



Jenis-jenis Progesterin dalam Preparat Kontrasepsi

Prilly Astari

RSUP Dr. Sitanala Tangerang, Indonesia

ABSTRAK

Progesterin berperan penting dalam kontrasepsi. Berbagai jenis progesterin yang tersedia mempunyai potensi progesteronik yang berbeda serta menimbulkan berbagai efek. Meskipun demikian, mereka memiliki mekanisme kerja kontrasepsi yang serupa. Setiap progesterin memiliki pola efek parsial tertentu yang dapat dimanfaatkan sesuai kondisi pasien.

KataK: Kontrasepsi, progesteron, progesterin.

ABSTRACT

Progesterin plays an important role in contraception. Different types of progesterins available have different progesteronic potentials and various effects. However, they have a similar mechanism of action. Each progesterin has a certain pattern of partial effects, which can be utilized according to patient's conditions. **Prilly Astari. Types of Progesterin in Contraception Preparations.**

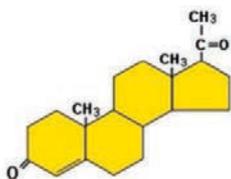
Keywords: Contraception, progesterone, progesterin.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

LATAR BELAKANG

Progesteron adalah molekul, baik alami maupun sintetik, yang menunjukkan efek serupa progesteron. Progesteron menyebabkan peningkatan suhu basal tubuh, perubahan sekresi endometrium dalam persiapan untuk pembuahan dan implantasi sel telur. Progesteron alami dinamai progesteron, yang disintesis, diproduksi, dan dilepaskan oleh korpus luteum ovarium selama fase luteal. Sedangkan, progesteron sintetik disebut progesterin.¹ Progesteron dengan derajat berbeda dapat menekan sumbu hipotalamus hipofisis dan memberikan efek kontrasepsi. Progesteron juga dapat digunakan untuk pengobatan jaringan endometrium abnormal, seperti hiperplasia endometrium dan endometriosis yang distimulasi oleh estrogen endogen dan eksogen secara kronis dan berlebihan.¹



Gambar 1. Struktur progesteron.¹

Berbagai progesteron yang tersedia mempunyai potensi progesteronik berbeda serta menimbulkan berbagai efek.²

KLASIFIKASI

Progesteron adalah semua senyawa *steroid* dengan aktivitas progesteroneik dengan intensitas berbeda. Progesteron tidak hanya memiliki struktur berbeda, tetapi masing-masing memberikan efek klinis dan efek samping yang berbeda.¹ Gambaran berbagai jenis progesteron ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Farmakokinetik dan Farmakologi Progesteron

Farmakokinetik seperti penyerapan, distribusi dan ekskresi menentukan banyaknya progesteron yang tersedia untuk jaringan. Progesteron berdistribusi di dalam tubuh dengan cara berikatan dengan protein transpor dan reseptor *steroid* pada jaringan.^{2,3}

Secara umum, semua progesteron berikatan dengan albumin dalam darah dengan afinitas rendah dan kapasitas tinggi. Beberapa progesteron yang berasal dari *19-nortestosterone*, seperti *norethisterone/norethindrone* juga berikatan dengan afinitas tinggi tetapi kapasitas rendah

terhadap *sex hormone binding globulin* (SHBG).⁴ Progesteron lain dapat berikatan dengan *corticosteroid-binding globulin* (CBG).⁴ Pengikatan progesteron dengan protein transpor bersifat reversibel, sehingga perubahan konsentrasi protein transpor dapat memengaruhi variabilitas progesteron. *Steroid* yang tidak terikat dengan protein atau *steroid* bebas tersedia untuk metabolisme sel atau berikatan dengan reseptor sel target.^{1,5} **Tabel 2** memperlihatkan variasi afinitas ikatan progesteron dengan reseptor *steroid*.

