

Profil siklus menstruasi dan kejadian ovulasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin

W. WIRIAWAN
A. HESTIANTORO
J. PRIHARTONO*

*Departemen Obstetri dan Ginekologi
Departemen Ilmu Kesehatan Komunitas*
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

Tujuan: Mengetahui pola siklus menstruasi dan angka kejadian ovulasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin dan diketahuinya sebaran angka kejadian ovulasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin menurut pola siklus menstruasinya.

Rancangan/rumusan data: Studi deskriptif dengan rancangan potong lintang.

Bahan dan cara kerja: Selama kurun waktu Januari sampai Juni 2007 dilakukan pengumpulan data terhadap 40 responden yang diambil secara *consecutive sampling* di RSKO Fatmawati dan beberapa puskesmas di Jakarta. Semua responden dilakukan wawancara mengenai pola siklus menstruasi tiga bulan sebelumnya dan dilakukan pemeriksaan kadar progesteron pada fase luteal madya.

Hasil: Subjek yang diteliti berjumlah 40 perempuan usia reproduksi pecandu heroin yang berusia antara 20 sampai 40 tahun dengan rata-rata usia responden 26 (20 - 37) tahun. Rata-rata lamanya menggunakan heroin 7,1±3,1 tahun, sedangkan rerata usia responden pertama kali menggunakan heroin adalah 18 (13 - 31) tahun. Pola menstruasi yang didapatkan yaitu oligomenorea sebesar 67,5 %, siklus normal 22,5 %, dan amenorea sebesar 10 %. Pada penilaian kadar progesteron fase luteal madya didapatkan siklus menstruasi yang tidak berovulasi sebesar 77,5 % dan siklus yang berovulasi sebesar 22,5 %. Tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,005$) di antara kelompok faktor risiko umur, lama pemakaian heroin, jumlah paritas, dan indeks massa tubuh mengenai gangguan ovulasi pada perempuan pecandu heroin.

Kesimpulan: Pola menstruasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin yang terbanyak adalah oligomenorea (67,5 %) dengan siklus yang berovulasi sebesar 26 %.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-4: 223-8]

Kata kunci: heroin, usia reproduksi, siklus menstruasi, ovulasi.

Objective: To find out pattern menstrual cycle and incidence of ovulation among women heroin user at reproductive age and distribution of incidence of ovulation according to menstrual period.

Design/data identification: Descriptive study by using a cross sectional study design.

Material and methods: During period of January until June 2007, 40 respondents were sampled by consecutive sampling from women heroin user at reproductive age who visited RSKO Fatmawati Hospital and some primary health centers in Jakarta. All respondents were interviewed about the pattern of menstrual cycle which occurred during the last three months and performed test of progesteron midluteal phase.

Result: Forty subjects were observed in this study and the range of age between 20 and 40 years with mean age 26 (20 - 37) years. Mean length of heroin user was 7.1±3.1 years and mean first time of age to use heroin was 18 (13 - 31) years. The pattern of menstrual cycle in this study were oligomenorrhea (67.5 %), normal (22.5 %) and amenorrhea (10 %). From the progesteron midluteal phase result percentage of menstrual cycle without ovulation was 77.5 % and 22.5 % with ovulation. There was no significant difference in statistic ($p > 0.005$) among risk factor group of age, length of heroin user, amount of parity, and body mass index about ovulation disorder in women heroin user at reproductive age.

Conclusion: The most common of pattern of the menstrual cycle in women heroin user at reproductive age was oligomenorrhea (67.5 %) with 26 % have ovulatory cycle.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-4: 223-8]

Keywords: heroin, reproductive age, menstrual cycle, ovulation.

