

**PERBANDINGAN KADAR *C-TERMINAL TELOPEPTIDE* PADA
AKSEPTOR IMPLAN (Levonorgestrel 75 mg) DENGAN NON AKSEPTOR**



Oleh

SHAIFUL BACHRI

Pembimbing

Prof. dr. John Rambulangi, SpOG(K)
Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, SpOG(K)
dr. Firdaus Kasim, MSc.

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN KADAR *C-TERMINAL TELOPEPTIDE* PADA
AKSEPTOR IMPLAN (Levonorgestrel 75 mg) DENGAN NON AKSEPTOR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

SHAIFUL BACHRI

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

PERBANDINGAN KADAR C-TERMINAL TELOPEPTIDE PADA AKSEPTOR IMPLAN (Levonogestrel 75 mg) DENGAN NON AKSEPTOR

Disusun dan diajukan oleh :

SHAIFUL BACHRI

Nomor Pokok: C105216214

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian
Tesis

Pada tanggal 30 Juli 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Prof. dr. John Rambulangi, SpOG(K)

Ketua

Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, SpOG(K)

Anggota

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Nugraha U Pelupessy, Sp. OG(K)

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.ED

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : **Shaiful Bachri**

Nomor Pokok : **C105216214**

Program Studi : **Obstetri dan Ginekologi**

Konsentrasi : **Program Pendidikan Dokter Spesialis**

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,



Shaiful Bachri

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Perbandingan kadar *C-terminal telopeptide* pada akseptor implan (Levonorgestrel 75 mg) dengan non akseptor” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan hasil bimbingan, kerja keras, kerjasama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. dr. John Ramburangi, SpOG(K), Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, SpOG(K), dan dr. Firdaus Kasim, MSc. sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada dr. Ajardiana, SpOG(K) dan Dr. dr. Sriwijaya, SpOG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K); Sekretaris Program Studi, Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Ajardiana, SpOG(K) yang senantiasa mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
4. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2017. Teman sejawat yang berjuang bersama-sama dalam pencapaian tiada henti untuk menjadi dokter yang Insya Allah bermanfaat bagi masyarakat.
5. Kedua orang tua, istri dan anak-anak saya beserta keluarga terkasih dan tercinta.

6. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Juli 2021

Shaiful Bachri

ABSTRAK

SHAIFUL BACHRI. Perbandingan Kadar *C-Terminal Telopeptide* Pada Akseptor Implan (Levonorgestrel 75 Mg) dengan Non Akseptor. (Dibimbing Oleh John Rambulangi, Andi Mardiah Tahir, Firdaus Kasim).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar *C-terminal telopeptide* (CTx) sebagai penanda *bone turnover* pada akseptor implan (*levonorgestrel 75 mg*) dan non akseptor setelah pemakaian 3 tahun

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan pada 67 subjek penelitian terdiri dari 32 orang akseptor implan dan 35 orang non akseptor. Pemeriksaan kadar CTx serum dilakukan pada darah vena sebanyak 3 ml dengan ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar tertinggi CTx didapatkan pada akseptor Implan usia 25-30 tahun (1329.75 ± 205.21), IMT *underweight* (1489.00 ± 00.00)m dan primipara (1260.25 ± 203.04). Perbandingan kedua kelompok menunjukkan rerata kadar CTx pada kelompok serum lebih tinggi pada kelompok akseptor Implan ($p=0,000$). Kadar pada kelompok akseptor implan secara statistik dipengaruhi oleh usia ($p=0,000$) dan IMT ($p=0,000$). Kadar Ctx serum signifikan lebih tinggi pada akseptor Implan (*levonorgestrel 75 mg*) setelah pemakaian 3 tahun dibandingkan non akseptor.

Kata Kunci : Implan, *Levonorgestrel*, *C-terminal Telopeptide Serum*



ABSTRACT

SHAIFUL BACHRI. Comparison C-Terminal Telopeptide Levels in Implant Acceptors (Levonorgestrel 75 mg) with Non-Acceptors. (Supervised by John Rambulangi, Andi Mardiah Tahir, Firdaus Kasim).

This study aims to compare the levels of C-terminal telopeptide (CTx) as a marker of bone turnover in implant acceptors (levonorgestrel 75 mg) and non-acceptors after 3 years of use.

An observational study with a retrospective cohort design was carried out on 67 research subjects comprising of 32 implant acceptors and 35 non-acceptors subjects. The examination of serum CTx levels was conducted on 3 ml venous blood with ELISA method.

The results indicates that the highest CTx level is obtained on acceptors aged 25-30 years old (1329.75 ± 205.21), underweight BMI (1489.00 ± 00.00) and primipara (1260.25 ± 203.04). The comparison of both groups indicates that the mean serum CTx levels is higher in the Implant acceptor group ($p=0.000$). Levels in the implant acceptor group were statistically influenced by age ($p=0.000$) and BMI ($p=0.000$). The serum Ctx levels were is significantly higher in the implant acceptors (levonorgestrel 75 mg) after 3 years of use than non-acceptors.

