

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
PERNYATAAN .....	xiii
KATA PENGANTAR .....	xiv
ABSTRAK .....	xvii
ABSTRACT .....	xviii
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
A. Latar Belakang.....	1
1. Gangguan Perdarahan Uterus.....	1
2. Beban Permasalahan Gangguan Perdarahan Uterus di Indonesia.....	3
3. Gangguan Perdarahan Uterus di Tingkat Genetis .....	5
B. Rumusan Masalah.....	7
C. Tujuan Penelitian .....	7
1. Tujuan umum: .....	7
2. Tujuan khusus: .....	7
D. Manfaat Penelitian .....	7
1. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan.....	8
2. Manfaat bagi Pemangku Kebijakan.....	8
E. Keaslian Penelitian.....	9
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	 11
A. Tinjauan Pustaka.....	11
1. Perdarahan Uterus yang Normal dan Tidak Normal.....	11
2. Klasifikasi dan Penyebab Gangguan Perdarahan Uterus .....	14
3. Epidemiologi dan Mekanisme Gangguan Perdarahan Uterus.....	17
4. Beban Permasalahan Gangguan Menstruasi dari Berbagai Aspek.....	21
5. Mekanisme Gangguan Perdarahan Uterus di Tingkat Genetis.....	25
6. Kontrasepsi Hormonal dan Interaksi Obat .....	30
7. Cara Pengukuran Pola Perdarahan Menstruasi.....	31
8. Profil Kabupaten Purworejo .....	33
B. Landasan Teori dari Hasil Sintesis Telaah Kepustakaan .....	36
C. Kerangka Konsep Penelitian .....	38
D. Hipotesis Penelitian.....	38
 BAB III METODE PENELITIAN .....	 39
A. Studi Meta Analisis .....	39

1. Tujuan .....	39
2. Metode .....	39
a. Kriteria Kelayakan ( <i>Eligibility Criteria</i> ).....	39
b. Sumber Data ( <i>Information Sources</i> ) .....	39
c. Pencarian Artikel ( <i>Search</i> ) .....	40
d. Seleksi Artikel .....	40
e. Proses Pengumpulan Data .....	41
f. Item Data ( <i>Data Item</i> ) .....	41
g. Resiko Bias pada Artikel ( <i>Risk of Bias across article</i> ).....	41
3. Tahap Analisis.....	41
B. Studi Potong-Lintang .....	42
1. Tujuan .....	42
2. Rancangan Penelitian .....	42
3. Setting dan Lokasi Penelitian.....	42
4. Instrumen Penelitian .....	42
5. Tahap Persiapan .....	43
6. Tahap Pelaksanaan .....	43
7. Tahap Analisis.....	43
C. Studi Genetis.....	44
1. Tujuan .....	44
2. Setting dan lokasi penelitian .....	44
3. Tahap Persiapan .....	44
4. Tahap pelaksanaan.....	45
5. Tahap Analisis.....	45
D. Waktu Penelitian.....	45
E. Populasi dan Target Populasi .....	46
1. Kriteria inklusi.....	46
2. Kriteria eksklusi .....	46
F. Penetapan dan Perhitungan Besar Sampel .....	47
G. Definisi Operasional Variabel .....	48
H. Etika Penelitian .....	49
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	 50
A. Studi I –Meta Analisa.....	50
1. Hasil I – Meta Analisis Kontrasepsi Hormonal .....	50
a. Pemilihan Artikel .....	50
b. Karakteristik Artikel .....	51
c. Sintesis Hasil .....	52
2. Hasil II – Meta Analisis <i>Progestogen-only Pills</i> (POPs).....	57
a. Pemilihan Artikel .....	57
b. Karakteristik Artikel .....	58
c. Sintesis Hasil .....	59
3. Pembahasan.....	60
a. Temuan.....	60
b. Keterbatasan .....	64
c. Kesimpulan.....	65

