

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan mental yang umum terjadi yang ditandai dengan rasa sedih terus-menerus dan kurangnya minat pada kegiatan yang sebelumnya menyenangkan (World Health Organization, 2023). Depresi dapat berupa depresi ringan, sedang atau berat, berulang (berulang), psikogenik atau reaktif. Orang yang depresi mengalami penurunan suasana hati, kesedihan, kecemasan, pengurangan energi, penurunan aktivitas, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan atau pertumbuhan berat badan, perubahan libido. Minat, konsentrasi, dan motivasi berkurang, tetapi ketidakberdayaan dan keragu-raguan meningkat. Depresi juga menyebabkan kelelahan, gangguan tidur, dan menurunnya harga dan kepercayaan diri sehingga menyebabkan menurunnya kualitas hidup (Stoyanova, 2014).

Secara global, angka kejadian depresi berat memiliki prevalensi sekitar 5% sampai 17%. Angka kejadian depresi pada perempuan hampir dua kali lipat lebih besar dibandingkan laki-laki (Sekhon dan Gupta, 2022). Perbedaan prevalensi depresi berdasarkan jenis kelamin disebabkan karena perbedaan struktur dan fungsi otak serta perbedaan perilaku yang timbul dari harapan dan stereotip budaya (Standeven, McEvoy dan Osborne, 2020). Tingginya prevalensi depresi pada perempuan dibandingkan laki-laki dilaporkan selama usia reproduksi (Shi *et al.*, 2021). Penelitian pada perempuan usia 15 sampai 34 tahun, kejadian depresi pada semua pengguna kontrasepsi hormonal sebesar 2,2 per 100 orang per tahun, sedangkan pada bukan pengguna kontrasepsi hormonal sebesar 1,7 per 100 orang per tahun (Skovlund *et al.*, 2016). Prevalensi depresi akibat penggunaan kontrasepsi hormonal berkisar antara 4,6-11,4% (Gawronska *et al.*, 2024).

Faktor penting yang dapat mempengaruhi kejadian depresi pada pengguna kontrasepsi terutama kontrasepsi hormonal adalah fluktuasi steroid seks pada perempuan dan efek selanjutnya pada sistem lain seperti aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium (HPO) dan sistem kekebalan tubuh. Sementara itu, progesteron diketahui meningkat setelah stres, dan beberapa literatur menyatakan bahwa progesteron dapat memodifikasi reseptor 5-HT_{1A} dan bertindak sebagai obat penenang setelah stres. Kadar progesteron yang tinggi dapat menyebabkan gejala mood dan kecemasan, tetapi penelitian lain menunjukkan bahwa penurunan aktivitas reseptor progesteron dapat menyebabkan peningkatan perilaku seperti depresi (Standeven, McEvoy dan Osborne, 2020). Hal ini didukung setelah adanya penemuan bahwa kadar neurosteroid aktif *gamma-aminobutyric acid* (GABA) meningkat selama stres, dimana progesteron merupakan cara tambahan untuk menurunkan-mengatur respons stres. Hal ini karena progesteron meningkatkan allopregnanolone steroid neuroaktif (ALLO) yang menghambat saraf dan dengan demikian mengurangi kecemasan atau perilaku yang berhubungan dengan kecemasan. ALLO juga menghambat transkripsi gen *corticotrophin-releasing*

hormone (CRH) dan arginine vasopressin (AVP), sehingga secara langsung menurunkan pengaturan sumbu HPO (Wirth, 2010). Adanya perubahan hormon akibat penggunaan kontrasepsi terutama kontrasepsi hormonal menjadikan penggunaan kontrasepsi menjadi aspek yang penting untuk diteliti kaitannya dengan depresi terutama penggunaan kontrasepsi hormonal progesteron saja.

Allopregnanolone disebutkan telah memiliki relevansi dengan gangguan mood pada wanita. Secara bersama-sama allopregnanolone dapat mempengaruhi kesejahteraan psikologis dari seorang wanita. Sebuah studi oleh Poromaa *et al.* (2018) menemukan bahwa serum Allopregnanolone yang rendah dikaitkan dengan pengikatan SERT yang lebih tinggi terutama pada korteks prefrontal (Poromaa *et al.* 2018). Bersamaan dengan progesterone, Allopregnanolone juga memiliki dampak yang signifikan terhadap emosi seorang perempuan. Pemberian progesterone sintetik telah dikaitkan dengan efek samping gangguan mood pada pengguna kontrasepsi hormonal (Sundstorm-Poromaa *et al.*, 2020).

Allopregnanolone dibuat dari kolesterol, dan prosesnya berlangsung di sel glial. Di sel glial kolesterol diubah menjadi pregnenolone, kemudian menjadi progesterone, dan terakhir diubah menjadi allopregnanolone. Allopregnanolone kemudian juga dapat menjadi modulator pada aksi dari GABA terutama pada reseptor GABA_A. Aktivitas ini telah dikaitkan dengan berbagai keluhan psikiatris yang terkait dengan siklus menstruasi dan kehamilan pada perempuan. (Best *et al.*, 2010). Bersama dengan GABA dipercaya bekerja bersamaan untuk menimbulkan gejala depresif dan interaksi antara kedua senyawa ini diperantarai oleh allopregnanolone sebagai neurosteroid (Anisman, Merali and Poulte, 2012; Paul, Pinna and Guidotti, 2020)

Ada beberapa bentuk kontrasepsi hormonal meliputi kontrasepsi yang mengandung progesteron saja dan kontrasepsi yang mengandung estrogen dan progesteron. Ada beberapa bentuk kontrasepsi khusus progesteron kerja lama seperti alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) yang melepaskan levonorgestrel, implan subdermal yang melepaskan etonogestrel, dan suntikan intramuskular medroxyprogesterone acetate (DPMA) (Mu dan Kulkarni, 2022). Kontrasepsi implan khusus progestin (progesteron sintetik) dinyatakan sangat efektif dan menjadi metode kontrasepsi jangka panjang yang dapat digunakan di sebagian besar keadaan. Secara global, 6% perempuan yang menggunakan kontrasepsi modern menggunakan DPMA dan 1% menggunakan implan. Implan terus-menerus melepaskan progestin dalam jumlah rendah, yang menghambat ovulasi dan mengentalkan lendir serviks (Jacobstein dan Polis, 2014).

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan penggunaan kontrasepsi progesteron saja merupakan faktor risiko yang meningkatkan gejala depresi (Smith *et al.*, 2018). Gejala depresi dilaporkan lebih tinggi pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi progesteron saja. Penelitian lain melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi implan etonogestrel berpotensi mempengaruhi gejala mood secara negatif bagi perempuan (Rapkin, Korotkaya dan Taylor, 2019). Penelitian Wellings *et al.* (2007) di Inggris menemukan bahwa 60,2% pengguna implan mengalami perubahan *mood*. (Singata-Madliki *et al.* 2021) mengalami depresi

yang lebih rendah dibandingkan dengan pengguna AKDR. Toffol *et al.* (2011) melaporkan hasil serupa bahwa ada hasil yang tidak konsisten mengenai efek penggunaan implan pada depresi. Depresi dapat diukur dengan menggunakan alat ukur kuesioner *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (Istriana *et al.*, 2013; Worboys, 2013).

Kejadian depresi dilaporkan pada pengguna kontrasepsi implan sebesar 3,26% pada perempuan tanpa *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* (ADHD) dan sebesar 8,68% pada perempuan dengan ADHD (Lundin *et al.*, 2023). Penelitian lain melaporkan prevalensi depresi yang lebih tinggi pada penggunaan implan yaitu mencapai 27,7% (Singata-Madliki *et al.*, 2021). Hubungan kontrasepsi implan dengan kejadian depresi dilaporkan oleh Westhoff *et al.*, (1998). Pada studi dengan 910 subjek ini ditemukan bahwa setelah penggunaan implan selama 24 bulan pasien dengan hubungan romantis yang tidak stabil cenderung memiliki skor depresi yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok kontrol. Walaupun temuan ini tidak ditemukan pada kelompok pasien dengan hubungan romantis yang stabil (Westhoff *et al.*, 1998).

Secara global penghentian penggunaan kontrasepsi implan berkisar antara 3% hingga 69%. Penghentian kontrasepsi menjadi penyebab kehamilan yang tidak diinginkan dan mempunyai implikasi kesehatan dan kesejahteraan yang serius bagi perempuan dan anak-anak (Kassie *et al.*, 2022). Meskipun prevalensi penghentian penggunaan kontrasepsi implan akibat depresi belum pernah dilaporkan sebelumnya, pencegahan depresi akibat penggunaan kontrasepsi dapat meningkatkan kepatuhan penggunaan kontrasepsi.

Pada penelitian sebelumnya, hubungan antara penggunaan kontrasepsi implan terhadap kejadian depresi masih kontroversi dan tidak konsisten sehingga perlu dilakukan penelitian untuk meningkatkan bukti klinis dampak penggunaan implan terhadap kejadian depresi. Hal ini karena apabila implan dapat menurunkan kejadian depresi maka menjadi pilihan kontrasepsi yang aman dan disarankan bagi perempuan dengan depresi saat ini atau masa lalu, namun sebaliknya apabila implan dapat meningkatkan kejadian depresi maka harus digunakan dengan hati-hati pada perempuan dengan depresi saat ini atau masa lalu. Selain itu belum ada juga penelitian sebelumnya tentang kadar allopregnanolone pada akseptor implan. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang kadar allopregnanolone dengan lama pemakaian implan terhadap tingkat kejadian depresi.

1.2. Tinjauan Pustaka

1.2.1. Depresi

1.2.1.1 Definisi Depresi

Depresi merupakan salah satu gangguan *mood* yang menyebabkan adanya rasa sedih yang persisten dan kehilangan gairah. DSM-5 mengklasifikasikan gangguan depresi ke dalam beberapa kelompok (Chand & Arif, 2021):

1. *Disruptive mood dysregulation disorder*
2. *Major depressive disorder*

3. *Persistent depressive disorder*
4. *Premenstrual dysphoric disorder*
5. *Depressive disorder due to another medical condition*

Ciri yang paling umum dari gangguan depresi ialah rasa sedih, kosong, mudah marah, sering juga diikuti oleh gejala somatik dan kognitif yang dapat mempengaruhi kapasitas fungsi dari individu secara bermakna. Oleh karena persepsi dan stigma sosial yang buruk, hampir 60% orang dengan gangguan depresi tidak mencari pertolongan medis. Banyak yang beranggapan bahwa orang dengan gangguan mental tidak diterima di masyarakat serta dapat mengganggu kehidupan personal dan profesional (Chand & Arif, 2021).