PENDAHULUAN

Dampak penyalahgunaan heroin pada seseorang dihubungkan dengan meningkatnya secara bermakna kejadian morbiditas dan mortalitas para penggunanya. Secara umum, dampak kecanduan heroin dapat mempengaruhi pada fisik, psikis, dan sosial se-

seorang, yang salah satunya dengan menghambat sekresi hormon gonadotropin melalui rangsangan langsung pada reseptor opioid hipotalamus sehingga akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi reproduksi.¹

Penyalahgunaan obat-obat terlarang seperti ganja, morfin, heroin, kokain, amfetamin di Indonesia

terus meningkat dari tahun ke tahun, menyebabkan keprihatinan nasional yang mendalam. Berdasarkan data Badan Narkotika Nasional (BNN) kasus narkoba terus meningkat sebesar 56,2% dari 4.955 kasus pada tahun 2000 menjadi 11.315 kasus pada tahun 2004 dengan perkiraan persentase pengguna laki-laki sebesar 79% dan pengguna perempuan sebesar 21%.² Yang lebih memprihatinkan adalah bahwa 85% pengguna narkoba di Jakarta merupakan para remaja dan dewasa muda berumur antara 15 - 35 tahun. Usia tersebut merupakan usia yang pada umumnya reproduksi terjadi.³

Penelitian dari Gauden dkk menemukan terjadinya gangguan menstruasi pada perempuan pengguna heroin sebesar 63%.⁴ Penggunaan heroin yang cukup lama dapat menyebabkan penurunan hasrat dan kemampuan seksual serta mempengaruhi penurunan hormon reproduksi (estrogen dan progesteron) yang ditandai dengan perubahan siklus menstruasi seperti oligomenorea (memanjangnya fase folikuler) sampai amenorea, dengan menghambat pelepasan hormon gonadotropin. Dengan adanya beberapa gangguan ini, perempuan sering salah mengartikan efek fisiologis ini dan mempercayai bahwa perubahan siklus menstruasi ini bersifat menetap dan menganggap dirinya infertil.⁵ Pada kenyataannya banyak perempuan usia reproduksi pecandu heroin masih bisa untuk hamil.^{6,7} Data sementara di Pokdisus RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo sendiri dari Januari sampai dengan Agustus 2007 tercatat dari 296 perempuan pecandu heroin didapatkan 11 perempuan yang hamil.

Jika terjadi kehamilan pada penyalahgunaan narkoba dapat menyebabkan komplikasi-komplikasi serius tidak hanya pada ibu hamil tetapi juga janin dalam kandungannya seperti anemia, hepatitis, HIV/AIDS, endokarditis, abortus, rematuritas, pertumbuhan janin terhambat dan IUFD.⁸⁻¹⁰ Di Amerika ketika dilakukan pemeriksaan urin secara universal untuk kokain, amfetamin, dan opiate terhadap 1.643 perempuan hamil yang mendapat pelayanan antenatal didapatkan 20,5% hasil positif.⁹ Sedangkan di Indonesia belum tersedianya data mengenai jumlah ibu hamil penyalahguna narkoba.

Dari kenyataan-kenyataan tersebut di atas maka dipikirkan bahwa ovulasi mungkin saja masih dapat terjadi pada perempuan usia reproduksi pecandu heroin dengan adanya gangguan siklus menstruasi. Dengan memperhatikan permasalahan ini dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu bagaimanakah gambaran pola siklus menstruasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin dan berapakah angka kejadian ovulasinya.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan desain potong lintang yang dilakukan di RSKO Fatmawati dan beberapa Puskesmas di DKI Jakarta yang melayani program terapi rumatan methadon (Puskesmas Jatinegara, Puskesmas Kecamatan Gambir, Puskesmas Tambora, Puskesmas Kampung Bali, dan Puskesmas Tanjung Priok) dari bulan Januari sampai dengan Juni 2007. Populasi penelitian adalah kasus baru perempuan usia reproduksi pecandu heroin yang datang untuk menjalani terapi rumatan methadon. Pemilihan sampel berupa *non-probability sampling* jenis *consecutive sampling*. Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus untuk estimasi proporsi suatu populasi pada sampel tunggal. Seharusnya jumlah sampel yang di dapat dari estimasi perhitungan adalah 45 responden, karena keterbatasan waktu hanya didapat 40 responden.

