

PENGARUH PEMBERIAN *DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE* (DMPA) JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR ENDOTHELIN 1 (ET-1) PLASMA

THE EFFECT OF LONG TERM MEDROXYPROGESTERONE ACETAT (DMPA) ADMINISTRATION ON PLASMA ENDOTHELIN 1 (ET-1) LEVELS



RIKA IRENA DWIPUTRI

P062201012



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN *DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE* (DMPA) JANGKA
PANJANG TERHADAP KADAR ENDOTHELIN 1 (ET-1) PLASMA**

**RIKA IRENA DWIPUTRI
P 062201012**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN *DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE (DMPA)* JANGKA
PANJANG TERHADAP KADAR ENDOTHELIN 1 (ET-1) PLASMA**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**RIKA IRENA DWIPUTRI
P 062201012**

kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

TESIS
PENGARUH PEMBERIAN DEPOT MEDROXYPROGESTERONE
ACETATE (DMPA) JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR
ENDOTHELIN-1 PLASMA

RIKA IRENA DWIPUTRI
P062201012

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal
02 Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

Pembimbing Pendamping,

dr. Andi Ariyandy, Ph.D
NIP. 19840604 201012 1 007

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik,

Prof. dr. Rahmawati, Ph.D, Sp.PD-KHOM, F1
NIP. 19660218 199903 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Budi, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19664231 198503 1 009

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Pengaruh Pemberian Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) Jangka Panjang Terhadap Kadar Endothelin-1 Plasma" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr. dr. Irfan Idris., M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan dr. Andi Ariyandy., Ph.D sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal Community Practitioner, Vol. 21 Number 07, DOI: 10.5281/zenodo.13147852 sebagai artikel dengan judul sebagai artikel dengan judul "Effect of Long-Term Administration of Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) on Plasma Endothelin-1 (ET-) Levels". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 02 Agustus 2024

Yang Menyatakan,



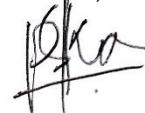
Rika Irena Dwiputri
P 062201012

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirabbil'amin. Rasa syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyusun dan menyelesaikan tesis yang berjudul **"PENGARUH PEMBERIAN DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE (DMPA) JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR ENDOTHELIN 1 (ET-1) PLASMA"** penulis akhirnya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Irfan Idris., M.Kes.**, selaku Pembimbing Utama dan **dr. Andi Ariyandy., Ph.D.**, selaku Pembimbing Damping, serta kepada Tim Penguji tesis saya **dr. M. Aryadi Arsyad., M.Biomed., Ph.D., Prof. Dr. dr. Andi Wardihan Sinrang, MS.**, dan **Dr. dr. Elizabet Chaterine Jusuf., Sp.OG (K), M.Kes.**, yang telah memberi kesediaan waktu, saran serta bimbingan sejak masa perkuliahan hingga penyusunan tesis ini. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister serta para dosen program magister ilmu Biomedik dan staf akademik. Kepala Puskesmas Moncobalang, Staf Puskesmas Moncobalang, Kepala Hasanuddin University Medical Research Center dan Staf Hasanuddin University Medical Research Center yang sudah banyak membantu dalam proses penelitian Tesis ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua dan seluruh keluarga atas kesabaran dan dukungan yang tak terhingga kepada penulis. Terima kasih atas kepercayaan dan pengorbanan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan. Dan terakhir kepada teman – teman S2 Ilmu Biomedik yang saya banggakan atas semua ilmu dan bantuannya selama proses perkuliahan. Demikianlah dari penulis, mohon maaf dan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Semoga Allah Subhanahu wata'ala senantiasa membalas kebaikan kalian semua dan semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Aamiin

Penulis,





Rika Irena Dwiputri

ABSTRAK

RIKA IRENA DWIPUTRI. PENGARUH PEMBERIAN DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE (DMPA) JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR ENDOTHELIN-1 PLASMA (dibimbing oleh Irfan Idris dan Andi Ariyandy).

Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) adalah progesterone sintetik yang memiliki struktur kimia 17-hydroxy-6-alpha-methyl progesterone dengan dosis 150 mg/1.0 ml. Progesterone dalam penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan tekanan darah dan berat badan pada akseptor DMPA melalui efeknya pada kadar endothelin-1. Endothelin-1 (ET-1) merupakan peptida vasoaktif kuat yang dilepaskan dari prekursor biologis tidak aktif (preendothelin) oleh *endothelin-converting enzymes* (ECEs). Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian depot medroxyprogesterone acetate jangka panjang terhadap kadar endothelin-1 plasma pada subjek akseptor DMPA. Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Subjek penelitian merupakan akseptor kontrasepsi DMPA di Puskesmas Moncobalang. Sampel yang diperoleh sebanyak 88 orang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 44 subjek kelompok akseptor DMPA dan 44 subjek kelompok kontrol (non akseptor kontrasepsi). Pemeriksaan kadar endothelin-1 menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil penelitian kadar endothelin pada kelompok akseptor DMPA didapatkan rerata sebesar 0,659 pg/ml dan kelompok kontrol rerata kadar endothelin 0,658 pg/ml dengan nilai $p=0,214$. Karena nilai $p>\alpha$ ($\alpha=0,05$), sehingga dapat disimpulkan jika tidak ada perbedaan bermakna kadar *endothelin-1 plasma* pada kelompok akseptor depot medroxyprogesterone dan kelompok kontrol.