1.2.1.2 Prevalensi dan klasifikasi depresi

Major Depressive Disorder (MDD) adalah gangguan mental yang serius, dengan lebih dari 264 juta orang terkena dampaknya di seluruh dunia dan diperkirakan akan menjadi penyebab utama ke-2 dari beban penyakit global pada tahun 2030 (*Institute of Health Metrics and Evaluation*, 2022). *Major Depressive Disorder* (MDD) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang semakin meningkat dan penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Pada tahun 2014, 19,7% orang di Inggris melaporkan mengalami gangguan mental umum (CMD) yang terdiri dari berbagai jenis depresi dan kecemasan, meningkat 1,5% dari tahun 2013 (Evans, Macrory, dan Randall, 2016). Pada tahun 2017, 17,3 juta orang dewasa di Amerika Serikat mengalami setidaknya satu episode depresi mayor, sekitar 7,1% dari seluruh orang dewasa di Amerika Serikat (NIMH, 2019). Pola serupa ditemukan di seluruh populasi Kanada di mana, pada tahun 2012, sekitar 4,5% orang Kanada memenuhi kriteria untuk episode MDD (Patten et al., 2015). Data dari penelitian epidemiologi menunjukkan prevalensi depresi yang lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki (Bijl et al., 2002; Ford dan Erlinger, 2004; Stegenga et al., 2012). Pada tahun 2017, prevalensi tahunan global adalah 4,1% pada perempuan dan 2,7% pada laki-laki, menunjukkan insiden yang lebih besar 1,5 kali lipat pada perempuan (Dattani, Ritchie, dan Roser, 2021).

Depresi dipengaruhi oleh faktor biologis, sosial, dan lingkungan, dan masing-masing jenis ini memengaruhi orang secara berbeda. Tidak ada penyebab tunggal terjadinya depresi. Seperti halnya kondisi kesehatan mental lainnya, beberapa faktor mungkin terlibat dalam kejadian depresi. Namun, penyebab utama depresi adalah faktor biologis dan kerentanan lingkungan serta pribadi.

Faktor genetik, ketidakseimbangan hormon, dan mekanisme neuroendokrinologis tampaknya berperan dalam etiologi dan perjalanan depresi (Shadrina et al., 2018). Orang dengan depresi menunjukkan perubahan pola pada otak yang signifikan dibandingkan dengan orang tanpa depresi (Zhang et al., 2018). Beberapa penelitian melaporkan perubahan fisik yang signifikan pada daerah otak pada orang yang didiagnosis dengan depresi. Perubahan ini telah terdeteksi di daerah otak seperti hippocampus, lobus temporal, thalamus, striatum, dan amigdala (misalnya, Geerlings dan Gerritsen, 2017; Jacobs dkk., 2016; Zhang dkk., 2018; Lu dkk., 2016). Namun, signifikansi dari hasil-hasil ini masih belum pasti, sering kali

masih kontroversial mengingat perbedaan karakteristik demografis dan klinis orang dengan dan tanpa depresi. Kimiawi otak dan bagaimana ketidakseimbangan kimiawi berkorelasi dengan depresi akan dibahas lebih lanjut dalam tesis ini.

Depresi umumnya ditafsirkan sebagai reaksi terhadap kondisi lingkungan yang tidak diinginkan. Faktor risiko utama depresi adalah pengalaman peristiwa kehidupan yang penuh tekanan seperti kehilangan, perceraian, atau sakit (Assari dan Lankarani, 2016). Depresi juga merupakan salah satu komorbiditas yang paling umum di antara orang-orang yang mengalami penyakit kronis, seperti kanker, penyakit jantung, dan diabetes (Li et al., 2019). Gejala klinis dari penyakit kronis sering kali tumpang tindih dengan gejala depresi, sehingga menyulitkan untuk mengidentifikasi depresi di antara orang-orang dengan penyakit kronis (DeJean et al., 2013). Pasien dengan penyakit kronis harus beradaptasi dengan penyakit dan pengobatannya dan dalam banyak kasus, penyakit kronis dapat berdampak pada ketergantungan dan mobilitas seseorang, sehingga memicu depresi (Li et al., 2019).

Selain itu, faktor-faktor lain seperti, status sosial ekonomi yang rendah, status pernikahan, obesitas serta merokok dapat menjadi faktor risiko gangguan kesehatan mental. Pendidikan merupakan faktor pelindung terhadap depresi. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan terbalik antara pencapaian pendidikan dan depresi (Lorant et al., 2003). Selain itu, pendidikan yang lebih tinggi dikaitkan dengan tingkat gejala depresi yang lebih rendah (Zimmerman et al., 2004; Bauldry, 2015). Hal ini bisa jadi karena pendidikan yang lebih tinggi memberikan stabilitas ekonomi, dan lingkungan kerja yang lebih mungkin untuk meningkatkan kesehatan mental (Zimmerman et al., 2004; Bauldry, 2015). Demikian pula, pengangguran telah dikaitkan dengan peningkatan risiko depresi (Crowe dan Butterworth, 2016). Bahkan, beberapa penelitian menemukan hubungan positif antara ketidaksetaraan pendapatan dan risiko depresi (Patel et al., 2018). Selain itu, individu dengan pendapatan rendah lebih mungkin mengalami gejala depresi dibandingkan dengan mereka yang berpenghasilan lebih tinggi (Sareen et al., 2011; Ridley et al., 2020).

Selain itu, orang yang terlibat dalam praktik gaya hidup tidak sehat seperti merokok, penggunaan narkoba atau alkohol memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi. Terdapat hubungan yang konsisten antara merokok dan depresi yang dapat didefinisikan dengan keyakinan bahwa merokok dapat menghilangkan stres dan kecemasan, dan pada akhirnya membuat seseorang merasa rileks. Beberapa penelitian menemukan peningkatan risiko depresi di kalangan perokok (Klungsøyr, dkk., 2006; Pasco dkk., 2008; Abid dkk., 2022) serta komorbiditas antara merokok dan depresi (Boden dkk., 2010; Rohde dkk., 2004; Akambase dkk., 2019). Praktik gaya hidup yang tidak sehat juga terkait dengan obesitas. Sebuah tinjauan sistematis baru-baru ini menyimpulkan bahwa ada hubungan antara depresi dan obesitas. Namun, hubungan ini tampaknya bersifat dua arah. Yaitu depresi merupakan faktor risiko untuk obesitas, dan obesitas merupakan faktor risiko untuk depresi (Blasco, et al., 2020). Oleh karena itu, seperti yang telah diuraikan di atas, tidak ada penyebab tunggal dari depresi. Depresi merupakan gangguan kesehatan mental yang kompleks, dan dapat terjadi karena berbagai alasan.

Jenis depresi klasik adalah MDD, yang juga dikenal sebagai depresi klinis atau unipolar, yang ditandai dengan perasaan sedih yang terus-menerus atau ketidakmampuan untuk menikmati aktivitas yang biasanya menyenangkan. Gejala-gejala ini harus muncul setidaknya selama dua minggu, namun biasanya, gejala-gejala ini bertahan selama berbulan-bulan (American Psychiatric Association, 2013). 'Unipolar' menyoroti perbedaan antara MDD dan depresi bipolar, yang merupakan jenis depresi lain yang ditandai dengan perubahan suasana hati yang ekstrem yang berosilasi dari periode yang sangat tinggi ke periode yang sangat rendah. Depresi unipolar dengan demikian sepenuhnya berfokus pada emosi negatif dan suasana hati yang tertekan (Cuel-lar, Johnson dan Winters, 2005).

Jenis depresi lainnya adalah gangguan depresi persisten, yang ditandai dengan gejala kognitif dan fisik yang sama dengan MDD, tetapi dengan gejala yang bertahan lebih lama setidaknya selama dua tahun. Jenis depresi lain yang umum terjadi adalah gangguan disforik pramenstruasi (PMDD) yang bermanifestasi melalui perubahan suasana hati, lekas marah, dan gejala kecemasan yang berkembang selama fase pramenstruasi dalam siklus menstruasi dan mereda di sekitar awal menstruasi. Yang relatif umum adalah depresi perinatal yang mengacu pada MDD yang berkembang sebelum dan segera setelah melahirkan. Hal ini sering disebut depresi pascapersalinan; namun, istilah ini berlaku untuk depresi setelah melahirkan. Jenis depresi lainnya termasuk gangguan afektif lautan yang muncul dengan berkurangnya paparan sinar matahari selama musim gugur dan musim dingin yang lebih pendek, depresi psikotik, yang mengacu pada depresi klinis dengan halusinasi dan pemikiran delusional, dan gangguan depresi tertentu lainnya, yang menunjukkan beberapa gejala MDD tetapi tidak memenuhi kriteria lengkap untuk gangguan depresi mana pun (American Psychiatric Association, 2013).

1.2.1.3 Patofisiologi Depresi

Etiologi dari depresi dipercara multi-faktorial, termasuk faktor biologi, genetik, lingkungan dan psikososial. Depresi awalnya paling sering dikaitkan dengan abnormalitas dari neurotransmitter, khususnya serotonin, norepinefrin, dan dopamine. Hal ini dibuktikan dengan penggunaan anti-depresan seperti *selective serotonin receptor inhibitor* (SSRI), *serotonin-norepinephrine receptor inhibitors* (SNRI), *dopamine-norepinephrine receptor inhibitor* pada terapi pasien depresi. Orang-orang dengan ide bunuh diri ditemukan memiliki kadar serotonin yang rendah. Namun, teori terbaru mengindikasikan bahwa kondisi depresi berkaitan dengan sistem *neuroregulatory* yang lebih kompleks dan sirkuit neural, yang menyebabkan gangguan sekunder ke sistem neurotransmitter (Bains & Abdijadid, 2021).

GABA, sebuah neurotransmitter inhibitorik, dan glutamat-glisin, yang merupakan neurotransmitter eksitatorik juga ditemukan memegang peran dalam etiologi depresi. Pasien depresi memiliki kadar GABA pada plasma, cairan serebrospinal dan otak yang rendah. GABA dianggap menghasilkan efek anti-depresan dengan menghambat jalur *monoamine*, termasuk sistem mesokortikal dan mesolimbik. Gangguan tiroid dan hormon pertumbuhan juga terlibat dalam etiologi gangguan *mood*. Selain itu, pengalaman di masa kanak-kanak dan kejadian

traumatik berhubungan dengan perkembangan depresi di kemudian hari (Bains & Abdijadid, 2021).