Penelitian ini menggunakan instrumen kuesioner penelitian. Setelah responden menyatakan bersedia mengikuti penelitian, diberikan penyuluhan, dan dilakukan pemeriksaan darah serum progesteron fase midluteal. Data yang didapat dianalisis dengan menggunakan program SPSS dan dilakukan analisis deskriptif. Penelitian ini menggunakan batas kemaknaan (α) sebesar 5%.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik subjek penelitian

Tabel 1. Sebaran karakteristik demografik subjek

Karakteristik demografik	Jumlah	Persen
Kelompok umur		
20 - 25 th	18	45,0
26 - 30 th	15	37,5
> 31 th	7	17,5
Pekerjaan		
Bekerja	11	27,5
Ibu rumah tangga	20	50,0
Tak bekerja	9	22,5
Lama pendidikan		
6 - 9 tahun	8	20,0
12 tahun	27	67,5
> 12 tahun	5	12,5
Lama gunakan heroin		
1 tahun	3	7,5
2 - 5 tahun	13	32,5
> 5 tahun	24	60,0

Tabel 2. Sebaran karakteristik medik subjek

Karakteristik medik	Jumlah	Persen
Paritas		
Nulipara	21	52,5
Primipara	16	40,0
Multipara	3	7,5
Indeks Massa Tubuh		
IMT < 18,5	11	27,5
IMT 18,5 - 25	28	70,0
IMT > 25	1	2,5
Pola Haid		
Amenorea	4	10,0
Oligomenorea	27	67,5
Normal	9	22,5

Tabel 3. Nilai rata-rata variabel subjek

Variabel	Mean	SD	95% CI		Med	Min	Max
			Low	High			
Umur subjek	26,7	4,4	25,3	28,1	26	20	37
Umur pertama pakai	19,6	4,3	18,2	21	18	13	31
Berat badan	50,5	8,6	47,9	53,2	49,5	38	83
IMT	20,1	2,6	19,2	20,9	19,5	15,6	30,5
Lama pakai heroin	7,1	3,1	6,1	8,0	8	1	11
Lama haid	51	19,3	44,8	57,2	47	28	100
Progesteron	2,52	3,88	1,28	3,76	0,34	0,2	11,9

Gangguan ovulasi

Tabel 4. Gangguan ovulasi (n=40)

	Jumlah	Persen
Anovulasi	31	77,5
Ovulasi	9	22,5
Total	40	100

Tabel 5. Hubungan antara faktor risiko dan kejadian tidak ovulasi (n=40)

Faktor risiko	Ovulasi		P	RP	95%CI	
	Tidak	Ya			Low	High
Kelompok umur						
> 31 tahun	3	4	0,34	0,55	0,02	1,88
26-30 tahun	14	1	0,15	1,2	0,33	106,9
20-25 tahun	14	4				
Lama pakai heroin						
> 5 tahun	19	5	1,00	1,05	0,22	7,13
1-5 tahun	12	4				
Paritas						
Nulipara	15	6	0,45	0,84	0,07	2,72
Primi/Multipara	16	3				
Pola Haid						
Amenorea	4	0	1,00	1,28	0,37	24,5
Oligomenorea	20	7	1,00	0,95	0,09	6,19
Normal	7	2				
Indeks Massa Tubuh						
Underweight	10	1	0,39	1,25	0,37	92,5
Normo/overweight	21	8				

Tabel 6. Perbedaan nilai rata-rata variabel menurut ada atau tidaknya ovulasi

Variabel	Tidak (n=31)		Ovulasi (n=9)	
	Mean	SD	Mean	SD
Umur subjek	26	3,7	29,2	5,9
Berat badan	50,6	9,6	50,2	3,1
IMT	20	2,9	20,1	1,5
Lama pakai heroin	7,1	3,1	6,9	2,9
Lama haid	53,2	20,5	43,6	12,87

