEGF serum pada akseptor DMPA. Diharapkan dari penelitian ini didapatkan profil kadar VEGF dalam serum akseptor KB DMPA yang berdarah dan tidak berdarah.

Histologi dan Fisiologi Endometrium

Endometrium adalah garis pada rongga uterus, yang merupakan organ muskular berbentuk seperti buah pir, muara dari tuba fallopi. Dinding uterus dibagi menjadi tiga bagian utama: lapisan serosa terluar (peritoneum), lapisan tengah berupa sel otot polos (myometrium), dan lapisan mukosa dalam (endometrium). Endometrium terdiri dari dua lapisan: lapisan basal (basalis) yang berhubungan dengan myometrium, dan lapisan fungsional. Endometrium terdiri dari stroma, kelenjar, dan pembuluh darah(Moller B,2004).



Gambar 1. Endometrium Manusia
Dikutip dari Bjorn Moller(Moller B,2004).

Endometrium mempunyai vaskularisasi yang tinggi dan lengkap, yaitu pembuluh darah arteri, vena, dan limfatik. Endometrium mendapat suplai darah dari arteri arkuata. Sebelum masuk ke endometrium, bercabang menjadi dua arteri kecil, yang berbentuk lurus dan spiral. Arteriol lurus hanya menyuplai sepertiga lapisan dalam endometrium. Arteriol ini tidak dipengaruhi perubahan siklus hormon, mempertahankan sirkulasi tetap berjalan, dan daerah yang disuplainya tidak menjadi bagian dari tumpahan menstruasi. Lapisan basal akan terus dipelihara, menyediakan sisa-sisa kelenjar untuk pertumbuhan kembali seluruh lapisan epitel yang terjadi selama masa menstruasi(Moller B,2004).

Arteriol spiralis mencapai permukaan endometrium dan menunjukkan perubahannya sebagai respon stimulus hormonal dalam

siklus normal. Arteri ini mengalami banyak perubahan selama siklus menstruasi. Setelah menstruasi, lapisan fungsionalis mengalami peluruhan dan arteri spiralis memendek. Selama fase proliferasi, arteri spiralis pada lapisan fungsional secara progresif memanjang, menebal dan berlekuk-lekuk(Weston G, Rogers,2000)

Pembuluh darah prakapiler menghubungkan arteri spiralis dengan pleksus kapiler subepitelial. Selama fase sekresi, arteri spiralis menjadi makin berlekuk-lekuk. Keadaan ini merupakan puncak pertama praovulasi dari produksi estrogen. Pada keadaan tidak ada hasil fertilisasi; implantasi blastokis, corpus luteum mulai berdegenerasi beberapa hari sebelum siklus berakhir. Hal ini dibarengi dengan turunnya konsentrasi estrogen dan progesteron dan akibatnya terjadi resorbsi cairan interstisial(Moller B,2004)

Endometrium menyusut menjadi lebih padat dan mendorong arteri spiralis melengkung. Sirkulasi menjadi melambat atau menetap. Empat sampai dua puluh empat jam sebelum perdarahan menstruasi muncul, terjadi vasokonstriksi yang hebat yang melibatkan endotelin. Menimbulkan keadaan iskemik yang hebat dilanjutkan nekrosis bagian superfisial endometrium dan terjadilah deskuamasi jaringan. Sel stroma endometrial diyakini akan mati sebagai akibat dari penurunan cepat konsentrasi progesteron(Moller B,2004).

Siklus Menstruasi

Menstruasi adalah peluruhan lapisan jaringan pada uterus yaitu endometrium bersama dengan darah. Menstruasi terjadi setiap bulan selama masa reproduksi, dimulai saat pubertas (*menarche*) dan berakhir saat *menopause*. Sebagai seorang perempuan, pubertas merupakan tanda alat reproduksi mulai bekerja.

Secara klinis menstruasi adalah pengeluaran darah, mukus, dan sel debris dari mukosa uterus secara berkala. Menstruasi terjadi dalam

interval-interval yang kurang lebih teratur, siklis, dan dapat diperkirakan waktunya, sejak menarke sampai menopause kecuali saat hamil, menyusui, anovulasi, atau mengalami intervensi farmakologis. Secara deskriptif kata menstruasi digunakan untuk merujuk kepada perdarahan yang menyertai penarikan progesteron setelah ovulasi pada siklus nonfertil, dan menyebut episode perdarahan endometrium lain pada wanita tidak hamil sebagai perdarahan uterus atau endometrium. (Cunningham FG, et al, 2005)

Fisiologi Siklus Menstruasi

Siklus menstruasi diregulasi oleh hormon. *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH), yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis, mencetuskan ovulasi dan menstimulus ovarium untuk memproduksi estrogen dan progesteron. Estrogen dan progesteron akan menstimulus uterus dan kelenjar payudara agar kompeten untuk memungkinkan terjadinya pembuahan.

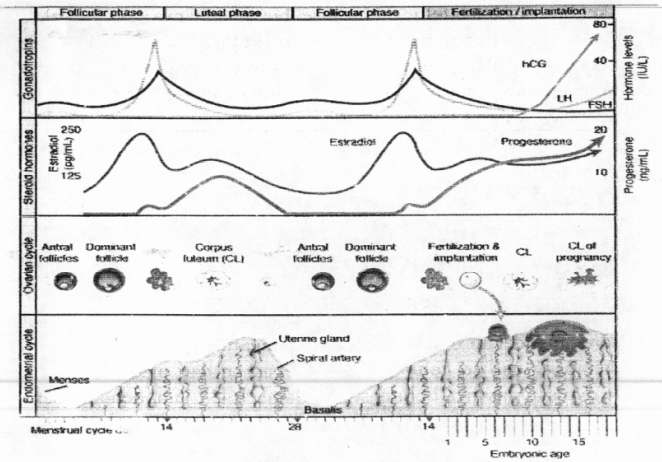
Siklus menstruasi terdiri atas tiga fase yaitu: fase folikular (sebelum telur dilepaskan), fase ovulasi (pelepasan sel telur) dan fase luteal (setelah sel telur dilepaskan). Menurut Wiknjosastro, siklus menstruasi terdiri atas tiga fase, yaitu fase menstruasi, proliferasi dan sekresi. Menstruasi sangat berhubungan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi ovulasi, jika proses ovulasi teratur maka siklus menstruasi juga teratur (Hanifa W,1997).

