



www.esaunggul.ac.id

Hormon Estrogen, Progesterone dan Kontrasepsi Hormonal

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt

Prodi Farmasi

FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kemampuan Akhir yang diharapkan

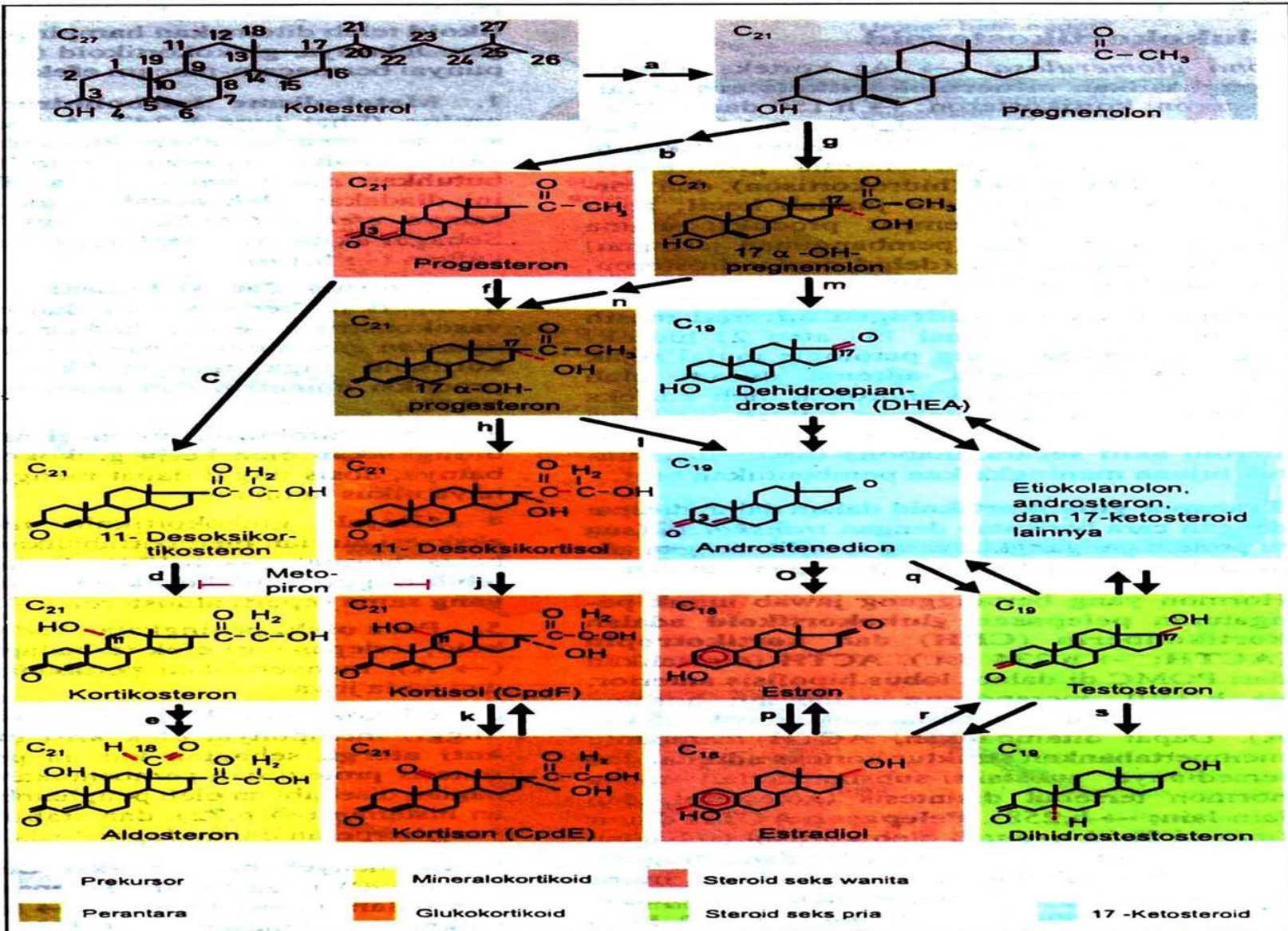
Mahasiswa mampu menguraikan tentang Hormon estrogen, progesterone dan kontrasepsi hormonal , aplikasi farmakologi (indikasi, kontra indikasi, interaksi).

