

**EFEK PENGGUNAAN KONTRASEPSI ORAL HORMONAL PADA
PASANGAN USIA SUBUR TERHADAP RESIKO TROMBOSIS**

*Used Effect of Hormonal Oral Contraceptives to Thrombosis Risk on
Fertile Age Couple*



RADIAH ZAINUDDIN

N012181007

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**EFEK PENGGUNAAN KONTRASEPSI ORAL HORMONAL
PADA PASANGAN USIA SUBUR TERHADAP RESIKO
TROMBOSIS**

Tesis

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister
Program Studi Farmasi**

Disusun dan diajukan oleh

RADIAH ZAINUDDIN

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN

**EFEK PENGGUNAAN KONTRASEPSI ORAL HORMONAL PADA
PASANGAN USIA SUBUR TERHADAP RESIKO TROMBOSIS**

Disusun dan diajukan oleh

RADIAH ZAINUDDIN

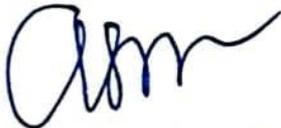
NIM N012181007

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi Sains
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal
30 Desember 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



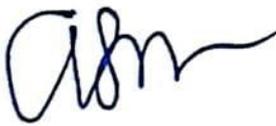
Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 20031 2 1004

Pembimbing Pendamping



dr. AgusAlim Abdullah, Sp.PK (K)
NIP. 19630817 197503 1 001

**Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi**



Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 20031 2 1004

**Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,**



Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : RADIAH ZAINUDDIN

NIM : N012181007

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"EFEK PENGGUNAAN KONTRASEPSI ORAL HORMONAL PADA PASANGAN USIA SUBUR TERHADAP RESIKO TROMBOSIS"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 Maret 2023

1g Menyatakan

Radiah Zainuddin

PRAKATA

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan atas ke hadirat Allah subhanahu wa ta'ala dengan selesainya tesis ini. Gagasan yang melatarbelakangi penulis mengambil permasalahan ini karena adanya pengamatan penulis terhadap keanekaragaman hayati dan warisan leluhur dalam memanfaatkan tanaman untuk pengobatan dan kesehatan kulit.

Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D Apt, dan bapak dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK (K) selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada anggota Komisi Penguji Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS, Apt., Bapak Firzan Nainud, M.Biomed., Ph.D., Apt. yang memberi masukan dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada Dekan, Wakil Dekan, Ketua Prodi Magister Farmasi dan staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua penulis dan suami yang memberikan dukungan, doa dan semangat. Ucapan terima kasih juga kepada rekan-rekan magister pascasarjana

angkatan 2018 yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga Allah subhanahu wa ta'ala memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/Ibu/Saudara berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya pada bidang farmasi.

Makassar, Desember 2022

Radiah Zainuddin

EFEK PENGGUNAAN KONTRASEPSI ORAL HORMONAL PADA PASANGAN USIA SUBUR TERHADAP RESIKO TROMBOSIS

Radiyah Zainuddin¹, Muhammad Aswad², Agus Alim Abdullah³

Trombosis adalah salah satu faktor resiko terjadinya penyakit jantung (kardiovaskular) salah satunya adalah yang merupakan penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitasnya tinggi. Berbagai faktor yang dapat meningkatkan resiko thrombosis adalah penggunaan kontrasepsi oral. Kontrasepsi oral merupakan salah satu alat kontrasepsi yang mengandung komponen estrogen dan progesteron untuk menghambat terjadinya ovulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral terhadap resiko trombosis melalui jalur hemostasis. Desain penelitian ini menggunakan 30 probandus yang mengkonsumsi kontrasepsi oral kombinasi, lalu diperiksa waktu PT dan Aptt probandus dengan melakukan pengambilan sampel darah. Dimana hasil yang diperoleh adalah tidak terjadi pemendekan waktu dan pemanjangan waktu pada PT dan aPTT probandus, dimana tidak adanya hubungan lama penggunaan kontrasepsi oral kombinasi (etinil estradiol dan levonogestrel) terhadap PT dan aPTT probandus.

Kata Kunci : Kontrasepsi, Pasangan Usia Subur, Trombosis

EFFECT OF USING HORMONAL ORAL CONTRACEPTION IN COUPLES OF REPRODUCTIVE AGE ON THE RISK OF THROMBOSIS

Radiah Zainuddin¹, Muhammad Aswad², Agus Alim Abdullah³

Thrombosis is a risk factor for cardiovascular disease, one of which is a disease with high morbidity and mortality rates. Various factors that can increase the risk of thrombosis are the use of oral contraceptives. Oral contraceptives are a contraceptive tool that contains estrogen and progesterone components to inhibit ovulation. This study aims to determine the relationship between the use of oral contraceptives and the risk of thrombosis through the hemostatic pathway. The design of this study used 30 probandus who consumed combined oral contraceptives, then examined the PT and aPTT of the probandus by taking a blood sample. Where the results obtained were that there was no shortening of time and lengthening of time on PT and aPTT probandus, where there was no long association with the use of combined oral contraceptives (ethinyl estradiol and levonogestrel) on PT and aPTT probandus.

Keywords: Contraception; Fertilizer Age Couple; Cardiovascular Risk

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKARTA	ii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tinjauan Teoris	6
1. Keluarga berencana	6
2. Patofisiologi	20
3. Farmakologi	22
4. Hemostasis	26
5. Tromboemboli	28
6. Pemeriksaan PT dan aPTT	36

B. Kerangka teori	38
C. Kerangka Konsep	39
III. METODE PENELITIAN	40
A. Pendekatan Penelitian	40
B. Lokasi dan Waktu	40
C. Jenis dan Sumber Data	40
D. Populasi Sampel	41
E. Pengolahan Data	42
F. Metode dan Analisis Data	43
G. Alur Penelitian	44
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	46
A. Deskripsi Karakteristik Probandus	46
B. Pembahasan	49
V. PENUTUP	59
A. Kesimpulan	59
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	65

DAFTAR TABEL

1. Karakteristik Probandus Berdasarkan Lama Penggunaan Kontrasepsi Oral	46
2. Riwayat Penyakit dan Riwayat Pengobatan	46

DAFTAR GAMBAR

1. Faktor resiko tromboemboli	30
2. Mekanisme pembekuan	32
3. Kerangka teori	38
4. Kerangka konsep	39
5. Grafik PT dan lama penggunaan	48
6. Grafik aPTT dan lama penggunaan	49

DAFTAR LAMPIRAN

1. Sampel darah pasien	65
2. Alat pengukuran waktu PT dan Aptt	65
3. Hasil laboratorium PT, aPTT Probandus	66
4. Surat rekomendasi persetujuan etik	67
5. Surat izin penelitian dari PTSP	68
6. Surat rekomendasi izin penelitian RSUD Labuang Baji	69
7. Surat keterangan telah menyelesaikan penelitian	70
8. Surat data hasil penelitian	71

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Vena trombosis adalah penyakit kardiovaskular ketiga yang paling umum setelah infark miokard dan stroke (Naess, 2007). Vena trombosis terdiri dari trombosis vena dalam dan emboli paru. Trombosis vena dikaitkan dengan genetik (penyakit trombofilik bawaan dan Riwayat keluarga positif vena trombosis) dan faktor resiko yang didapat (pembedahan, trauma, kehamilan, terapi pengganti hormone, memiliki riwayat penyakit vena trombosis, kanker) (Huerta, 2007)

Kontrasepsi oral merupakan salah satu pil kontrasepsi yang banyak digunakan oleh para peserta Keluarga Berencana. Pil kombinasi mengandung komponen estrogen dan komponen progesteron bekerja sama untuk menghambat terjadinya ovulasi. Efek samping yang paling ditakuti pada pemakaian pil kontrasepsi adalah timbulnya penyakit pada sistem kardiovaskuler, terutama pada pemakai pil yang berumur lebih dari 35 tahun dan perokok (Hannaford, 2020).

Kadar progesteron yang dikombinasikan juga dapat meningkatkan resiko tromboembolisme vena dan terjadi peningkatan kadar kalium (IONI, 2014). Kontrasepsi oral yang mengandung kadar estrogen sintesis juga dapat mengakibatkan peningkatan lemak dalam darah dan peningkatan kadar kolesterol. Meningkatnya kadar lemak dalam darah

berpotensi terjadi peningkatan risiko untuk mengalami PJK (Haslindah, 2015).