Fase folikular dimulai pada hari pertama menstruasi. Pada awal fase ini, endometrium tebal dan kaya akan cairan serta nutrisi yang didesain untuk nutrisi bagi embrio. Jika tidak ada telur yang dibuahi, level estrogen dan progesteron akan rendah. Sehingga lapisan atas uterus yaitu endometrium luruh dan terjadilah perdarahan menstruasi. Pada saat yang sama, kelenjar hipofisis meningkatkan sedikit produksi FSH. Hormon ini kemudian menstimulasi pertumbuhan 3-30 folikel, tiap

folikel berisi sebuah telur. Akhir fase, biasanya hanya satu folikel yang berkembang, disebut folikel *de Graaf*. Folikel ini kemudian segera memproduksi estrogen dan estrogen yang menekan produksi FSH. Sehingga lobus anterior hipofisis mengeluarkan hormon gonadotropin yang kedua, yakni LH.

Folikel *de Graaf* yang matang banyak mengandung estrogen dan menyebabkan endometrium tumbuh dan berproliferasi. Pada beberapa referensi ini disebut fase proliferasi. Fase folikular sampai proliferasi berlangsung selama 13-14 hari dan merupakan fase terlama. Fase ini menjadi pendek saat mendekati menopause. Fase ini berakhir tepat saat LH meningkat tiba-tiba.

Fase ovulasi dimulai ketika folikel *de Graaf* menjadi lebih matang, mendekati ovarium dibawah pengaruh LH. Setelah itu folikel berkembang dan sel telur (ovum) dilepaskan dari ovarium (ovulasi). Fase ovulasi biasanya berlangsung selama 16-32 jam, berakhir setelah pelepasan ovum. Sekitar 12-14 jam sesudahnya, terjadi lonjakan produksi LH. Hubungan interaksi dalam siklus menstruasi dapat dilihat pada gambar 1. (Cunningham FG, et al, 2005. David LO, Steven FP,2007).



umbar. 2 Siklus Menstruasi
Dikutip dari Cunningham (Cunningham FG, et al, 2005)

Fase yang terakhir adalah fase luteal. Fase ini berlangsung selama kurang lebih 7-14 hari (setelah masa ovulasi) dan berakhir sesaat sebelum menstruasi terjadi. Sesudah folikel pecah, terbentuklah korpus luteum yang menghasilkan peningkatan produksi progesteron. Progesteron menyebabkan penebalan dan pengisian endometrium dengan cairan dan nutrisi untuk fetus. Begitu juga pada serviks, mukus menebal agar sperma atau bakteri tidak masuk ke uterus. Selain itu terjadi peningkatan suhu tubuh selama fase ini dan menetap sampai periode menstruasi dimulai. Kadar estrogen pada fase ini, menjadi tinggi untuk menstimulasi endometrium agar menebal(. (Cunningham FG, et al, 2005. Hanifa W,1997).

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) Pada Siklus Menstruasi

1. VEGF dan Angiogenesis

Angiogenesis merupakan hal penting untuk pertumbuhan endometrium dalam menerima implantasi pada kehamilan. Angiogenesis diperlukan untuk mendukung proliferasi endometrium manusia selama siklus menstruasi, di bawah kendali estradiol dan progesteron. Selain itu diperlukan juga untuk regenerasi endometrium setelah fase menstruasi karena tidak adanya implantasi(Geri M, Pedro B, Perrot AM).

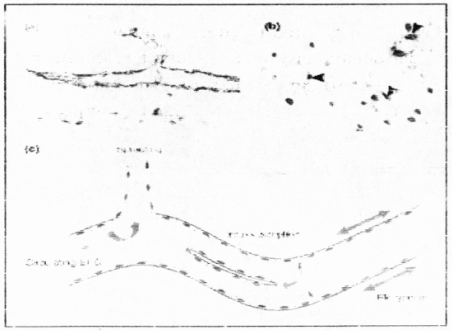
Perubahan permeabilitas vaskular sepanjang siklus menstruasi, dari vaskular yang tipis menjadi tebal dan meningkatkan permeabilitas endometrium sekretorik. Perubahan vaskular ini diatur oleh estradiol dan progesteron, yang menginduksi produksi faktor angiogenik. Vaskularisasi selama siklus reproduksi wanita dan selama embriogenesis berkorelasi dengan meningkatnya ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). (Geri M, Pedro B, Perrot AM).

Angiogenesis yang terjadi selama siklus menstruasi dapat dibedakan menjadi tiga tahap yang berbeda: selama fase menstruasi untuk perbaikan *vascular bed,* selama pertumbuhan cepat endometrium saat fase proliferasi, dan selama fase sekresi saat arteri spiralis menunjukkan pertumbuhan yang signifikan. Sebuah pleksus kapiler subepitel juga berkembang selama siklus menstruasi. Aliran darah melalui pleksus ini mencapai puncaknya selama fase awal dan pertengahan-sekresi untuk persiapan penanaman embrio.[15] Pasca-menstruasi, perbaikan terjadi pada lapisan superfisial membran basalis. Pada fase proliferasi, pertumbuhan vaskular terjadi di bawah pengaruh estrogen, dimana tebal endometrium menjadi empat kalinya. Pertumbuhan arteri spiralis juga terjadi di lapisan fungsional, dimana pleksus kapiler disokong oleh pertumbuhan arteri yang berada tepat di bawah permukaan lumen epitel. Jadi, pembuluh darah pada endometrium tumbuh dan regresi selama siklus menstruasi yang merupakan gambaran angiogenesis yang fisiologi. Angiogenesis juga berhubungan dengan suatu keadaan inflamasi, aterosklerosis, dan

keganasan, dimana ekstravasasi leukosit merupakan sumber VEGF. (Caroline E, Gargett, Peter AW,2001)

Mekanisme angiogenesis pada vascular endothelial yang distimulus oleh faktor angiogenik, bisa secara *sprouting* (pertumbuhan), *vessel elongation* (perpanjangan pembuluh darah), *intussusceptive microvascular growth* (IMG), atau sirkulasi gabungan *Endothelial Progenitor Cells* (EPG). (Moller B,2004. Caroline E, Gargett, Peter AW,2001.Jacques WM,2001)

Sprouting proses dimana sel endotel diaktivasi oleh pelepasan enzim yang menurunkan membran dasar dan matriks ekstraseluler disekitar pembuluh darah sehingga memungkinkan migrasi sel endothelial ke dalam stroma. Elongasi pembuluh darah terjadi melalui proliferasi sel endothelial. IMG diartikan sebagai pembagian pembuluh darah pada sumbu memanjangnya. Setelahnya terjadi maturasi, termasuk deposit membran basal oleh sel endothelial dan pericyt sepanjang permukaan pembuluh darah (Moller B,2004.Caroline E, Gargett, Peter AW,2001).