Progesteron yang diberikan secara oral mencapai konsentrasi maksimal dalam 1–3 jam. Informasi bioavailabilitas dan waktu paruh diperoleh dari sampel darah selama 24 jam pertama setelah pemberian oral. Bioavailabilitas mewakili jumlah progesteron yang ditemukan dalam sirkulasi (area di bawah kurva). **Gambar 3** menunjukkan waktu paruh terpanjang yang ditemukan pada *drospirenone* (31–32 jam), sedangkan *norethisterone* memiliki waktu paruh terpendek (8 jam).^{1,2,5} Waktu paruh progesteron adalah lamanya waktu yang diperlukan agar konsentrasi progesteron turun hingga setengahnya.

Alamat Korespondensi email: prillyastari@yahoo.com



PROGESTIN UNTUK KONTRASEPSI

Progesterin untuk kontrasepsi mempunyai kerangka karbon C-21.⁵ Substitusi gugus *ethinyl* dari testosteron menghasilkan senyawa oral aktif (*ethisteron*). Penghapusan karbon pada posisi C-19 dari *ethisterone* mengubah *ethisterone* dari androgen menjadi progesterin, menghasilkan pengembangan kelas progesterin yang disebut sebagai turunan *19-nortestosterone*.⁵ Termasuk dalam kelas ini adalah progesterin yang banyak digunakan seperti *norethindrone acetate*, *levonorgestrel*, dan *ethynodiol diacetate*. Progesterin oral pertama yang digunakan dalam kontrasepsi hormonal kombinasi adalah *norethynodrel* dan *norethisteron*. Alasan pengembangan progesterin lain adalah bahwa progesterin awal memiliki sifat androgenik yang menyebabkan

efek tidak diinginkan pada lemak dan kulit.¹⁻³

KLASIFIKASI

Progesterin yang digunakan dalam kontrasepsi hormonal kombinasi dapat diklasifikasikan menurut beberapa kriteria sebagai berikut:^{1,7}

Menurut Saat Muncul

Klasifikasi ini dibuat berdasarkan saat diperkenalkannya ke masyarakat, dibedakan menjadi generasi pertama, kedua, ketiga, dan keempat.⁶

- Generasi pertama : *norethynodrel*, *norethisterone acetate* (NET, NETA), *lynestrenol*, *ethynodiol diacetate*
- Generasi kedua : *levonorgestrel* (LNG)
- Generasi ketiga : *gestodene* (GEST), *desogestrel* (DES), *norgestimate* (NGM)
- Generasi keempat : *drospirenone* (DRSP)

Cyproterone acetate (CPA) dan *chlormadinone acetate* (CMA) tidak pernah dimasukkan ke dalam kategori ini karena pil mengandung CPA awalnya diklasifikasikan sebagai obat untuk hiperandrogenisme pada wanita yang membutuhkan kontrasepsi. CMA hanya diperkenalkan di beberapa negara dan tidak tersedia secara internasional. Hal yang sama berlaku untuk *dienogest* (DNG) yang dikembangkan dan digunakan hanya di Jerman.¹

Menurut Struktur Molekul

Struktur molekul memberikan indikasi tidak langsung aksi biologis *steroid*. Beberapa kelompok progesterin dapat dilihat pada Diagram.