Kata Kunci : Depot Medroxyprogesterone Acetate, Endothelin-1

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

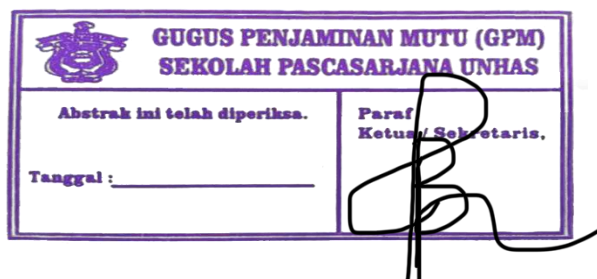
ABSTRACT

RIKA IRENA DWIPUTRI EFFECT OF LONG-TERM DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE (DMPA) ON PLASMA ENDOTHELIN-1

LEVELS (supervised by Irfan Idris and Andi Ariyandy)

Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) is a synthetic progesterone with a chemical structure of 17-hydroxy-6-alpha-methyl progesterone, dosed at 150 mg/1.0 mL. Progesterone in long-term use can increase blood pressure and body weight in DMPA acceptors through its effects on endothelin-1 levels. Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoactive peptide released from an inactive biological precursor (preendothelin) by endothelin-converting enzymes (ECEs). This study aimed to assess the effect of long-term depot medroxyprogesterone acetate on plasma endothelin-1 levels in DMPA acceptors. A cross-sectional observational analytic method was used. The study subjects were DMPA contraceptive acceptors at Moncobalang Community Health Center. A total of 88 samples were divided into two groups: 44 subjects in the DMPA acceptor group and 44 subjects in the control group (non-contraceptive acceptors). Endothelin-1 levels were measured using the sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The results showed that the mean endothelin level in the DMPA acceptor group was 0.659 pg/mL, and in the control group, it was 0.658 pg/mL, with a p-value of 0.214. Since the p-value $> \alpha$ ($\alpha = 0.05$), it can be concluded that there was no significant difference in plasma endothelin-1 levels between the depot medroxyprogesterone acceptor group and the control group.

Keywords: Depot Medroxyprogesterone Acetate, Endothelin-1



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.5 Kerangka Teori	7
1.6 Kerangka Konsep	8
1.7 Variabel Penelitian	8
1.8 Hipotesis	8
1.9 Definisi Operasional	8
1.10 Alur Penelitian.....	9
BAB II METODE PENELITIAN	10
2.1 Desain Penelitian	10
2.2 Waktu dan Tempat Penelitian	10
2.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	10
2.4 Variabel dan Besaran Sampel Penelitian.....	10
2.5 Alat dan Bahan	11
2.6 Prosedur Penelitian.....	12
2.7 Instrumen Penelitian dan Pengumpulan Data	12
2.8 Analisis Data.....	13
2.9 Etika Penelitian.....	13

BAB III HASIL PENELITIAN.....	14
3.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	14
3.2 Uji Normalitas.....	15
3.3 Uji Perbandingan Kadar ET-1 dan Tekanan Darah Berdasarkan IMT.....	15
3.4 Uji Perbandingan Kadar ET-1 dan Tekanan Darah Berdasarkan Usia	16
3.5 Uji Perbandingan Kadar ET-1 Antara Kelompok DMPA dan Kontrol	16
3.6 Uji Pengaruh Durasi Penggunaan DMPA terhadap ET-1.....	17
BAB IV PEMBAHASAN	18
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	23
DAFTAR PUSTAKA.....	24
LAMPIRAN	28

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1.1 Definisi Operasional-----	8
Tabel 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian-----	14
Tabel 3.2 Uji Normalitas -----	15
Tabel 3.3 Uji Perbandingan Kadar Endothelin 1 dan Tekanan Darah Berdasarkan IMT Pada Kelompok Akseptor DMPA-----	15
Tabel 3.4 Uji Perbandingan Kadar Endothelin 1 dan Tekanan Darah Berdasarkan Usia Pada Kelompok Akseptor DMPA-----	16
Tabel 3.5 Uji Perbandingan Kadar Endothelin 1 Antara Kelompok Akseptor DMPA dan Kelompok Kontrol-----	16
Tabel 4.6 Uji Pengaruh Durasi Penggunaan DMPA Terhadap Kadar Endothelin 1--	17

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1.1 Skema Arteri Dalam Kondisi Sehat dan Disfungsi Endotel -----	3
Gambar 1.2 Regulasi Endothelin-----	4
Gambar 1.3 Signal Endothelin 1 Terhadap Vasokonstriksi-----	5

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
CHF	Congestive Heart Failure
DAG	Diagliserol
DMPA	Depot Medroxyprogesterone Acetate
ECEs	Endothelin-converting enzymes
ET-1	Endothelin-1
ET _A R	Reseptor ET _A
ET _B R	Reseptor ET _B
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
HHG	Hipotalamus-Hipofisis Gonadal
IP3	Inositol Trifosfat
IUD	Intrauterine Device
KB	Keluarga Berencana
KIE	Komunikasi, Informasi, Edukasi
LH	Luteinizin Hormone
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MKJP	Metode Kontrasepsi Jangka Panjang
MOP	Metode Operasi Pria
MOW	Metode Operasi Wanita
NO	Nitrit Oxide
PKC	Protein Kinase C
SHBG	Sex Hormone-binding Globulin