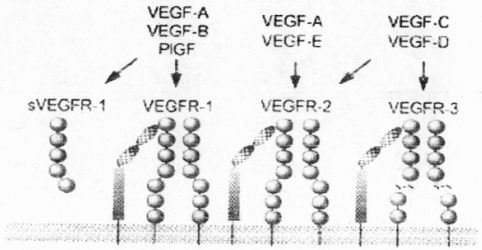
Gambar 3. Mekanisme Angiogenesis
Dikutip dari Caroline E, dkk(David LO, Steven FP,2007)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), juga dikenal sebagai faktor permeabilitas vaskular, adalah pengatur utama proliferasi sel endotel, angiogenesis, vasculogenesis, dan permeabilitas kapiler, pada keadaan fisiologis dan patologis. VEGF juga di regulasi oleh suatu keadaan hipoksia, faktor pertumbuhan dan sitokin, seperti *epidermal growth factor*, *transforming growth factor-β* (TGF-β), dan interleukin 1β. (Roxana MP, Juan CI, Amato JG, Linda CG,1999. Ann H, Bart L,et al,2004)

2. Famili VEGF(Moller B,2004 .Ann H,et al,2004. Smith SK,1998.Anna KO,2006).

VEGF terdiri dari VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, VEGF E, dan *placental growth factor* (PIFG). Tiga reseptor tirosin kinase mempunyai afinitas dan spesifisitas yang berbeda terhadap masing-masing VEGF.

Reseptor VEGF 1 (VEGF-R)-1, mengikat VEGF A, VEGF B, dan PIGF. VEGFR-2 mengikat VEGF A, VEGF C, dan VEGF D. VEGFR-3 mengikat VEGF C dan VEGF D. Aktivasi reseptor menginduksi sinyal intraseluler, yang merupakan hasil respon pleiotropic yang menyebabkan penurunan proteinase, terjadi migrasi dan proliferasi dari sel endothelial.



Gambar 4. VEGF dan Reseptor
Dikutip dari Bjorn Moller (Moller B,2004)

VEGF A mempunyai peran esensial pada fungsi sel endothelial, dimana kerusakan pada jalur sinyal VEGF A akan berakibat pembentukan pembuluh darah yang abnormal. Keadaan hipoksia merupakan stimulus utama dari ekspresi VEGF A, dapat meningkatkan transkripsinya. Hal ini sebagian diperantarai oleh faktor *hypoxia-inducible* 1α, yang dalam keadaan hipoksia dapat mengikat promoter VEGF A. Selanjutnya, meningkatkan stabilitas VEGF A mRNA. Proses ini memberikan mekanisme umpan balik fisiologi untuk melawan keadaan insufisiensi oksigen pada jaringan dengan pembentukan pembuluh darah.

Estradiol juga berperan dalam regulasi VEGF A, dengan mengikat promoter VEGF A. Begitu juga dengan progestin, namun mekanismenya dalam menstimulasi VEGF A lebih kompleks dibanding estrogen. VEGF A terdiri dari tujuh *homodimerik isoform*, yaitu 121, 145, 148, 165, 183, 189, dan 206 asam amino.

Pengaturan VEGF B berbeda jika dibanding VEGF A, yang ekspresinya tidak dipengaruhi oleh keadaan hipoksia dan EGF, waktu paruhnya pun lebih lama. VEGF B mempunyai efek *mitogenic* pada sel endotelial, dapat menyebabkan malformasi minor misalnya mengurangi besar jantung, dimana peredaran darah tidak optimal akibat pembuluh darah yang tersumbat lama. Hal ini menunjukkan bahwa VEGF B tidak mempunyai peran yang esensial, namun penting untuk mencapai fungsi vaskularisasi normal.

VEGF C merangsang migrasi dan proliferasi sel endotelial, tetapi potensinya lebih rendah dibanding VEGF A. Keadaan hipoksia tidak mempengaruhi ekspresinya. EGF, beberapa monosit seperti *natural killer cells* dapat merangsang produksi VEGF C. Pada jaringan normal, VEGF C ini berperan dalam pengaturan limphangiogenesis, dimana pada tikus percobaan, ditemukan hyperplasia limfatik jika kadarnya meningkat.

VEGF D merangsang proliferasi sel endotelial dan memiliki komponen angiogenik in vitro dan in vivo. Pada jaringan normal dewasa,

VEGF C dan VEGF D berperan dalam pengaturan fungsi pembuluh darah limfatik.

Pengaturan Angiogenesis pada Endometrium

Hormon steroid merupakan pengatur utama dalam perubahan endometrium selama siklus menstruasi, juga mengontrol aktivitas angiogenik pada endometrium. Konsentrasi steroid ini memperlihatkan gambaran berulang dalam setiap siklus menstruasi, begitu juga dengan jumlah faktor angiogenik dan angistatik. Estrogen yang utama dalam merangsang angiogenesis, sementara progesterone terlibat pada keduanya, yaitu aktivitas angiogenik dan angiostatik.(Moller B,2004, Caroline E, Gargett, Peter AW, 2001.Lebovic DI, et al,2000).