Keywords: Implant, Levonorgestrel, C-terminal Telopeptide Serum



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Kontrasepsi implan levonorgestrel	8
B. C-terminal telopeptide	15

C.	Kerangka teori	18
D.	Kerangka konsep	19
E.	Hipotesis penelitian	20
F.	Defenisi operasional	20
BAB III METODE PENELITIAN		21
A.	Rancangan penelitian	21
B.	Waktu dan tempat penelitian	21
C.	Populasi dan sampel penelitian	21
D.	Kriteria sampel penelitian	23
E.	Metode pengumpulan data	24
F.	Analisis data	25
G.	Alur penelitian	27
H.	Aspek Etik Penelitian	28
I.	Rekapitulasi waktu penelitian	28
J.	Personalia penelitian	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		29
A.	Hasil Penelitian	29
B.	Pembahasan	36

BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	47
A.	Simpulan	47
B.	Saran	47
	DAFTAR PUSTAKA	48
	LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Kadar CTX berdasarkan usia	17
3.1	Defenisi operasional penelitian	20
4.1	Karakteristik demografi subyek penelitian	30
4.2	Perbandingan kadar CTx Serum berdasarkan umur subyek penelitian	31
4.3	Perbandingan kadar CTx serum berdasarkan IMT subyek penelitian	32
4.4	Perbandingan kadar CTx serum berdasarkan paritas	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	Kerangka teori	18
2.2	Kerangka konsep	19
3.1	Alur penelitian	27
4.1	Perbandingan kadar CTx serum pada kelompok akseptor dan non akseptor implan	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Lembar penjelasan rangkaian penelitian	54
2	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan	56
3	Formulir penelitian	57
4	Rekomendasi persetujuan etik	58
5	Surat Ijin Penelitian	59
6	Tabel Sampel Penelitian	61

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
BKKBN	Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional
CTx	C-terminal telopeptide
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FSH	Folicle stimulating hormone
IMT	Indeks massa tubuh
IUD	Intra uterine device
KB	Keluarga berencana
LES	Lupus eritematosus sistemik
LH	Lutenizing Hormone
LNG	Levonogestrel 75 mg
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MKJP	Metode kontrasepsi jangka panjang
MOP	Metode operasi pria
PUS	Pasangan usia subur
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand
SUSENAS	Survei sosial ekonomi nasional
TNF	Tumor necrosis factor
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Keluarga Berencana (KB) adalah tindakan yang membantu pasangan suami istri untuk menghindari kehamilan yang tidak diinginkan, mendapatkan kelahiran yang memang sangat diinginkan, mengatur interval kehamilan, dan mengontrol waktu saat kelahiran dalam hubungan dengan umur suami istri serta jumlah anak dalam keluarga. Pengendalian kehamilan dalam program KB dilakukan dengan menggunakan alat kontrasepsi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015; Hardhana dkk., 2016).

Data Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) menunjukkan tahun 2013 terdapat 8.500.247 Pasangan Umur Subur (PUS) yang merupakan peserta KB baru, dan sekitar 48,56% menggunakan metode kontrasepsi suntikan, pil KB 26,6% dan implan 9,23% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Menurut Badan Pusat Statistik (BPS), jumlah akseptor KB implan pada tahun 2014 di Sulawesi Selatan sekitar 121.442 akseptor sedangkan untuk daerah Kota Makassar khususnya berjumlah 13.426 akseptor. (BPS, 2014).

KB implan merupakan alat kontrasepsi yang semakin banyak digunakan oleh masyarakat, karena selain murah, jangka waktu pemakaian hingga 3-5 tahun dan juga angka kehamilan 0,2-1 dari 100 kehamilan pertahun (BKKBN, 2014). Peningkatan angka kejadian osteopenia pada wanita, dikaitkan dengan menurunnya kadar estrogen sebagai faktor yang berperan dalam pembentukan tulang. Hal ini terjadi oleh karena beberapa faktor diantaranya adalah penggunaan kontrasepsi progestin jangka panjang, yang menekan terjadinya proses ovulasi. Mekanisme ini terjadi melalui penghambatan terjadinya lonjakan *Lutenizing Hormon* (LH) dan *Folicle Stimulating Hormon* (FSH). Hal ini mengakibatkan terjadinya suasana hipoestrogenik yang pada akhirnya berdampak negatif pada absorpsi kalsium di usus sehingga pembentukan mineral tulang terganggu (Borodistsky & Guilbert, 2002; Cundy T dkk, 2002).

Akseptor KB yang mengandung hormon progestin saja dalam jangka panjang dapat mengalami defisiensi estrogen (Ranzcog, 2021).

Hal ini dapat menimbulkan efek merugikan pada densitas tulang dan dapat meningkatkan resiko osteoporosis (McCabe dkk., 2018). Hormon estrogen sendiri berperan dalam mempertahankan massa tulang dan mencegah terjadinya osteoporosis. Efek utama estrogen adalah menghambat resorpsi tulang dengan cara menghambat pembentukan osteoklas.