Mengungkap neurobiologi molekuler dari depresi adalah tugas yang sulit. Gangguan depresi sangat beragam, dengan pemahaman yang terbatas mengenai etiologinya yang bervariasi mulai dari mekanisme genetik dan neurobiologis hingga faktor risiko seperti peristiwa kehidupan yang penuh tekanan atau penyakit (Dean dan Keshavan, 2017). Gejala-gejala seperti ketidakberdayaan atau keinginan untuk bunuh diri tidak mungkin ditiru dalam penelitian pada hewan. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa beberapa aspek depresi muncul karena perubahan pada sirkuit saraf tertentu.

Seperti yang telah dinyatakan, tidak ada penyebab tunggal dari depresi. Secara historis, hipotesis monoamina telah diidentifikasi sebagai hipotesis utama untuk patofisiologi depresi (Schildkraut, 1965). Faktanya, mekanisme kerja antidepresan yang tersedia didasarkan pada hipotesis monoamina (Naoi, Maruyama dan Shamoto-Nagai, 2018). Monoamine oksidase adalah enzim yang terjadi secara alami di dalam tubuh. Secara sederhana, hipotesis ini mendalilkan bahwa monoamine oksidase mengubah tingkat neurotransmiter, termasuk serotonin, dopamin, dan norepinefrin, dan mengurangi aktivitas mereka di otak yang memiliki efek konsekuensial depresi (Pitsillou et al., 2020). Hipotesis ini didukung oleh teori serotonin yang menyatakan bahwa berkurangnya aktivitas jalur serotonin berkontribusi pada patofisiologi depresi. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pasien yang didiagnosis dengan MDD menunjukkan penurunan metabolit serotonin di otak (Dean dan Keshavan, 2017). Hal ini didukung lebih lanjut oleh fakta bahwa antidepresan seperti selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) dan serotonin-norepinefrin reuptake inhibitor (SNRI) meningkatkan kadar serotonin (Naoi, Maruyama, dan Shamoto-Nagai, 2018). Namun, pengurangan serotonin saja mungkin tidak cukup untuk memicu depresi (Bell, Abrams dan Nutt, 2001). Neurotransmiter lain seperti dopamin dan norepinefrin juga berperan dalam neurobiologi depresi. Hal ini dibuktikan dengan efektivitas obat SNRI yang menghambat pengambilan kembali norepinefrin dan obat lain yang meningkatkan sekresi norepinefrin (Leonard, 2001). Selain itu, ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa transmisi dopaminergik yang berubah terlibat dalam pengaturan suasana hati. Faktanya, gejala seperti anhedonia dan kurangnya motivasi dikaitkan dengan disfungsi dalam sistem penghargaan. Selain itu, antidepresan yang meningkatkan kadar dopamin di otak semakin mendukung gagasan bahwa dopamin terlibat dalam pengaturan suasana hati (Dean dan Keshavan, 2017).

Serotonin, dopamin, dan norepinefrin semuanya terkait satu sama lain dan tidak berfungsi secara terpisah. Misalnya, dopamin dan norepinefrin meningkatkan produksi serotonin, sementara dopamin menurunkan pelepasan norepinefrin (Dean dan Keshavan, 2017). Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa perubahan pada satu neurotransmiter memengaruhi konsentrasi neurotransmiter lain di otak. Hal ini penting untuk dipahami karena hormon ovarium, khususnya estradiol, berdampak pada modulasi fungsi serotonin (Joffe dan Cohen, 1998; McEwen dan Alves, 1999).

Penjelasan biokimiawi yang paling masuk akal untuk gejala depresi pada pengguna kontrasepsi hormonal meliputi: defisiensi estradiol endogen yang diinduksi oleh EE dan peningkatan kembali konsentrasi serotonin (misalnya Fruzzetti dan Fidicicchi, 2020); penurunan progesteron alami yang diperantarai oleh progestin dan metabolitnya, allopregnanolon, serta penurunan eksitasi glutamat (Follesa et al, 2002; Rapkin, Biggio dan Concas, 2006); dan peningkatan aktivitas monoamine oksidase yang diinduksi oleh progestin, yang menyebabkan penurunan kadar serotonin (misalnya Sheehan dan Sheehan, 1976; Sherwin, 1996).

1.2.1.4 Diagnosis depresi

Gejala klinis dapat bervariasi mulai dari yang ringan hingga berat, seperti (Chand & Arif, 2021):

1. Merasa sedih dan penurunan *mood*
2. Kehilangan ketertarikan atau kesenangan pada aktivitas yang dulu disukai
3. Perubahan selera makan
4. Gangguan tidur, bisa berkurang, dapat pula meningkat
5. Kehilangan energi atau merasa lelah
6. Perasaan bersalah atau tidak berharga
7. Sulit berpikir, konsentrasi atau membuat keputusan
8. Pikiran bunuh diri

Di samping gejala klinis yang muncul, investigasi juga mesti dilakukan berkaitan dengan riwayat medis sebelumnya, dan riwayat medis keluarga, serta pengobatan terakhir; riwayat sosial dengan fokus terhadap *stressor* serta alkohol dan obat-obatan.

1.2.1.5 Kuisisioner *Hamilton depression scale*

Hamilton depression scale ditulis pada akhir tahun 1950an oleh Max Hamilton, seorang psikiater di Universitas Leeds dan awalnya dirancang untuk mengevaluasi kinerja kelompok antidepresan pertama, biasanya memakan waktu antara 15 dan 20 menit. P Skala ini tersedia secara luas dan memiliki dua versi umum dengan 17 atau 21 item dan diberi skor antara 0 dan 4 poin. 17 item pertama mengukur tingkat keparahan gejala depresi dan sebagai contoh tingkat kegelisahan yang dicatat secara klinis selama wawancara atau bagaimana suasana hati berdampak pada pekerjaan atau aktivitas rekreasi seseorang. Empat item tambahan pada skala 21 poin yang diperluas mengukur faktor-faktor yang mungkin berhubungan dengan depresi, namun tidak dianggap sebagai ukuran tingkat keparahan, seperti paranoia atau gejala obsesif dan kompulsif. Penilaian didasarkan pada skala 17 item dan skor 0–7 dianggap normal, 8–16 menunjukkan depresi ringan, 17–23 depresi sedang dan skor di atas 24 menunjukkan depresi berat; skor maksimumnya adalah 52 pada skala 17 poin (Sharp, 2015).

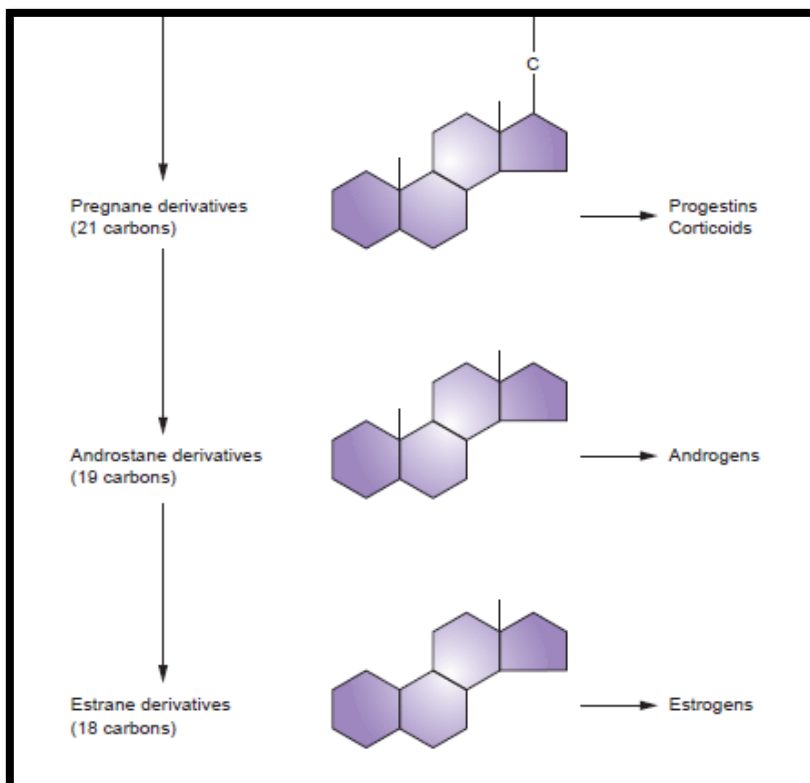
1.2.2. Sistem Reproduksi

1.2.2.1 Steroidogenesis

Definisi klasik hormon adalah suatu zat yang dihasilkan dalam jaringan khusus, yang dilepaskan ke dalam aliran darah, dan berjalan ke sel yang responsif di mana hormon tersebut dapat memberikan efek tertentu. (Speroff and Fritz, 2005)

Semua hormon steroid pada dasarnya mempunyai struktur yang sama dengan perbedaan kimia relatif kecil yang mempunyai perubahan yang mencolok dalam aktivitas biokimia. Struktur dasarnya adalah molekul *perhydrocyclopentanephentanethrene* yang terdiri dari tiga rantai 6-karbon (benzena, naftalena, dan fenatren) dan satu rantai 5-karbon (cyclopentane) (rantai 5-karbon). (Speroff and Fritz, 2005)

Hormon seks steroid dibagi menjadi 3 kelompok utama berdasarkan jumlah atom karbon yang mereka miliki. Seri 21 rantai karbon termasuk kortikoid dan progestin, dan struktur dasar adalah inti pregnan. Seri 19 rantai karbon androgen mencakup semua androgen dan berdasarkan pada inti androstan, sedangkan estrogen adalah steroid 18 rantai karbon berdasarkan inti estran. (Speroff and Fritz,



2005)

Gambar 1. Jenis jenis hormon seks steroid

Sumber: (Speroff and Fritz, 2005)