PEMBAHASAN

Keterbatasan penelitian

Metode pengambilan data profil menstruasi dilakukan dengan wawancara yang kemungkinan dapat menyebabkan terjadinya penilaian subjektivitas cukup tinggi. Namun diupayakan ketepatannya sudah cukup optimal sehingga dalam pengambilan sampel darah progesteron fase luteal madya dapat dilakukan antara 11 - 4 hari sebelum menstruasi yang akan datang.

Pada penelitian ini tidak diketahuinya pemakaian jumlah dosis heroin harian, tidak diketahuinya waktu terakhir responden menggunakan heroin dan tidak dilakukannya pemeriksaan objektif kandungan zat adiktif lainnya yang mungkin juga digunakan oleh pecandu heroin dapat mempengaruhi kejadian ovulasi.

Karakteristik demografik dan medik subjek penelitian

Penelitian ini dilakukan sejak Januari sampai Juni 2007 di RSOK Fatmawati dan beberapa puskesmas di DKI Jakarta yang melayani pengobatan rumatan methadon. Jumlah perempuan usia reproduksi yang menjadi pecandu heroin cenderung meningkat. Berdasarkan data dari Amerika Serikat tahun 1988 usia rata-rata pecandu heroin adalah 27 tahun, dan cenderung menurun menjadi 19 tahun pada tahun 1995.¹¹ Sedangkan saat dilakukan penelitian ini didapatkan subjek terbanyak terdapat pada rentang usia 20-25 tahun dengan rerata usia perempuan pecandu heroin 26 (20-37) tahun dan rerata usia pertama kali menggunakan heroin 18 (13-31) tahun.

Dari penelitian ini didapatkan banyaknya ibu rumah tangga yang menjadi pecandu heroin (50%). Ini dimungkinkan karena faktor adiksi yang kuat dari heroin yang menyebabkan sulit lepasnya dari penyalahgunaan heroin dengan rerata lamanya menjadi pecandu heroin 7,1±3,1 tahun sehingga saat memasuki rentang usia pernikahan antara 20-30 ta-

hun penyalahgunaan heroin masih terus berlanjut. Keadaan ini dapat menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas baik untuk dirinya sendiri maupun terhadap janin di kandungannya bila terjadi kehamilan.

Banyak pecandu heroin hanya menjalani pendidikan selama 6-12 tahun. Keadaan ini mungkin selain faktor sosial ekonomi dapat juga karena akibat negatif dari penggunaan heroin sehingga banyak perempuan pecandu heroin tidak lagi meneruskan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi. Dengan rendahnya pendidikan menyebabkan para pecandu heroin sulit untuk mencari pekerjaan yang diinginkan sehingga pada akhirnya tidak dapat meningkatkan taraf kehidupannya.

Profil menstruasi dan kejadian ovulasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin

Penilaian profil menstruasi pada perempuan pecandu heroin ini dilakukan dengan cara anamnesis untuk mendapatkan informasi mengenai pola siklus menstruasi tiga bulan sebelumnya. Dari 40 perempuan pecandu heroin yang dievaluasi siklus menstruasinya (dinilai jarak antara dua siklus menstruasi) untuk mendapatkan nilai karakteristik jarak antar siklus menstruasi. Pada penelitian ini didapatkan lamanya siklus menstruasi pada perempuan usia reproduksi pecandu heroin tersebut antara 28 sampai 100 hari dengan rerata $51 \pm 19,3$ hari.