Angka kejadian osteoporosis di Indonesia tahun 2007 ada sekitar 32,3% penderita osteoporosis pada wanita pada umur di atas 50 tahun. Sedangkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) menunjukkan angka insiden patah tulang yang dikarenakan osteoporosis sekitar 200 dari 100.000 kasus pada umur 40 tahun. (Kementrian Kesehatan RI, 2015)

Salah satu pemeriksaan yang dapat mendeteksi secara dini akan terjadi proses penurunan massa tulang adalah dengan mengukur proses penyerapan dan pembentukan tulang kembali yang disebut bone turnover, yaitu dengan cara mengukur senyawa biokimiawi yang merupakan hasil aktivitas sel osteoklas dan sel osteoblas (Kawiyani, 2012).

Berdasarkan penelitian yang intensif akhir-akhir ini telah ditemukan parameter yang dapat diandalkan, yang merupakan produk kolagen tulang yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah bila terjadi gangguan secara dini. Parameter tersebut adalah "*bCrossLaps (CTx = Crosslink Telopeptide C-Terminal)*" dalam serum. Parameter tersebut merupakan indikator yang baik untuk menentukan aktivitas sel osteoklas menyerap tulang. Adanya senyawa biokimiawi tersebut dalam serum, menandakan sudah terjadinya peningkatan aktivitas sel osteoklas (Kawiyani, 2012; Kusworini Handono, Farida, BP Putra Suryana, 2012).

C-telopeptide (C-terminal telopeptide of tipe 1 collagen (CTx)) adalah penanda resorpsi tulang yang merupakan fragmen peptida dari ujung terminal karboksi dari matriks protein. Dapat digunakan untuk

memantau terapi anti-resorptif, seperti terapi sulih hormon, pada wanita pascamenopause dan orang dengan osteopenia. Menurut penelitian yang dilakukan Kawiyon pada tahun 2012 penentuan CTx dalam serum merupakan indikator yang baik untuk resorpsi tulang. Akhir-akhir ini telah dikembangkan suatu metode untuk deteksi fragmen degradasi kolagen tipe-1 yang spesifik dan kuantitatif. CTx merupakan hasil dekomposisi awal dan stabil dari kolagen tipe-1 spesifik tulang, oleh karena itu menggambarkan proses pada tulang secara relative langsung. Karena tulang yang matang terutama terdiri dari b-isomerisasi telopeptida, pengukuran CTx terutama cocok digunakan untuk mendeteksi kejadian osteoporosis. CTx merupakan penanda resorpsi tulang pertama dalam serum yang dapat diperiksa dengan alat otomatisasi.

Dengan latar belakang tersebut di atas, perlu dilakukan penelitian tentang bagaimana kadar CTx pada akseptor KB implan di bandingkan dengan non akseptor KB.

B. RUMUSAN MASALAH

Bagaimana perbandingan kadar *C-terminal telopeptide* serum pada akseptor implan (levonorgestrel 75 mg) setelah pemakaian selama kurang lebih tiga tahun dengan non akseptor?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Membandingkan kadar *C-terminal telopeptida (CTx)* serum pada akseptor implan (*Levonorgestrel 75 mg*) dalam jangka waktu penggunaan kurang lebih tiga tahun dan non akseptor.

2. Tujuan Khusus

a. Mengetahui kadar *C-terminal telopeptida (CTx)* pada akseptor implan (*Levonorgestrel 75 mg*).

b. Mengetahui kadar *C-terminal telopeptida (CTx)* pada non akseptor.

c. Mengetahui perbedaan *C-terminal telopeptida (CTx)* pada akseptor Implan (*Levonorgestrel 75 mg*) setelah penggunaan kurang lebih 3 tahun dan kadar *C-terminal telopeptida (CTx)* pada non akseptor.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai efek pemakaian Implan (*Levonorgestrel 75 mg*) dalam jangka waktu tiga tahun terhadap kadar *C-terminal telopeptida (CTx)* sebagai bahan pengembangan ilmu obstetri dan ginekologi di bidang kontrasepsi.

2. Memberikan data bagi penelitian selanjutnya tentang kadar *C-terminal telopeptida (CTx)* pada akseptor implan (*Levonorgestrel*

75 mg) setelah penggunaan kurang lebih 3 tahun.