Tabel 1. Klasifikasi progesteron.¹

Progesterone	Anti-gonadotrophic	Estrogenic		Androgenic		Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
		Pro	Anti	Pro	Anti		
<i>Progesterone</i>	+	-	+	-	+	±	±
<i>Pregnane derivative: Non-acetylated</i>							
<i>Dydrogesterone</i>	-	-	+	-	±	-	±
<i>Medrogestone</i>	+	-	+	-	±		
<i>Pregnane derivative: Acetylated</i>							
<i>Medroxyprogesterone acetate</i>	+	-	+	±	-	+	-
<i>Megestrol acetate</i>	+	-	+	±	+	+	-
<i>Chlormadinone acetate</i>	+	-	+	-	+	+	-
<i>Cyproterone acetate</i>	+	-	+	-	++	+	-
<i>19-Norpregnane derivative: Non-acetylated</i>							
<i>Demegestone</i>	+	-	+	-	-	-	-
<i>Promegestone</i>	+	-	+	-	-	-	-
<i>Trimegestone</i>	+	-	+	-	±	-	±
<i>19-Norpregnane derivative: Acetylated</i>							
<i>Nomegestrol acetate</i>	+	-	+	+	±	-	-
<i>Nesterone</i>	+	-	+	-	-	-	-
<i>19-Nortestosterone derivative: Estrane</i>							
<i>Norethisterone (Norethindrone)</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>Norethisterone acetate</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>Norethynodrel</i>	+	+	±	±	-	-	-
<i>Lynestrenol</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>Tibolone (metabolite)</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>Dienogest</i>	+	±	+	-	+	-	-
<i>19-Nortestosterone derivative: Gonane</i>							
<i>Levonorgestrel</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>Norgestimate</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>Desogestrel (etogestrel)</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>Gestodene</i>	+	-	+	+	-	+	+
<i>Spirolactone derivative</i>							
<i>Drospirenone</i>	+	-	+	-	+	-	+

++: strongly positive; +: positive; ±: weakly positive; -: negative



1. Turunan Testosteron

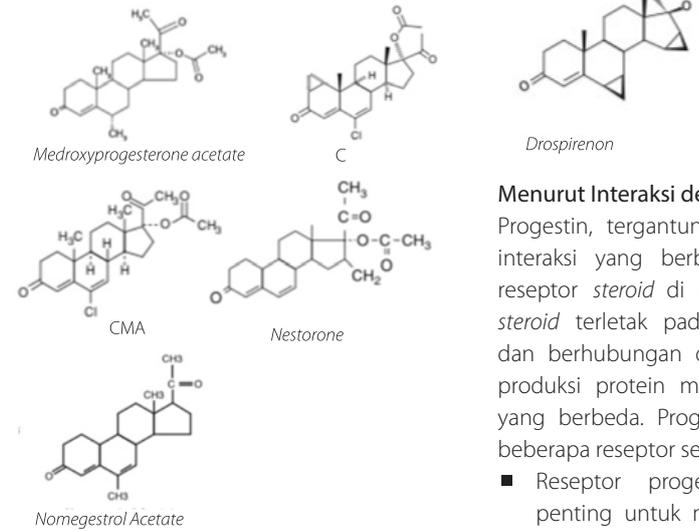
Molekul dasar adalah testosteron. Eliminasi pada posisi C-19 menyebabkan molekul menjadi lebih progesteronik dan variasi yang berbeda disebut turunan *19-nortestosteron*.⁸ Struktur yang paling menyerupai testosteron dapat dilihat pada golongan *Estranes* (*norethynodrel*, *norethindrone*, *norethisterone acetate*, *lynestrenol*) dan *Gonanes* (*levonorgestrel*, *gestodene*, *desogestrel*, *norgestimate*).⁸ Molekul khusus dalam konteks ini adalah *dienogest*.⁹ *Dienogest* adalah turunan *19-nortestosteron* dengan gugus *cyanomethyl* sebagai ganti dari gugus *ethinyl* di posisi *17-alpha*.^{2,5}

2. Turunan Progesteron

Turunan progesteron memiliki struktur C-21. Subgrup dapat dibedakan berdasarkan posisi yang berbeda dari ikatan ganda antara atom C dan jenis kelompok C yang ditambahkan. Beberapa turunan progesteron tampak pada Gambar 2.