Gangguan menstruasi pada perempuan usia reproduksi pecandu heroin telah banyak dilaporkan. Gangguan menstruasi ini disebabkan karena pengaruh heroin menyebabkan tidak adekuatnya hormon gonadotropin dalam fase proliferasi sehingga terjadi pemanjangan fase proliferasi.¹² Pada penelitian ini didapatkan gangguan menstruasi terbanyak berupa oligomenorea (67,5%) diikuti amenorea (10%). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Gaulden dkk serta Santen dkk yang menemukan gangguan menstruasi akibat heroin sebesar 63% dan 70%.^{4,13}

Semua responden pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar progesteron saat fase luteal madya. Pemeriksaan progesteron ini bertujuan untuk menilai ada atau tidaknya ovulasi pada siklus menstruasinya. Penelitian ini dilakukan pemeriksaan progesteron fase luteal madya karena metode ini cukup mudah dilakukan dan mempunyai angka sensitivitas 0,88 dan spesifisitas 0,71.¹⁴

Dari pemeriksaan kadar progesteron fase luteal madya didapatkan siklus menstruasi yang tidak berovulasi sebesar 77,5% dan siklus yang berovulasi sebesar 22,5%. Responden dengan menstruasi nor-

mal didapatkan 77,8% siklusnya tidak berovulasi dan responden dengan oligomenorea didapatkan 74% siklusnya tidak berovulasi serta sebesar 26% siklusnya berovulasi. Pengaruh heroin akan menyebabkan tidak adekuatnya hormon gonadotropin dalam menstimulasi folikel dominan sehingga fase folikuler menjadi memanjang, sedangkan proses pematangan folikel sendiri masih dapat terjadi walaupun waktu yang dibutuhkan lebih lama. Keadaan ini menyebabkan pada keadaan oligomenorea masih terdapat ovulasi sehingga kehamilan pada perempuan usia reproduksi pecandu heroin dapat terjadi.

Dari beberapa cara untuk menentukan ovulasi tidak ada satu cara pun yang mempunyai ketepatan 100% untuk menilai terjadinya ovulasi. Tahun 2000 - 2002 *Southern Ontario Fertility Technologies* menganalisis 1.132 siklus menstruasi dengan membandingkan variabilitas lamanya siklus dengan persentase ovulasinya.¹⁵ (Tabel 7)

Tabel 7. Perbandingan variabilitas lamanya siklus dengan persentase ovulasi dikutip dari *Southern Ontario Fertility Technologies*

Variabilitas lamanya siklus (hari)	Ovulasi (%)
0 - 1	85
2 - 4	60
5 - 10	40
11 - 20	25
> 20	< 10

Sebaran gangguan ovulasi pada pecandu heroin menurut beberapa faktor risiko

Beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi gangguan ovulasi pada subjek penelitian ini seperti kelompok umur, lamanya pemakaian heroin, jumlah anak, dan status gizi didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,005$) di antara kelompok faktor risiko tersebut.

Tidak adanya perbedaan risiko terjadinya gangguan ovulasi antara kelompok pecandu heroin yang berumur 20-25 tahun dengan 26-30 tahun atau dengan > 31 tahun. Ini menandakan bahwa risiko gangguan ovulasi pada perempuan usia reproduksi pecandu heroin dapat terjadi pada setiap kelompok usia. Hal ini dimungkinkan karena pada perempuan pecandu heroin yang berumur lebih muda frekuensi penggunaan heroinnya lebih sering dan jumlah pemakaian dosis heroin hariannya sudah cukup besar untuk menyebabkan gangguan ovulasi, sedangkan

pada kelompok umur yang lebih tua frekuensi penggunaan heroin mungkin sudah mulai berkurang dan juga dengan bertambahnya usia cenderung akan menyebabkan meningkatnya persentase infertilitas karena gangguan ovulasi.¹⁶ (Tabel 8) Penyebab lainnya yang mungkin mempengaruhi gangguan ovulasi adalah adanya peningkatan faktor stres dan banyaknya penyakit yang menyertai pemakaian heroin dengan jarum suntik yang dapat menambah risiko terjadinya gangguan ovulasi. Namun, pada penelitian ini sulit untuk mendapatkan data mengenai pemakaian jumlah dosis heroin hariannya dan tidak dilakukannya penilaian faktor psikis/stres serta penyakit yang menyertai penggunaan jarum suntik di antara para pecandu heroin.