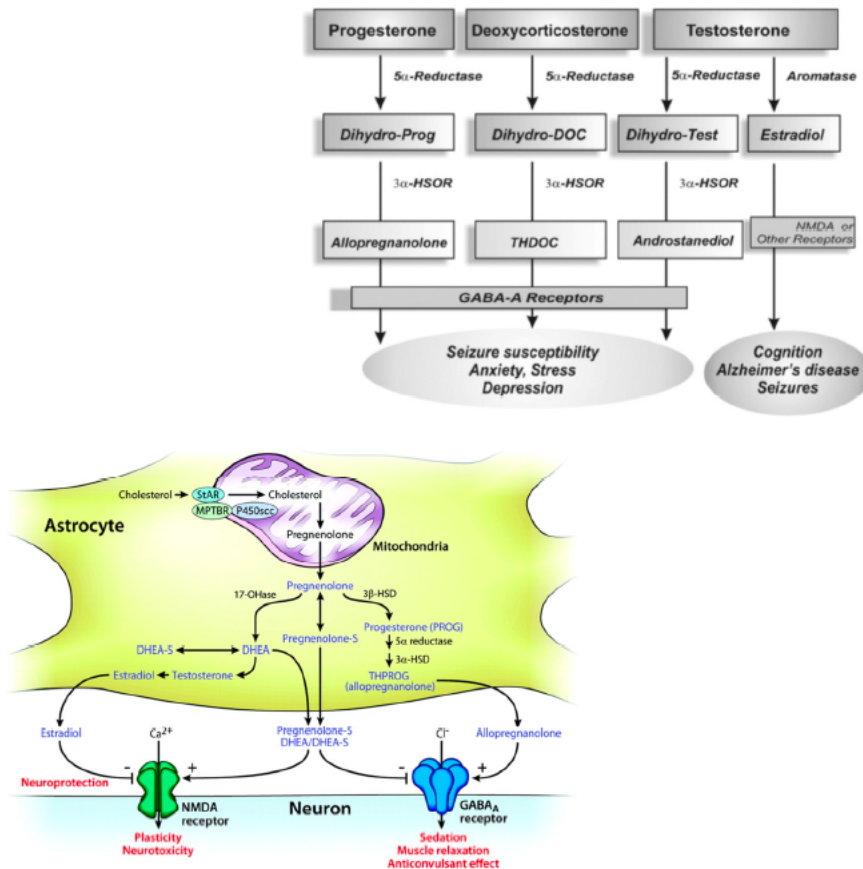
Konvensi penamaan steroid menggunakan jumlah dari atom karbon untuk menunjuk nama dasarnya (misalnya, pregnane, androstane, atau estrane). Nama dasar didahului dengan angka yang menunjukkan posisi ikatan ganda, dan nama ini diubah sebagai berikut untuk menunjukkan 1, 2 atau 3 ikatan rangkap : -ene, -diene, dan -triene. Setelah nama dasar, kelompok hidroksil ditandai dengan jumlah banyaknya karbon yang terikat, dan 1, 2, atau 3 gugus hidroksil yang digunakan untuk menunjukkan: -ol, -diol, atau -triol. Kelompok keton terdaftar terakhir dengan jumlah banyaknya karbon yang terikat, dan 1, 2, atau 3 kelompok yang digunakan untuk menunjukkan: -one, -dione, atau -trione. Sebutan khusus termasuk *dehydro* (penghapusan dua hidrogen), *deoxy* (penghapusan oksigen), atau, eliminasi karbon. (Speroff and Fritz, 2005)

Jalur biosintesis steroid secara keseluruhan ditampilkan pada gambar didasarkan pada karya perintis dari Kenneth J. Ryan dan rekannya. Jalur ini mengikuti pola dasar yang ditampilkan oleh semua organ endokrin yang memproduksi steroid. Akibatnya, tidak mengherankan bahwa ovarium manusia normal memproduksi ketiga kelas steroid seks: estrogen, progesteron, dan androgen. Ovarium ini berbeda dari testis pada komplemen dasar enzimnya dan pada distribusi produk-produk sekresinya. Ovarium ini dibedakan dari kelenjar adrenal dalam defisiensi reaksi 21-hidroksilase dan 11 β -hidroksilase. Oleh karena itu, glukokortikoid dan mineralokortikoid, tidak diproduksi dalam jaringan ovarium normal. (Speroff and Fritz, 2005)

Selama steroidogenesis, jumlah karbon atom dalam molekul kolesterol atau steroid lain dapat berkurang tetapi tidak pernah meningkat. Reaksi yang dapat terjadi sebagai berikut: (Speroff and Fritz, 2005)

1. Perpecahan dari suatu rantai samping (reaksi desmolase).
2. Konversi gugus hidroksil menjadi keton atau keton menjadi kelompok-kelompok hidroksil (reaksi dehidrogenase).
3. Penambahan gugus oh (reaksi hidroksilasi).
4. Pembentukan ikatan ganda (pemindahan hidrogen).
5. Penambahan hidrogen untuk mengurangi ikatan ganda (saturasi).

Ketika beredar dalam darah, sebagian besar hormon seks steroid (estradiol dan testosteron) akan berikatan pada protein yang disebut *Sex hormone binding globulin (SHBG)* yang sebagian besar diproduksi di hati. 30% sisanya akan terikat pada albumin, sehingga hanya sekitar 1% dalam bentuk tidak terikat. Sebagian kecil juga berikatan dengan *corticosteroid binding globulin (transcortin)*. Progesteron bersirkulasi dalam darah dalam bentuk 2% bebas, 80% terikat albumin, 18% terikat transcortin, <1% terikat SHBG. Kerja dari hormon tersebut sangat dipengaruhi oleh bentuk bebasnya. Kemudian hormon tersebut akan bekerja pada organ target, dan akan dirubah menjadi metabolitnya dan dieksresikan dalam urine. (Speroff and Fritz, 2005)



Gambar 2. Proses Steroidogenesis

Sumber: (Haggstrom, 2014)

1.2.2.2 Poros HPA

Hipotalamus, hipofisis, dan ovarium bekerja bersama untuk mengendalikan reproduksi wanita. Mereka membentuk sistem yang diatur yang disebut poros hipotalamus-hipofisis-ovarium yang, melalui sekresi hormon gonadotropin dan seks, memungkinkan terjadinya kehamilan (Mikhael, Punjala-Patel, dan Gavrilova-Jordan, 2019). Kelenjar endokrin utama yang terlibat dalam inisiasi dan kontrol reproduksi pada wanita disebut hipotalamus; kelenjar ini terletak di antara kelenjar hipofisis dan talamus. Hipotalamus menstimulasi banyak fungsi tubuh dengan melepaskan hormon dari kelenjar hipofisis (Xie dan Dorsky, 2017). Hormon utama untuk reproduksi adalah hormon pelepas gonadotropin (GnRH) yang dikirim oleh hipotalamus ke kelenjar hipofisis. Hal ini menginduksi pelepasan hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing dari hipofisis ke dalam darah (Barbieri, 2014). FSH bertanggung jawab atas perkembangan folikel ovarium di ovarium dan peningkatan produksi estrogen di folikel (Orlowski dan Sarao, 2020) sementara

hormon luteinizing memicu pelepasan sel telur dari ovarium selama ovulasi. Jika pembuahan terjadi, hormon luteinizing menyebabkan perkembangan korpus luteum, yang menghasilkan progesteron untuk mempersiapkan endometrium untuk implantasi (Nadresky dan Singh, 2021). Ovarium adalah organ reproduksi yang memproduksi estrogen dan progesteron yang sangat penting untuk perkembangan folikel dan pematangan oosit. Setiap wanita memiliki dua ovarium, satu di kedua sisi rahim. Kedua indung telur ini menyimpan jumlah oosit yang pasti yang akan dibawa oleh seorang wanita selama masa reproduksinya (Colvin dan Abdullatif, 2013). Setelah mendefinisikan apa yang dimaksud dengan hubungan antara otak dan ovarium, sekarang saya akan melanjutkan untuk mengeksplorasi peran estrogen dan progesteron endogen dalam tubuh wanita.

1.2.2.3 Progesteron Endogen

Progesteron adalah hormon steroid yang berperan pada aspek aktivitas reproduksi wanita yang mengarah pada pembuahan dan pengaturan kehamilan. Aspek-aspek ini termasuk perkembangan dan pertumbuhan organ reproduksi wanita dan kontrol siklus menstruasi. Progesteron adalah hormon steroid gonad kedua, yang sama pentingnya dengan estrogen. Progesteron termasuk dalam kelas hormon steroid yang disebut progestogen. Ada beberapa jenis progestogen, dengan berbagai tingkat aktivitas progestogenik, tetapi progestogen yang paling penting dalam tubuh wanita adalah progesteron (Taraborrelli, 2015). Hormon ini membantu mengatur siklus menstruasi, tetapi tujuan utamanya adalah mempersiapkan rahim untuk menerima, menanamkan, dan mengembangkan embrio. Tanpa hormon ini, kehamilan tidak akan mungkin terjadi (Garg et al., 2017).

Sebagaimana diuraikan di atas, progesteron sangat penting untuk prokreasi. Pemahaman yang lebih baik mengenai cara kerja hormon dan endokrinologi memungkinkan untuk mengembangkan hormon sintetis yang terutama digunakan untuk mengobati gangguan ginekologi. Pengakuan bahwa dosis tinggi progesteron dapat menahan ovulasi memunculkan gagasan untuk mengganggu siklus menstruasi untuk membatasi jumlah keluarga dan mengurangi kebutuhan akan aborsi yang berisiko dan dapat dicegah (Liao dan Dollin, 2012). Pada saat itu, jaringan hewan adalah satu-satunya sumber hormon, dan tidak praktis untuk mengekstrak progesteron dari hewan. Selain itu, progesteron alami ketika dikonsumsi secara oral langsung diproses oleh tubuh dan tidak memiliki efek progestogenik. Hal ini mendorong pencarian steroid nabati yang dapat mengatasi kesulitan yang diidentifikasi ketika memberikan progesteron secara oral. Pencarian intensif untuk hormon serupa berakhir dengan karya Dr. Carl Djerassi yang, pada akhir tahun 1940-an, mensintesis progestin dari ubi liar Meksiko (Ball, 2015). Setelah penemuan ini, hormon sintetis menjadi bahan dasar dari pil kontrasepsi oral (OCP) dan metode kontrasepsi hormonal lainnya.