Trombosis Vena pada Wanita memiliki kejadian 1,6 per 1000 orang tiap tahun. Angka kejadian meningkat dengan usia : Wanita berusia 30-34 tahun menunjukkan kejadian 0,25 per 1000 orang tiap tahun dan Wanita yang berusia 60-64 tahun, 9,3 per 1000 orang tiap tahun (Naess, 2007). Meskipun kejadian vena trombosis pada Wanita usia subur rendah, tetapi dampak kontrasepsi oral terhadap risikonya besar karena diperkirakan lebih dari 100 juta Wanita di seluruh dunia menggunakan kontrasepsi oral, selain itu, trombosis vena dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian (WHO, 1998)

Pada jurnal review de Bastos M,et al tahun 2014 didapatkan hasil bahwa dari 3110 publikasi, penggunaan kontrasepsi oral kombinasi meningkatkan risiko trombosis vena dibandingkan dengan yang tidak menggunakan. Risiko relative trombosis vena untuk kontrasepsi oral kombinasi dengan 30-35 µg etinil estradiol dan gestodene, desogestrel, cyproterone asetat atau drospirenon serupa sekitar 50-80% lebih tinggi dari pada kontrasepsi oral kombinasi dengan levonogestrel. Efek terkait dosis etinil estradiol diamati untuk gestodene, desogestrel dan levonogestrel dengan dosis yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko trombosis yang lebih tinggi.

Berdasarkan Data pengguna Kontrasepsi pil Kota Makassar Tahun 2017-2018 diperoleh bahwa dari 15 kecamatan yang terdapat di Kota

Makassar, Kecamatan Biringkanaya merupakan Kecamatan dengan pengguna kontrasepsi pil terbanyak yakni 5.425 pengguna, Kedua adalah Kecamatan Panakkukang sebanyak 3.300 pengguna, ketiga adalah Kecamatan Tallo sebanyak 3.113 pengguna dan yang terendah Kecamatan Wajo sebanyak 205 pengguna (Badan Pusat Statistik Kota Makassar, 2019).

Resiko penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap penyakit lipidemia telah banyak diteliti. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk melihat jalur hemostasisnya, maka dilakukan penelitian dengan melihat efek penggunaan kontrasepsi oral (estrogen dan progesterone) terhadap PT (*Prothrombin Time*), aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*) pasien.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dapat dirumuskan masalah penelitiannya Apakah ada hubungan dari efek penggunaan kontrasepsi oral hormonal (estrogen dan progesterone) berdasarkan lama penggunaan terhadap PT (*Prothrombin Time*), aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*) pasien.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah ada korelasi antara lama pemakaian penggunaan kontrasepsi hormonal oral dengan PT (*Prothrombin Time*), Aptt (*activated Partial Thromboplastin Time*).

2. Tujuan Khusus

Untuk mengetahui hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal oral dengan hemostasis pada pasangan usia subur

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini menambah wawasan dan pengetahuan bagi peneliti tentang asuhan kefarmasian pada pasien penyakit trombosis dan dapat bermanfaat bagi tenaga kesehatan khususnya farmasi untuk berkontribusi dalam upaya pemberian *Health Education* pada masyarakat tentang pil kontrasepsi dan penyakit trombosis sehingga dapat mencegah terjadinya masalah penyakit trombosis yang disebabkan karena efek penggunaan kontrasepsi hormonal.

2. Manfaat praktis

a. Bagi pengembangan bidang kesehatan, hasil penelitian ini sebagai bahan untuk meningkatkan pelayanan dalam kesehatan baik dari Dinas Kesehatan melalui program kesehatan maupun dari Puskesmas sehingga dapat meningkatkan kualitas kesehatan.

- b. Bagi masyarakat umum, hasil penelitian ini dapat menambah informasi bagi masyarakat tentang menjaga kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Keluarga Berencana

a. Pengertian Keluarga Berencana

Menurut *World Health Organisation* (WHO) expert committee 1997: keluarga berencana adalah tindakan yang membantu pasangan suami istri untuk menghindari kehamilan yang tidak diinginkan, mendapatkan kelahiran yang memang sangat diinginkan, mengatur interval diantara kehamilan, mengontrol waktu saat kelahiran dalam hubungan dengan umur suami istri serta menentukan jumlah anak dalam keluarga (Ari Sulistiawati, 2010).

Secara umum keluarga berencana dapat diartikan sebagai suatu usaha yang mengatur banyaknya kehamilan sedemikian rupa sehingga berdampak positif bagi ibu, bayi, ayah serta keluarganya yang bersangkutan tidak akan menimbulkan kerugian sebagai akibat langsung dari kehamilan tersebut. Diharapkan dengan adanya perencanaan keluarga yang matang kehamilan merupakan suatu hal yang memang sangat diharapkan sehingga akan terhindar dari perbuatan untuk mengakhiri kehamilan dengan aborsi (Ari Sulistiawati, 2010).

Keluarga Berencana adalah upaya peningkatan kepedulian dan peran serta masyarakat melalui pendewasaan usia perkawinan, pengaturan kelahiran, pembinaan ketahanan keluarga, peningkatan kesejahteraan keluarga untuk mewujudkan keluarga kecil, bahagia, dan sejahtera. KB artinya mengatur jumlah anak sesuai kehendak Anda, dan menentukan sendiri kapan Anda ingin hamil (Pinem S. 2009).

Kebijakan dilakukan dengan upaya peningkatan keterpaduan, dan peran serta masyarakat, pembinaan keluarga dan pengaturan kelahiran dengan memperhatikan nilai-nilai agama, keserasian, keselarasan, dan keseimbangan antara jumlah penduduk dengan daya dukung dan daya tampung lingkungan, kondisi perkembangan sosial ekonomi dan sosial budaya serta tata nilai yang hidup dalam masyarakat (Pinem S. 2009).

Salah satu tugas pokok pembangunan KB menuju pembangunan keluarga sejahtera adalah melalui upaya pengaturan kelahiran yang dapat dilakukan dengan pemakaian kontrasepsi. Kontrasepsi merupakan komponen penting dalam pelayanan kesehatan reproduksi sehingga dapat mengurangi resiko kematian dan kesakitan dalam kehamilan. Konsep keluarga kecil dua anak cukup dengan cara mengatur jarak kelahiran melalui berbagai metoda kontrasepsi masih tetap menjadi perhatian program KB di Indonesia dalam era baru saat ini. *The International Conference on Population and Development* (ICPD) 1994 menyatakan bahwa penggunaan pil kontrasepsi merupakan bagian dari hak-hak reproduksi, yaitu bagian dari hak-hak

azasi manusia yang universal. Hak-hak reproduksi yang paling pokok adalah hak setiap individu dan pasangan untuk menentukan kapan akan melahirkan, berapa jumlah anak dan jarak anak yang dilahirkan, serta memilih upaya untuk mewujudkan hak-hak tersebut (Pinem S. 2009)..

Program Keluarga Berencana Nasional diatur dalam Undang-Undang Nomor 10 tahun 1992 tentang Perkembangan Kependudukan dan Pembangunan Keluarga Sejahtera serta diatur lebih lanjut dalam Peraturan Presiden Nomor 7 tahun 2005 tentang Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional (RPJMN) tahun 2004-2009. Dalam Peraturan presiden tersebut, pembangunan Keluarga Berencana diarahkan untuk mengendalikan pertumbuhan penduduk serta meningkatkan keluarga kecil berkualitas. Untuk mencapai tujuan tersebut, pembangunan Keluarga Berencana diselenggarakan melalui 4 program pokok yaitu : Program Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi, Program Kesehatan Reproduksi Remaja, Program Ketahanan dan Pemberdayaan Keluarga, dan Program Penguatan Kelembagaan Keluarga Kecil Berkualitas. Dimana program tersebut juga diakomodir di Jawa Tengah melalui Peraturan Daerah No. 11 tahun 2003 tentang Renstrada tahun 2003-2008 (BKKBN. 2016).

Program Keluarga Berencana Nasional dalam mengendalikan tingkat kelahiran melalui upaya memaksimalkan akses dan kualitas pelayanan KB. Upaya tersebut terutama diprioritaskan bagi keluarga

miskin dan rentan serta daerah terpencil yang sulit dijangkau dengan pelayanan atau pada daerah tertinggal (Ari Sulistiawati, 2010).