Hipoksia yang terjadi pada endometrium langsung setelah menstruasi, meningkatkan angiogenesis dengan merangsang pengeluaran stimulator angiogenik poten VEGF A dan FGF 2. Keadaan ini bertepatan dengan puncak pertama aktivitas angiogenik selama siklus menstruasi. Selama menstruasi ditemukan peningkatan jumlah makropag dan limfosit yang juga dapat memproduksi VEGF C. Segera setelah menstruasi terjadi peningkatan serum estradiol, yang juga dapat merangsang angiogenesis dan mengurangi aktivitas inhibitor angiogenesis(Roxana MP, Juan CI, Amato JG, Linda CG,1999, Ann H,et al,2004, Sharkey AM,et al,2000). Kombinasi dari 17â estradiol, FGF2 dan VEGF A merangsang proliferasi sel endotelial, sementara kombinasi dari progesteron dengan FGF2 dan VEGF A menghambat proliferasinya. Inhibitor angiogenesis berperan dalam melawan stimulator angiogenesis sehingga menciptakan keseimbangan aktivitas angiogenesis. Dimana hal ini penting, ketika kadar estrogen tinggi dapat terjadi aktivitas angiogenesis yang massif. Efek utama progesteron adalah untuk mengurangi efek stimulasi estrogen pada aktivitas angiogenik dan untuk merangsang produksi faktor angiostatik seperti TSP (Thrombospondins)-1. Ekspresi TSP1 ini tertinggi selama fase pertengahan sekresi, ini penting dalam keseimbangan

aktivitas angiogenik selama masa implantasi. Ketidakseimbangan VEGF A dan TSP1 dapat menimbulkan endometriosis (Moller B,2004).

DMPA (Depomedroksi Progesteron Asetat)

1. **Pengertian**

   Depo provera ialah *17á-hydroxy-6á-methylprogesterone acetate* yang digunakan untuk tujuan kontrasepsi perenteral, mempunyai efek progestagen yang kuat dan sangat efektif. *Noresterat* juga termasuk dalam golongan ini. (IARC Working Groups,1998)

2. **Farmakologi**

   a. Tersedia dalam bentuk laruran mikrokristalistaline.

   b. Setelah 1 minggu penyuntikan 150 mg, tercapai kadar puncak, lalu kadarnya tetap tinggi untuk 2-3 bulan, selanjutnya menurun kembali.

   c. Pasa pemakaian jangka lama, tidak terjadi efek akumulatif dari DMPA dalam darah/serum. (Berek JS, Adashi EY, Hillard PA,1998)

3. **Cara Kerja Kontrasepsi Suntik DMPA**

   Cara kerja kontrasepsi suntik adalah DMPA:

   a. Menekan ovulasi.

   b. Mengentalkan lendir serviks sehingga menurunkan kemampuan penetrasi sperma.

   c. Menghambat transportasi gamet oleh tuba.

   d. Menjadikan selaput lendir rahim tipis dan atrofi sehingga implantasi terganggu.(Saifuddin, dkk,2003)

4. **Efektifitas**

   Kontrasepsi suntik memiliki efektifitas tinggi, kurang dari 1 % dari 100 wanita akan mengalami kehamilan dalam 1 tahun pemakaian DMPA(IARC Working Groups, 2007.Berek JS, Adashi EY, Hillard PA,1998). Kontrasepsi suntik sama efektifnya dengan (Pil Oral Kombinasi) POK dan lebih efektif dari IUD. Efektifitas tergantung pada saat penyuntikan pertama kali, kepatuhan jadual penyuntikan dan teknik penyuntikan. Penyuntikan pertama biasanya pada tujuh hari pertama siklus menstruasi.

5. **Efek Samping Kontrasepsi Suntik DMPA (Saifuddin, dkk,2003)**

   Menurut Depkes RI (Saifuddin, 2006) ada beberapa efek samping dari KB suntik DMPA yaitu:

   a. Gangguan siklus haid

   Gejala/ keluhan

   1) Tidak mengalami haid (*amenorhea*).

   2) Perdarahan berupa tetesan/ bercak-bercak (*spotting*).

   3) Perdarahan di luar siklus haid (metroragia/*breakthrough bleeding*).

   4) Perdarahan haid yang lebih lama dan lebih banyak daripada biasanya (menoragia).

   b. Penyebab

   Karena adanya ketidakseimbangan hormon sehingga endometrium mengalami perubahan histologi. Keadaan amenore disebabkan atrofi endometrium.

Penanganan Gangguan Perdarahan Akibat Penggunaan DMPA (Fraser IS, Hickey M, Sony JA,1996)

Belum ditemukan metode pengobatan yang paling efektif

a. Konseling adalah salah satu cara penanganan gangguan perdarahan. Diharapkan pasien dapat menerima bahwa penggunaan DMPA dapat disertai gangguan perdarahan dan tidak berbahaya bagi kesehatannya.

b. Pemberian estrogen jangka pendek. Preparat estrogen yang diberikan dapat bermacam-macam, umumnya diberikan pil kontrasepsi kombinasi yang mengandung estradiol 50 µg selama 7-21 hari.

c. Progestin. Pada akseptor DMPA dengan keluhan perdarahan, jadwal penyuntikan DMPA dapat dipercepat untuk menghentikan gangguan perdarahan. Pemberian MPA 5 mg oral selama 5 hari juga dapat diberikan untuk mengatasi gangguan.

d. Obat anti inflamasi non steroid. Ibuprofen 2x800 mg selama 5-7 hari dapat menghentikan gangguan perdarahan.

e. Suplemen. Vitamin C, vitamin K, preparat besi, preparat kalsium, diazepam, bed rest juga sering digunakan untuk mengatasi keluhan perdarahan.

Pengaruh Depo Medroxy Progesteron Asetat (DMPA) Pada Endometrium

Gangguan pola perdarahan pada pengguna kontrasepsi DMPA berhubungan dengan beberapa perubahan yang terjadi pada endometrium. Pada pengguna kontrasepsi progestin dengan gangguan perdarahan ditemukan kadar estradiol yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami gangguan perdarahan. Sebaliknya kadar estrogen yang relatif tinggi akan menstabilkan endometrium dan meminimalkan insiden terjadinya gangguan perdarahan.

Tabel berikut merupakan faktor-faktor lain yang berperan menyebabkan gangguan perdarahan.

Tabel 1. Perubahan pada endometrium yang mengakibatkan gangguan pola perdarahan

1.	Efek estrogen lokal
2.	Perkembangan pembuluh darah superficial yang abnormal (penipisan dinding pembuluh darah dan dilatasi)
3.	Fragilitas pembuluh darah meningkat
4.	Pelepasan molekul destruktif
5.	Gangguan vasokonstriksi dan hemostasis
6.	Gangguan perbaikan epitel dan endotel

Endometrium pengguna kontrasepsi progestin biasanya menjadi atrofi dan tipis. Aktivitas angiogenesis lebih rendah dibanding yang tidak menggunakan kontrasepsi progestin. Hal ini juga didukung oleh penelitian yang mendapatkan proliferasi sel endotel endometrium pada pengguna kontrasepsi progestin lebih rendah dibanding yang tidak menggunakan kontrasepsi jenis ini. (Goodger AM, Rogers PA, Affandi B,1994). Dengan demikian jika pada pengguna kontrasepsi progestin terdapat peningkatan densitas, penurunan efek angiogenesis dan endometrium yang lebih tipis, maka terdapat kemungkinan bahwa regresi dari pembuluh darah endometrium lebih lambat dibanding jaringan kelenjar dan stroma setelah pemberian levonogestrel.(Subakir SB, Hadisaputra W, Handoyo AE, Affandi B,1996).