1.2.2.4 Progestin Eksogen

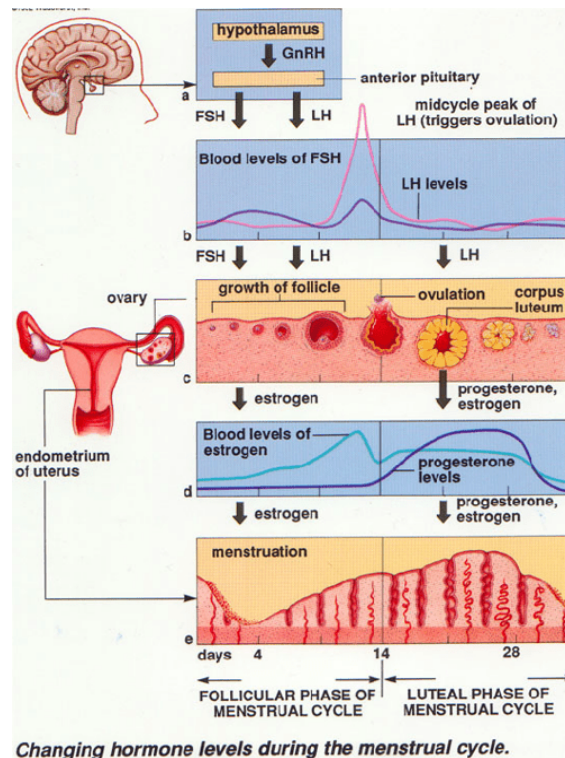
Progestin eksogen adalah bentuk sintetis dari progesteron yang alami. Struktur kimianya menyerupai progesteron alami yang ada di dalam tubuh, tetapi tidak identik. Hormon tersebut bekerja dengan mengikat reseptor steroid, dan melalui umpan balik negatif menghentikan hipofisis untuk mengeluarkan FSH dan hormon luteinizing (Kuhl, 2005; Stanczyk, Archer, dan Bhavnani, 2013; Stefanick, 2005).

Demikian pula, progestin sintetis digunakan dalam kontrasepsi hormonal, dan untuk mengobati gejala-gejala menopause serta kondisi-kondisi ginekologi (Kuhl, 2005). Struktur kimiawi progestin beragam dengan berbagai macam aksi pada reseptor progestogen (PR). Mekanisme kerja utamanya adalah umpan balik negatif pada PRs yang menghambat peningkatan hormon luteinizing hipofisis dan akibatnya mencegah ovulasi. Progestin yang digunakan dalam kontrasepsi hormonal dicirikan oleh kerangka dasar 21-karbon. Namun, seiring berjalannya waktu, beberapa progestin lain telah diturunkan dari kerangka dasar 21-karbon untuk meningkatkan profil keamanannya (Regidor, 2018). Progestin secara kimiawi berbeda dengan progesteron yang terjadi secara alami. Idealnya, mereka harus menjadi agonis yang kuat dari PR. Namun, mereka juga berikatan dengan reseptor steroid lain seperti reseptor androgen, reseptor estrogen, dan reseptor mineralo-kortikoid (Piette, 2020). Oleh karena itu, mereka menunjukkan efek biologis non-progestogenik tambahan. Beberapa progestin adalah agonis PR (mengaktifkan PR) dan yang lainnya adalah antagonis (mencegah aktivasi PR) (Fruzzetti dan Fidicicchi, 2020). Selain itu, progestin secara struktural relevan dengan progesteron atau testosteron (Stanczyk, 2003; Stanczyk, Archer dan Bhavnani, 2013). Progestin yang terkait dengan testosteron memiliki afinitas pengikatan yang cukup besar terhadap reseptor androgen, oleh karena itu menyebabkan efek samping androgenik seperti jerawat dan hirsutisme (misalnya, levonorgestrel) (De Leo et al., 2016). Oleh karena itu, untuk meningkatkan profil keamanan, kelas baru progestin yang dikenal sebagai turunan 19-nortestosteron telah dikembangkan. Dengan demikian, progestin yang lebih baru memberikan efek androgenik yang lebih rendah dan efek anti-androgenik (Africander, Verhoog dan Hapgood, 2011). Progestin ini secara farmakologis jauh lebih spesifik dengan profil metabolik yang lebih baik (Regidor, 2018). Literatur medis mengklasifikasikan progestin ke dalam "generasi" berdasarkan waktu pengenalan (generasi pertama, kedua, ketiga, dan keempat), namun beberapa penulis mengklasifikasikan progestin berdasarkan struktur dan turunan kimianya (Goldstuck, 2011; Regidor, 2018). Kedua klasifikasi tersebut meskipun memiliki kekurangan, namun merupakan model yang paling masuk akal, mengingat farmakologi, potensi, dan aksi klinis progestin yang kompleks.

1.2.2.5 Siklus Menstruasi

Untuk lebih memahami mekanisme kerja kontrasepsi hormonal dan peran hormon kontrasepsi, saya akan menguraikan fisiologi siklus menstruasi normal dan kontrol ovulasi. Siklus menstruasi adalah serangkaian perubahan siklik dalam tubuh wanita yang memungkinkan terjadinya kehamilan. Durasi siklus adalah jumlah hari antara hari pertama menstruasi hingga hari sebelum menstruasi berikutnya. Panjang rata-rata siklus adalah 28 hari. Namun, beberapa wanita mungkin mengalami siklus menstruasi yang lebih pendek atau lebih panjang, dari 21 hingga 40 hari yang diklasifikasikan sebagai normal (Reed dan Carr, 2018). Siklus ini rumit dan dibagi menjadi dua fase: fase folikuler dan fase luteal (Treloar et al., 1967; Vollman 1977). Fase folikuler dimulai dengan dimulainya menstruasi dan berlangsung hingga ovulasi. Menstruasi dimulai dengan menurunnya kadar estrogen dan progesteron ketika sel telur dari siklus sebelumnya tidak dibuahi. Hal ini menyebabkan lapisan rahim meluruhkan dirinya sendiri dalam bentuk menstruasi yang berlangsung antara tiga hingga tujuh hari. Folikel - Saat menstruasi, kelenjar hipofisis melepaskan FSH untuk menghasilkan folikel yang menampung sel telur yang belum matang. Biasanya, hanya satu folikel yang matang, dan ini akan meningkatkan kadar estrogen untuk memicu penebalan rahim guna membentuk lingkungan bagi sel telur yang telah dibuahi (Reed dan Carr, 2018). Peningkatan kadar estrogen merangsang kelenjar hipofisis untuk mengeluarkan hormon luteinizing untuk memulai ovulasi yang terjadi sekitar 10-12 jam setelah lonjakan hormon luteinizing (Pauerstein et al., 1978). Ovulasi adalah pelepasan sel telur yang matang dari ovarium yang bergerak di dalam tuba falopi untuk dibuahi oleh sperma. Fase kedua dari siklus menstruasi berlangsung selama kurang lebih 14 hari. Selama fase ini, korpus luteum memproduksi progesteron untuk mempersiapkan tempat tidur yang memiliki pembuluh darah yang sangat banyak untuk sel telur yang telah dibuahi. Jika terjadi kehamilan, tubuh juga memproduksi human chorionic gonadotropin yang membantu menjaga ketebalan lapisan rahim. Jika kehamilan tidak terjadi, kadar estrogen dan progesteron menurun yang menyebabkan terjadinya menstruasi (Reed dan Carr, 2018).

Secara singkat, selama setiap siklus menstruasi, sel telur yang matang dilepaskan dari salah satu ovarium. Rahim bersiap untuk menerima sel telur yang telah dibuahi. Jika kehamilan tidak terjadi, lapisan rahim akan luruh dalam bentuk menstruasi. Kemudian siklus tersebut berulang. Dengan mengatur kadar hormon-hormon ini, kontrasepsi hormonal dapat mengendalikan kesuburan. Oleh karena itu, bagian di bawah ini akan menjelaskan cara kerja kontrasepsi hormonal.



Gambar 3. Siklus Menstruasi

Sumber: (Mellieon-Williams, F.M., 2007)

1.2.2.6 Mekanisme Kerja Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi hormonal mengandung versi sintetis dari estrogen dan progesteron alami. Progestin terutama bertanggung jawab untuk mencegah kehamilan. Progestin berikatan dengan PR, dan melalui umpan balik negatif di hipotalamus, menurunkan frekuensi pelepasan GnRH. Akibatnya, hipofisis mengurangi sekresi FSH dan luteinizing hormone ke dalam aliran darah. Hal ini, pada gilirannya, menghambat perkembangan folikel yang menghasilkan estrogen. Tanpa folikel yang berkembang, dan tanpa puncak estrogen, ovulasi tidak akan terjadi. Tidak adanya ovulasi menghilangkan kemungkinan terjadinya pembuahan dan oleh karena itu tidak terjadi kehamilan. Estrogen juga menghambat ovulasi melalui umpan balik negatif pada hipofisis, yang kemudian menurunkan sekresi FSH, namun efek ini tidak terlalu menonjol seperti efek progestin. Selain itu, progestin mengentalkan lendir serviks dan menurunkan motilitas tuba untuk mencegah sperma menembus serviks. Selain itu, atrofi endometrium yang diinduksi oleh progestin membuat implantasi sel telur menjadi lebih kecil kemungkinannya untuk terjadi (Rivera, Yacobson dan Grimes, 1999). Meskipun estrogen tidak wajib untuk kemanjuran kontrasepsi, kombinasi estrogen dan progestin meningkatkan kemanjuran metode ini dan menghentikan perdarahan terobosan yang biasa terjadi pada kontrasepsi progestogen saja (POC).

Pada bagian ini, telah dijelaskan mengenai sistem reproduksi, serta area otak dan organ tubuh mana saja yang terkait dengan struktur ini. Selanjutnya, hormon steroid gonad utama telah diperkenalkan dan peran yang mereka jalankan dalam siklus menstruasi. Untuk mengembangkan pemahaman yang lebih baik tentang cara kerja kontrasepsi hormonal, saya menguraikan hormon sintesis yang dikembangkan dan efek kontrasepsinya. Bagian selanjutnya akan menguraikan metode kontrasepsi individual.

1.2.3. Kontrasepsi

1.2.3.1 Definisi kontrasepsi

Kontrasepsi didefinisikan sebagai pencegahan konsepsi yang disengaja melalui penggunaan berbagai perangkat, praktik seksual, bahan kimia, obat-obatan atau prosedur bedah. Dengan demikian, setiap alat atau Tindakan yang bertujuan untuk mencegah seorang Wanita hamil dapat dianggap sebagai alat kontrasepsi. Antara Wanita usia 20 tahun hingga 40 tahun yang merupakan populasi Wanita subur dan aktif secara seksual, dapat berpotensi memberikan kelahiran sebanyak 12 kali walaupun sudah menyusui bayi hingga setahun. Untuk menghindari aborsi, control terhadap kehamilan dengan menggunakan kontrasepsi sangat penting (Jain and Muralidhar, 2011).

1.2.3.2 Prevalensi pengguna kontrasepsi

Penggunaan kontrasepsi telah meningkat di Asia dari 60,9% menjadi 61,6%, sedangkan Amerika Latin dan Karibia naik sedikit dari 66,7% menjadi 67,0% dan terendah di Sub-Sahara Afrika dari 23,6% menjadi 27,6%. Di Indonesia jumlah peserta KB aktif tercatat sebanyak 6.847.080 peserta, dengan KB suntik 52,21%, pil 24,36%, dan implan 9,73%. Program kontrasepsi di negara-negara dengan pertumbuhan penduduk yang cepat akan menurunkan angka kematian ibu dan kematian bayi yang mengarah pada pencapaian Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (SDG). Faktanya, ada 9% unmet need (wanita reproduksi yang ingin menunda kehamilan atau tidak ingin hamil lagi tetapi tidak menggunakan kontrasepsi) dengan salah berbagai alasan (Adawiyah *et al.*, 2020; Muslihati *et al.*, 2016).