3. Apabila terbukti pemakaian implan (*Levonorgestrel* 75 mg) menyebabkan peningkatan kadar *C-terminal telopeptide* pada akseptor maka akan membantu tenaga medis untuk memberikan pilihan metode kontrasepsi lain kepada calon akseptor.
4. Penelitian ini bermanfaat sebagai sarana pelatihan pembuatan karya ilmiah dan merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan PPDS-1 di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
5. Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai kadar *C-terminal telopeptida* pada akseptor kontrasepsi lainnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Jumlah penduduk Indonesia tahun 2013 sebanyak 237.641.326 jiwa. Indonesia menduduki peringkat ke 4 jumlah penduduk terbanyak di dunia setelah China, India, dan Amerika Serikat. Hal ini disebabkan oleh tingkat kelahiran yang sangat tinggi dan jarak kelahiran yang sangat dekat sehingga dapat menyebabkan kesehatan reproduksi ibu menurun, maka dari itu pengaturan jarak kehamilan sangatlah penting. Oleh karena itu, pemerintah dengan gencar menekan angka kepadatan penduduk dengan cara mengurangi angka kelahiran. KB merupakan program pemerintah bekerja sama dengan pihak tenaga kesehatan yang bertujuan untuk menurunkan angka kelahiran guna mengurangi angka kepadatan penduduk khususnya di Indonesia. Berbagai usaha telah dilakukan untuk mewujudkan keluarga kecil bahagia dan sejahtera melalui penurunan tingkat kelahiran yang bermakna (Hardhana dkk., 2016).

Menurut data Survei Sosial Ekonomi Nasional (Susenas) sebagian besar PUS peserta KB di Indonesia masih mengandalkan kontrasepsi suntikan (59,57%) dan pil (20,71%) dari total pengguna KB sedangkan persentase pengguna Metode Kontrasepsi Jangka Panjang (MKJP) terbesar adalah IUD (7,30%) dan Susuk KB (6,21%). Adapun peserta KB pria yang ada hanya mencapai sekitar 1,27% (MOP 0,27% dan kondom 1%) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015; 2015b).

A. KONTRASEPSI IMPLAN LEVONORGESTREL

1. Defenisi

Kontrasepsi implan merupakan implan hormonal berukuran sebesar korek api yang dimasukkan ke bawah kulit di sisi medial lengan atas (Searle, 2014). Beberapa kontrasepsi implan menggunakan empat progesterone yang berbeda dan 2 tipe *polimer non-biodegradable* (Meirik and Fraser, 2003).

2. Mekanisme Kerja

Implan LNG melepaskan hormon dosis rendah secara konstan secara periodik, menyebabkan perubahan pada lendir serviks, dengan menghambat ovulasi dan dengan menyebabkan disfungsi ovulasi. Lendir serviks menjadi kental, pada studi *postcoital* dan tes penetrasi sperma *in vitro* telah menunjukkan bahwa hanya sedikit sperma yang dapat menembus lendir serviks dan efek ini tetap ada, bahkan dalam siklus dengan produksi estradiol endogen yang tinggi. Ovulasi terhambat di lebih dari 85% siklus pada tahun pertama penggunaan, saat tingkat pelepasan levonorgestrel tertinggi. Persentase penghambatan ovulasi menurun hingga mendekati 65% dari siklus di tahun 2 dan 3, sementara aktivitas luteal terjadi di sekitar 50% siklus dalam 2 tahun terakhir penggunaan. Lonjakan gonadotropin yang tidak adekuat, menyebabkan oosit tidak dapat dibuahi. Karena progestin dosis rendah tidak sepenuhnya menghambat stimulus gonadotropin, pertumbuhan folikel tetap terjadi.

Namun, umpan balik positif estradiol pada gelombang pertengahan siklus gonadotropin dihambat, sehingga mencegah ovulasi. Folikel dominan ini tetap berfungsi selama sekitar 21 hari, tetapi struktur anatomi tetap terlihat secara ekografis selama sekitar 1-2 bulan sebelum menghilang secara spontan. Hipoestrogenisme pada pengguna implan levonorgestrel tidak berarti signifikan dengan yang bukan pengguna implan. Mekanisme kerja kontrasepsi implan antara lain: mengentalkan lendir serviks dan mencegah penetrasi sperma; supresi estradiol yang menginduksi siklus maturasi dinding endometrium, menyebabkan perubahan hipotrofi dan berefek pada ovarium dengan mengganggu fase luteal sehingga menghambat ovulasi (Oloto, 2005 ;Brache, Alvarez dan Faundes, 2001).

3. Metabolisme tulang

Selama masa kanak-kanak dan remaja, tulang tumbuh lebih cepat. Akibatnya, tulang menjadi lebih besar, lebih berat, dan lebih padat. Pembentukan tulang terjadi lebih cepat dari resorpsi tulang sampai seseorang mencapai kepadatan dan kekuatan tulang maksimum antara umur 25-30 tahun. Setelah periode puncak ini, resorpsi tulang terjadi lebih cepat daripada kecepatan pembentukan tulang, yang menyebabkan pengeroposan tulang. Beberapa penyakit dan kondisi dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang, dan penanda tulang dapat berguna dalam mendeteksi ketidakseimbangan dan pengeroposan tulang. Pengeroposan tulang dini dapat disebabkan oleh

kondisi seperti *rheumatoid arthritis*, *hiperparatiroidisme*, penyakit *cushing*, penyakit ginjal kronis, *multiple myeloma*, atau akibat dari penggunaan obat-obatan seperti anti-epilepsi, glukokortikoid, atau lithium dalam waktu lama (Talwar, 2017).