Secara bersamaan dilakukan peningkatan kualitas kesehatan reproduksi remaja dalam rangka menyiapkan kehidupan keluarga yang lebih baik, termasuk dalam rangka pendewasaan usia perkawinan pertama melalui upaya-upaya peningkatan pemahaman dan peningkatan derajat kesehatan reproduksi remaja. Selain itu juga dilakukan upaya program ketahanan keluarga dalam kemampuan pengasuhan dan penumbuh kembangan anak, peningkatan pendapatan keluarga sejahtera (keluarga miskin), peningkatan kualitas lingkungan keluarga dan memperkuat kelembagaan dan jejaring pelayanan Kb bekerja sama dengan masyarakat luas (Ari Sulistiawati, 2010).

Selaras dengan filosofi BKKBN yang sejak awal diarahkan untuk menggerakkan peran serta masyarakat dalam KB, BKKBN telah menetapkan visi yaitu : "Seluruh Keluarga Ikut KB". Melalui visi tersebut diharapkan dapat menjadi inspirator, fasilitator, dan penggerak Program KB Nasional sehingga di masa depan seluruh Keluarga Indonesia menerima ide Keluarga Berencana, melalui pencapaian misi "Mewujudkan Keluarga Kecil bahagia Sejahtera" (Pinem S. 2009)..

Macam-Macam KB (Menurut Lenny Irmawaty Sirait, 2021)

- 1) Jenis – jenis kontrasepsi Wanita
 - a. Kontrasepsi PIL

Kontrasepsi Pil adalah metode kontrasepsi hormonal yang digunakan wanita, berbentuk tablet. Pada dasarnya kontrasepsi pil terbagi menjadi tiga bagian, yaitu pil kombinasi, pil yang mengandung progesteron dan pil yang mengandung estrogen.

Kontrasepsi pil adalah salah satu kontrasepsi yang paling banyak digunakan, kontrasepsi pil mengandung hormon estrogen dan progesterone serta dapat menghambat ovulasi. Kontrasepsi pil ini harus diminum setiap hari secara teratur. Uji klinis terhadap pil memperlihatkan angka kegagalan pada tahun pertama di Indonesia.

b. Kontrasepsi Suntik

Kontrasepsi Suntik adalah kontrasepsi yang mengandung hormon progesterone dan ekstrogen, kontrasepsi ada ada 2 macam yaitu suntik yang sebulan sekali (cyclofem) dan suntik 3 bulan sekali (depo propera), akan tetapi ibu lebih suka menggunakan suntik yang sebulan karena suntik sebulan dapat menyebabkan perdarahan bulanan teratur dan jarang menyebabkan spotting.

c. Kontrasepsi Susuk

Implant adalah kontrasepsi yang dimasukkan kedalam bawah kulit, yang memiliki keefektivitas yang cukup tinggi, dan merupakan kontrasepsi jangka panjang 5 tahun serta efek

perdarahan lebih ringan tidak menaikkan tekanan darah. Sangat efektif bagi ibu yang tidak boleh menggunakan obat yang mengandung estrogen.

d. Kontrasepsi IUD

IUD adalah suatu benda kecil dari plastik lentur, kebanyakan mempunyai lilitan tembaga yang dimasukkan kedalam rahim. Kontrasepsi ini sangat efektif digunakan bagi ibu yang tidak boleh menggunakan kontrasepsi yang mengandung hormonal dan merupakan kontrasepsi jangka panjang 8 -10 tahun. Tetapi efek dari IUD dapat menyebabkan perdarahan yang lama dan kehamilan ektopik. Angka kegagalan pada tahun pertama 2,2%.

e. Kontrasepsi Mantap

Kontap adalah kontrasepsi permanen yang digunakan untuk mencegah kehamilan. Kontap ada 2 macam yaitu tubektomi yang digunakan pada wanita dan vasektomi yang digunakan pada pria. Keunggulan kontap adalah merupakan kontrasepsi yang hanya dilakukan atau dipasang sekali, relatif aman. Angka kegagalan kontap pada pria 0,1% - 0,5 5 dalam tahun pertama sedangkan kegagalan pada kontap wanita kurang dari 1% per seratus setelah satu tahun pemasangan.

2) Jenis-jenis Kontrasepsi Pria

Cara KB pria/laki-laki yang dikenal saat ini adalah pemakaian

Kondom dan *Vasektomi* (Metode Operasi Pria) serta KB alamiah yang melibatkan pria/suami seperti : sanggama terputus (*coitus interruptus*), perhitungan haid/sistem kalender, pengamatan lendir vagina serta pengukuran suhu badan. Selain daripada itu terdapat berbagai cara KB yang masih dalam taraf penelitian seperti : *Vasoklusi*, dan penggunaan bahan dari tumbuh-tumbuhan. Adapun cara KB Pria yang banyak dikenal terdiri dari:

a) Kondom

Menurut sejarah kondom sudah diketahui sejak jaman Mesir Kuno dan dibuat dari kulit atau usus binatang. Atas perintah raja Charles II Inggris, dokter Condom membuat kondom dari kulit binatang dengan panjang 190 mm, diameter 60 mm, dan tebal 0,038 mm. Teknik dan biaya pembuatannya cukup mahal dan keberhasilannya masih rendah sebagai kontrasepsi.

Kondom merupakan selubung atau sarung karet yang dapat terbuat dari berbagai bahan diantaranya *lateks* (karet), plastik (*vinil*) atau bahan alami (produksi hewani) yang dipasang pada penis saat berhubungan seksual. Kondom terbuat dari karet sintesis yang tipis, berbentuk silinder, dengan muaranya berpinggir tebal, yang bila digulung berbentuk rata atau mempunyai bentuk seperti puting susu, berbagai bahan telah ditambahkan pada kondom baik untuk meningkatkan

efektifitasnya (misalnya penambahan spermisida) maupun sebagai aksesoris aktifitas seksual.

Kondom merupakan salah satu kontrasepsi pria yang paling mudah dipakai dan diperoleh baik di apotik maupun di toko-toko obat dengan berbagai merek dagang, yang memiliki Fungsi fungsi sebagai KB, Mencegah penularan PMS termasuk HIV/AIDS , Membantu pria atau suami yang mengalami ejakulasi dini .

b) Vasektomi

Operasi pria yang dikenal dengan nama *vasektomi* merupakan operasi ringan, murah, aman, dan mempunyai arti demografis yang tinggi, artinya dengan operasi ini banyak kelahiran yang dapat dihindari.

Vasektomi adalah suatu prosedur klinik yang dilakukan untuk menghentikan kapasitas reproduksi pria dengan jalan melakukan *oklusi vasa deferensia* sehingga alur transportasi sperma terhambat dan proses *fertilisasi* (penyatuan dengan ovum) tidak terjadi.

Vasektomi merupakan tindakan penutup (pemotongan, pengikatan, penyumbatan) kedua saluran mani pria/ suami sebelah kanan dan kiri; sehingga pada waktu bersanggama, sel mani tidak dapat keluar membuahi sel telur yang mengakibatkan tidak terjadi kehamilan. Tindakan yang

dilakukan adalah lebih ringan dari pada sunat atau khinatan pada pria, dan pada umumnya dilakukan sekitar 15-45 menit, dengan cara mengikat dan memotong saluran mani yang terdapat di dalam kantong buah zakar.

c) Sanggama Terputus

Konsep 'metode senggama terputus" adalah mengeluarkan kemaluan menjelang terjadinya ejakulasi. Senggama terputus merupakan metode tertua di dunia, karena telah tertulis pada kitab tua dan diajarkan kepada masyarakat. Di Perancis abad ke 17, metode senggama terputus merupakan metode utama untuk menghindari kehamilan.

Coitus interruptus (senggama terputus) adalah metode keluarga berencana tradisional, dimana pria mengeluarkan alat kelaminnya (penis) dari vagina sebelum pria mencapai *ejakulasi*.

Sanggama terputus merupakan suatu metode pencegahan terjadinya kehamilan yang dilakukan dengan cara menarik penis dari liang senggama sebelum ejakulasi, sehingga sperma dikeluarkan di luar liang senggama. Metode ini akan efektif bila dilakukan dengan baik dan benar.

d) Pantang Berkala

Pantang berkala adalah tidak melakukan persetubuhan pada masa subur istri.

c. Efek Samping pil Kontrasepsi

Kontrasepsi Pil adalah metode kontrasepsi hormonal yang digunakan wanita, berbentuk tablet. Pada dasarnya kontrasepsi pil terbagi menjadi tiga bagian, yaitu pil kombinasi, pil yang mengandung progesteron dan pil yang mengandung estrogen. Kontrasepsi pil merupakan salah satu kontrasepsi yang paling banyak digunakan dimana mengandung hormon estrogen dan progesterone (Ari Sulistiawati, 2010).