Telah dilakukan penelitian secara observasi analitik dengan menggunakan rancangan *cross sectional study* pada bulan April 2013 sampai bulan Januari 2014. Pada semua wanita yang menggunakan KB suntik 3 bulan (DMPA) yang datang ke tempat praktek bidan, yang berdarah dan tidak berdarah.

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria penerimaan dan ikut dalam penelitian ini sebanyak 80 subjek. Setelah dilakukan evaluasi terhadap sampel darah yang diambil, satu sampel tidak bisa dipergunakan karena lisis. Setelah dilakukan pemeriksaan kadar VEGF (Quantikine, ELISA), didapatkan hasil VEGF dari 79 subjek, namun ada 9 subjek yang tidak melengkapi lembar penelitian, sehingga datanya tidak bisa dimasukkan dalam analisa. Oleh karena itu, jumlah subjek yang dianalisa dalam penelitian ini berjumlah 70 subjek.

KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK

Sebagaian besar subjek penelitian ini berumur 20 tahun sampai 34 tahun, yaitu 53 orang (75,7%) sedangkan subjek yang berumur 35 tahun sampai 40 tahun berjumlah 17 orang (24,3%). Dalam hal paritas, subjek dengan paritas 2 merupakan paritas yang terbanyak yaitu berjumlah 27 orang (38,6%). Status pendidikan subjek terbesar pada penelitian ini adalah tamat SMA yaitu berjumlah 42 orang (60%). Adapun lama menstruasi masing-masing wanita berbeda-beda, pada penelitian ini terlihat bahwa sebagian besar wanita mengalami menstruasi selama 4 – 7 hari yaitu berjumlah 63 orang (90%). Setelah pemakaian depomedroxy progesteron asetat (DMPA) selama 3 sampai 6 bulan sebagian besar wanita tidak mengalami perdarahan yaitu berjumlah 44 orang (62,9%), sedangkan yang mengeluhkan perdarahan (metrorhagia, menorhagia, menometrorhagia) berjumlah 26 subjek. Adapun jumlah subjek yang sudah disuntik 2 kali lebih banyak dari subjek yang disuntik 1 kali yaitu berjumlah 62 orang (88,6% dan 11,4%). Pada penelitian ini, wanita dengan indeks massa tubuh normal lebih banyak jumlahnya dibandingkan dengan indeks massa tubuh kurang dan obesitas yaitu 46 orang (65,7%).

Table 2. Karakteristik dasar subjek penelitian (n = 70)

Karakteristik	Frekuensi	
	N	%
Kelompok umur (tahun)		
20 – 34	53	75,7
35 – 40	17	24,3
Paritas		
1	22	31,4
2	27	38,6
≥ 3	21	30,0
Pendidikan		
Tamat SMP	24	34,3
Tamat SMA	42	60,0
Sarjana	4	5,7
Lama menstruasi (hari)		
1 – 3	2	2,9
4 – 7	63	90,0
> 7	5	7,1
Berdarah – tidak berdarah		
Berdarah	26	37,1
Tidak berdarah	44	62,9
Lama pemakaian		
1x penyuntikan (3 bulan)	8	11,4
2x penyuntikan (6 bulan)	62	88,6
IMT		
Under weight	12	17,1
Normal	46	65,7
Over weight	10	14,3
Obesitas	2	2,9

Kadar VEGF subjek penelitian

Table 3. Kadar VEGF subjek penelitian (n = 70)

	Kadar VEGF serum (pg/ml)	
	Berdarah	Tidak berdarah
Rerata ± standar deviasi	355 ± 170	323 ± 202
Terendah	96,8	79,7
Tertinggi	813,1	859,5

Berdasarkan hasil penelitian, kadar VEGF serum terendah pada wanita yang mengalami berdarah setelah pemakaian DMPA adalah 96,8 pg/ml dan tertinggi 813,1 pg/ml. Sedangkan pada wanita yang tidak berdarah setelah pemakaian DMPA, kadar VEGF terendah adalah 79,7 pg/ml dan tertinggi 859,5 pg/ml.

Hubungan kadar VEGF serum dengan kejadian berdarah dan tidak berdarah. Pada penelitian ini, kelompok umur 20 – 34 tahun merupakan kelompok terbesar yang mengalami berdarah maupun tidak berdarah setelah pemakaian DMPA yaitu 21 orang (30,0%) dan 32 orang (45,7%). Adapun paritas terbesar yang mengalami berdarah yaitu paritas 1 berjumlah 10 orang (14,3%), sedangkan wanita dengan paritas 2 merupakan paritas dengan jumlah terbesar yang tidak berdarah setelah pemakaian DMPA yaitu 19 orang (27,1%). Wanita dengan pendidikan tamat SMA merupakan bagian terbesar dari wanita yang mengalami berdarah maupun tidak berdarah setelah menggunakan DMPA yaitu berjumlah 18 orang (25,7%) dan 24 orang (34,3%). Lama menstruasi pada wanita yang termasuk dalam penelitian ini sebagian besar 4 – 7 hari dengan jumlah 23 orang (32,9%) mengalami berdarah setelah menggunakan DMPA dan 40 orang (57,1%) tidak berdarah. Penyuntikan DMPA sebanyak 2 kali pada wanita yang mengalami berdarah merupakan jumlah terbesar dibandingan 1 kali suntikan yaitu 19 orang (27,1%), hal yang sama juga terdapat pada wanita yang tidak berdarah setelah

pemakaian DMPA yaitu 43 orang (61,4%). Wanita dengan indeks massa tubuh normal setelah pemakaian DMPA banyak mengalami kejadian berdarah yaitu 20 orang (28,6%) dan tidak berdarah sebanyak 26 orang (37,1%).