BAB I PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

World Population Data Sheet tahun 2013 menuliskan bahwa Indonesia merupakan negara ke-5 di dunia dengan estimasi jumlah penduduk terbanyak, yaitu 249 juta jiwa. Indonesia merupakan negara di ASEAN yang memiliki luas wilayah terbesar dan mempunyai jumlah penduduk terbanyak, jauh di atas 9 negara anggota lainnya. Undang-Undang Nomor 51 Tahun 2009 tentang Perkembangan Kependudukan dan Pembangunan Keluarga menyatakan bahwa pembangunan keluarga adalah upaya mewujudkan keluarga berkualitas yang hidup dalam lingkungan yang sehat; dan Keluarga Berencana adalah upaya mengatur kelahiran anak, jarak dan usia ideal melahirkan, mengatur kehamilan, melalui promosi, perlindungan dan bantuan sesuai hak reproduksi untuk mewujudkan keluarga berkualitas. Undang-Undang ini merupakan upaya yang dapat mendukung Program Keluarga Berencana (KB) dalam pengaturan kehamilan dengan menggunakan alat kontrasepsi (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Pelayanan Kontrasepsi merupakan kegiatan yang terdiri dari pemberian KIE, konseling, penapisan kelayakan medis, pemberian kontrasepsi, pemasangan atau pencabutan, dan penanganan efek samping atau komplikasi dalam upaya mencegah kehamilan. Pelayanan kontrasepsi yang diberikan dalam bentuk kondom, pil, suntik, pemansangan dan pencabutan implan, pemasangan atau pencabutan alat kontrasepsi dalam Rahim, pelayanan tubektomi, dan vasektomi. Menurut data dari BKKBN tahun 2020 menunjukkan bahwa sebagian besar akseptor memilih menggunakan metode suntik sebesar 72,9%, diikuti oleh pil sebesar 19,4%. Metode ini merupakan metode kontrasepsi jangka pendek efektivitasnya lebih rendah dibandingkan metode kontrasepsi jangka panjang seperti IUD, Implan, Metode Operasi Wanita (MOW), Metode Operasi Pria (MOP) (Minister of Health Republic of Indonesia, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Rotinsulu et al (2021) berdasarkan kajian literatur didapatkan bahwa metode kontrasepsi suntik lebih banyak digunakan daripada metode kontrasepsi lainnya (Rotinsulu, Wagey and Tendean, 2021). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aldila dan Damayanti (2019) menunjukkan bahwa penggunaan alat kontrasepsi non Metode Kontrasepsi Jangka Panjang (MKJP) lebih banyak dibandingkan dengan penggunaan alat kontrasepsi Metode Kontrasepsi Jangka Panjang. Akseptor lebih banyak memilih alat kontrasepsi suntik untuk non Metode Kontrasepsi Jangka Panjang dan akseptor memilih menggunakan implant untuk Metode Kontrasepsi Jangka Panjang (Aldila and Damayanti, 2019).

Kontrasepsi hormonal muncul dalam 50 tahun terakhir yang terdiri dari hormone seks wanita yaitu estrogen, progesterone atau keduanya (Bakry et al., 2008). Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) adalah kontrasepsi yang berisi progesterone yang tersedia sejak tahun 1960. Kontrasepsi suntik progesterone sangat efektif, reversible dan aman bagi kebanyakan wanita (Dragoman and Gaffield, 2016). Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) juga dikenal sebagai depo provera merupakan kontrasepsi yang aman dan efektif. Depo provera merupakan turunan sintetik progesterone dengan dosis 150 mg/1.0 ml setiap kali suntikan secara intramuscular di bagian lengan atas atau pada bokong (Nonye-Enyidah et al., 2020). Setelah pemberian DMPA dosis 150mg/IM, dibutuhkan waktu sekitar tiga minggu untuk mencapai puncak kontrestasi plasma yaitu satu 1-7 ng/ml. Kemudian konsentrasinya turun secara eskponensial sampai menjadi tidak terdeteksi (<1 ng/ml) antara 120-200 hari setelah injeksi (Ferdous et al., 2019). Interval suntikan diberikan setiap 3 bulan. Depo provera bekerja terutama dengan menghambat sekresi gonadotropin sehingga menghambat pematangan folikel dan ovulasi (Nonye-Enyidah et al., 2020).

Medroxyprogesterone acetate adalah progesterone sintesis yang memiliki struktur kimia 17-hydroxy-6-alpha-methyl progesterone. Absorpsi DMPA secara intramuscular bervariasi terhadap tiap individu. Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) dimetabolisme di hati dengan laju metabolisme bervariasi pada tiap individu. Metabolit utamanya merupakan modifikasi dari rantai samping pada C (17) dan C (21) dari medroxyprogesterone. Medroxyprogesterone terikat pada protein plasma dengan ikatan protein total sekitar

90%. Ini terutama terikat pada albumin, bukan pada sex-hormone-binding globulin (SHBG). Seperti progesterone lainnya, DMPA berdifusi bebas ke dalam nukelus sel target dan mengikat reseptor progesterone, mempengaruhi transkripsi gen yang dipilih dan akhirnya menghasilkan sintesis protein. Reseptor progesterone terutama ditemukan di saluran reproduksi wanita. Mekanisme kontrasepsi medroxyprogesterone diyakini hasil dari penghambatan ovulasi (dengan menghalangi lonjakan LH), penebalan lendir serviks, pembentukan atrofi endometrium, dan luteolisis premature (Bakry *et al.*, 2008).

Siklus ovulasi diatur oleh mekanisme umpan balik positif dan negatif. Hormone steroid yang diproduksi oleh ovarium mengatur pola sekresi kisspeptin, gonadotropin-releasing hormone (GnRH), follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH) yang akan memodifikasi pelepasan hormone ovarium. Pada awal siklus terjadi peningkatan kadar FSH yang menyebabkan pembentukan dan perkembangan folikel lalu folikel matang akan mensekresikan estradiol sehingga menghasilkan proliferasi endometrium, perubahan ukuran ostium serviks, dan peningkatan jumlah lendir serviks. Setelah pembentukan folikel selama fase folikular, estradiol bersama dengan inhibin memberikan mekanisme umpan balik negatif pada aksis Hipotalamus-Hipofisis Gonadal (HHG) yang menyebabkan penurunan kadar FSH. Selama periode ini, estradiol juga menghambat ekspresi kisspeptin di nucleus arkuata pada hipotalamus. Kemudian ketika folikel menjadi folikel dominan akan menghasilkan kadar estradiol yang semakin tinggi, lalu menstimulasi neuron kisspeptinergik di nukleus periventricular anteroventral hipotalamus sehingga mengubah umpan balik negatif menjadi positif (Vigil *et al.*, 2017).