B. Studi II – Studi potong-lintang - Beban Permasalahan Gangguan Perdarahan Uterus .....	65
1. Hasil .....	65
2. Pembahasan .....	76
C. Studi III – Studi Genetis - Gambaran Polimorfisme Gen .....	82
1. Hasil .....	82
2. Pembahasan .....	87
D. Pembahasan secara Umum .....	91
E. Keterbatasan Penelitian .....	93
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	94
A. Kesimpulan .....	94
B. Saran .....	94
1. Bagi tenaga kesehatan .....	94
2. Bagi masyarakat .....	95
3. Bagi peneliti selanjutnya .....	95
 DAFTAR PUSTAKA .....	97
LAMPIRAN .....	108

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Parameter perdarahan menstruasi .....	12
Tabel 2. Istilah terkait gangguan perdarahan uterus yang sebaiknya tidak digunakan lagi menurut FIGO (2012) .....	16
Tabel 3. Definisi Operasional.....	48
Tabel 4. Karakteristik artikel dan jumlah kasus perdarahan .....	51
Tabel 5. Prevalensi gangguan perdarahan pada artikel terpilih .....	58
Tabel 6. Definisi operasional yang digunakan dalam analisis perdarahan pengguna kontrasepsi hormonal .....	64
Tabel 7. Tabulasi silang gangguan perdarahan berdasarkan karakteristik demografi dan biologi .....	67
Tabel 8. Homogenitas Biometri Subyek .....	69
Tabel 9. Analisis Bivariabel Beban Perdarahan .....	73
Tabel 10. Model regresi logistik beban perdarahan dengan mempertimbangkan variabel tempat tinggal, pekerjaan dan persepsi.....	74
Tabel 11. Frekuensi genotip gen CYP2C19 dan CYP3A4 di kedua kelompok subyek pengguna POP (n=108).....	84
Tabel 12. Tabulasi silang genotip CYP2C19 pada masing-masing outcome perdarahan .....	85
Tabel 13. Tabulasi silang genotip CYP3A4 pada masing-masing outcome perdarahan .....	86
Tabel 14. Tabulasi silang gangguan perdarahan dengan alel CYP2C19 (n alel=216) .....	86
Tabel 15. Tabulasi silang gangguan perdarahan dengan alel CYP3A4 (n alel=216) .....	87
Tabel 16. Perbandingan genotip CYP2C19 di Indonesia dengan populasi lain ...	88

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Perbandingan pemakaian beberapa metode kontrasepsi di Indonesia pada 4 survei yang berbeda .....	2
Gambar 2. Perbandingan CPR di Indonesia tahun 2012-2017.....	2
Gambar 3. Penyebab perdarahan uterus abnormal (Maybin et al., 2013).....	14
Gambar 4. Faktor-faktor yang mempengaruhi hubungan genotip dan fenotip (Helsby, 2008) .....	26
Gambar 5. Kerangka teori Analisis Genetis hingga Epidemiologis gangguan perdarahan uterus pada pengguna kontrasepsi hormonal modifikasi dari (Božina et al., 2009, Luscombe, 1976, Harlow and Campbell, 2004) .....	37
Gambar 6. Kerangka Konsep .....	38
Gambar 7. Diagram alur seleksi artikel kontrasepsi hormonal .....	50
Gambar 8. Grafik forest plot irregular bleeding dari 7 artikel kontrasepsi hormonal yang terpilih .....	52
Gambar 9. Forest plot kejadian Amenore pada 6 artikel yang dianalisis .....	53
Gambar 10. Forest plot kejadian flek pada 6 artikel yang dianalisis.....	54
Gambar 11. Forest plot kejadian haid lebih banyak pada 6 artikel yang dianalisis.....	55
Gambar 12. Forest plot kejadian haid lebih sedikit pada 5 artikel yang dianalisis.....	56
Gambar 13. Diagram batang kejadian gangguan perdarahan uterus pada penggunaan kontrasepsi hormonal.....	56
Gambar 14. Alur seleksi artikel POPs menurut diagram PRISMA.....	57
Gambar 15. Forest Plot 4 artikel yang melaporkan spotting.....	59
Gambar 16. Forest Plot Artikel yang melaporkan perubahan pola haid.....	60
Gambar 17. Diagram alur perekrutan subyek .....	66