Menurut Data Pencapaian Perkiraan Permintaan Masyarakat (PPM), peserta KB aktif tahun 2015 adalah 29.714.498 peserta dengan rincian pengguna kondom sebesar 1.099.380 peserta (3,70%), Metode Operatif Wanita atau Tubektomi sebanyak 1.663.930 peserta (5,60%), suntik 15.988.541 peserta (53,81%), IUD 2.020.490 peserta (6,80%), Metode Operatif Pria atau Vasektomi 148.560 peserta (0,50%), implan 2.256.727 peserta (9,59%) dan pil KB 6.536.870 peserta (22%). Berdasarkan data BKKBN Sulawesi Selatan, jumlah akseptor KB tahun 2015 sebanyak 221.995 orang. Pemakaian kontrasepsi tertinggi adalah suntik sebanyak 100.610 orang (45,32%), pil sebanyak 88.774 orang (39,99%), kondom sebanyak 14.049 orang (6,33%), implan sebanyak 13.920 orang (6,27%), IUD sebanyak 3.412 orang (1,54%), MOW sebanyak 1.138 orang (0,51%), MOP

sebanyak 92 orang (0,04%) (School of Health Sciences Insan Cendekia Medika, Jombang *et al.*, 2016; Taqiyah *et al.*, 2020).

1.2.4. Implan

1.2.4.1 Pengertian implan

Penelitian tentang kontrasepsi implan telah dimulai sejak tahun 1967, yakni dengan menempatkan bahan aktif steroid ke dalam sebuah kapsul silastik yang dapat melepaskan hormon secara perlahan-lahan. Setelah melalui penelitian yang cukup lama, pada tahun 1983 implan diterima sebagai cara kontrasepsi di Finlandia. (Siswosudarmo HR *et al.*, 2007b) Di Indonesia, implan pertama kali diperkenalkan dengan nama KB susuk. Uji coba pertama kali dilakukan di Jakarta pada tahun 1981. Penerimaannya sangat tinggi dan pada tahun 1986 diterima secara resmi sebagai obat kontrasepsi di Indonesia. Implan yang dipasarkan oleh *Population Council* dengan nama dagang *norplant* adalah kontrasepsi subdermal dengan menggunakan levonorgestrel (LNG) sebagai bahan aktifnya (Siswosudarmo *et al.*, 2007). JADELLE adalah satu set yang terdiri dari dua implan silinder fleksibel, masing-masing mengandung 75 mg progestin levonorgestrel. Total dosis yang diberikan (implan) adalah 150 mg. Tingkat rata-rata pelepasan levonorgestrel *in vivo* harian yang diberikan oleh implan adalah sekitar 100 µg/hari pada Bulan ke-1, diikuti dengan penurunan menjadi sekitar 40 µg/hari pada bulan ke-12 dan menjadi sekitar 30 µg/hari pada bulan ke-24 dan seterusnya. Ada 3 jenis implan progestin lain yang telah dipasarkan yaitu: nestoron (Elcometrine), etonogestrel (Implanon), dan nomegestrel asetat (Uniplan, Surplan) (Siswosudarmo *et al.*, 2007, Jordan A, 2002, Steiner *et al.*, 2010).

1.2.4.2 Mekanisme kerja implan

Kadar progestin implan di dalam sirkulasi adalah seperempat sampai sepersepuluh kadar yang diperoleh dengan menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Progestin mencegah konsepsi dengan cara mengganggu pematangan folikel, supresi terhadap maturasi siklus endometrium sehingga menyebabkan atrofi dan menebalkan mukus serviks untuk menghambat penetrasi sperma, mengganggu motilitas tuba sehingga transport sperma maupun sel telur terganggu (Baziad, 2008; Siswosudarmo *et al.*, 2007). Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah pemasangan implan terdapat peningkatan kadar LNG pada darah tepi dengan cepat mencapai 3,0-4,5 mmol/L setelah 24 jam, suatu kadar progestin yang mampu menekan ovulasi (Siswosudarmo *et al.*, 2007).

Mekanisme kerja implan kontrasepsi identik dengan suntikan. Implan adalah batang plastik fleksibel yang diletakkan di bawah kulit lengan atas untuk melepaskan etonogestrel progestin dengan dosis rendah dan stabil hingga tiga tahun. Etonogestrel menekan ovulasi dan mengentalkan lendir serviks. Satu-satunya implan kontrasepsi yang saat ini tersedia di Inggris adalah Nexplanon. Tingkat kegagalan penggunaan yang umum adalah 0,01% sehingga menjadikannya metode kontrasepsi yang paling efektif yang tersedia. Implan memberikan kontrasepsi jangka

panjang yang efektif dan dapat dilepas kapan saja. Efek samping utama dari implan ini adalah menstruasi yang tidak teratur selama implan berada di dalam tubuh. Beberapa perempuan mungkin mengalami sakit kepala, mual, atau perubahan suasana hati (Guillebaud dan MacGregor, 2017).

1.2.4.3 Masalah dengan implan

Implan merupakan metode kontrasepsi yang aman dan efektif. Implan hanya mengandung progestin sehingga dapat digunakan oleh wanita yang mempunyai kontraindikasi untuk kontrasepsi yang mengandung estrogen. Efektifitas penggunaan implan sangat tinggi dan baik digunakan oleh wanita menyusui. (Darney PD, 2006) Namun ada beberapa kerugian yang berhubungan dengan penggunaan implan. Metode ini menyebabkan beberapa efek samping yang menyulitkan yang diakibatkan oleh pemberian progestin secara terus menerus, seperti perubahan pola haid, perdarahan tidak teratur, harus melalui prosedur pembedahan untuk pemasangan dan pengangkatan, peningkatan berat badan, nyeri kepala, dan efek terhadap mood, tidak memberikan perlindungan terhadap penyakit menular seksual (Mansour, 2005; Biswas *et al.*, 2003).

LNG merupakan agonis mineralokortikoid yang memiliki efek samping serupa dengan efek mineralokortikoid-aldosteron. Reseptor mineralokortikoid secara klasik memediasi efek aldosteron terhadap keseimbangan elektrolit dan tekanan darah dengan cara mengatur transport natrium trans epitelial yang terekspresi pada distal nefron, kelenjar saliva, kolon, dan kelenjar keringat. Selain itu, reseptor ini juga terdapat pada jaringan non epitelial seperti pada kardiovaskuler, sistem saraf pusat dan jaringan adiposa (Caprio *et al.*, 2007; Guyton, 1994).

Mineralokortikoid bekerja dengan cara mengurangi sekresi natrium ke urin dan absorpsi natrium terutama pada tubulus distal sehingga secara simultan akan menyebabkan absorpsi air (Guyton, 1994). Pada jaringan adiposa, paparan kronis terhadap mineralokortikoid akan menyebabkan induksi marker biokimia dan molekuler konversi adiposa oleh program transkripsi adipogenik serta peningkatan adiponektin, leptin dan resistin mRNA. Mineralokortikoid juga meningkatkan gen regulator transkripsi adipogenesis sehingga terjadi peningkatan jaringan adiposa dan metabolisme (Caprio *et al.*, 2007).

1.2.5. Progesterone, Progestin dan Alloprenanolon

1.2.5.1 Progesteron

Progesteron merupakan salah satu steroid seks yang berfungsi mengatur fungsi-fungsi organ reproduksi. Progesteron juga menyebabkan terjadinya transformasi sekretorik pada endometrium dan berfungsi mempertahankan kehamilan. Progesteron dibagi dalam dua bentuk yaitu progesteron alamiah dan sintetik. Progesteron alamiah adalah progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum dan oleh plasenta selama kehamilan. Progesteron dapat bekerja pada organ sasaran jika terlebih dahulu terbentuk reseptornya oleh estrogen. Seperti halnya estrogen alamiah, progesteron alamiah pada pemberian per oral dapat dengan mudah diserap

oleh usus dan dimetabolisme oleh hati sehingga jarang sekali digunakan sebagai kontrasepsi oral. Agar dapat digunakan secara oral maka dilakukan perubahan molekul progesteron dengan menambah gugus ester, klor atau gugus metil pada atom C17. Penambahan ini menyebabkan progesteron sulit dimetabolisme oleh hati (Baziad A, 2008a).

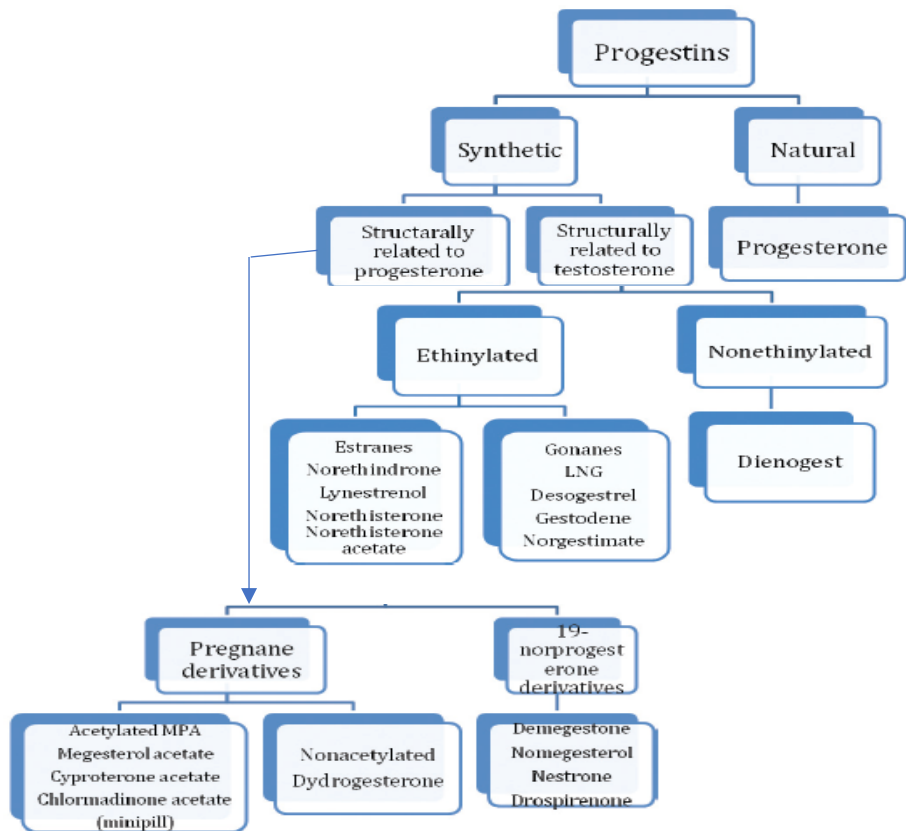
Derivat progesteron 17 asetoksiprogesteron dikembangkan pada tahun 1954 diikuti oleh medroksiprogesteron asetat pada 1957. Kemudian diikuti dengan penemuan medrogeston asetat dan klormadion asetat pada 1959. Didrogesteron dibentuk dengan penyinaran UV pada progesteron. Pada tahun 1961, ciproteron asetat tersedia secara klinis, diikuti dengan desogestrel pada tahun 1972, yang kemudian diikuti dengan penemuan gestoden, dienogest, dan spironolakton derivat drospironon. (BALKAWADE, 2014)