Estrogen dan progesteron pada wanita

- Kerja neuroendokrin : mengontrol ovulasi, fertilisasi dan implantasi
- Berperan dalam metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan mineral

Estrogen

- Disintesis dari kolesterol, terutama di
 - ovarium : pada sel granulosa dan sel teka
 - kortek adrenal
 - testis : pada sel intertisial
 - plasenta
- Estrogen endogen : estradiol , estriol dan estron
- Estrogen dari kuda : ekuinin dan ekuilenin



A. Biosintesis hormon steroid

Faal dan farmakologi

- Estrogen bertanggung jawab untuk perkembangan ciri-ciri seksual wanita
- Secara langsung mempengaruhi pertumbuhan & perkembangan alat kelamin primer : vagina , serviks, uterus & tuba falopii
- Timbulkan ciri-ciri kelamin sekunder

Efek estrogen

- Ovarium : Estradiol me ↑ pematangan folikel dan telur
- Uterus : Estradiol merangsang proliferasi (perkembangan) mukosa uterus dan memperkuat kontraksi otot uterus
- Vagina : E2 menyebabkan penebalan mukosa dan me ↑ pelepasan sel epitel pengandung glikogen . Glikogen → me ↑ produksi asam laktat oleh bakteri Doderlein sehingga pH vagina ↓ → bahaya infeksi me ↓

Efek estrogen

- Serviks : estrogen mengubah konsistensi mukus terutama pada waktu ovulasi sehingga migrasi sperma dipermudah & me ↑ masa hidup sperma
- Fertilisasi : estrogen mengatur kecepatan migrasi ovum sepanjang tuba falopii & mempersiapkan migrasi sperma ke dalam ovum

Efek estradiol pada sel hormon lainnya

- Estradiol bekerja pada hormon yang lebih tinggi , mengatur pelepasan FSH dan LH melalui mekanisme umpan balik
- Darah : estrogen me ↑ kekuatan pembekuan darah sehingga me (-)i bahaya trombosis akibat penggunaan oral kontrasepsi
- Keseimbangan garam & air : retensi air & garam di dalam ginjal → edem lokal

Efek estradiol pada sel hormon lainnya

- Tulang : menghambat kec pertumbuhan linier tulang , mempercepat epifisa dan me ↑ aktivitas osteoblast
- Metabolisme lipid : me ↓ kolesterol plasma sehingga mengurangi resiko aterosklerosis
- Kulit : kulit lebih lembut dan lebih tipis
- SSP : mempengaruhi tingkah laku seksual & sosial & reaksi psikis

Androgen dari ovarium

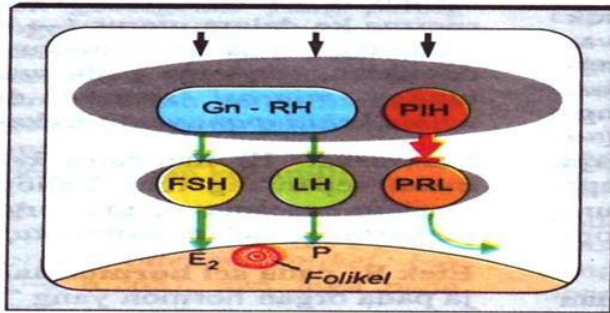
- Menimbulkan akne
- Membantu dalam proses pertumbuhan & perkembangan yang cepat pada masa pubertas
- Pertumbuhan rambut di ketiak & pubis