Gambar 18. Distribusi panjangnya episode perdarahan selama satu bulan selama pemakaian POPs.....	69
Gambar 19. Jenis gangguan perdarahan yang dialami subyek selama uji klinis POPs .....	70
Gambar 20. Distribusi beratnya beban saat perdarahan menstruasi.....	71
Gambar 21. Jumlah subyek yang membawa pembalut untuk menstruasi .....	72
Gambar 22. Distribusi subyek yang mengalami nyeri menstruasi .....	72
Gambar 23. Hasil genotyping Rs4244285 Gena CYP2C19 dengan metode PCR-RFLP yang dipotong dengan enzim SmaI .....	83
Gambar 24. Hasil genotyping rs274057 Gena CYP3A4 dengan metode PCR- RFLP yang dipotong dengan enzim MspI .....	83

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Kelaikan Etik	108
Lampiran 2. <i>Informed consent</i>	109
Lampiran 3. List Penilain Artikel Meta Analisis	114
Lampiran 4. Kuesioner untuk Studi II	115
Lampiran 5. Kartu Haid untuk pengamatan gangguan perdarahan uterus pada pengguna kontrasepsi	122
Lampiran 6. Prosedur PCR-RFLP	124
Lampiran 7. Hasil Optimasi Suhu	129
Lampiran 8. Foto-Foto Kegiatan	130

## DAFTAR SINGKATAN

AAAS = *The American Association for the Advancement of Science*  
AUB = *Abnormal Uterine Bleeding*  
Badan POM = Badan Pengawasan Obat dan Makanan  
BKKBN = Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional  
COEIN = *Coagulopathy, Ovulatory Dysfunction, Endometrial, Iatrogenic & Not yet classified*  
CI = *Confidence Interval*  
CYP = *Cytochrome P450*  
DMPA = *Depot Medroxy Progesterone Acetat*  
DNA = *Deoxyribo Nucleic Acid*  
DUB = *Dysfunctional Uterine Bleeding*  
FEM = *Fixed Effect Model*  
FIGO = *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*  
FK-KMK = Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan  
GMAF = *Global Minor Allele Frequency*  
GnRH = *Gonadotropin-Releasing Hormone*  
IMT = Indeks Massa Tubuh  
INH = *Isoniazid*  
IPPF = *International Planned Parenthood Federation*  
IUD = *Intra Uterine Device*  
KB = Keluarga Berencana  
KIA = Kesehatan Ibu dan Anak  
LNG = *Levonorgestrel*  
mRNA = *messenger Ribose Nucleic Acid*  
OR = *Odds Ratio*  
P/F = Perdarahan/Flek  
PALM = *Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy dan Hyperplasia*  
PCA = *Principal Component Analysis*  
PCR = *Polimerase Chain Reaction*  
POPs = *Progestin-Only Pills*  
POPLINE = *Population Information Online*  
PRISMA = *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*  
PUA = Perdarahan Uterus Abnormal  
PUS = Pasangan Usia Subur  
Puskesmas = Pusat Kesehatan Masyarakat  
QALY = *Quality Adjusted Life Year*



RCT = *Randomized Controlled Trial*

REM = *Random Effect Model*

RLFP = *Restriction Fragment Length Polymorphism*

SD = Sekolah Dasar

SDKI = Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia

SLTA = Sekolah Lanjutan Tingkat Atas

SLTP = Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama

SMCR = *Society of Menstrual Cycle Research*

SNPs = *Single Nucleotide Polimorphysm*

SUSENAS = Survei Sosial Ekonomi Nasional

WHO = *World Health Organization*