Pil KB mencegah kehamilan melalui kandungan hormon estrogen dan progestin, dengan menghambat indung telur berovulasi atau melepaskan sel telur. Selain itu, pil juga akan membuat sperma kesulitan mencapai sel telur atau menghalangi sel telur menempel pada lapisan Rahim agar tidak terjadi kehamilan (Ari Sulistiawati, 2010).

Sejalan dengan cara kerja pil KB tersebut, tidak jarang menimbulkan efek samping bagi penggunanya. Mulai dari yang sangat ringan, hingga dampak yang cukup mengganggu. Oleh karena itu sebaiknya semua pasien yang akan mengkonsumsi kontrasepsi oral hormonal diberikan konseling tentang efek samping yang paling serius, yang meliputi emboli paru, VTE, hepatotoksik, gangguan pengelihatn (bisa menjadi tanda perubahan pada retina dan kornea pada mata) dan stroke (Alldredge B.K et al. 2013 : 1080)

1. Penyakit kardiovaskular

Beberapa penelitian telah difokuskan pada efek kontrasepsi oral hormonal pada konsentrasi lipoprotein serum karena hubungan antara

lipoprotein dan penyakit aterosklerosis kardiovaskular.

Pasien yang mengonsumsi kontrasepsi oral hormonal lebih mungkin mengalami infark miokard (MI) daripada yang tidak mengonsumsi. Risiko lebih tinggi dengan dosis estrogen yang lebih tinggi dan terutama jika pasien adalah perokok atau memiliki hipertensi. Pengguna kontrasepsi oral kombinasi mungkin juga memiliki risiko stroke yang sedikit lebih tinggi, Mereka yang berisiko tinggi terkena stroke adalah perokok , pasien dengan hipertensi, dan pasien yang lebih tua dari 35 tahun. (Alldredge B.K et al. 2013 : 1068).

2. Migrain dan Stroke

Stroke iskemik lebih mungkin terjadi pada pengguna kontrasepsi oral hormonal dengan riwayat migrain dan diduga disebabkan oleh komponen estrogen. Risiko lebih tinggi pada wanita yang menderita migrain dengan aura atau di antara mereka yang merokok. Wanita yang mengalami migrain tanpa aura harus menggunakan kontrasepsi oral hormonal dengan hati-hati atau menghindari penggunaan jika mereka merokok atau setidaknya berusia 35 tahun. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa wanita yang mengalami peningkatan serangan migrain dengan kontrasepsi oral hormonal tidak mungkin membaik ketika produk diubah menjadi produk dengan keseimbangan hormon yang berbeda (Alldredge B.K et al. 2013 : 1068).

Namun, jika pasien mengalami migrain dengan aura saat menggunakan kontrasepsi oral hormonal, maka harus menghentikan

produk dan beralih ke metode nonestrogen (Alldredge B.K et al. 2013 : 1068).

3. Tromboemboli

Kontrasepsi hormonal kombinasi berkontribusi terhadap kejadian tromboemboli melalui beberapa mekanisme. Estrogen meningkatkan koagulabilitas dan dengan demikian meningkatkan kemungkinan pembentukan bekuan. Penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi jangka panjang dikaitkan dengan peningkatan jumlah trombosit dan peningkatan agregasi trombosit serupa dengan yang terlihat pada akhir kehamilan. Hal ini umumnya dianggap disebabkan oleh komponen estrogen. Data yang lebih baru menunjukkan peningkatan tingkat trombotik pada pengguna progestin generasi ketiga (desogestrel dan gestodene) menunjukkan bahwa progestin mungkin juga memiliki peran dalam risiko tromboemboli (Alldredge B.K et al. 2013 : 1068).

Tromboemboli pada pengguna kontrasepsi oral hormonal kombinasi ditemukan bahwa sebagian besar pengguna memiliki peningkatan risiko dua kali lipat hingga enam kali lipat mengalami trombotik vena superfisial atau dalam atau emboli paru. Pasien yang memerlukan operasi besar darurat saat menggunakan kontrasepsi oral hormonal kombinasi lebih rentan terhadap VTE daripada bukan pengguna. Risiko trombotik vena tampaknya tidak terkait dengan durasi penggunaan kontrasepsi oral hormonal kombinasi. Risiko yang lebih besar dikaitkan dengan dosis etinil estradiol (EE) lebih besar dari 35 mcg (Alldredge

B.K et al. 2013 : 1071).

Wanita dengan amutasi faktor pembekuan V (juga disebut faktor VLeiden) atau defisiensi protein C, protein S, atau antitrombin lebih mungkin mengalami VTE dengan kontrasepsi oral hormonal kombinasi dibandingkan wanita tanpa defek protrombotik herediter. Wanita dengan faktor V Leiden yang menggunakan kontrasepsi oral hormonal kombinasi memiliki 30 kali lipat peningkatan VTE dibandingkan dengan wanita tanpa mutasi (Alldredge B.K et al. 2013 : 1071).

4. Hipertensi

Kontrasepsi hormonal kombinasi tampaknya meningkatkan tekanan darah. Studi kecil telah menemukan tekanan darah sistolik meningkat 7 sampai 8mmHg dan tekanan darah diastolik meningkat 6mmHg pada wanita yang hipertensi ringan, dan wanita ini mungkin memiliki kontrol tekanan darah yang lebih buruk.

Mekanisme yang mendasari hipertensi yang diinduksi kontrasepsi oral hormonal kombinasi mungkin adalah retensi natrium dan air dan peningkatan aktivitas renin. Hipertensi sekunder akibat kontrasepsi oral hormonal kombinasi dapat berkembang perlahan selama 3 hingga 36 bulan dan mungkin tidak menurun selama 3 hingga 6 bulan setelah penghentian kontrasepsi oral hormonal kombinasi. Wanita dengan hipertensi terkontrol dapat mencoba percobaan kontrasepsi oral hormonal kombinasi dengan pemantauan tekanan darah; namun, kontrasepsi progestin saja tidak terbukti meningkatkan tekanan darah

dan mungkin lebih disukai untuk wanita dengan hipertensi yang tidak terkontrol (Alldredge B.K et al. 2013)

d. Manfaat Keluarga Berencana

Setiap tahun, ada 500.000 perempuan meninggal akibat berbagai masalah yang melingkupi kehamilan, persalinan, dan pengguguran kandungan (aborsi) yang tak aman. KB bisa mencegah sebagian besar kematian itu. Di masa kehamilan umpamanya, KB dapat mencegah munculnya bahaya-bahaya akibat :

- 1) Kehamilan terlalu dini. Perempuan yang sudah hamil tatkala umurnya belum mencapai 17 tahun sangat terancam oleh kematian sewaktu persalinan. Karena tubuhnya belum sepenuhnya tumbuh, belum cukup matang dan siap untuk dilewati oleh bayi. Lagipula, bayinya pun dihadang oleh risiko kematian sebelum usianya mencapai 1 tahun.
- 2) Kehamilan terlalu "telat" Perempuan yang usianya sudah terlalu tua untuk mengandung dan melahirkan terancam banyak bahaya. Khususnya bila ia mempunyai problema-problema kesehatan lain, atau sudah terlalu sering hamil dan melahirkan.
- 3) Kehamilan-kehamilan terlalu berdesakan jaraknya kehamilan dan persalinan menuntut banyak energi dan kekuatan tubuh perempuan. Kalau ia belum pulih dari satu persalinan tapi sudah hamil lagi, tubuhnya tak sempat memulihkan kebugaran, dan

berbagai masalah bahkan juga bahaya kematian, menghadang.

- 4) Terlalu sering hamil dan melahirkan. Perempuan yang sudah punya lebih dari 4 anak dihadang bahaya kematian akibat pendarahan hebat dan macam-macam kelainan lain, bila ia terus saja hamil dan bersalin lagi.