Table 4. Analisis Bivariat

Karakteristik	Berdarah		Tidak berdarah		P
	N	%	n	%	
Kelompok umur (tahun)					
20 – 34	21	30,0	32	45,7	0,4*
35 – 40	5	7,1	12	17,1	
Paritas					
1	10	14,3	12	17,1	0,5*
2	8	11,4	19	27,1	
≥ 3	8	11,4	13	18,6	
Lama menstruasi (hari)					
1 – 3	1	1,4	1	1,4	1**
4 – 7	23	32,9	40	57,1	
> 7	2	2,9	3	4,3	
Lama pemakaian					
1x penyuntikan (3 bulan)	7	10,0	1	1,4	< 0,05**
2x penyuntikan (6 bulan)	19	27,1	43	61,4	
IMT					
Under weight	3	4,3	9	12,9	0,5**
Normal	20	28,6	26	37,1	
Over weight	3	4,3	7	10,0	
Obesitas	0	0	2	2,9	
Kadar VEGF (pg/ml) Rerata ± standar deviasi	355 ± 170		323 ± 202		0,4***

* Uji chi-square

** Uji Fisher

*** Uji t tidak berpasangan

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan bahwa didapatkan hubungan yang bermakna antara lama pemakaian dan kejadian berdarah dan tidak berdarah ($p<0,05$). Namun tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar VEGF serum dengan kejadian berdarah dan tidak berdarah pada akseptor DMPA ($p>0,05$).

Depomedroxy Progesteron Asetat (DMPA) adalah salah satu jenis kontrasepsi progestin yang banyak digunakan oleh wanita Indonesia, diberikan melalui suntikan intramuskuler setiap 12 minggu. Mekanisme kerja dengan cara menghambat terjadinya ovulasi, mengentalkan lendir serviks dan mempengaruhi reseptifitas endometrium.

Tetapi pada sisi lain, pengguna kontrasepsi ini pada umumnya mengalami gangguan pola perdarahan. Bentuk-bentuk perdarahan pada pengguna kontrasepsi DMPA tidak dapat diprediksi, kebanyakan akseptor mengalami perdarahan atau bercak dalam jangka waktu yang lama. Perubahan siklus menstruasi yang terjadi pada pengguna DMPA dapat berupa amenore (12%) pada penggunaan 3 bulan pertama, 46% setelah penggunaan 1 tahun dan 80% setelah penggunaan 5 tahun atau lebih. Apabila terjadi perdarahan jarang sekali bersifat berat, akan tetapi hal inilah yang sering menyebabkan pengguna metode ini tidak berlanjut. Kurang lebih 20-[illegible]% akseptor DMPA akan menghentikan penggunaan DMPA dalam satu tahun pertama karena gangguan perdarahan(Golberg AB,et al,2008).

Penyebab perdarahan abnormal pada akseptor DMPA ini tidaklah diketahui secara pasti. Berdasarkan penelitian, diduga penyebabnya adalah endometritis kronis atau atrofi. Bahkan dari hasil biopsi endometrium menunjukkan bahwa endometritis yang terjadi adalah akibat dari atropi endometrium, bukan disebabkan oleh infeksi. Perdarahan yang terjadi akan menurun dan berkurang seiring waktu pemakaian. Perdarahan ini kemungkinan juga disebabkan oleh paparan kontinyu progesteron dengan dosis menetap pada endometrium, hal ini akan menyebabkan endometrium kurang menerima paparan dari estrogen.

Hal ini akan menyebabkan perubahan histopatologi endometrium, yang tidak mengalami fase sekresi, menjadi tipis.(Andrea RT, David ES,2006)

Pada endometrium pengguna kontrasepsi progestin terjadi perubahan-perubahan pada vaskular endometrium. Didapatkan peningkatan densitas mikrovaskular endometrium, penipisan dinding pembuluh darah superfisial endometrium, perubahan pada membran basal endometrium dan fragilitas pembuluh darah yang meningkat. Endometrium pengguna kontrasepsi progestin biasanya menjadi atrofi dan tipis. Aktivitas angiogenesis pada endometrium pengguna kontrasepsi progestin ternyata lebih rendah dibanding yang tidak menggunakan kontrasepsi progestin. Hal ini didukung oleh penelitian yang mendapatkan proliferasi sel endotel endometrium pada pengguna kontrasepsi progestin lebih rendah dibandingkan yang tidak menggunakan kontrasepsi progestin (Hickey M, Fraser IS,2002.Lockwood CJ,2011.Krikun G, Schatz F, Lockwood CJ,2004)

Penyebab peningkatan fragilitas vaskular tidak diketahui dengan jelas. Ditemukannya perubahan ireguler pada permukaan endometrium, menunjukkan adanya proses abnormal angiogenesis dengan neovaskularisasi pada permukaan endometrium. Pembuluh darah yang terbentuk ini memiliki diameter lebih lebar dan dinding yang lebih tipis. Pembuluh darah ini juga lebih rapuh dan mudah mengalami pendarahan. Terdapat juga gangguan aliran dan elastisitas pembuluh darah. Penyebab dari rapuhnya pembuluh darah masih belum dimengerti, akan tetapi ditemukan adanya penurunan sel perisit endometrium dan komposisi basal membran. Untuk terjadinya suatu perdarahan, permukaan epitel haruslah dapat dilewati, akan tetapi sedikit bukti yang menemukan bahwa paparan progesteronlah yang menyebabkan hal ini. Oleh sebab itu dengan bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa terdapat gangguan pada fungsi molekul dan seluler endometrium pada wanita yang terpapar progesteron kontinyu, hal ini akan menyebabkan gangguan proses angiogenesis, peningkatan pengerusakan jaringan secara spontan, dan menghalangi proses penyembuhan dengan meningkatkan ekspresi *matriks*

metalloproteinase, disfungsi endotel, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), penurunan ekspresi *cytokeratin* epitel, peningkatan ekspresi *tissue factor*, perubahan konsentrasi dan migrasi leukosit endometrial, dan perubahan faktor angiogenik lainnya (Hickey M, Fraser IS,2002 .Krikun G, Schatz F, Lockwood CJ,2004.Critchley H,2002)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan faktor angiogenik yang kuat dihasilkan oleh sel kelenjar dan stroma endometrium serta otot polos miometrium. VEGF ini diregulasi sebagai respon terhadap estradiol, estriol, dan progesteron. Perubahan distribusi normal VEGF yang disebabkan oleh pemberian steroid sintetik menyebabkan perdarahan uterus abnormal. Keadaan ini dapat disebabkan oleh peningkatan permeabilitas vaskular, perubahan keseimbangan trombotik atau peningkatan jumlah kapiler.[7]