Jaringan tulang terdiri dari dua struktur yaitu substansia kompakta yang merupakan bagian yang padat di bagian luar dan substansia spongiosa di bagian dalam yang merupakan suatu susunan trabekula. Unit dasar tulang kompak adalah osteon atau sistem Havers (Helmborg, 2020).

Terdapat dua sel inti tulang yaitu osteoblas dan osteoklas. Osteosit sendiri merupakan osteoblas yang telah membungkus dirinya dalam tulang. Osteoblas berasal dari sel sumsum stroma. Osteoblas menghasilkan bagian organik dari matriks tulang, suatu protein kolektif yang disebut osteoid. Berikut adalah tiga jumlah terbesar dari protein-protein kolektif tersebut (Helmborg, 2020).

- a. Kolagen tipe I merupakan bagian terbesar dari osteoid. Terdiri dari unit triple helix yang mengandung dua rantai $\alpha 1$ dan satu rantai $\alpha 2$, yang sudah terbentuk dalam retikulum endoplasma dari osteoblas setelah rantai individu telah dihidroksilasi pasca translasi pada lisin dan prolin. Unit prokolagen dilepaskan, diikuti dengan penghilangan proteolitik C dan peptida N.
- b. Osteokalasin merupakan protein kecil yang terkarboksilasi pada residu asam glutamat dengan bantuan vitamin K. Vitamin K juga

diperlukan untuk karboksilasi faktor pembekuan II, VII, IX, X, yang memberikan mereka tempat pengikatan ion Ca^{2+} yang fungsional. Oleh karena itu, kekurangan vitamin K menyebabkan gangguan perdarahan jauh sebelum timbul efek pada tulang. Osteokalsin terkarboksilasi mempunyai afinitas terhadap ion kalsium sangat kuat dan akan mengendapkan kalsium dalam tulang. Sedangkan osteokalsin tidak terkarboksilasi akan tetap beredar bebas dalam darah, fungsinya diduga ikut merangsang pembentukan osteoklas untuk keseimbangan pembentukan tulang, dan dapat berubah menjadi bentuk terkarboksilasi (Patti dkk., 2013).

Osteoblas dan juga osteokalsin bereaksi terhadap kadar kalsium dalam darah. Kalsium yang beredar dalam darah akan diendapkan oleh osteokalsin membentuk kristal hidroksiapatit dalam pembentukan matriks tulang. Keseimbangan kalsium yang positif dalam serum akan meningkatkan aktifitas osteoblas dan karenanya akan lebih banyak osteokalsin yang dihasilkan pada proses pembentukan dan pengendapan massa tulang. Osteokalsin juga ternyata dilepaskan kembali ke sirkulasi pada proses resorpsi tulang. Efeknya adalah semakin tinggi kadar kalsium serum, aktifitas osteoblas akan semakin tinggi pula, dan diikuti kemudian oleh proses apoptosis sel osteoblas tersebut. (Klompaker, 2005)

- c. Osteonektin merupakan komponen osteoid yang membuat hubungan dengan kolagen tipe I serta dengan hidroksiapatit, membentuk ikatan antara matriks tulang organik dan anorganik (Helmborg, 2020).

Serangkaian sitokin dapat menginduksi sel-sel prekursor untuk berdiferensiasi menjadi osteoklas. Menggabungkan M-CSF (*Macrophage Colony Stimulating Factor*) dengan RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand*), dua sitokin yang diproduksi oleh osteoblas. Selain itu, mediator-mediator yang diproduksi oleh makrofag dan sel lain selama respon inflamasi meningkatkan diferensiasi osteoklas, yaitu: IL-1 (*Interleukin-1*), IL-6, TNF α (*Tumor Necrosis Factor*) dan prostaglandin E. Osteoklas memecah jaringan tulang seperti makrofag memecah bahan yang terfagositosis, hanya prosesnya dialihkan ke ruang ekstraseluler (Helmborg, 2020).

4. Pengaruh implan LNG terhadap densitas massa tulang

Pada penelitian tahun 2006 yang dilakukan Luis Bahamondes dan kawan-kawan, menilai kadar densitas massa tulang pada pengguna *etonorgestrel* dan *levonorgestrel* selama jangka waktu 18 tahun. Didapatkan hasil yang bermakna pada kedua pengguna jenis implan yaitu penurunan densitas mineral tulang. Akan tetapi dikatakan penelitian ini memiliki bias berupa apakah kenaikan ataupun penurunan IMT pada

sebelum pemasangan berperan terhadap berkurangnya densitas mineral tulang (Bahamondes dkk, 2006).