Kisspeptin menginduksi sekresi GnRH dan diikuti lonjakan LH pre-ovulasi yang memulai luteinisasi folikel yang mengarah pada pembentukan korpus luteum. Sekresi gonadotropin menstimulasi peningkatan progesterone pra-ovulasi. Peningkatan progesterone awal yang diproduksi di folikel pra-ovulasi ini sangat penting untuk ovulasi dan perkembangan korpus luteum yang fungsional. Luteinizing hormone dan progesterone memicu degradasi dinding folikel oleh protease, prostaglandin, dan senyawa lain sehingga terjadi pelepasan oosit yang biasanya bertahan 12 sampai 24 jam. Setelah ovulasi, LH berperan dalam perkembangan korpus luteum yang terus memproduksi progesterone dan estrogen selama fase luteal. Progesterone memodifikasi lapisan endometrium dari tipe proliferaatif menjadi sekretorik dan mengubah lendir serviks dari estrogenik menjadi progestasional. Jika fertilisasi tidak terjadi, korpus luteum akan mengalami regresi setelah 6 hari dan akan berlangsung selama 11 sampai 17 hari. Konsentrasi estradiol dan progesterone turun, yang menghilangkan umpan balik negative yang diberikan pada aksis HHG dan siklus baru dimulai (Vigil *et al.*, 2017).

Medroxyprogesterone acetate (MPA), suatu progestin yang memiliki struktur yang mirip dengan progesterone alami. Mekanisme kerja progestin dengan cara berikatan dengan reseptor progesterone di hipotalamus, saluran reproduksi wanita, dan hipofisis yang akan menghambat sekresi gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Dengan menurunkan frekuensi sekresi GnRH, MPA menekan lonjakan LH pada pertengahan siklus dan mencegah pematangan folikel dan ovulasi. Medroxyprogesterone acetate (MPA) mengubah endometrium proliferaatif menjadi sekretorik sehingga menyulitkan implantasi. Mekanisme terakhir yaitu MPA mencegah migrasi sperma ke dalam uterus dengan meningkatkan viskositas lendir serviks (Sathe A, 2022).

Pengguna kontrasepsi hormonal Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA) akan berpengaruh terhadap efek umpan balik positif estrogen dan umpan balik negative pada progesterone. Pemberian kontrasepsi hormonal berupa estrogen dan progesterone menyebabkan peningkatan kadar kedua hormone tersebut di dalam darah yang menyebabkan umpan balik negative oleh hipofisis anterior dengan cara mengurangi sekresi hormone FSH dan LH sehingga dengan adanya progesterone akan menghambat sekresi hormone estrogen. Dalam jangka waktu tertentu tubuh dapat mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi estrogen agar tetap dalam keadaan normal namun dalam jangka panjang dapat menyebabkan hilangnya kompensasi tubuh dan terjadi penurunan hormone estrogen. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Andryani *et al* (2021) terhadap akseptor yang menerima suntikan DMPA jangka panjang atau lebih dari 2 tahun, di dapatkan hasil sebesar 62,8 % peserta mengalami penurunan kadar estradiol di bawah nilai normal. (Andryani *et al.*, 2021)

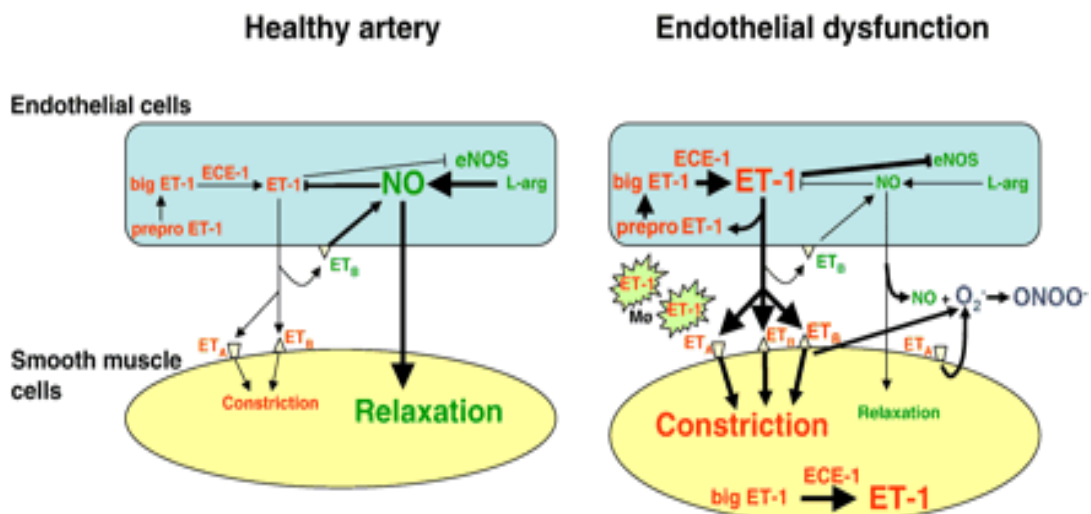
Terdapat peringatan dari FDA tentang penggunaan DMPA dapat menyebabkan estrogen rendah dan penurunan kepadatan mineral tulang. Estrogen diketahui dapat meningkatkan Nitrit Oxide dan fungsi endotel, menurunkan kadar endothelin-1 dan memperbaiki profil lipid. Penekanan estrogen oleh penggunaan DMPA dapat mengubah fungsi endotel dan biomarker kesehatan vascular lainnya (Torgimson *et al.*, 2011).

Endothelium memiliki peranan penting dalam mengatur fungsi vascular melalui produksi sejumlah besar zat aktif biologis yang berperan dalam pengaturan tonus pembuluh darah, pertumbuhan sel, inflamasi, thrombosis/homeostasis. Disfungsi endothelium vaskular merupakan temuan awal dalam perkembangan penyakit kardiovaskular dan berkaitan erat dengan kejadian klinis pada pasien aterosklerosis dan hipertensi. Disfungsi endotel sering mengacu pada situasi menurunnya bioavailabilitas dan akibatnya mengganggu efek vasodilator dari factor relaksasi yang berasal dari endotel seperti oksida nitrat (NO), prostacyclin atau factor hiperpolarisasi yang berasal dari endotel. Salah satu perubahan penting lain pada disfungsi endotel adalah peningkatan produksi dan aktivitas biologis vasokonstriktor poten dan peptide endothelin (ET)-1 proinflamasi (Böhm and Pernow, 2007).