2. Patofisiologi

Penyakit kardiovaskuler merupakan masalah global, dimana angka morbiditas dan mortalitasnya tinggi. Ada berbagai macam penyakit kardiovaskuler, namun penyakit kardiovaskuler yang umumnya paling banyak dialami masyarakat dunia adalah penyakit jantung koroner. Hal ini dikarenakan penyakit jantung koroner banyak menyerang usia produktif dan dapat menyebabkan kematian mendadak. Faktor – faktor utama penyebab serangan jantung yaitu perokok berat, hipertensi dan kolesterol. Faktor pendukung lainnya meliputi obesitas, diabetes, kurang olahraga, genetik, stres, pil kontrasepsi oral dan gout (Huon, 2018). Kontrasepsi oral merupakan salah satu kontrasepsi yang banyak disukai oleh para peserta Keluarga Berencana. Pil kombinasi mengandung komponen estrogen dan komponen progesteron bekerja sama untuk menghambat terjadinya ovulasi. Efek samping yang paling ditakuti pada pemakaian pil kontrasepsi adalah timbulnya penyakit pada sistem kardiovaskuler, terutama pada pemakai pil yang berumur lebih dari 35 tahun dan perokok (Hannaford, 2020).

Kontrasepsi oral hormonal menyebabkan terjadinya tromboemboli melalui beberapa mekanisme. Dimana estrogen meningkatkan koagabilitas yang menyebabkan peningkatan pembentukan bekuan. Penggunaan kontrasepsi oral hormonal jangka panjang dikaitkan dengan peningkatan jumlah trombosit dan peningkatan agregasi trombosit, hal ini disebabkan oleh komponen estrogen (Alldredge B.K et al. 2013).

Menurut Notodihardjo (2012) kontrasepsi oral mengandung estrogen sintesis yang mirip dengan hormon yang diproduksi oleh tubuh manusia. Kandungan ini mengakibatkan peningkatan lemak dalam darah dan peningkatan kadar kolesterol. Adanya penumpukan dari zat – zat lemak yang semakin lama semakin banyak dan menumpuk di bawah lapisan terdalam (endotelium) dari dinding pembuluh nadi menyebabkan penyempitan dan penyumbatan pembuluh arteri koroner. Keadaan ini dapat mengurangi atau menghentikan aliran darah ke otot jantung sehingga mengganggu kerja jantung sebagai pemompa darah (Abdul Majid, 2017). Meskipun pil progestin sedikit berpengaruh terhadap faktor risiko kardiovaskuler, pil cenderung menurunkan HDL, yang akan meningkatkan estrogen (Shufelt, et al, 2009)

Wanita dengan kelainan faktor pembekuan V (disebut juga faktor V Leiden), atau defisiensi protein C, protein S, atau antithrombin lebih mungkin mengalami VTE (*Venous Thromboembolism*) dengan mengkonsumsi kontrasepsi oral hormonal. Wanita dengan faktor V Leiden yang menggunakan kontrasepsi oral hormonal memiliki peningkatan VTE

30 kali lipat dibandingkan tidak menggunakan (Alldredge B.K et al. 2013).

Resiko trombosis yang disebabkan oleh penggunaan kontrasepsi oral hormonal pada populasi umum dan jika pasien memiliki Riwayat trombosis maka pengukuran antithrombin III, protein C, rasio resistensi protein C teraktivasi, protein S, antibodi anticardiolipin, mutasi protombin, faktor V leiden dan kadar homosistein harus dipertimbangkan. Jika pasien mengalami VTE saat mengkonsumsi kontrasepsi oral kombinasi, maka lebih disarankan menggunakan kontrasepsi hormonal yang mengandung progestin saja atau menggunakan kontrasepsi non hormonal (Alldredge B.K et al. 2013).

3. Farmakologi

a. Farmakodinamik Estrogen (Food Drug Administration, 2011)

Estrogen masuk ke dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk hormone bebas atau terikat pada protein, baik *sex hormone-binding globulin* (SHBG) atau albumin. Estrogen yang tidak terikat protein memiliki kesempatan untuk berdifusi ke dalam sel secara bebas.

Inisiasi respons fisiologis sel terhadap estrogen dimulai di sitoplasma sel dengan pengikatan estrogen ke reseptor alfa-estrogen atau reseptor beta-estrogen. Kompleks reseptor estrogen-estrogen yang diaktivasi kemudian menyeberang ke inti sel untuk menginduksi transkripsi DNA dengan mengikat urutan nukleotida yang dikenal sebagai elemen respons estrogen (ERE) untuk memberlakukan respons fisiologis.

Kadar hormon estrogen dalam tubuh diatur oleh efek umpan balik negatif estrogen pada hipotalamus dan kelenjar pituitari. Contoh umpan balik negatif dapat diamati selama siklus menstruasi. Aktivitas metabolik estrogen terutama terjadi di dalam hepatosit hati CYP3A4 dan dikeluarkan dari tubuh melalui urin.

b. Farmakokinetik Estrogen (Food Drug Administration, 2011)

1) Absorpsi

Estrogen terkonjugasi larut dalam air dan diserap dengan baik melalui kulit, selaput lendir, dan saluran pencernaan. Beberapa estrogen diekskresikan dalam empedu; namun, mereka direabsorpsi dari usus dan dikembalikan ke hati melalui sistem vena porta.

2) Distribusi

Estrogen beredar dalam darah sebagian besar terikat pada sex hormone-binding globulin (SHBG) dan albumin.

3) Metabolisme

Konversi metabolik estrogen terjadi terutama di hati (first pass effect), tetapi juga di lokasi jaringan target lokal.

4) Ekskresi

Beberapa estrogen diekskresikan ke dalam empedu; namun, mereka diserap kembali dari usus dan dikembalikan ke hati melalui sistem vena portal. Selama resirkulasi enterohepatik, estrogen mengalami desulfatasi dan resulfat dan mengalami degradasi melalui konversi

menjadi estrogen yang kurang aktif (estriol dan estrogen lainnya), oksidasi menjadi zat nonestrogen (katelestrogen, yang berinteraksi dengan metabolisme katekolamin, terutama di sistem saraf pusat), dan konjugasi dengan asam glukuronat (yang kemudian dengan cepat diekskresikan dalam urin).

c. Farmakodinamik Progesteron (Pubchem)

Progesteron adalah hormon utama korpus luteum dan plasenta. Ini bekerja pada rahim dengan mengubah fase proliferasi ke fase sekresi endometrium (lapisan lendir bagian dalam rahim). Hormon ini, dirangsang oleh hormon yang disebut hormon luteinizing (LH) adalah hormon utama selama fase sekretori untuk mempersiapkan korpus luteum dan endometrium untuk implantasi ovum yang dibuahi.

Saat fase luteal berakhir, hormon progesteron mengirimkan umpan balik negatif ke kelenjar hipofisis anterior di otak untuk menurunkan kadar FSH (hormon perangsang folikel) dan LH (hormon luteinisasi). Ini mencegah ovulasi dan pematangan oosit (sel telur yang belum matang).

Endometrium kemudian mempersiapkan kehamilan dengan meningkatkan vaskularisasi (pembuluh darah) dan merangsang sekresi lendir. Proses ini terjadi karena progesteron merangsang endometrium untuk mengurangi proliferasi endometrium, yang menyebabkan penurunan ketebalan lapisan rahim, mengembangkan kelenjar rahim yang lebih kompleks, mengumpulkan energi dalam bentuk glikogen, dan menyediakan

lebih banyak area permukaan pembuluh darah rahim yang cocok untuk mendukung embrio yang sedang tumbuh.

Berbeda dengan perubahan lendir serviks yang diamati selama fase proliferasi dan ovulasi, progesteron menurun dan mengentalkan lendir serviks, membuatnya kurang elastis. Perubahan ini terjadi karena periode waktu fertilisasi telah berlalu, dan konsistensi spesifik dari mukus yang memungkinkan masuknya sperma tidak lagi diperlukan.

d. Farmakokinetik Progesteronm (Pubchem)

1) Absorpsi

Progesteron secara cepat diabsorpsi setelah pemberian secara oral. Bioavailabilitas dydrogesterone adalah sebesar 28%. Waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum adalah 0,5 hingga 2,5 jam

2) Distribusi

Progesteron berikatan dengan protein plasma sebesar 80%. Obat ini diduga diekskresikan ke ASI, namun efeknya pada bayi yang menyusui belum diketahui pasti.

3) Metabolisme

Progestin terutama dimetabolisme di hati melalui hidroksilasi oleh enzim P450 dan CYP3A4. Sekitar 16 metabolit telah teridentifikasi.

4) Ekskresi

Sebesar 63% progesterin diekskresikan melalui urin.