Penelitian yang dilakukan di Makassar tentang pengaruh penggunaan *depot-medroxyprogesterone asetat* tahun 2006-2007 menunjukkan penggunaan dalam jangka 1 sampai 5 tahun dapat mengakibatkan penurunan densitas mineral tulang yang sangat bermakna (Tahir, 2007). Penelitian lainnya oleh Dewi dkk melaporkan densitas massa tulang pada pengguna kontrasepsi implan LNG, 55 wanita berumur 20-50 tahun, yang menggunakan kontrasepsi implan minimal 2 tahun. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara penggunaan kontrasepsi implan dengan kejadian densitas tulang yang tidak normal (Dewi, Dasuki dan Hadiati, 2014). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Pongsatha dkk. menyatakan bahwa pemakaian implan pada jangka waktu lama memiliki dampak negatif terhadap densitas tulang pada distal radius dan ulna, namun pada tulang belakang dan femur tidak didapatkan nilai densitas tulang yang tidak normal. Monteiro-Dantes dkk dalam penelitian kohort prospektif mendapatkan penurunan densitas tulang yang bermakna pada tulang distal radius setelah 36 bulan. Pemakaian kontrasepsi implan dibandingkan baseline, namun tidak didapatkan penurunan bermakna pada tulang ultra-distal radius (Dewi, Dasuki dan Hadiati, 2014).

Steroid seks amat berperan dalam metabolisme tulang. Kekurangan hormon ini dapat menyebabkan osteoporosis. Kelebihan produksi

androgen atau estrogen selama masa anak-anak pada awalnya akan mempercepat tetapi kemudian akan menyebabkan penutupan epifisis dini sehingga tinggi badan akhir berkurang. (Helmberg, 2020)

Osteoporosis pascamenopause dimulai dengan penurunan konsentrasi estrogen. Ada dua bentuk reseptor estrogen yang terikat DNA, yaitu ER α dan ER β . ER α terutama terdapat di ovarium, rahim, dan payudara, sementara ER β terdapat dalam banyak jaringan lain, tetapi kedua jenis tersebut terdapat dalam sel tulang. Secara khusus, ekspresi ER α dalam osteoklas sangat penting secara fungsional (Helmberg, 2020).

Estrogen mengurangi jumlah dan aktivitas osteoklas. Bagian dari efek ini dimediasi melalui sistem RANK. Reseptor Estrogen teraktivasi tidak secara langsung mengatur perubahan gen RANKL atau gen terkait (Setiyohadi, 2014). Sebagai contoh, Estrogen merangsang produksi osteoprotegerin oleh osteoblas dan menghambat produksi M-CSF, IL-1, IL-6 dan TNF α . Hasilnya adalah penurunan dalam tingkat pembentukan osteoklas. Dengan mekanisme yang sama dan mekanisme lainnya, tingkat aktivitas dan umur osteoklas yang ada juga dikurangi. Secara keseluruhan, secara tegas dinyatakan bahwa estrogen mengurangi resorpsi tulang (Setiyohadi, 2014).

Folikel Stimulating Hormone (FSH), hormon yang merangsang produksi Estrogen, juga telah ditemukan memiliki efek langsung pada tulang. Hormon ini bekerja merangsang aktivitas osteoklas, efek yang akan melawan kerja dari thyrotropin. Sebelum menopause, efek ini

dikompensasi oleh reaksi anabolik Estrogen, tetapi setelah menopause, mungkin bertanggung jawab terhadap tingginya kehilangan massa tulang (Setiyohadi, 2014).

Osteopenia sendiri merupakan penurunan densitas masa tulang dibawah nilai normal dan belum bisa dikategorikan sebagai osteoporosis. Sesuai dengan WHO nilai skor-T pada osteopenia adalah -1 sampai -2.5 dimana untuk osteoporosis adalah kurang dari -2.5. Osteopenia terjadi oleh karena adanya ketidakseimbangan dari aktivitas osteoklas dan osteoblas dimana terjadi penurunan kepadatan masa tulang secara kuantitatif (Varacallo dkk, 2020).

B. C-TERMINAL TELOPEPTIDE

1. Struktur kimiawi

C-terminal telopeptide (CTx) merupakan peptide yang dilepaskan ke sirkulasi sebagai penanda resorpsi tulang (Greenblatt, Tsai dan Wein, 2017). CTx bersama dengan *N-terminal telopeptide* adalah fragmen kolagen tipe I dari regio telopeptida, bagian *nontriple-helical* dekat akhir maturasi kolagen. CTx merupakan produk spesifik dari *cathepsin K-mediated bone resorption*, yaitu resorpsi tulang yang dipicu oleh cathepsin K tetapi bukan enzim katabolic alternative seperti matriks metalloproteinase, menyebabkan lepasnya CTx (Chubb, 2012). Kadar *bone turnover marker* seperti CTx sangat dipengaruhi oleh pola hidup,

riwayat penyakit metabolik, penggunaan obat-obatan glukokortikoid, umur dan juga indeks massa tubuh (Thomas, 2012).