Endothelin merupakan peptide vasoaktif kuat yang dilepaskan dari precursor biologis tidak aktif (pre endothelin) oleh *endothelin-converting enzymes* (ECEs) (Marasciulo, Montagnani and Potenza, 2006). Endothelin terdiri dari 3 jenis peptide yaitu Endothelin-1, Endothelin 2 dan Endothelin 3 yang memiliki sifat vasokonstriktor kuat. Dari ketiga peptide tersebut, Endothelin-1 adalah isoform vascular utama dan paling penting dalam sistem kardiovaskular (Dhaun *et al.*, 2008).

Endothelin-1 (ET-1) pertama kali diidentifikasi di Sel Endotel, namun produksi ET-1 kini telah dilaporkan pada banyak tipe sel yaitu sel epitel paru dan keratinosit, berbagai sel imun seperti makrofag dan sel dendritic. Endotelin 1 ditranskripsi dari gene *Edn1* yang terdapat dalam kromosom 6. Gen tersebut ditranskripsi membentuk 2,8-kb messenger RNA (mRNA) dan diterjemahkan menjadi 212 asam amino prekursor protein, prepoET-1. Setelah diterjemahkan, prepoET-1 kemudian diproses melalui serangkaian langkah pembelahan untuk menghasilkan peptide mature. Endotelin 1 dibentuk dari perubahan prepoET-1 menjadi 39-asam amino yaitu *big ET-1* kemudian diubah *endothelin-converting enzyme* (ECEs) menjadi endothelin-1 (ET-1) (Böhm and Pernow, 2007).

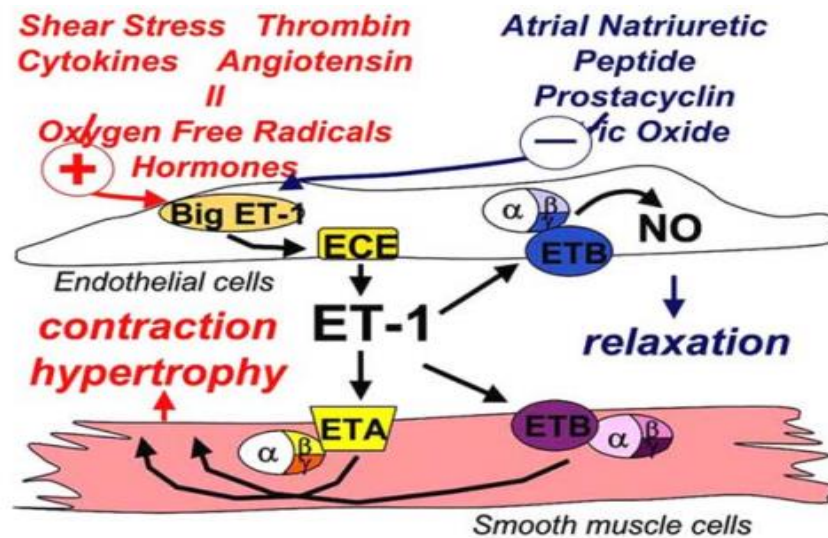
Cara kerja endothelin-1 adalah berikatan dengan 2 reseptor yang berbeda yaitu reseptor ET_A (ET_AR) dan ET_B (ET_BR). Reseptor endothelin banyak di temukan di sel dan jaringan, salah satunya di pembuluh darah yaitu ditemukan di sel otot polos yang memediasi efek vasokonstriktor. ET_BR_s (Endothelin B reseptors) juga ditemukan pada sel endotel vascular, dimana aktivasinya menghasilkan vasodilatasi yang dimediasi terutama oleh Nitride Oxide (NO) (Dhaun *et al.*, 2008).



Gambar 1.1 Gambaran Skema arteri dalam kondisi sehat (kanan) dan disfungsi endotel (kiri) (Böhm and Pernow, 2007)

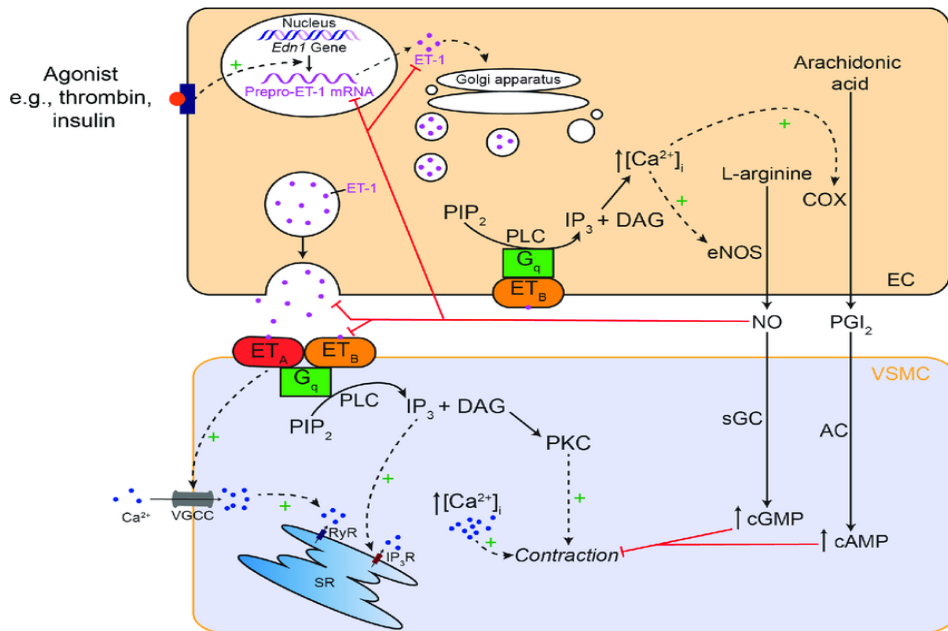
Pada arteri sehat, produksi ET-1 sedikit dan bioavailabilitas NO tetap terjaga. Ini berarti bahwa keseimbangan efek mendukung vasorelaksasi melalui peningkatan sinyal GMP siklik. Pada disfungsi endotel terjadi peningkatan ekspresi ET-1 pada sel otot polos dan makrofag (MØ). Terdapat juga peningkatan ekspresi reseptor ET_B pada sel otot polos yang memediasi vasokonstriksi. ET-1 dapat menurunkan ekspresi NO sitase endotel (eNOS), sehingga mengurangi produksi NO. Baik reseptor ET_A maupun ET_B pada sel otot polos dapat memediasi pembentukan superoksida (O₂⁻) pada disfungsi endotel. Superoksida akan menurunkan aktivitas biologi NO dengan membentuk peroksinitrat (ONOO⁻). Secara kolektif keseimbangan efek bergeser kearah vasokonstriksi, inflamasi dan stress oksidatif pada disfungsi endotel (Böhm and Pernow, 2007).