Struktur *nestorone* dan *nomegestrol acetate* sangat mirip dengan progesteron; pada posisi 19 gugus *methyl C* dihilangkan. CPA, CMA dan *nomegestrol acetate* (NomAc) adalah *progestin* oral aktif yang dipakai dalam pil KB kombinasi. NomAc tidak memiliki aktivitas *glucocorticoid* dan *mineralocorticoid*.^{3,7}

Gambar 2. Turunan progesteron.¹



3. Turunan Spironolactone

Drospirenone adalah satu-satunya *progestin* yang berasal dari *spironolactone* yang dikenal untuk mencegah retensi natrium dan memiliki efek antiandrogenik pada kulit.¹⁰ *Drospirenone* memiliki aktivitas *anti-mineralocorticoid* yang menurunkan ekskresi kalium di ginjal, sehingga penggunaan *drospirenone* tidak direkomendasikan pada gangguan fungsi ginjal, adrenal, atau hati.^{1,2,5}

Tabel 2. Afinitas pengikatan relatif progesteron dengan reseptor *steroid*.¹

	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG	Albumin Bound	Free
<i>Progesterone</i>	50	0	0	10	100	0	36	79,3	2.4
<i>Dydrogesterone</i>	75	0	-	-	-	-	-		
<i>Chlormadinone acetate</i>	67	5	0	8	0	0	0		
<i>Cyproterone acetate</i>	90	6	0	6	8	0	0		
<i>Medroxyprogesterone acetate</i>	115	5	0	29	160	0	0		
<i>Megestrol acetate</i>	65	5	0	30	0	0	0		
<i>Nomegestrol</i>	125	6	0	6	0	0	0		
<i>Promegestone (R5020)</i>	100	0	0	5	53	0	0		
<i>Drospirenone</i>	35	65	0	6	230	0	0		
<i>Norethisterone</i>	75	15	0	0	0	16	0	60,8	3.7
<i>Levonorgestrel</i>	150	45	0	1	75	50	0	50	2.5
<i>Norgestimate</i>	15	0	0	1	0	0	0		
<i>Desogestrel (Etonogestrel)</i>	150	20	0	14	0	15	0	65,5	2.5
<i>Gestodene</i>	90	85	0	27	290	40	0	24,1	0.6
<i>Dienogest</i>	5	10	0	1	0	0	0		

Keterangan: PR: *progesterone receptor* (*promegestone* = 100%), AR: *androgen receptor* (*metribolone* = 100%), ER: *estrogen receptor* (*estradiol-17β*=100%). GR: *glucocorticoid receptor* (*dexamethasone* = 100%), MR: *mineralocorticoid receptor* (*aldosterone*= 100%), SHBG: *sex hormone binding globulin* (*dihydrotestosterone*=100%), CBG: *corticosteroid-binding globulin* (*cortisol*= 100%), ND: *not determined*.

Menurut Interaksi dengan Reseptor *Steroid*

Progestin, tergantung strukturnya, memiliki interaksi yang berbeda dengan berbagai reseptor *steroid* di dalam tubuh. Reseptor *steroid* terletak pada membran sel target dan berhubungan dengan DNA/RNA serta produksi protein melalui sistem *messenger* yang berbeda. Progestin berikatan dengan beberapa reseptor seperti:^{1,6}

- Reseptor progestin: reseptor paling penting untuk menimbulkan efek yang diinginkan.
- Reseptor androgen: aktivasi reseptor androgen menimbulkan efek androgenik pada pertumbuhan rambut dan aktivitas kelenjar sebacea. Beberapa progestin berikatan dengan reseptor ini dan dapat mengaktifkan ataupun memblokirnya (efek anti-androgenik).
- Reseptor estrogen: reseptor ini menimbulkan efek di banyak jaringan terutama di sel-sel endometrium.
- Reseptor *glucocorticoid*: efek *glucocorticoid* terkait dengan aktivasi sistem koagulasi.
- Reseptor *mineralocorticoid*: reseptor ini memediasi retensi natrium.