2. Pemeriksaan CTx

Pemeriksaan CTx merupakan salah satu pemeriksaan marker *bone turnover* yang paling akurat dan sensitif. Saat ini ada 2 cara pemeriksaan CTx yaitu melalui urin dan serum.

a. Pemeriksaan urin CTx

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan CTx pertama yang dikembangkan dengan menggunakan sampel urin. Mekanisme kerja pemeriksaan ini yaitu antigen kompetitor dilapisi pada sumur yang mengandung plat mikrotiter dan urin anak kecil yang bertindak sebagai kalibrator dimana konsentrasinya nanti ditentukan dengan ELISA (Afsarimanesh, Mukhopadhyay dan Kruger, 2017).

b. Pemeriksaan serum CTx

Pemeriksaan CTx dengan menggunakan serum jauh lebih baik dibandingkan dengan urin karena tidak dibutuhkan pemeriksaan kedua untuk mengukur kreatinin. Pemeriksaan CTx melalui darah pertama kali menggunakan konsep ELISA dengan antibodi poliklonal kapasitif. Setelah itu, grup yang sama mengembangkan pemeriksaan tersebut dengan ELISA berbasis 2 antibodi monoklonal. Perkembangan yang signifikan pada pemeriksaan serum CTx adalah otomatisasi. Pemeriksaan ini

berkembang berdasarkan teknologi *chemiluminescence* dan menunjukkan hasil analisis yang baik (Afsarimanesh, 2017).

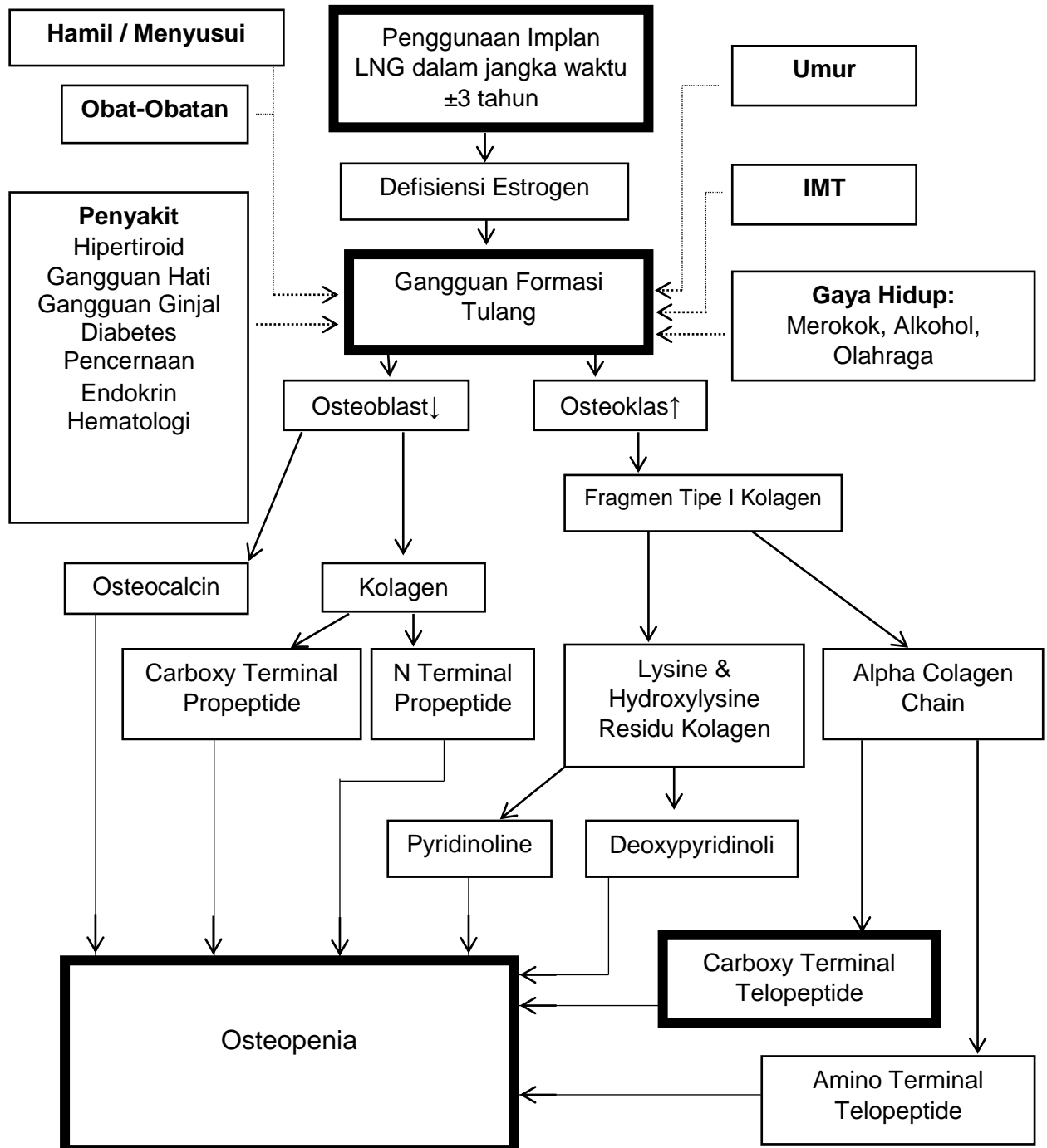
c. Interpretasi kadar CTx

Peningkatan kadar CTx menunjukkan adanya peningkatan resorpsi tulang yang dimediasi osteoklas. Kadar CTx biasanya meningkat pada keadaan osteoporosis, *Paget's disease*, hiperparatiroidisme primer, insufisiensi renal dan metastase tulang (Chubb, 2011).