Dalam sistem kardiovaskular, aktivitas endothelin-1 diatur secara ketat oleh beberapa mekanisme autokrin yang bekerja berlawanan. Misalnya, faktor fisik atau agen vasokonstriktor termasuk norepinefrin (NE), thrombin, angiotensin II dan vasopressin, semuanya mampu mengatur biosintesis endothelin-1. Selain itu beberapa rangsangan lain yang berbeda seperti factor pertumbuhan, sitokin, hormone dan molekul adhesi juga dapat meningkatkan produksi endothelin-1. Aktivasi reseptor ET_A atau ET_B pada sel otot polos meningkatkan kontraksi dan proliferasi sel melalui jalur pensinyalan yang berbeda. Di sisi lain, aktivasi respeter ET_B pada endotel menyebabkan peningkatan pelepasan NO dan vasodilatasi. Dalam kondisi fisiologis, kontrol homeostasis vascular dijamin oleh berbagai factor dengan mekanisme berlawanan pada sintesis dan fungsi endothelin-1. (Marasciulo, Montagnani and Potenza, 2006)



Gambar 1.2 Regulasi Endothelin (Marasciulo, Montagnani and Potenza, 2006)

Peningkatan sintesis endothelin-1 dikaitkan dengan gangguan vasooklusif dan estradiol menghambat sintesis endothelin-1 mungkin melalui jalur yang bergantung pada reseptor estrogen (ER). Dengan demikian, penghambatan produksi ET-1 oleh estradiol dapat berkontribusi pada efek kardioprotektifnya. Sintesis endothelin-1 diatur oleh jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPK) (Dubey *et al.*, 2001). Sel otot polos pembuluh darah, cardiomyosit, fibroblast, hepatosit dan neuron semuanya mengekspresikan reseptor ET_A yang menunjukkan afinitas lebih tinggi terhadap ET-1 dibandingkan ET-2 dan ET-3. ET-1 berikatan dengan reseptor ET_A mengaktifkan fosfolipase C (PLC) yang akan membentuk *second messenger* inositol trifosfat (IP₃) dan diasilgliserol (DAG) yang dapat merangsang pelepasan kalsium intraseluler dan aktivasi protein kinase C (PKC) sehingga memberikan efek vasokonstriktor (Marasciulo, Montagnani and Potenza, 2006)



Gambar 1.3 Signal ET-1 terhadap Vasokonstriksi (Banecki and Dora, no date)

Kadar Endothelin-1 plasma pada manusia sehat adalah ~ 2.0 pg/ml melalui pemeriksaan *radioimmunoassay spesifik* (RIA). Penelitian tentang kadar ET-1 pada medulla ginjal tikus memiliki konsentrasi tertinggi yaitu 8.7 ± 2.2 pg/mg dari berat basah. Kadar ET-1 plasma meningkat pada berbagai keadaan abnormal manusia seperti hipertensi pulmonal, infark miokard akut, hipertensi esensial, perdarahan subarachnoid dan diabetes mellitus. Kadar ET-1 dalam plasma meningkat seiring dengan tingkat keparahan *congestive heart failure* (CHF) (Ohtaki, 2016).

Endothelin-1 memberikan efek tidak langsung terhadap otot jantung melalui pengaturan tonus arteri koroner yang dapat berpengaruh terhadap cardiac output. Hal ini ditunjukkan melalui suatu penelitian terhadap jaringan jantung manusia di mana terdapat perbedaan respon terhadap endothelin-1 di seluruh ruangan. Baik ventrikel kiri maupun atrium kanan, ET-1 menyebabkan peningkatan kekuatan kontraktile, namun pada atrium kanan, hal ini didahului dengan penurunan kontraksi sementara. Perbedaan ini disebabkan oleh ekspresi reseptor ET_B di atrium, karena antagonis reseptor ET_B mencegah penurunan kontraktilitas awal yang dimediasi oleh ET-1. Ketika ET-1 diaplikasikan pada miosit ventrikel kiri yang diisolasi dari biopsi jantung manusia, terdapat peningkatan pemendekan miosit yang dapat dicegah sepenuhnya oleh BQ-123, menunjukkan ET-1 memiliki efek inotropik positif yang dimediasi oleh ET_A reseptor (Banecki and Dora, no date).

Seperti halnya pembuluh darah, ET-1 merangsang kontraksi sel otot polos pada saluran pernapasan. Namun, tidak seperti pembuluh darah, efek ini tampaknya dimediasi oleh reseptor ET_B karena bronkokonstriksi tidak dihambat oleh antagonis ET_A . Bronkokonstriksi penting dalam pertahanan saluran napas karena melindungi tubuh terhadap iritasi dan racun yang dihirup. ET-1 juga memiliki efek pada transport ion epitel seperti sekresi klorida, mengatur volume sekresi dan cairan permukaan saluran napas (Banecki and Dora, no date).