Berdasarkan klasifikasi kegiatan reseptor ini, progestin dapat dibedakan menjadi:²

- *Progestin* androgenik: *levonorgestrel* (LNG), *desogestrel*, dan *gestodene* mempunyai sifat androgenik. LNG tidak hanya memiliki efek androgenik, tetapi juga memiliki efek anti-estrogenik.
- *Progestin* anti-androgenik: senyawa yang paling penting adalah turunan progesteron, seperti CPA dan CMA, dan *drospirenone*. *Dienogest* memiliki sifat anti-androgenik lemah.⁹
- *Progestin* netral: GEST dan DES hanya berikatan dengan reseptor progestin.
- *Progestin anti-mineralocorticoid*: hanya *drospirenone* yang memiliki sifat *anti-mineralocorticoid*.¹⁰

Efek reseptor yang berbeda ditunjukkan pada Tabel 3.



KONTRASEPSI PROGESTIN

Dalam beberapa dekade terakhir, komponen estrogen dalam pil KB kombinasi menetap pada 30-35 µg, sehingga perhatian difokuskan pada komponen progestin.

Efek progestin pada kontrasepsi bergantung pada jenis dan dosisnya yaitu:^{1,7}

- Mengentalkan lendir serviks, sehingga tidak bisa ditembus oleh sperma
- Menipiskan endometrium, sehingga sulit atau tidak bisa terjadi implantasi
- Perubahan motilitas silia tuba
- Menghambat atau mencegah ovulasi

Progestin memberikan dampak minimal pada sistem koagulasi. Efeknya kecil pada aliran

Progestin dalam kontrasepsi tersedia sebagai kontrasepsi jangka pendek (mini pil, suntikan), jangka panjang (implan, alat kontrasepsi dalam rahim/AKDR), dan kontrasepsi darurat.⁸

Mini Pil

Mini pil harus dikonsumsi pada saat yang kurang lebih sama setiap harinya untuk dapat memberikan efek kontrasepsi. Ibu menyusui merupakan kandidat baik untuk menggunakan kontrasepsi ini karena progestin tidak memengaruhi produksi air susu ibu.⁵ Kontraindikasi mini pil adalah pasien dengan kanker payudara, penyakit hati aktif, serta tumor hati jinak dan ganas (kecuali hiperplasia nodular).⁷

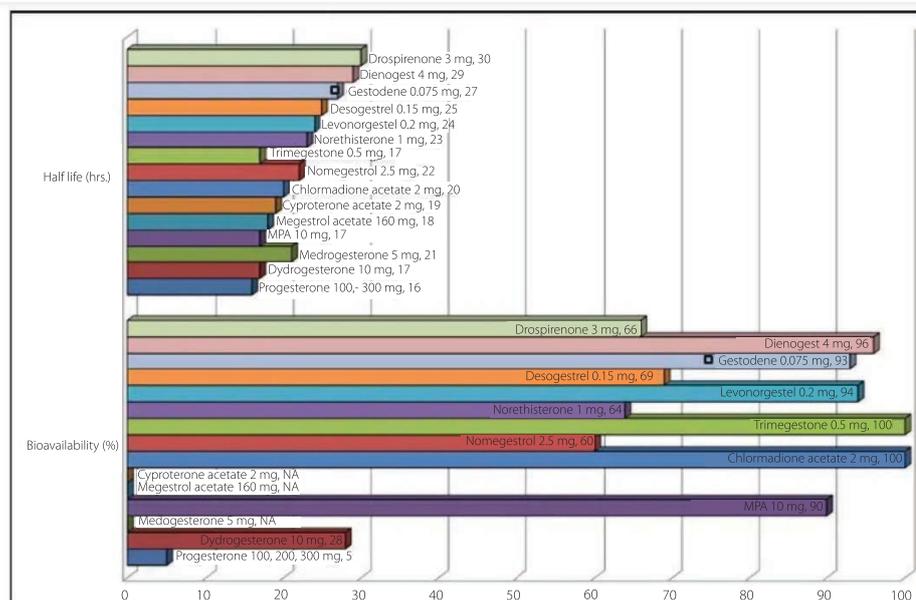
Suntik

Kontrasepsi suntik dapat diberikan kapan saja selama siklus menstruasi. Jika diberikan di luar siklus haid dan setelah memastikan pasien tidak hamil, diperlukan metode tambahan selama 7 hari.⁷