Mekanisme kerja

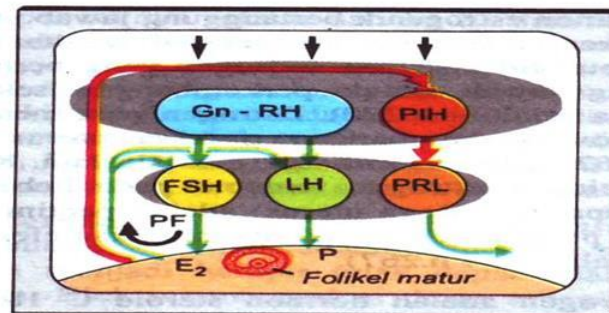
- Reseptor ada di jar target : sal reproduksi wanita, kel payudara, hipofisis dan hipotalamus
- Estrogen + reseptor di sitoplasma → kompleks ER translokasi ke nukleus → berikatan dg kromatin → memacu sintesis RNA & protein lain → terjadi sintesis protein & RNA lebih banyak

Pengaruh estrogen yang spesifik : pada siklus haid

- Diatur oleh neuroendokrin cascade, yaitu : hipotalamus, pituitari dan ovarium
- Terdiri dari 2 fase :
 - Fase proliferasi (folikular) → proliferasi mukosa vagina dan uterus , sekret kelenjar uterus & vagina me ↑ , kel payudara terasa kencang & penuh
 - Fase sekretoris → dimulai sejak terjadinya ovulasi sampai terjadinya perdarahan haid : terutama dipengaruhi oleh progesteron

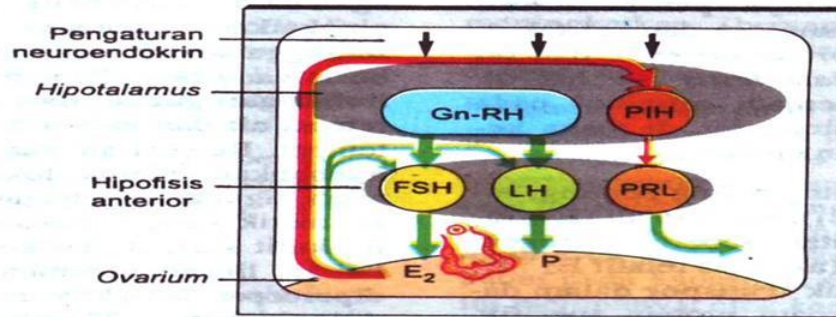


Hari ke-5

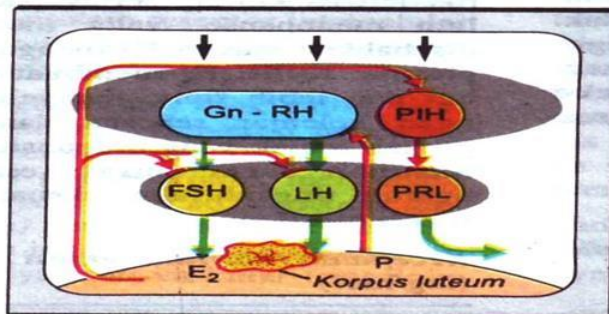


Hari ke-13

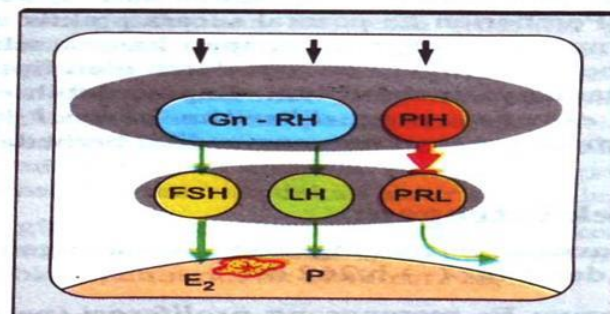
(UP=umpan balik positif)