Kontraksi sel otot polos yang diinduksi oleh ET-1 di saluran pencernaan juga penting. Percobaan ET-1 yang diaplikasikan pada potongan perut tikus, colon dan ileum kelinci menunjukkan adanya kontraksi, hal ini menunjukkan peran ET-1 dalam gerak peristaltik. Mirip dengan ET-1 di saluran pernapasan, tampaknya mempunyai efek dalam penyerapan dan sekresi di usus. ET-1 terbukti menstimulasi sekresi Cl^- namun juga menghambat penyerapan natrium dan glukosa melalui Na^+ -glukosa transporter. Modulasi transport ion di usus penting untuk pengaturan homeostasis air, zat terlarut dan elektrolit (Banecki and Dora, no date).

Pemberian kontrasepsi hormonal berupa estrogen dan progesterone menyebabkan peningkatan kadar kedua hormone tersebut di dalam darah yang menyebabkan umpan balik negative oleh hipofisis anterior dengan cara mengurangi sekresi hormone FSH dan LH sehingga dengan adanya progesterone akan menghambat sekresi hormone estrogen. Dalam jangka waktu tertentu (pendek) tubuh dapat mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi estrogen agar tetap dalam keadaan normal, namun dalam jangka panjang dapat menyebabkan hilangnya kompensasi tubuh sehingga terjadi penurunan hormone estrogen. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Andryani et al (2021) terhadap akseptor yang menerima suntikan DMPA jangka panjang atau lebih dari 2 tahun, di dapatkan hasil sebesar 62,8 % peserta mengalami penurunan kadar estradiol di bawah nilai normal. (Andryani *et al.*, 2021)

Akbar dan Husnah (2020) melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA) jangka panjang terhadap kadar endothelin-1 (ET-1) pada tikus wistar menunjukkan hasil terjadi peningkatan kadar ET-1 pada kelompok perlakuan DMPA pada minggu ke-4 dan ke-8 dibandingkan kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan DMPA. DMPA kelihatannya mampu meningkatkan kadar endothelin-1 dalam tubuh (Akbar and Husnah, 2020).

Endothelin-1 (ET-1) adalah suatu vasokonstriktor turunan endothelium yang kuat yang diproduksi baik pada kondisi basal maupun setelah stimulasi dengan agonis seperti thrombin, arginin vasopressin, dan angiotensin. Meskipun peran fisiologis ET-1 belum sepenuhnya diketahui, terdapat semakin banyak bukti keterlibatannya dalam kondisi patologis seperti hipertensi, aterosklerosis, infark miokard dan gagal jantung kongestif (Bilsel *et al.*, 2000).

Penelitian terkait efek samping penggunaan DMPA jangka panjang khususnya terhadap peningkatan kadar endothelin-1 masih sangat terbatas maka peneliti menganggap perlu melakukan penelitian ini agar dapat mengukur kadar endothelin-1 secara langsung pada akseptor kontrasepsi yang mendapatkan suntikan Depot Medoxyprogesterone Acetate (DMPA) di wilayah kerja Puskesmas Moncobalang Kabupaten Gowa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini yaitu : Bagaimana pengaruh pemberian Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) jangka panjang terhadap kadar endothelin-1 (ET-1) plasma di Puskesmas Moncobalang Kabupaten Gowa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian Depot Medoxyprogesterone Acetate (DMPA) jangka panjang terhadap kadar endothelin-1 (ET-1) di Puskesmas Moncobalang Kabupaten Gowa.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengidentifikasi kadar endothelin-1 plasma pada subjek akseptor kontrasepsi Depot Medoxyprogesterone Acetate (DMPA).
- b. Untuk menganalisa pengaruh durasi penggunaan Depot Medoxyprogesterone Acetate (DMPA) terhadap kadar endothelin-1 plasma.
- c. Untuk mengetahui perbandingan kadar endothelin-1 plasma dan tekanan darah berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada akseptor kontrasepsi Depot Medoxyprogesterone Acetate (DMPA).
- d. Untuk menganalisa perbandingan kadar endothelin-1 plasma dan tekanan darah berdasarkan usia pada akseptor Depot Medoxyprogesterone Acetate (DMPA).