Suntikan mengandung *medroxyprogesteron acetate* (DMPA) 150 mg tersedia dalam bentuk depot, disuntikkan secara intramuskular setiap 12 minggu. Selain mengentalkan lendir serviks dan menghambat proliferasi endometrium, mekanisme kerja DMPA adalah menghambat lonjakan *luteinizing hormone*, sehingga tidak terjadi ovulasi.¹³ DMPA menekan produksi estrogen endogen dari ovarium, sehingga memberikan efek pada kepadatan tulang

Tabel 3. Progestin berdasarkan klasifikasi kegiatan reseptor.¹

Glucocorticoid Activity	Estrogenic Activity	Antiandrogenic Activity	Androgenic Activity	Antiandrogenic Activity	Mineralocorticoid Activity
<i>Medroxy progesterone acetate</i>	<i>Norethisterone acetate</i>	<i>Levonorgestrel</i>	<i>Levonorgestrel</i>	<i>Cyproterone acetate</i>	<i>Drospirenone</i>
<i>Megestrol acetate</i>			<i>Desogestrel</i> <i>Gestodene</i>	<i>Chlormadinone acetate</i> <i>Dienogest</i>	



Gambar 3. Dosis, bioavailabilitas, dan waktu paruh progesteron.¹

darah dan kontraktilitas dinding pembuluh darah. Studi epidemiologis menunjukkan progestin tidak meningkatkan risiko vena tromboemboli atau penyakit arteri.^{3,7} Oleh karena itu, kontrasepsi progestin dapat digunakan pada wanita yang memiliki kontraindikasi terhadap kontrasepsi mengandung komponen estrogen.⁸

Sediaan oral mengandung *levonorgestrel* 30 µg, *norethisteron* 350 µg, *lynestrenol* 500 µg, *norgestrel* 75 µg, dan *desogestrel* 75 µg tidak dapat menghambat ovulasi.^{11,12} Efek kontrasepsi adalah dengan mengentalkan lendir serviks, sehingga sulit ditembus oleh sperma, membuat endometrium tidak memadai untuk implantasi, serta menurunkan motilitas silia di tuba.^{11,12}

jika digunakan lebih dari 2 tahun. Kontrasepsi ini merupakan kontraindikasi jika memiliki osteoporosis dan merupakan faktor risiko mengalami fraktur. Hal yang perlu diperhatikan adalah perlu waktu yang relatif lama (6-9 bulan) untuk kembalinya kesuburan setelah kontrasepsi dihentikan.⁷ Jenis suntikan lain mengandung *norethindron enanthate* (NET-EN) 200 mg disuntikkan secara intramuskular setiap 8 minggu. Mekanisme kerjanya sama dengan DMPA.¹³

Implan

Implan adalah metode kontrasepsi subdermal yang efektif, bersifat tidak permanen, dan dapat mencegah terjadinya kehamilan selama 3 tahun. Mekanisme utama adalah mengentalkan lendir serviks. Efek lainnya adalah menghambat ovulasi dan membuat endometrium menjadi kurang reseptif untuk implantasi. Saat ini tersedia implan dengan sediaan 1 dan 2 batang.⁷

Implan 1 batang mengandung etonogestrel (*3-keto-desogestrel*) 68 mg yang merupakan metabolit *desogestrel* dengan efek androgenik yang lebih rendah dibandingkan *levonorgestrel*. Angka kegagalan *Pearl Index* adalah 0,38 kehamilan per 100 wanita per



tahun, setara dengan metode kontrasepsi jangka panjang lainnya.⁷ Implan 2 batang mengandung *levonorgestrel* masing-masing 75 mg (total *levonorgestrel* 150 mg).¹⁴