Progesteron dapat dikelompokkan menjadi progesteron natural dan sintetik. Progesteron sintetik (progestin) kemudian dikelompokkan menjadi : (BALKAWADE, 2014; Carp, 2021)

- Pertama (estran)(BALKAWADE, 2014; Carp, 2021)
Generasi pertama dan kedua mempunyai efek inhibisi kuat pada pituitari dan aktivitas hemostasis sehingga membuat menjadi kontrasepsi yang efektif. Contohnya adalah noretindron, noretinodrel, noretindrone asetat, etinodiol diasetat. Sebagian besar turunan dari noretindron akan dikonversi menjadi komponen noretindrone sehingga efeknya terlihat dari konversi yang cepat menjadi noretindron.
- Kedua (gonan) (BALKAWADE, 2014; Carp, 2021)
Norgestrel adalah gabungan dari enantiomer dextrorotari dan levorotari dimana keduanya mirip dan berotasi pada arah yang berkebalikan. Dextrorotari disebut d-norgestrel dan levorotari disebut l-norgestrel (levonogestrel). Levonogestrel adalah isomer aktif dari norgestrel
- Ketiga (gonan) (BALKAWADE, 2014; Carp, 2021)
Generasi ini merupakan jenis yang bersahabat dengan lipid dan mempunyai anti ovulasi yang kuat. Contohnya adalah desogestrel, gestoden, norgestimate, drospironon. Desogestrel melewati dua kali metabolisme sebelum efek progestasional dapat dilakukan oleh metabolit aktifnya yaitu 3 keto-desogestrel yang sering dikenal sebagai etonogestrel. Metabolit ini berbeda dengan levonogestrel hanya pada grup metilen pada posisi 11.
Gestoden berbeda dengan levonogestrel dengan adanya ikatan ganda antara karbon 15 dan 16 sehingga disebut Δ^{15} -gestoden yang akan dimetabolisme menjadi beberapa derivat dengan efek progestasional.
- Keempat (Speroff and Fritz, 2005; BALKAWADE, 2014; Carp, 2021)
Dienogest adalah 19 nortestosteron yang mempunyai grup sianometil, tetapi bukan grup etinil pada posisi 17. Jenis ini mempunyai efek anti androgenik.
Drospironon merupakan analog dari spironolakton, mempunyai afinitas yang tinggi pada reseptor mineralokortikoid sehingga mempunyai efek antimineralokortikoid yang kuat. Dikarenakan hal tersebut, maka harus

memperhatikan kadar kalium dalam darah, menghindari penggunaannya pada gangguan fungsi renal, adrenal, dan ginjal.

Nomegestrol asetat mempunyai efek inhibisi yang kuat pada sekresi gonadotropin dan tidak mempunyai efek androgenik, glukokortikoid, dan mineralokortikoid. Jenis ini juga mempunyai efek yang lemah pada endometrium. Contoh lainnya adalah nestoron dan trimegeston.



Gambar 4. Klasifikasi progestin berdasarkan asalnya

Sumber: (Carp, 2021)

1.2.5.2 Progestin

Seperti yang telah disebutkan di bagian sebelumnya, allopregnanolone, suatu metabolit progesteron, memiliki sifat antidepresan dan ansiolitik. Namun, tidak semua progestin dapat dimetabolisme menjadi allopregnanolon. Sebagai contoh, levonorgestrel diubah menjadi 5 β - levonorgestrel, 3 α - levonorgestrel dan 3 β , 5 α - levonorgestrel, yang memiliki efek antidepresan dan ansiolitik yang lebih kecil dibandingkan dengan allopregnanolone (Stanczyk, 2003). Dengan demikian, penggunaan kontrasepsi hormonal dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek

yang merugikan pada otak. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa 30 µg etinilestradiol saja dan 125 µg levonorgestrel saja, atau kombinasinya, yang diberikan secara subkutan (Porcu et al., 2012) atau secara oral (Follesa et al., 2002), mengakibatkan penurunan yang cukup besar pada tingkat progesteron, pregnenolon, dan allopregnanolon di korteks serebral tikus betina. Tingkat komponen-komponen ini kembali ke konsentrasi normal dua minggu setelah penghentian pengobatan (Follesa et al., 2002). Selain penurunan kembali konsentrasi progesteron dan metabolitnya, kombinasi etinilestra-diol/levonorgestrel yang diberikan secara oral juga menurunkan kadar testosteron pada tikus betina (San-toru et al., 2014). Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian pada perempuan manusia yang menunjukkan bahwa kontrasepsi oral kombinasi menurunkan konsentrasi progesteron, pregnenolon, allopregnanolon, estradiol, dan testosteron (Rapkin, Biggio dan Concas, 2006; Rapkin dkk., 2006; Follesa dkk., 2002; Paoletti dkk., 2004). Selain itu, karena progesteron dan allopregnanolone adalah modulator kuat dari reseptor GABAA, penurunan progesteron dan allopregnanolone dalam jangka panjang yang terus-menerus dapat memengaruhi modulasi transmisi GABAergik (Rapkin, Biggio dan Concas, 2006). Terlepas dari kerumitan ini, temuan-temuan yang muncul menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang kontrasepsi hormonal mengurangi kadar progesteron dan allopregnanolon yang pada gilirannya mempengaruhi reseptor GABAA. Disfungsi GABAergik telah dinyatakan berperan dalam perkembangan gejala depresi. Dalam hal ini, gejala depresi sering disebut sebagai alasan untuk menghentikan penggunaan kontrasepsi hormonal (Rosenberg dan Waugh, 1998; Schaffir, Worly dan Gur, 2016; Worly, Gur dan Schaffir, 2018). Akan tetapi, evaluasi ini jauh lebih rumit karena beberapa progestin menyebabkan penurunan kadar allopregnanolon, tetapi ada juga yang bekerja sebaliknya. Sebagai contoh, levonorgestrel mengurangi kadar allopregnanolon pada manusia betina dan tikus betina (Follesa et al., 2002; Santoru et al., 2014; Porcu et al., 2012), chlormadinone asetat meningkatkan kadar allopregnanolone di area otak selektif 36 pada tikus betina (Pluchino et al., 2009), sedangkan drospirenone tidak berpengaruh pada kadar allopregnanolone pada tikus yang diovariectomi (Genazzani, Mannella, dan Simoncini, 2007).

1.2.5.3 Allopregnanolone

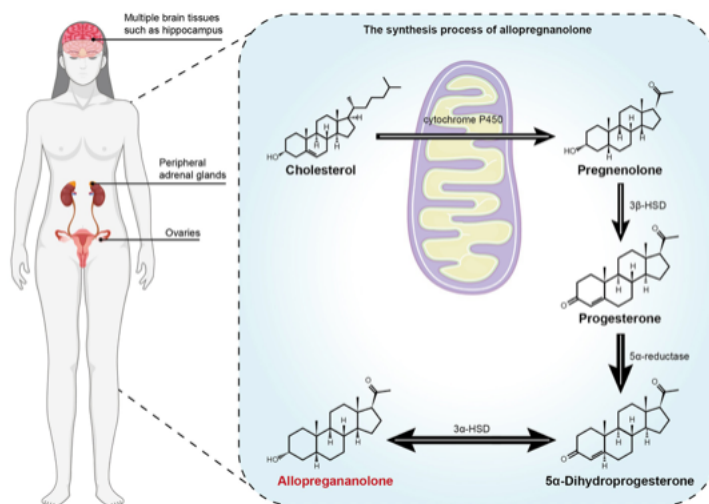
Seperti yang telah disebutkan di bagian sebelumnya, allopregnanolone, suatu metabolit progesteron, memiliki sifat antidepresan dan ansiolitik. Namun, tidak semua progestin dapat dimetabolisme menjadi allopregnanolon. Sebagai contoh, levonorgestrel diubah menjadi 5 β- levonogestrel, 3 α- levonorgestrel dan 3 β, 5 α- levonorgestrel, yang memiliki efek antidepresan dan ansiolitik yang lebih kecil dibandingkan dengan allopregnanolone (Stanczyk, 2003). Dengan demikian, penggunaan kontrasepsi hormonal dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek yang merugikan pada otak. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa 30 µg etinilestradiol saja dan 125 µg levonorgestrel saja, atau kombinasinya, yang diberikan secara subkutan (Porcu et al., 2012) atau secara oral (Follesa et al., 2002),

mengakibatkan penurunan yang cukup besar pada tingkat progesteron, pregnenolon, dan allopregnanolon di korteks serebral tikus betina. Tingkat komponen-komponen ini kembali ke konsentrasi normal dua minggu setelah penghentian pengobatan (Follesa et al., 2002). Selain penurunan kembali konsentrasi progesteron dan metabolitnya, kombinasi etinil estradiol/ levonorgestrel yang diberikan secara oral juga menurunkan kadar testosteron pada tikus betina (San-toru et al., 2014). Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian pada perempuan manusia yang menunjukkan bahwa kontrasepsi oral kombinasi menurunkan konsentrasi progesteron, pregnenolon, allopregnanolon, estradiol, dan testosteron (Rapkin, Biggio dan Concas, 2006; Rapkin dkk., 2006; Follesa dkk., 2002; Paoletti dkk., 2004). Selain itu, karena progesteron dan allopregnanolone adalah modulator kuat dari reseptor GABAA, penurunan progesteron dan allopregnanolone dalam jangka panjang yang terus-menerus dapat memengaruhi modulasi transmisi GABAergik (Rapkin, Biggio dan Concas, 2006). Terlepas dari kerumitan ini, temuan-temuan yang muncul menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang kontrasepsi hormonal mengurangi kadar progesteron dan allopregnanolon yang pada gilirannya mempengaruhi reseptor GABAA. Disfungsi GABAergik telah dinyatakan berperan dalam perkembangan gejala depresi. Dalam hal ini, gejala depresi sering disebut sebagai alasan untuk menghentikan penggunaan kontrasepsi hormonal (Rosenberg dan Waugh, 1998; Schaffir, Worly dan Gur, 2016; Worly, Gur dan Schaffir, 2018). Akan tetapi, evaluasi ini jauh lebih rumit karena beberapa progestin menyebabkan penurunan kadar allopregnanolon, tetapi ada juga yang bekerja sebaliknya. Sebagai contoh, levonorgestrel mengurangi kadar allopregnanolon pada manusia betina dan tikus betina (Follesa et al., 2002; Santoru et al., 2014; Porcu et al, 2012), chlormadinone asetat meningkatkan kadar allopregnanolone di area otak selektif pada tikus betina (Pluchino et al., 2009), sedangkan drospirenone tidak berpengaruh pada kadar allopregnanolone pada tikus yang diovariectomi (Genazzani, Mannella, dan Simoncini, 2007).