Tabel 8. Persentase kejadian peningkatan infertilitas dengan faktor umur, dikutip dari Menken J, Trussell J, Larsen U. *Age and infertility. Science.* 1986; 23: 1389

Kelompok umur (tahun)	Persentase infertilitas
20 – 24	7
25 – 29	9
30 – 34	15
35 – 39	22
40 – 44	29

Tidak adanya perbedaan risiko terjadinya gangguan ovulasi antara lamanya pemakaian heroin 1 - 5 tahun dengan yang lebih dari 5 tahun. Ini menandakan bahwa gangguan ovulasi pada perempuan pecandu heroin dapat terjadi setiap saat dan tidak tergantung dengan lamanya pemakaian heroin tetapi mungkin tergantung pada jumlah dosis harian yang digunakannya. Begitu pula dengan paritas bahwa tidak ada perbedaan risiko terjadinya gangguan ovulasi antara responden nulipara dengan primi/multi-para sehingga gangguan ovulasi dapat terjadi pada pecandu yang sudah mempunyai anak atau yang belum mempunyai anak.

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik terjadinya gangguan ovulasi antara perempuan pecandu heroin yang memiliki siklus oligomenorea ataupun siklus amenorea dengan siklus menstruasi normal. Gangguan ovulasi juga terjadi pada perempuan pecandu heroin dengan siklus menstruasi normal (77,8%). Keadaan ini mungkin disebabkan faktor lain seperti adanya penyakit kronis yang sering didapatkan pada pengguna heroin. Siklus menstruasi yang normal tidak menjamin adanya ovulasi, tetapi secara umum, apabila siklus menstruasi normalnya lebih sering maka

terjadinya ovulasi juga lebih banyak didapatkan. Sedangkan apabila siklusnya lebih sering tidak teratur maka terjadinya ovulasi juga lebih kecil.¹⁵

Indeks massa tubuh yang kurang/malnutrisi pada penelitian ini merupakan variabel perancu yang tidak dapat dikeluarkan dari penelitian dan hasilnya dapat mempengaruhi kejadian ovulasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin. Pada penelitian ini perempuan usia reproduksi pecandu heroin yang mempunyai indeks massa tubuh yang kurang sebesar 11 orang dengan 10 orang (91%) mempunyai siklus tidak berovulasi dan 1 orang (9%) siklusnya berovulasi. Variabel perancu ini digunakan sebagai pembanding dengan indeks massa tubuh yang normal atau lebih.

Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya perbedaan risiko terjadinya gangguan ovulasi antara responden dengan malnutrisi/*underweight* dengan *normoweight* ($p=0,399$ RP 1,25). Hal ini berbeda dengan teori yang ada bahwa pada kondisi malnutrisi atau *underweight* akan menyebabkan defisiensi lipid sehingga pembakal dari hormon reproduksi di hipotalamus menjadi berkurang. Begitu pula dengan ditemukannya penurunan kadar FSH dan LH pada perempuan dengan berat badan yang menurun atau pada anoreksia nervosa.¹⁷ Keadaan malnutrisi dapat menyebabkan tidak terbentuknya lemak dan leptin, sehingga tidak terjadi stimulasi pengeluaran FSH dan LH yang akhirnya dapat menyebabkan gangguan ovulasi. Dari penelitian Sanchez dkk (2003) didapatkan rendahnya serum leptin akan menyebabkan terganggunya siklus menstruasi pada perempuan pecandu heroin.¹⁸ Sedangkan Housova dkk (2005) menilai bahwa kadar basal serum leptin dan adiponektin pada pecandu heroin menurun secara bermakna dibandingkan dengan subjek yang sehat.¹⁹

KESIMPULAN

1. Profil siklus menstruasi perempuan usia reproduksi pecandu heroin yaitu oligomenorea (67,5%), siklus normal (22,5%), dan amenorea (10%).
2. Angka kejadian ovulasi pada perempuan usia reproduksi pecandu heroin pada populasi penelitian ini sebesar 22,5%.