Ovulasi hari ke-14



Hari ke-20



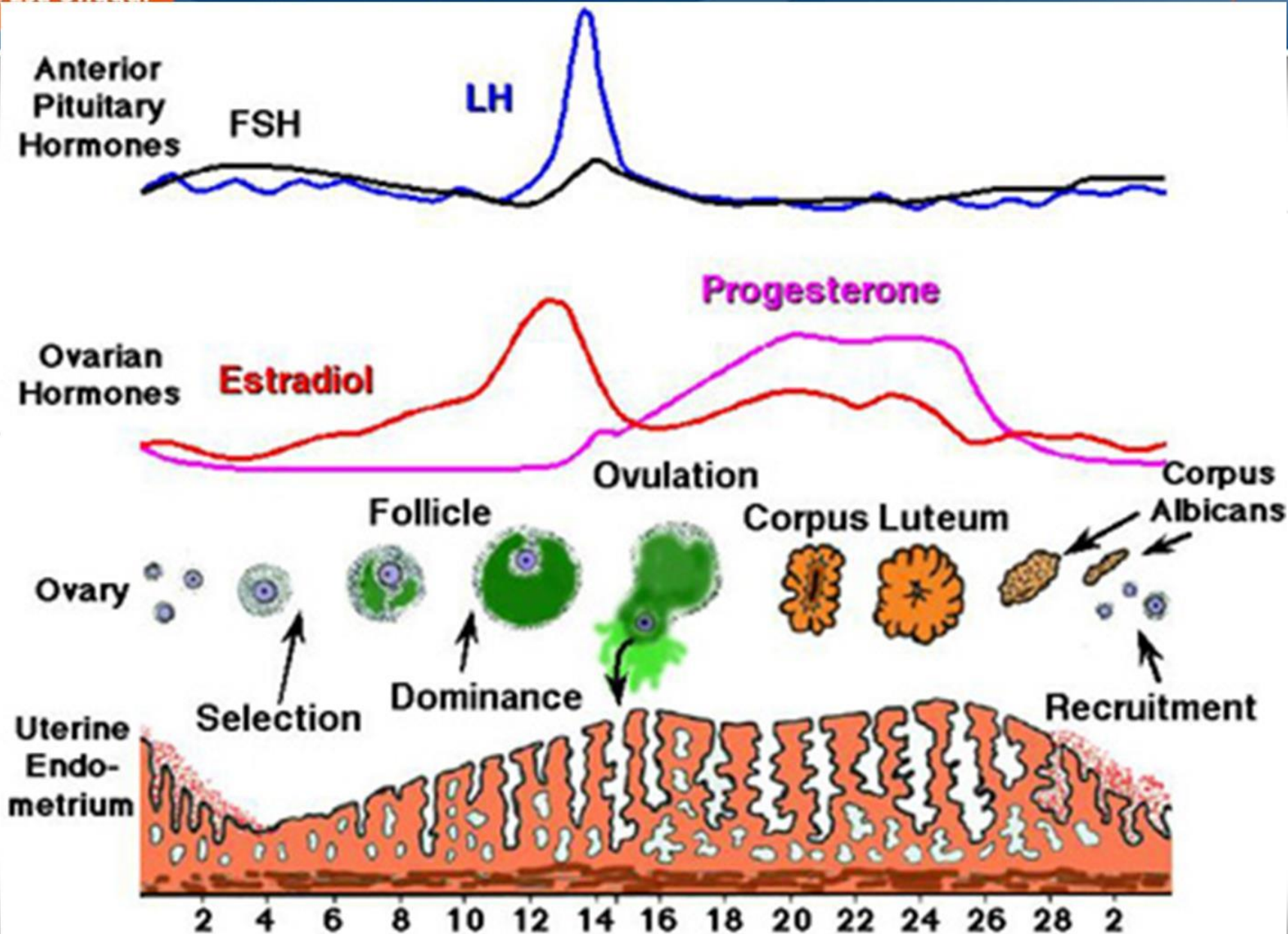
Hari ke-28



P= progesteron
E₂= estradiol

*Dilepaskan secara tiba-tiba

A. Interaksi hormonal selama siklus menstruasi



Farmakokinetik

- Mudah di absorpsi melalui sal cerna, mukosa atau kulit utuh
- Absorpsi kulit : efek sistemik
- Estrogen alam : tidak efektif peroral
- Tidak larut air , estradiol diberikan dalam bentuk ester → absorpsi lambat, OOA >> panjang
- Dalam darah terikat kuat dg SHBG
- Inaktivasi di hepar