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata kadar VEGF serum pada akseptor yang mengalami berdarah (metrorhagia, menorhagia, menometrorhagia) [illegible] ± 170 pg/ml, kadar terendah 96,80 pg/ml, dan [illegible] tinggi 813,10 pg/ml. Sedangkan pada akseptor yang mengalami amenorea, rata-rata kadar VEGF adalah 323 ± 202 pg/ml, kadar terendah 79,70 pg/ml, dan tertinggi 859,50 pg/ml. Setelah dilakukan uji statistik dengan uji T tidak berpasangan, didapatkan nilai p=0,49 dengan CI 95%. Disimpulkan bahwa kadar VEGF serum pada akseptor DMPA tidak mempengaruhi kejadian berdarah dan tidak berdarah.

Berdasarkan Fasciani dkk, VEGF berhubungan dengan beberapa kelainan jinak saluran reproduksi wanita, seperti hiperplasia endometrium, perdarahan uterus abnormal, dan kista ovarium. Sedangkan menurut Jelkmann W, pengukuran kadar VEGF dalam sirkulasi dapat dijadikan nilai diagnostik dan prognostik pada kegagalan kardiovaskular, penyakit inflamasi, dan keganasan. Kadar normal VEGF serum dengan pemeriksaan ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) pada alat yang digunakan (Quantikine) adalah 62-707 pg/ml. Penelitian yang dilakukan Gosselin dkk, untuk mengetahui kadar VEGF dalam serum

pasien dengan endometriosis, didapatkan rata-rata kadar VEGF pada kelompok kontrol 221 ± 128 pg/ml. Cooper BC dkk yang melakukan pemeriksaan kadar VEGF serum preoperative pada kanker ovarium, mendapatkan nilai 246 pg/ml sebagai *cutoff* untuk membedakan massa ganas dan jinak. Kadar VEGF preoperative >380 pg/ml merupakan faktor risiko kematian akibat kanker ganas ovarium (Gosselin D,et al,2003. Jelkmann W,2001.Cooper BC,2002).

Pada uji statistik analisis bivariat, variabel lama pemakaian dan kejadian berdarah-tidak berdarah pada akseptor DMPA didapatkan nilai p=0,003. Pada penelitian Thurman dan Soper yang meneliti histologi endometrium pada pemakai DMPA, insidensi perdarahan menurun bersamaan dengan waktu pemakaian, namun tidak didapatkan hubungan antara gambaran histologi endometrium dengan keluhan perdarahan. Penelitian Jeppsson pada 11 wanita Swedia akseptor DMPA kontinyu selama 36 bulan yang dilakukan biopsi endometrium, didapatkan endometrium yang atropi. Pola perdarahan endometrium akibat paparan kontrasepsi yang berisi progesteron akan bervariasi sesuai dengan progestogen yang digunakan, dosisnya, durasi (lama pemakaian), kadar estrogen dan progesteron endogen, yang pada masing-masing individu berbeda. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Enny S dkk menunjukkan dengan semakin lamanya pemakaian kontrasepsi DMPA pola perdarahan akan berubah dari perdarahan tidak teratur dan perdarahan bercak menjadi amenorea (tidak berdarah).(Hickey M, Fraser I,2003.Pamuji ES, Basuki D, Hakimi M,2008)

Pada penelitian Gosselin dkk, ditemukan peningkatan kadar VEGF berhubungan dengan IMT. Belum diketahui mekanisme yang dapat menjelaskan keadaan ini. Mora dan Pessin, dalam observasi sebelumnya, menyatakan bahwa sel adiposa mempunyai kemampuan untuk menghasilkan VEGF(Gosselin D,et al,2003. Mora S, Pessin JE.2002)

KESIMPULAN

1. Subjek penelitian adalah akseptor KB suntik 3 bulan (Depomedroksi progesteron asetat) berjumlah 70 subjek. Kejadian berdarah dan tidak berdarah setelah pemakaian 3 sampai 6 bulan, masing-masing sebanyak 26 subjek dan 44 subjek (37,1% dan 62,9%).
2. Kelompok umur 20-34 tahun merupakan kelompok terbanyak akseptor DMPA (75,7%).
3. Subjek penelitian dengan paritas 2 (38,6%), dengan tingkat pendidikan tamat SMA 60% adalah yang terbanyak.
4. Sebesar 65,7% subjek memiliki Indeks Massa Tubuh normal dan obesitas sebanyak 2,9%.
5. Sebanyak 88,6% subjek penelitian telah menggunakan kontrasepsi DMPA selama 6 bulan yaitu 2 kali penyuntikan.
6. Rerata kadar VEGF serum akseptor DMPA kelompok berdarah adalah 355 $\pm$ 170 pg/ml, dan kelompok tidak berdarah 323 $\pm$ 202 pg/ml.
7. Didapatkan hubungan yang bermakna antara lama pemakaian dengan kejadian berdarah dan tidak berdarah pada akseptor DMPA ($p<0,05$).
8. Tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar VEGF serum dengan kejadian berdarah dan tidak berdarah pada akseptor DMPA ($p>0,05$).

SARAN

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan, untuk mengetahui kadar VEGF serum pada akseptor DMPA. Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian ini, dengan keterbatasan yang ada, dapat disarankan:

1. Hasil ini dapat digunakan sebagai rujukan kadar VEGF serum pada akseptor KB DMPA dan kontribusinya pada kejadian berdarah dan tidak berdarah.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dengan waktu yang lebih lama untuk mengetahui hubungan antara kadar VEGF serum dengan kejadian berdarah dan tidak berdarah pada akseptor DMPA.
3. Perlu dilakukan penelitian lain yang menggunakan kadar VEGF plasma akseptor DMPA, untuk mengetahui perbedaan kadarnya dengan serum.
4. Dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan menambahkan variabel lain yang dapat mempengaruhi terhadap kejadian berdarah dan tidak berdarah pada akseptor DMPA

RUJUKAN

Andrea RT, David ES. Endometrial Histology of Depomedroxy Progesterone Acetat Users: A pilot study. Infection Diseases in Obstetric and Gynecology 2006:1-6.