4. Hemostasis

Hemostasis merupakan proses penghentian perdarahan secara spontan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan atau akibat putusnya atau robeknya pembuluh darah, sedangkan thrombosis terjadi apabila endothelium yang melapisi pembuluh darah rusak atau hilang. Proses hemostasis ini mencakup pembekuan darah (koagulasi) dan melibatkan pembuluh darah, agregasi trombosit serta protein plasma baik yang menyebabkan pembekuan maupun yang melarutkan bekuan (Durachim Adang, 2018).

Pada hemostasis terjadi vasokonstriksi inisiasi pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan sehingga aliran darah di sebelah distal cedera terganggu. Kemudian hemostasis dan thrombosis memiliki 3 fase yang sama (Durachim Adang, 2018) :

1. Pembekuan pada proses pembentukan agregasi trombosit yang masih awal, masih longgar dan bersifat sementara pada tempat luka. Trombosit akan mengikat kolagen pada tempat luka pembuluh darah dan diaktifkan oleh thrombin yang terbentuk dalam kaskade peristiwa koagulasi pada tempat yang sama, atau oleh ADP yang dilepaskan trombosit aktif lainnya. Pada pengaktifan, trombosit akan berubah bentuk dan dengan adanya fibrinogen, trombosit kemudian melakukan proses agregasi untuk membentuk sumbat hemostatik ataupun trombus.

2. Pembentukan jaring atau benang-benang fibrin yang terikat dengan agregat trombosit sehingga terbentuk sumbatan hemostatik atau trombus yang lebih kuat dan lebih stabil.
3. Pelarutan parsial atau total agregat hemostatik atau trombus oleh plasmin.

Sumbatan Hemostatik (Durachim Adang, 2018)

1. Sumbat hemostatik atau Trombus yang berwarna putih tersusun dari trombosit serta fibrin dan sedikit mengandung beberapa sel-sel darah lainnya seperti eritrosit (pada tempat luka atau dinding pembuluh darah yang abnormal sehingga kelihatan berwarna kurang merah, khususnya didaerah dengan aliran yang cepat seperti arteri).
2. Sumbat hemostatik atau Trombus yang berwarna merah terutama terdiri atas eritrosit dan fibrin. Terbentuk pada daerah dengan perlambatan atau stasis aliran darah dengan atau tanpa cedera vascular, atau bentuk trombus ini dapat terjadi pada tempat luka atau didalam pembuluh darah yang abnormal bersama dengan sumbat trombosit yang mengawali pembentukannya.
3. Benang-benang fibrin yang tersebar luas dalam kapiler/pembuluh darah yang amat kecil.

Ada dua lintasan yang membentuk bekuan fibrin, yaitu lintasan intrinsik dan ekstrinsik. Kedua lintasan ini tidak bersifat independen walau ada perbedaan artificial yang dipertahankan. Proses yang mengawali pembentukan bekuan fibrin sebagai respons terhadap cedera jaringan dilaksanakan oleh lintasan ekstrinsik. Lintasan intrinsic pengaktifannya berhubungan dengan suatu permukaan yang bermuatan negative. Lintasan intrinsic dan ekstrinsik menyatu dalam sebuah lintasan terakhir yang sama yang melibatkan pengaktifan protrombin menjadi thrombin dan pemecahan fibrinogen yang dikatalis thrombin untuk membentuk fibrin. Pada peristiwa diatas melibatkan macam jenis protein yaitu dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Zimogen protease yang bergantung pada serin dan diaktifkan pada proses koagulasi
- b. Kofaktor
- c. Fibrinogen
- d. Transglutaminase yang menstabilkan bekuan fibrin
- e. Protein pengatur dan sejumlah protein lainnya

5. Tromboemboli

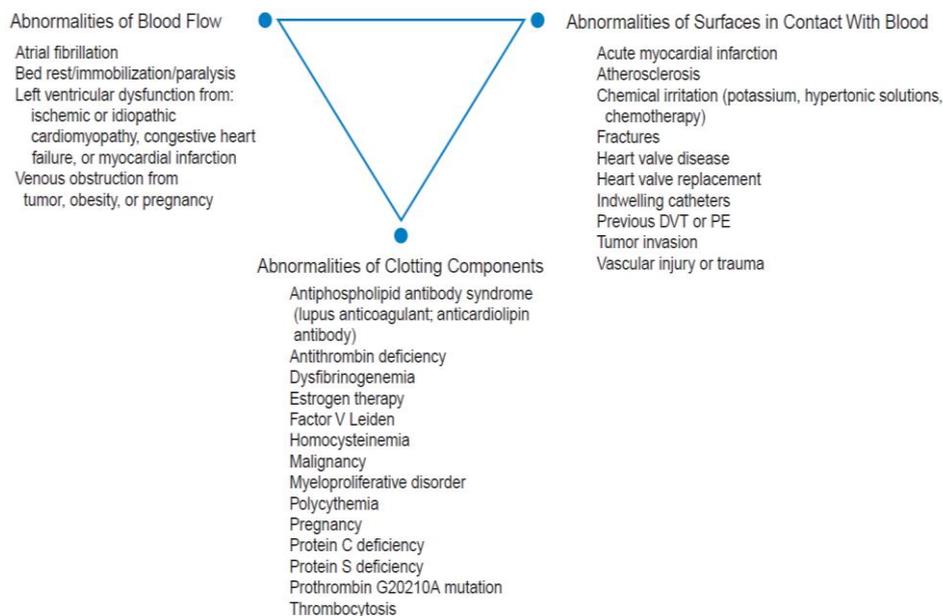
Trombosis adalah proses yang terlibat dalam pembentukan bekuan darah fibrin. Trombosit dan serangkaian protein koagulan (faktor pembekuan) berkontribusi pada pembentukan bekuan. Embolus adalah bagian kecil dari bekuan yang pecah dan dibawa oleh aliran darah ke

bagian lain dari sistem vaskular. Kerusakan terjadi ketika embolus terperangkap dalam pembuluh darah kecil, menyebabkan oklusi dan menyebabkan iskemia atau infark jaringan di sekitarnya. Pembentukan bekuan normal mempertahankan integritas pembuluh darah dalam menanggapi cedera, tetapi pembekuan patologis dapat terjadi di banyak pengaturan klinis. Kejadian trombotik abnormal termasuk tromboemboli vena (*Deep Venous Thrombosis* [DVT] dan komplikasi utamanya, *Pulmonary Embolisme* [PE]), serta stroke dan manifestasi sistemik lainnya dari embolisasi bekuan yang terbentuk di dalam jantung. Terapi obat antikoagulan ditujukan untuk mencegah pembentukan bekuan patologis pada pasien yang berisiko dan untuk mencegah perluasan bekuan dan embolisasi pada pasien yang pernah mengalami thrombosis (Aldredge B.K et al. 2013).

a. Etiologi Tromboemboli

Tiga faktor utama mempengaruhi pembentukan bekuan patologis dan dijelaskan dalam model yang disebut sebagai Triad Virchow (Gambar 1). Kelainan aliran darah yang menyebabkan stasis vena dapat mengakibatkan DVT, yang dapat berkembang menjadi PE jika terjadi embolisasi. Stasis darah intrakardiak juga dapat menyebabkan pembentukan bekuan di dalam bilik jantung, dan embolisasi trombus intrakardiak dapat menyebabkan stroke atau manifestasi sistemik lainnya. Kelainan dinding pembuluh darah, seperti yang terjadi pada cedera atau trauma pada pembuluh darah, merupakan sumber kedua pembentukan trombus. Adanya benda asing di

dalam pembuluh darah, termasuk katup jantung buatan dan kateter vena sentral, juga bersifat trombogenik dan, seperti cedera vaskular, mewakili adanya permukaan abnormal yang bersentuhan dengan darah. Akhirnya, hiperkoagulabilitas akibat perubahan ketersediaan atau integritas komponen pembekuan darah atau antikoagulan alami juga merupakan faktor risiko yang signifikan untuk penyakit tromboemboli (Alldredge B.K et al. 2013).