Bagian ini secara singkat mendefinisikan epidemiologi depresi dan mendiskusikan kemungkinan teori-teori baru tentang depresi yang menjelaskan hubungan potensial antara kontrasepsi hormonal dan depresi. Sekarang saya akan membahas secara kritis literatur yang tersedia tentang kontrasepsi hormonal dan depresi (Gao et al., 2023).

Neurosteroid adalah molekul kunci dalam sistem saraf pusat yang mengatur fungsi saraf. Melalui interaksi dengan reseptor yang berpasangan dengan saluran ion, mereka dapat dengan cepat mengubah rangsangan saraf. Neurosteroid diproduksi di otak dan sistem saraf perifer, dan juga beberapa kelenjar endokrin (kelenjar adrenal dan gonad) di dalam tubuh yang menghasilkan senyawa steroid atau zat steroid dengan aktivitas saraf, termasuk glukokortikoid, mineralokortikoid, progesteron, androgen, dan estrogen. Neurosteroid secara luas terlibat dalam proses fisiologis dan patologis manusia. Dalam siklus menstruasi dan proses fisiologis lainnya, tingkat neurosteroid berfluktuasi, dan penyakit mental seperti depresi dan kecemasan berkaitan erat dengan neurosteroid dan reseptornya (Gao et al., 2023).

Neurosteroid tetrahidroprogesteron, juga dikenal sebagai allopregnanolone (ALLO), adalah metabolit progesteron, dan keberadaannya telah diverifikasi melalui penggunaan jaringan otak manusia dan percobaan pada hewan. Saat ini, baik neuron maupun sel glial mampu mensintesis neurosteroid termasuk ALLO, dan jalur sintesisnya di otak kurang lebih sama dengan yang ada di pinggiran: Kolesterol diangkut ke membran mitokondria bagian dalam melalui protein transpor TSPO 18-kDa, dan kemudian melalui sitokrom P450 kolesterol rantai samping lyase P450 (P450scc) untuk menghasilkan pregnenolon. Progesteron diproduksi dari pregnenolon melalui metabolisme 3β -hidroksisteroid dehidrogenase (3β -HSD), dan kemudian, produk yang dimetabolisme secara bertahap direduksi oleh 5α -reduktase dan 3α -HSD. Proses pembentukannya ditunjukkan pada Gambar 1. Kadar serum ALLO pada wanita usia subur normal berkisar antara 0,2 hingga 0,5 nmol/L pada fase folikuler, meningkat menjadi 4 nmol/L pada fase luteal tengah (Wang, 2011), dan berfluktuasi pada kisaran 0,9-2 nmol/L pada fase luteal akhir. Namun, dibandingkan dengan konsentrasi ALLO yang sesuai dengan tingkat fase luteal normal, tingkat ALLO yang tinggi dan rendah dapat menyebabkan perubahan emosi yang lebih parah, yang menggambarkan efek bimodal atau model U terbalik dari perubahan ALLO pada emosi (Gao et al., 2023).

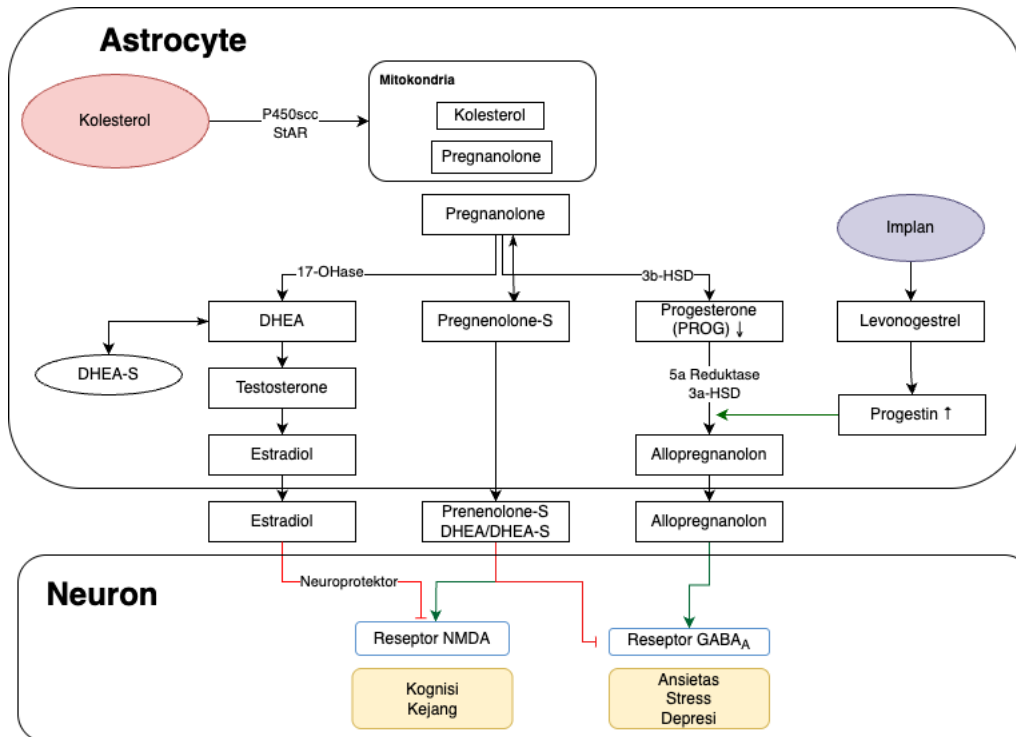


Gambar 5. Proses metabolisme kolesterol menjadi allopregnanolone
Sumber: (Gao et al., 2023)

Telah diamati pada hewan percobaan bahwa ALLO memiliki efek regulasi emosi dua arah. ALLO dosis rendah meningkatkan perilaku seperti PMDD pada tikus betina, sementara ALLO dosis tinggi mengurangi perilaku agresif. Namun, pada wanita sehat, reaksi emosional negatif yang dipicu oleh perubahan kadar ALLO belum diamati. Salah satu alasan yang mungkin mengapa perubahan ALLO menyebabkan emosi negatif adalah plastisitas reseptor GABAA, karena komposisi dan sifat farmakologis subunit reseptor GABAA telah terbukti berubah dengan kondisi reproduksi yang berbeda. Reseptor GABAA adalah reseptor saluran ion yang terkait

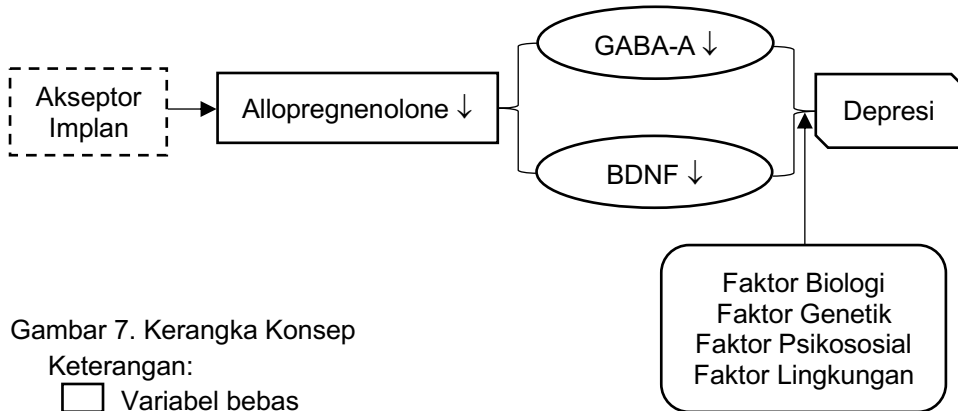
dengan ALLO, dan ALLO menunjukkan afinitas tinggi untuk sebagian besar sub tipe reseptor GABAA, yang dapat meningkatkan arus klorida yang ditimbulkan GABA dengan meningkatkan frekuensi dan / atau durasi pembukaan saluran klorida berpagar GABA (Gao *et al.*, 2023)

1.3. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori
Sumber: (Raciti et al., 2023)

1.4. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

Keterangan:

- Variabel bebas
- Variabel antara
- Variabel terikat
- Variabel perancu

1.5. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah terdapat hubungan antara kadar allopregnanolone dengan lama penggunaan implan terhadap depresi?

1.6. Tujuan penelitian

1.6.1. Tujuan umum

Menganalisis hubungan antara kadar allopregnenolone dengan lama penggunaan implan terhadap depresi.

1.6.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi kadar allopregnanolone pada akseptor implan dan AKDR.
2. Mengidentifikasi tingkat depresi pada akseptor implan dan AKDR.
3. Menganalisa hubungan kadar allopregnanolone terhadap tingkat kejadian depresi pada akseptor implan dan AKDR.
4. Menganalisa hubungan kadar allopregnanolone terhadap lama penggunaan implan.

1.7. Manfaat penelitian

1.7.1. Manfaat bagi masyarakat

Sebagai bahan pertimbangan terhadap pasien yang akan menggunakan kontrasepsi Implan.

1.7.2. Manfaat bagi penelitian

Sebagai dasar kajian untuk dilaksanakan penelitian lebih lanjut di masa mendatang di tempat atau waktu yang berbeda.

1.7.3. Manfaat bagi kesehatan

Untuk meningkatkan pelayanan kesehatan dalam konseling kontrasepsi Implan.