AKDR

AKDR hormonal mengandung hormon *steroid levonorgestrel* (LNG) dan merupakan metode kontrasepsi yang sangat efektif dilihat dari angka kehamilan yang kecil per tahun, yaitu 0,5-1.¹⁵ Kontraindikasi AKDR hormonal adalah kondisi hamil atau diduga hamil, deformitas uterus, menderita infeksi menular seksual akut dan penyakit radang panggul, perdarahan pervaginam yang belum jelas penyebabnya,

dan kanker payudara.¹⁵

Kontrasepsi Darurat

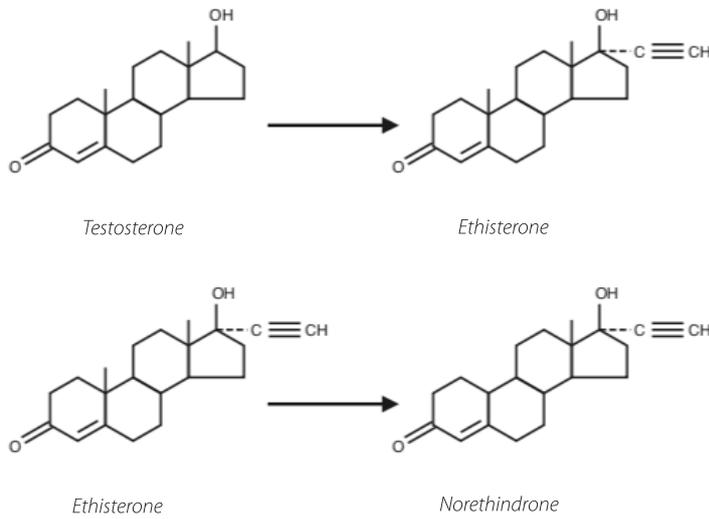
Kontrasepsi darurat (kondar) didefinisikan sebagai kontrasepsi yang dapat mencegah kehamilan bila digunakan segera setelah berhubungan seksual. Keberhasilannya sangat ditentukan oleh selang waktu antara sanggama dan pemberian kontrasepsi. Kontrasepsi ini sangat efektif jika digunakan secara tepat (tingkat kehamilan <3%). Efektivitas menurun dengan bertambahnya selang waktu antara koitus dan minum obat. Kontraindikasi jenis kontrasepsi ini adalah kondisi hamil atau diduga hamil. Terdapat

beberapa jenis kondar, salah satunya adalah pil progestin dosis tinggi.⁷

Terdapat 2 tablet yang mengandung *levonorgestrel* 0,75 mg pada setiap tabletnya (total LNG 1,5 mg). Cara pemakaiannya adalah meminum 1 tablet dalam 72-120 jam pasca-sanggama, diikuti tablet kedua 12 jam kemudian. Alternatif lainnya adalah dengan meminum 2 tablet sekaligus dalam 72-120 jam pasca-sanggama.⁷

KESIMPULAN

Progestin mempunyai peran penting dalam kontrasepsi dengan atau tanpa komponen estrogen. Meskipun progestin berbeda dalam struktur, namun mekanisme kerja kontrasepsinya serupa. Setiap progestin memiliki pola efek parsial tertentu, yang dapat dimanfaatkan secara klinis sesuai kondisi klien.