Indikasi

- Kontrasepsi oral : kombinasi dg progestin dan kontrasepsi suntikan
- Menopause : mengatasi keluhan, sebagai terapi pengganti
- Vaginitis senilis / atropikans
- Osteoporosis : karena me ↑ resopsi tulang & me(i) pembentukan tulang
- Karsinoma prostat : estrogen menghambat sekresi androgen scr tdk langsung

Efek samping

- Mual, muntah, mirip kehamilan muda
- Anoreksia
- Pusing
- Nyeri payudara

Antiestrogen

- Dapat menghambat & memodifikasi kerja estrogen
- Sebagai antagonis kompetitif pada reseptor estrogen
- Atau menghambat sintesis estrogen (klomifen / tamoksifen)
- Atau senyawa yg secara fisiologis kerjanya berlawanan dg estrogen (progestin & androgen)

Klomifen

- Menghambat sekresi gonadotropin dari adenohipofisis
- Merangsang ovulasi
- Berkompetisi dengan estrogen pada reseptor estrogen di sitoplasma
- Meniadakan pengaruh umpan balik negatif estrogen terhadap sekresi gonadotropin
- Indikasi lain : infertilitas pd wanita & pria, terapi paliatif karsinoma payudara
- KI : wanita hamil

Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)

- Kerjanya unik , di satu organ sebagai agonis dan di organ lain sebagai antagonis estrogen (tissue selective)
- Tujuan senyawa ini disintesis : untuk mendapatkan efek estrogenik yang menguntungkan (mis, pada tulang, otak , selama penggunaannya sebagai terapi sulih hormon pada wanita pasca menopause) tanpa efek yg merugikan di jaringan lain, mis kel mammae, endometrium

Generasi SERM yang telah disetujui FDA

1. Generasi I : tamoksifen,
toremifen
2. Generasi II: raloksifen

Tamoksifen

- Merupakan gol trifeniletilen
- Berefek antiestrogenik di kelenjar mammae dan agonis estrogen di tulang dan endometrium.
- Pada wanita pasca menopause , dibandingkan plasebo, preparat ini dapat mengurangi bone turnover dan bone loss
- Mengantagonis estrogen di reseptor jaringan .
- Pada wanita premenopause : me ↓ kadar prolaktin (karena meniadakan efek hambatan estrogen thdp prolaktin di hipofisis)

Tamoksifen

- Indikasi : terapi ajuvan kanker mammae stadium awal dan lanjut
- Efek samping : hot –flushes, mual, trombosis karena berefek agonis estrogen di endometrium, penggunaan jangka panjang meningkatkan risiko kanker endometrium.

Raloksifen

- Merupakan hormon non steroid bekerja ER- α dan ER- β sebagai agonis dan antagonis.
- Bersifat agonis estrogen di tulang, lipid darah, endotel vaskular.
- Bersifat antagonis estrogen di jaringan uterus dan kelenjar mammae krn adanya rantai samping
- Mengurangi kejadian fraktur baru , FDA menganjurkan sbg prevensi osteoporosis pada wanita pasca menopause dg dosis 60 mg sehari
- ES : gangguan sal cerna, gangg sistem muskolokletal, gangg kardiovaskular, ssn saraf dan trombosis
- KI : kehamilan, trombosis , emboli paru, hipersensitivitas, trombosis vena retina

Progesteron

- Efek progestogenik
- Beberapa senyawa sintetik juga berefek androgenik atau estrogenik → progestin
- Etisteron (17 alfa –etnil testosteron) : progestin pertama yg efektif pada pemberian oral
- Noretandrolon & 17 alfa etil 19 nortestosteron : berefek progestogenik, androgenik , dan anabolik kuat
- Noretindron, noretisteron atau 17 alfa etnil NT : berefek progestogenik kuat & androgen lemah

Biosintesis dan sekresi

Diproduksi dan disekresi di ovarium dari:

- korpus luteum pada fase luteal
- kortek adrenal
- testis
- plasenta

Faal dan farmakologi

1. Traktus genitalis

- Menimbulkan fase luteal endometrium
- pe↓ sekresi tiba-tiba pada akhir siklus haid → perdarahan haid
- Sekresi kelenjar servik : pekat dan sedikit

Faal dan farmakologi

1. Kehamilan

- Mempertahankan kehamilan
- Berperan dalam proses nidasi dan mencegah reaksi penolakan fetus secara imunologis

Faal dan farmakologi

3. Kelenjar payudara

- Bersama dg estrogen : merangsang proliferasi asini payudara selama masa kehamilan & fase luteal

4. Efek termogenik

- Pe ↓ suhu tubuh pd pertengahan siklus haid
→ ovulasi akibat progesteron

Farmakodinamik

- Progesteron dalam minyak : parenteral di absorpsi dg cepat → efek terapeutik optimal sukar didapat
- Peroral diabsorpsi dg cepat
- Mengalami sirkulasi enterohepatik

Indikasi

- Kontrasepsi : kombinasi dg estrogen
- Disfungsi perdarahan rahim akibat gangguan keseimbangan estrogen – progesteron
- Nyeri haid
- Endometriosis
- Ancaman abortus dan ancaman habitualis

Antiprogestin

Mifepriston

- Derivat 19-norprogesterin noretindrone yg mgd substitusi dimetil-aminofenil pada posisi 11 β
- Merupakan antagonis reseptor progesteron dan glukokortikoid
- Indikasi : bersama misoprostol untuk terminasi kehamilan dini (≤ 49 hari) dihitung dari awal haid yang terakhir) pada hamil ektopik , abortus inkomplit atau tindakan abortus dg alasan medis
- ES : perdarahan vaginal, rasa sakit di abdomen, kramp uterus, mual dan muntah

Kontrasepsi hormonal wanita

Kontrasepsi oral

1. Tipe kombinasi :

- tdd 21 – 22 pil , setiap pil berisi derivat estrogen & progesteron dosis kecil
- Pil pertama mulai diminum pd hari pertama perdarahan haid , setiap hari diminum 1 pil

2. Tipe sekuensial :

- tdd 14-15 pil yg berisi derivat estrogen & 7 pil berikutnya berisi kombinasi estrogen & progestin
- Cara penggunaan = tipe kombinasi
- Efektivitas > ↓ drpd tipe kombinasi

3. Tipe pil mini

- Hanya berisi derivat progestin, noretindron atau norgestrel dosis kecil, tdd 21-22 tablet
- Cara pemberian = tipe kombinasi

4. Pil Pasca sanggama

- Berisi dietilstilbestrol 25 mg
- diminum 2 x sehari dalam waktu kurang dari 72 jam pasca sanggama selama 5 hari berturut-turut

Untuk memperoleh sediaan yang efektif dan aman
→ dikembangkan jenis sediaan tiga fase yg tdd :

1. 6 tablet berisi 0,03 mg etinil estradiol (EE) dan 0,05 mg levonorgestrel (LN) utk 6 hari I
2. 5 tablet berisi 0,04 mg EE dan 0,075 mg LN untuk 5 hari berikutnya
3. 10 tablet yang berisi 0,03 EE dan 0,125 mg LN utk 10 hr terakhir

Kontrasepsi suntikan

- Yang banyak digunakan adalah medroksiprogesteron asetat (MPA) 150 mg dalam bentuk depo dan noretindron
- Diberikan pada hari ke 5 perdarahan haid scr IM
- MPA disuntikkan tiap 12 minggu dan noretindron enantat diberikan setiap 8 minggu

Kontrasepsi implantasi

- Implan yg tdd 6 tube silastik yg berisi 36 mg levonorgestrel (norplant)
- ditanam SK di lengan atas kini , digunakan utk 5 th
- Implan lain : tdd 3 tube silastik , berisi 3 keto desogestrel 60 mg, digunakan utk 3 th