RUJUKAN

1. Maclean F, Lee A. Drug-induced sexual dysfunction and infertility. *J Pharmaceutical.* 1999; 7047: 780-4
2. National Narcotics Board Indonesia. Improving ATS data and information systems national report October 2005.

- BNN Research development and information center. Available at <http://www.unodc.un.or.th>
3. Fer. Warga DKI pengguna narkoba 3,4 juta orang. *Koran Kompas* 21 Oktober 2000: 17 (kolom 3)
 4. Gaulden EC, Littlefield DC, Putoff OE, Seivert AL. Menstrual abnormalities associated with heroin addiction. *Am J Obstet Gynecol.* 1964; 90 (2): 155-60
 5. Smith DE, Moser C, Wesson DR, Apter M, Buxton ME, Davison JV, Orgel M, Buffum J. A clinical guide to the diagnosis and treatment of heroin-related sexual dysfunction. *J Psychoactive Drugs.* 1982; 14 (1-2): 91-9
 6. Johnson K, Gerada C, Greenough A. Substance misuse during pregnancy. *Br J Psychiatry.* 2003; 183: 187-9
 7. Savona C. Pregnancy in maltese drug-abusers: a sociobiological study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115 (2): 161-5
 8. Thangappah RB. Maternal and perinatal outcome with drug abuse in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2000; 20(6): 597-600
 9. Gillogley KM, Evans AT, Hansen RL, Samnels SJ, Batra KK. The perinatal impact of cocaine, amphetamine and opiate use detected by universal intrapartum screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1535-42
 10. Hagan H, Thiede H, Des Jarlais DC. HIV/Hepatitis C virus co-infection in drug users: risk behavior and prevention. *AIDS.* 2005; 19 (3): 199-207
 11. Schwartz RH. Adolescent Heroin Use: A Review. *Pediatrics.* 1998; 102 (6): 1461-6
 12. Schmittner J, Schroeder JR, Epstein D, Preston K. Menstrual cycle length during methadon maintenance. *Society for the Study of Addiction.* 2005; 100 (6): 829-36
 13. Santen RJ, Sofsky I, Bilic N. Mechanism of action of narcotics in the production of menstrual dysfunction in women. *Fertil Steril.* 1975; 6: 538-47
 14. Baziad A, Alkaff Z. Gangguan haid dan penatalaksanaannya. Dalam: Baziad A, Jacob T, Surjana E, Alkaff Z, editors. *Endokrinologi Ginekologi.* Jakarta: Kelompok studi endokrinologi reproduksi Indonesia. 1993; 17-34
 15. Martin J. Ovulation and Decreased Ovulation. *Southern Ontario Fertility Technologies.* Available at <http://www.soft-infertility.com>
 16. Liu J. Brain peptides. In Sciarra J, editor. *Reproductive Endocrinology, Infertility, Genetic.* Revised edition. Philadelphia: Lippincott company. 1989; 1-12
 17. Kalra S, Horvath T, Naftolin F, Xu B, Pu S. The interactive language of the hypothalamus for the gonadotropin releasing hormone (GnRH) system. *J Neuroendocrinol.* 1997; 9(8): 569-76
 18. Sanchez MV, Martin RC, Santos AJ, Goberna R, Najib S, Gonzalez YC. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol.* 2003; 133: 11-9
 19. Housova J, Wilczek H, Haluzik MM, Kremen J, Krizova J, Haluzik M. Adipocyte-derived hormones in heroin addicts: the influence of methadone maintenance treatment. *Physiol Res.* 2005; 54: 73-8