1.4 Manfaat Penelitian

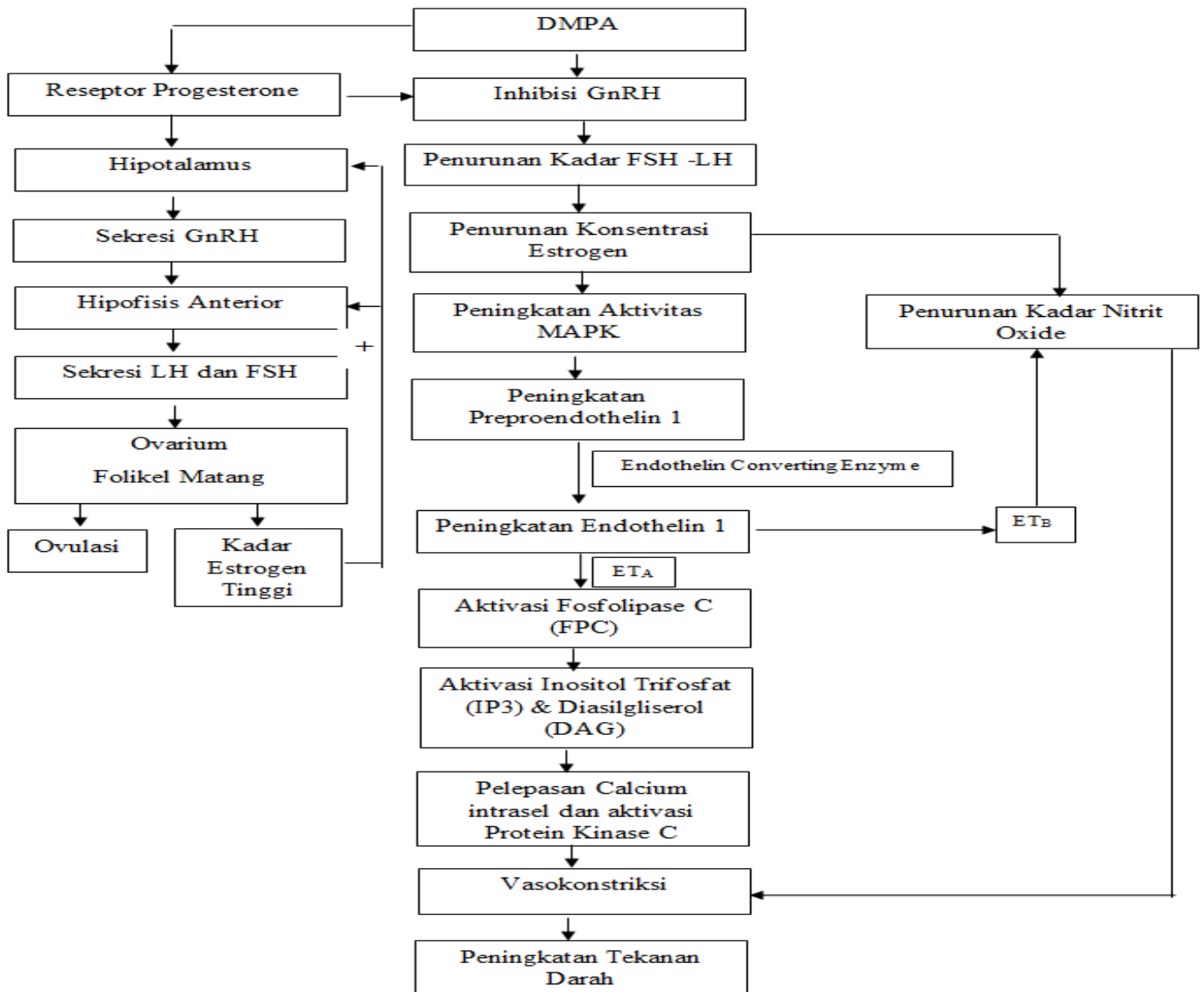
1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian DMPA jangka panjang terhadap kadar endothelin-1. Selain itu penelitian ini dapat dijadikan bahan kajian untuk mengembangkan penelitian selanjutnya.

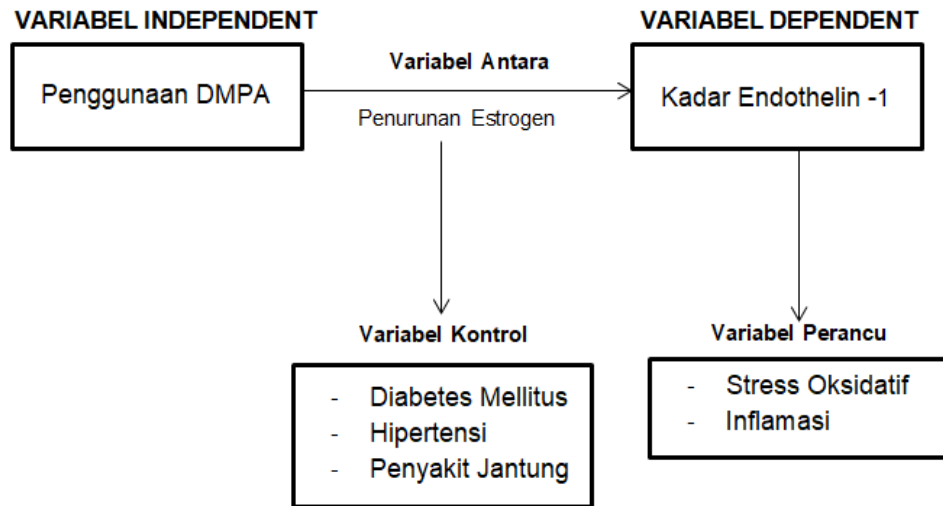
1.4.2 Manfaat Praktis

Apabila penelitian ini terbukti maka dapat memberi informasi mengenai pengaruh penggunaan kontrasepsi DMPA jika digunakan dalam jangka waktu yang lama. Dapat juga digunakan sebagai bahan edukasi terhadap para akseptor kontrasepsi.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



1.7 Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini terdiri atas variabel dependen, variabel antara, dan variabel independen.

1. Variabel Independen : Penggunaan DMPA jangka panjang,
Variabel Independen : Kelompok Kontrol (Non Akseptor KB Hormonal)
2. Variabel Antara : Penurunan Kadar Estrogen
3. Variabel Dependen : Peningkatan Kadar Endothelin-1

1.8 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh terhadap pemberian Depo Medroxyprogesterone jangka panjang terhadap peningkatan kadar endothelin-1.

1.9 Definisi Operasional

Tabel 1.1 Definisi operasional Pengaruh Pemberian Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) jangka panjang terhadap kadar endothelin-1 (ET-1) plasma

Variabel Independen	Definisi Operasional	Alat dan Metode	Skala
DMPA Jangka Panjang	Rentang waktu pemakaian suntik DMPA 150 mg dari suntik pertama kali, sampai dengan suntikan terakhir yang sudah diperoleh berdasarkan catatan di kartu peserta KB ketika	Alat : Kartu KB, Rekam Medik Metode : Wawancara	Nominal

	pengumpulan data yaitu pemakaian selama ≥ 3 tahun		
Kelompok Kontrol	Responden wanita yang tidak menggunakan KB hormonal	Alat : Rekam Medis Metode : Wawancara	Nominal
Variabel Dependen	Definisi Operasional	Alat dan Metode	Skala
Kadar Endothelin-1	Pengukuran kadar endothelin-1 plasma pada akseptor KB DMPA	Kit Elisa	Numerik (Rasio)

1.10 Alur Penelitian