Gambar 4. Pengembangan progestin untuk kontrasepsi.⁷

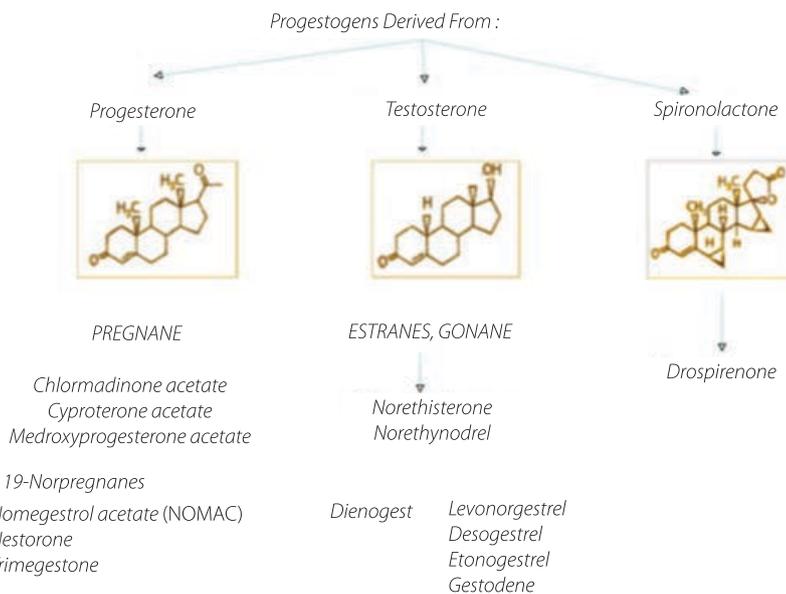


Diagram. Kelompok progestin.¹



DAFTAR PUSTAKA

1. Carp HJA. Progestogens in obstetrics and gynecology. London: Springer; 2015.
2. Regidor PA. The clinical relevance of progesterones in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018;9(77):34628–38. doi: 10.18632/oncotarget.26015.
3. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
4. Louw-du Toit R, Perkins MS, Snoep JL, Storbeck KH, Africander D. Fourth-generation progestins inhibit 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and modulate the biosynthesis of endogenous steroids. *PLoS One* 2016 Oct 5;11(10):e0164170. DOI: 10.1371/journal.pone.0164170.
5. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *American Family Physician*. 2000;62(8):1839-46.
6. Garcia-Saenz M, Ibarra-Salce R, Pozos-Varela FJ, Mena-Ureta TS, Flores-Villagomez S, Santana-Mata M, et al. Understanding progestins: From basics to clinical applicability. *J Clin Med*. 2023;12(10):3388. DOI: 10.3390/jcm12103388.
7. Speroff L, Darney PD. A clinical guide for contraception. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Edwards M, Can AS. Progestin. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563211/>.
9. Regidor P, Schindler AE. Antiandrogenic and antiminerlocorticoid health benefits of COC containing newer progesterones: Dienogest and drospirenone. *Oncotarget* 2017;8: 83334-42. DOI: 10.18632/oncotarget.19833.
10. Regidor PA, Mueller A, Mayr M. Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057221147388. DOI: 10.1177/17455057221147388.
11. Han L, Creinin MD, Hemon A, Glasier A, Chen MJ, Edelman A. Mechanism of action of a 0.075 mg norgestrel progesterone-only pill 2. Effect on cervical mucus and theoretical risk of conception. *Contraception* 2022;112:43-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.03.016.
12. Glasier A, Edelman A, Creinin MD, Han L, Matulich MC, Brache V, et al. Mechanism of action of a 0.075 mg norgestrel progesterone-only pill 1. Effect on ovarian activity. *Contraception*. 2022;112:37-42. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.03.022.
13. Shoupe D. The progestin revolution 2: Progestins are now a dominant player in the tight interlink between contraceptive protection and bleeding control—plus more. *Contracept Reprod Med*. 2023;8(48). DOI: 10.1186/s40834-023-00249-5.
14. Rowlands S, Searle S. Contraceptive implants: Current perspectives. *Open Access J Contracept* [Internet]. 2014;5:573-84. Available from: <https://doi.org/10.2147/OAJC.S55968>.
15. Costescu DJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems for long-acting contraception: Current perspectives, safety, and patient counseling. *Int J Womens Health* 2016;8:589-98. DOI: 10.2147/IJWH.S99705.