Tabel 2.1 Kadar CTx berdasarkan umur (Rifai, 2018; Jenkins dkk., 2013)

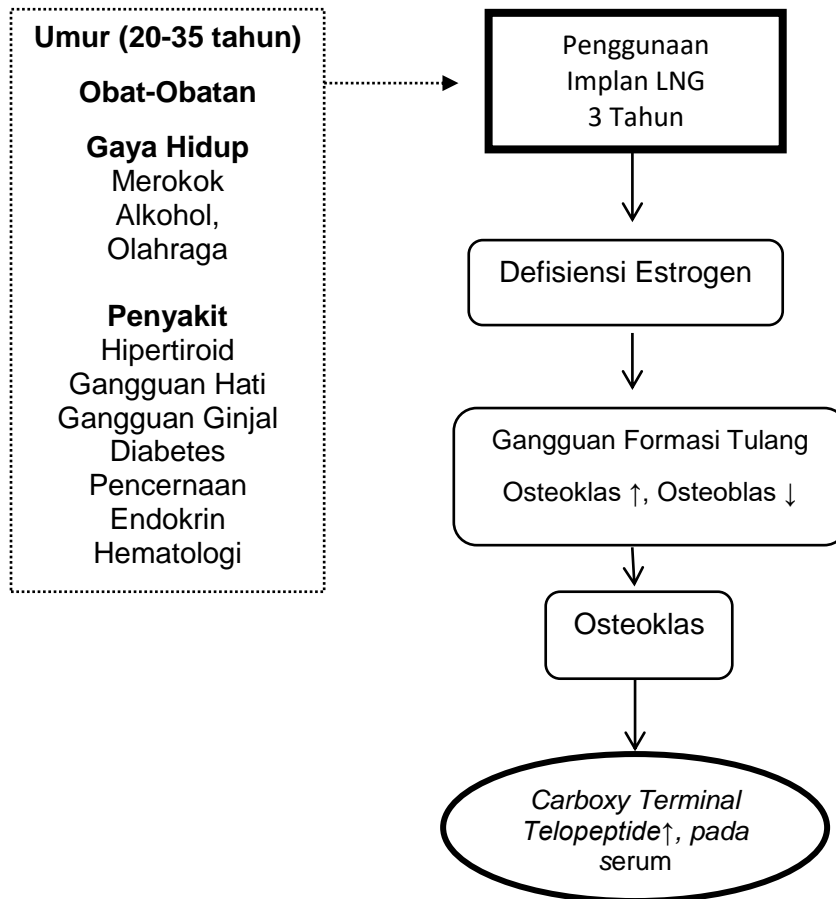
Umur (tahun)	Kadar CTx (ng/L)
18 – 29	64 - 640
30 – 39	60 - 650
40 – 49	40 - 465

C. KERANGKA TEORI



Gambar 2.1 Kerangka teori


D. KERANGKA KONSEP




Gambar 2.2 Kerangka konsep

Keterangan :

 : Variabel Independen

 : Variabel Dependen

 : Variabel Antara

 : Variabel Kontrol

E. Hipotesis Penelitian

Kadar *C - Terminal telopeptide* serum pada akseptor implan LNG setelah pemakaian kurang lebih tiga tahun lebih tinggi dibandingkan dengan non akseptor.

F. Defenisi Operasional Penelitian

Tabel 3.1 Defenisi operasional penelitian

Variabel	Definisi	Kategori
Variabel bebas		
Akseptor Implan	Pemakai alat kontrasepsi berbentuk kapsul silastik yang mengandung hormon levonorgestrel 75 mg yang disusupkan di bawah kulit lengan atas untuk mencegah terjadinya kehamilan dengan masa kerja tiga tahun.	1. Non-akseptor 2. Akseptor Implan LNG
Variabel kontrol		
a. Indeks Massa Tubuh (IMT)	Didapat dengan membagi berat badan seseorang dalam satuan kilogram dengan tinggi mereka dalam meter kuadrat sebelum kehamilan.	1. <i>Underweight</i> : IMT <18,5 kg/m ² 2. Normal: IMT 18,5-24,9 kg/m ² 3. <i>Overweight</i> : IMT 25-29,9 kg/m ² 4. Obesitas: IMT ≥30 kg/m ²
b. Umur	Dihitung dengan mengurangi tahun penelitian dengan tahun lahir seseorang.	20-35 tahun
c. Paritas	Jumlah seorang perempuan melahirkan bayi dengan umur kehamilan lebih dari 20 minggu, baik hidup maupun meninggal.	1. Primipara 2. Multipara
Variabel terikat		
<i>C-terminal telopeptide</i>	Biomarker dalam serum untuk mengukur proses regenerasi tulang yang diukur dengan metode ELISA dengan rentang nilai sesuai umur (Tabel 2.1).	1. Kurang 2. Normal 3. Lebih