Anna KO, Anna D. Johan K, Lena CW. VEGF Receptor Signaling-in Control of Vascular Function. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2006:359-70.

Ann H, Bart L, Martin SH, Hans W, Allan TV, Ernst AB. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. Pharmacological Reviews 2004:549-80.

Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Famili Planning. Novak's Gynecology 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin 1998:277-278.

BKKBN, (2012). Data Statistik KB Provinsi Sumatera Selatan tahun 2006-2010. Biro Pusat Statistik Sumatera Selatan.

Caroline E, Gargett, Peter AW. Human Endometrial Angiogenesis. Journals of Reproduction and Fertility 2001:181-6.

Cooper BC. Ritchie JM, Broghammer CL, Sorosky JI, Buller RE, Hendrix MJ, et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2002; 8: 3193-7.

Critchley HO. Endometrial Morphology and Progestogens. Ernst Schering Res Found Workshop 2005:55-88.

Critchley H, Krikun G, Schatz F, Wan L, Caze R, Baergen RN, et al. Abnormal uterine bleeding during progestin-only contraception may result from free radical- induced alterations in angiopoietin expression. Am J of Pathol. 2002. 161 (3): 979-85.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, John CH, Larry CG, Katharine DW. Implantation, Embryogenesis, and Placental Develovment. Williams Obstetric 22nd ed. 2005: 40-43.

David LO, Steven FP. Reproductive Physiology. Berek & Novak's Gynecology 14th. Lippincott Williams & Wilkins 2007:171-80.

Eugene D, Albrecht, Gerald JP. Steroid Hormone Regulation of Angiogenesis in the Primate Endometrium. Frontiers in Bioscience 8 2003:416-29.

Fraser IS, Hickey M, Sony JA. Comparison of Mechanism Under Lying Disturbance of Bleeding Caused by Spontaneous Dysfunctional Bleeding or Hormonal Contraception. Human Reproduction (suppl 2) 1996:165-78.

Geri M, Pedro B, Perrot AM. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors in the Human Endometrium: Modulation During the Menstrual Cycle.

Golberg AB, Grimes DA. Injectable Contraceptives In Hatcher RA, Trussel J, Nelson AL.et al Contraceptive Tecnology 19th Ed. Ardent Media Inc 2008:61-2.

Goodger AM, Rogers PA, Affandi B. Endometrial Endothelial Cell Proliferation in Long-term Users of Subdermallevonorgestrel. Human Reproduction 1994:1647-51.

Gosselin D, Hugo P, Robitaille G, Page M, Gagne D. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of patients with endometriosis. Human Reproduction. 2003. 18 (8): 1674-80.

Hanifa W. Fisiologi Haid. Ilmu Kebidanan. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawihardjo. Jakarta 1997:43-50.

Hartanto H, Keluarga Berencana dan Kontrasepsi. Jakarta. Pustaka Sinar Harapan 2004.

Hickey M, Fraser I. Human uterine vascular structures in normal and diseased states. Micros Res and Technique. 2003;60: 377-89.

Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with implants. Implication for the mechanisms of breakthrough bleeding. Human Reproduction Vol 17. 2002: 2428-34.

IARC Working Groups. Combined Estrogen-Progesteron Menopausal Therapy 2007:287-290.

Jacques WM, Patrick GG, Gerard AJ, Anton FP, Harry AJ, Johannes LH. Endometrial Angiogenesis Throughout The Human Menstrual Cycle. Human Reproduction 2001:1557-61.

Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. Clinical Chemistry. 2001: 617-23.

Krikun G, Schatz F, Lockwood CJ. Angiogenic factors and the endometrium following long term progestin only contraception. Histol Histopathol. 2004 (19): 167-72.

Lebovic DI, Jan LS, Isabelle PR, Michael DM, Abner PK, Philip DD, Robert NT. Ovarian Steroid and Cytokine Modulation of Human Endometrial Angiogenesis. Human Reproduction 2000:67-77.

Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. National Institutes of Health Public Access. 2011: 1-3.

Mark L, Ian SF. Mechanism of Abnormal Uterine Bleeding. Human Reproduction Update 2002:60-7.

Moller B. Human Endometrial Angiogenesis. An Immunohistochemical Study of the Endometrial Expression of Angiogenic Growth Factors and Their Corresponding Receptors. Acta Uneversitatis Upsaliensis. Uppsala 2004:1-50.

Mora S, Pessin JE. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18: 345-56.

Pamuji ES, Basuki D, Hakimi M. Association between bleeding pattern and estradiol level of depot medroxy progesteron acetat users. Berita Kedokteran Masyarakat. 2008;24(2): 51-7.

Roxana MP, Juan CI, Amato JG, Linda CG. Hypoxia and cAMP Stimulate Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Endometrial Stromal Cells: Potential Relevance to Menstruation and Endometrial Regeneration. The Journal of Cllinical Endocrinology and Metabolism 1999:2245-48.

Saifuddin, dkk. Buku Panduan Praktis Pelayanan Kontrasepsi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiharjo 2003.

Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, Charnock J. Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Endometrium Is Regulated by Hypoxia. The Journal of Clinical Endocrinology and Methabolism 2000:402-9.

Smith SK. Angiogenesis, Vascular Endothelial Growth Factor and The Endometrium. Human Reproduction Update 1998:509-19.

Somnath R, Deoki N, Kiran R, Shrivasta TG. New Developments in Hormonal Injectable and Implant Contraceptives For Women. Health and Population Perspectives and Issues 2008:1-30.

Stephen CJ, Anne MM, David FA, Susan L, Karolien M, Andrew MS, Stephen KS. The Effect of Progestin on Vascular Endothelial Growth Factor , Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Immunoreactivity and Endothelial Cell Density in Human Endometrium. Human Reproduction (suppl 3) 2000:85-95.

Subakir SB, Hadisaputra W, Handoyo AE, Affandi B. Endometrial Angiogenic Response in Norplant Users. Human Reproduction 1996:51-5.

The ESHRE Capri Workshop Group. Endometrial Bleeding. Human Reproduction Update 2007:421-31.

Weston G, Rogers'P. Endometrial Angiogenesis. Bailliere's Clinical Obstet and Gynecol 2000:919-36.