Gambar 2.1. Faktor Resiko Tromboemboli

b. Pembentukan Bekuan

Lapisan endotel pembuluh darah yang utuh biasanya menolak trombosit dan menghambat pembentukan bekuan melalui sekresi berbagai zat penghambat. Kerusakan pada endotel menyebabkan paparan zat subendotel dalam darah yang bersirkulasi, dan ini

menghasilkan serangkaian peristiwa yang kompleks, termasuk adhesi trombosit, aktivasi, dan agregasi, diikuti oleh aktivasi kaskade pembekuan. Peristiwa ini menghasilkan pembentukan bekuan fibrin (Alldredge B.K et al. 2013).

c. Adesi Platelet, Aktivas dan Agregasi

Kerusakan endotel menyebabkan paparan darah ke kolagen subendotel dan fosfolipid, mengakibatkan adhesi trombosit ke permukaan. Faktor Von Willebrand berfungsi sebagai ligan pengikat untuk adhesi trombosit, melalui reseptor glikoprotein I (GPI) pada permukaan trombosit. Trombosit yang melekat menjadi aktif dan melepaskan banyak senyawa, termasuk adenosin difosfat dan tromboksan A₂, yang merangsang agregasi trombosit. Fibrinogen berfungsi sebagai ligan pengikat untuk agregasi trombosit, melalui reseptor GPIIb/IIIa pada permukaan trombosit (Alldredge B.K et al. 2013).

d. Mekanisme Pembekuan (Cesar Fedugo, et al. 2003)

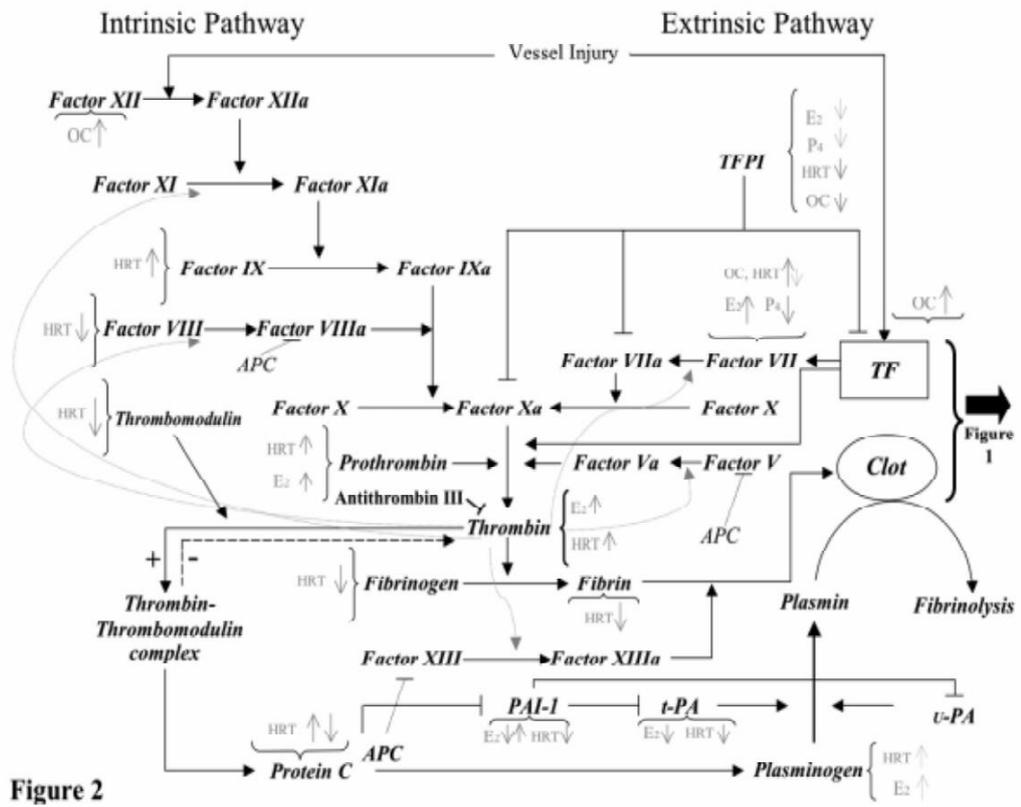


Figure 2

.Gambar 2.2 Mekanisme Pembekuan (Cesar Fedugo, et al. 2003)

Jalur koagulasi intrinsic dimulai dengan cedera pada dinding pembuluh darah, dengan paparan sub endotel. Langkah pertama dalam jalur ini adalah konversi factor XII menjadi faktor XIIa. Pemberian kontrasepsi oral meningkatkan konsentrasi faktor XII. Faktor XIIa mendorong aktivasi faktor XI menjadi faktor XIa, yang kemudian mengaktifkan faktor IX. Faktor IX telah terbukti meningkat pada Wanita yang menggunakan terapi pengganti hormone (estrogen, progesterone). Terapi hormone penggantijuga dikaitkan dengan penurunan kadar plasma pada faktor VIII. Kombinasi faktor IXa dan faktor VIII mendorong aktivasi faktor X.

Disisi lain jalur intrinsic diinisiasi oleh faktor jaringan ke sirkulasi faktor VII. Faktor jaringan telah banyak dilaporkan untuk regulasi terapi hormone eksogen ovarium. Holscherman et al tahun 1999 melaporkan peningkatan pada ekspresi faktor jaringan oleh monosit darah dengan adanya kontrasepsi oral yang mendukung aktivasi pembekuan intravascular. Selain itu, beberapa sediaan terapi hormone pengganti telah ditunjukkan untuk menurunkan kadar faktor jaringan di endothelium, tetapi pada saat yang sama meningkatkan faktor jaringan dan faktor VIIa. Tingkat sirkulasi faktor VII juga berubah sebagai respon terhadap terapi hormone pengganti.

Dalam penelitian jangka pendek (hingga satu tahun), siklus pengobatan pada estrogen dan progesterone menunjukkan bahwa estrogen meningkatkan konsentrasi faktor VII, efek sebaliknya ketika penambahan progesterone.

Aktivasi kompleks dari faktor jaringan atau faktor VIIa dihambat oleh *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI). Protein ini diatur penurunannya oleh estrogen, terapi hormone pengganti, kontrasepsi oral kombinasi, yang menyebabkan adanya hiperkoagulasi.

Hasil pembelahan proteolitik dalam pembentukan faktor VIIa bekerjasama dengan faktor jaringan untuk aktivasi faktor X (faktor Xa). Titik perubahan jalur ekstrinsik dan intrinsik ini mendukung perubahan dari terlarutnya protein darah prothrombin menjadi thrombin. Faktor Va juga berperan penting pada perubahan ini.

Kehadiran mutase pada faktor V, yang dikenal sebagai faktor V leiden sangat meningkatkan resiko vena thrombosis terkait dengan kontrasepsi oral 30-50 kali.

Peningkatan perubahan prothrombin dilihat dari peningkatan terapi hormone pengganti dan estrogen. Hasil bersih dari peraturan ini telah menyebabkan laporan peningkatan kadar thrombin dengan adanya estrogen dan HRT. Fragmen asam amino (F1+2) yang dihasilkan selama aktivasi prothrombin dan dengan demikian memberikan indikasi yang baik tentang kadar thrombin, terbukti meningkat dengan adanya terapi hormone pengganti, dan kadar ini lebih tinggi pada Wanita yang mengalami thrombosis vena berulang.

Thrombin memiliki beberapa peran :pertama, untuk meningkatkan pembentukan fibrin dari fibrinogen; kedua, membentuk kompleks dengan trombomodulin. Kompleks ini juga dapat menurunkan tingkat sirkulasi thrombin (garis putus-putus tanda negative).

Berbeda disebutkan diatas regulasi hormonal pada jalur koagulasi, kombinasi terapi estrogen dan progestin melihatkan aktivitas antikoagulan dengan menurunkan tingkat sirkulasi fibrin dari fibrinogen. Terapi hormone pengganti juga telah dilaporkan meningkatkan perubahan fibrin. Akhirnya dalam pembentukan bekuan faktor XIIIa, sebuah transglutaminase mengikat silang monomer fibrin. Degradasi gumpalan dalam proses yang mengarah ke fibrinolysis diatur oleh hormone steroid seks.

Seperti yang disebutkan diatas, thrombin membentuk kompleks dengan trombomodulin yang pada gilirannya mengaktifkan protein C. laporan tentang efek hormone pada tingkat protein C (APC)/ *Activated Protein C* yang teraktivasi bertentangan. Beberapa menunjukkan tingkat yang lebih tinggi dengan adanya terapi hormone pengganti, sementara yang lain menunjukkan penurunan.

APC menonaktifkan faktor V, faktor VIIIa (melalui pembelahan proteolitik) dan PAI-1. Menariknya faktor resiko faktor V leiden telah mengurangi kepekaan yang mendukung keadaan koagulasi. Sesuai dengan efek ini, peningkatan kadar faktor VIII dikaitkan dengan peningkatan resiko thrombosis vena dalam.

PAI-1 menginaktivasi activator jaringan plasminogen (t-PA) dan plasminogen activator type- urokinase (u-PA). Konversi plasminogen menjadi plasmin yang berpartisipasi dalam fibrinolysis diatur oleh u-PA dan t-PA. menariknya, pada tahap ini, hormone menciptakan keseimbangan antara meningkatkan dan menurunkan kadar plasmin. Tingkat plasminogen meningkat baik oleh terapi hormone pengganti dan ekstrogen, sedangkan kadar t-PA berkurang oleh estrogen dan terapi hormone pengganti.

6. Pemeriksaan PT dan APTT (Aldredge B.K et al. 2013)

Kontrol perdarahan tergantung pada pembentukan sumbat trombosit dan pembentukan bekuan fibrin yang stabil. Trombosis. *Prothrombine Time* (PT),

dan *Activated Partial Thromboplastine Time* (aPTT) digunakan untuk mendiagnosis kelainan koagulasi atau untuk memantau keefektifan pasien yang menerima terapi antikoagulan. Ketika digunakan untuk menilai terapi obat, mencapai nilai di luar referensi kisaran sebenarnya hasil terapeutik yang diinginkan.

a. *Activated Partial Thromboplastine Time* (aPTT)

Rentang Referensi: 20–39 detik

aPTT mengukur sistem pembekuan intrinsik, yang bergantung pada faktor VIII, IX, XI, dan XII dan faktor yang terlibat dalam jalur umum akhir dari kaskade pembekuan (faktor II, X, dan V). aPTT umumnya digunakan untuk memantau terapi heparin tak terpecah.

aPTT mencerminkan perubahan dalam jalur intrinsik kaskade pembekuan dan digunakan untuk memantau terapi heparin. Tes ini dilakukan dengan menambahkan agen pengaktif permukaan (kaolin atau silika mikron), reagen tromboplastin parsial (fosfolipid; pengganti trombosit), dan kalsium ke sampel plasma.

b. *Prothrombine Time* (PT)

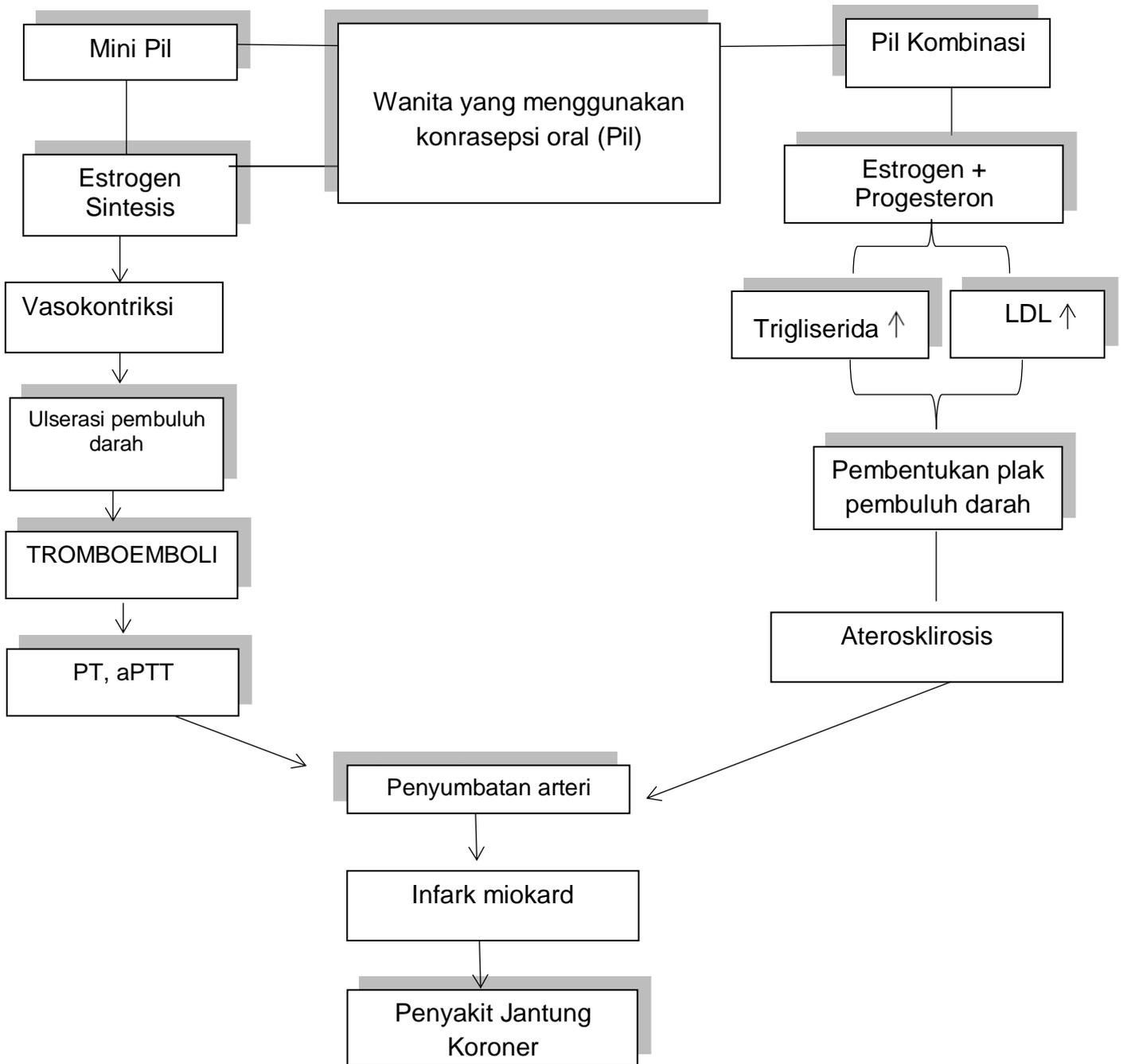
Rentang Referensi: 10–14 detik

Protrombin disintesis di hati dan diubah menjadi trombin selama proses pembekuan darah. Pembentukan trombin adalah peristiwa penting dalam proses hemostatik karena trombin menciptakan monomer fibrin yang akhirnya berkumpul menjadi gumpalan dan merangsang aktivasi trombosit. Tes PT secara langsung mengukur

aktivitas faktor pembekuan VII dan X, protrombin (faktor II), dan fibrinogen. Instrumen laboratorium otomatis mengukur PT dengan mencatat waktu yang dibutuhkan darah untuk menggumpal setelah tromboplastin jaringan ditambahkan ke sampel darah pasien.

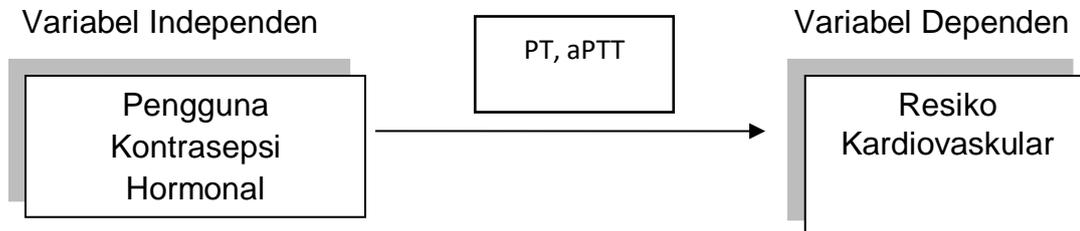
PT diperpanjang oleh defisiensi faktor pembekuan II, V, VII, dan X, serta oleh tingkat fibrinogen yang rendah dan tingkat heparin yang sangat tinggi. Ini mencerminkan perubahan dalam jalur ekstrinsik dan umum dari kaskade pembekuan, tetapi tidak dalam sistem intrinsik. PT diukur dengan menambahkan kalsium dan tromboplastin jaringan ke sampel plasma dari mana trombosit telah dihilangkan dengan sentrifugasi. Waktu pembentukan bekuan dideteksi oleh instrumen otomatis menggunakan teknik hamburan cahaya yang mengukur densitas optik.

B. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori Efek kontrasepsi oral yang meningkatkan PJK

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Konsep penelitian

D. Hipotesis Penelitian

- 1) Peningkatan resiko kardiovaskular pada penggunaan kontrasepsi oral hormonal.
- 2) Lama penggunaan kontrasepsi hormonal oral meningkatkan resiko trombosis