

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Kontrasepsi Oral Kombinasi

Kontrasepsi oral kombinasi (COC) disebut juga pil, pil kombinasi dosis rendah, dan kontrasepsi oral. Kontrasepsi oral kombinasi adalah pil yang mengandung 2 hormon dengan dosis rendah yaitu progestin dan estrogen, di dalam tubuh wanita juga terdapat hormon alami progesteron dan estrogen. Kontrasepsi oral kombinasi bekerja dengan cara menghambat pelepasan sel telur dari ovarium (ovulasi). Efektifitas kontrasepsi oral kombinasi tergantung pada pengguna, terjadinya risiko kehamilan terbesar adalah ketika wanita terlambat untuk memulai paket pil baru selama 3 hari atau lebih dan melewatkan 3 atau lebih pil di awal atau di akhir paket pil. Pengguna kontrasepsi oral kombinasi harus minum satu pil setiap hari dan memulai setiap kemasan pil baru dengan tepat waktu, jika ada pil yang terlewat sesegera mungkin minum pil yang terlewat tersebut (Zlidar dan Upadhyay, 2007).

Kontrasepsi oral diklasifikasikan kedalam beberapa generasi menurut dosis estrogen dan jenis progestin yang digunakan. Formulasi kontrasepsi oral generasi baru yang mengandung progestogen memiliki aktivitas androgen yang lebih sedikit dibandingkan dengan generasi sebelumnya, sehingga menghasilkan peningkatan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) tanpa efek pada kadar kolesterol *low density lipoprotein* (LDL). Kontrasepsi oral generasi baru memiliki komposisi estrogen dan progestin yang lebih rendah dalam komposisinya dibandingkan dengan kontrasepsi oral generasi sebelumnya. Progestin yang lebih baru ini menurunkan tekanan darah dan berat badan, oleh karena itu diharapkan dapat mengurangi risiko stroke (Karabay *et al*, 2013).

a. Manfaat Kontrasepsi Oral Kombinasi

Kontrasepsi oral kombinasi mempunyai kegunaan untuk mencegah kehamilan, serta keunggulan kontrasepsi oral adalah dapat dikendalikan sendiri

oleh pengguna, dapat dihentikan kapan saja, segera kembalinya kesuburan setelah kontrasepsi oral dihentikan, tidak mengganggu hubungan seksual, mudah digunakan, dan mudah didapat. Kontrasepsi oral kombinasi tidak hanya mempunyai manfaat sebagai kontrasepsi, namun memiliki manfaat non-kontrasepsi sebagai berikut:

- 1) Melindungi dari kanker selaput rahim (kanker endometrium)
- 2) Melindungi dari kanker ovarium
- 3) Melindungi dari radang panggul
- 4) Melindungi dari kista ovarium
- 5) Melindungi dari Defisiensi zat besi
- 6) Mengurangi kram perut
- 7) Mengurangi masalah menstruasi
- 8) Mengurangi nyeri ovulasi
- 9) Mengurangi gejala ovarium polikistik sindrom (perdarahan tidak teratur, jerawat, rambut berlebih di wajah atau tubuh)
- 10) Mengurangi gejala endometriosis (nyeri panggul, haid tidak teratur)(Zlidar dan Upadhyay, 2007).

b. Efek Samping Kontrasepsi Oral Kombinasi

Dari beberapa pengguna melaporkan hal berikut :

- 1) Perubahan siklus haid, perubahan siklus haid yang terjadi di setiap individu berbeda-beda ada yang mengalami pendarahan haid lebih sedikit dari sebelumnya dan hari yang lebih pendek, pendarahan yang tidak teratur, pendarahan yang jarang terjadi, bahkan ada yang mengalami tidak ada pendarahan.
- 2) Pusing
- 3) Mual
- 4) Nyeri payudara
- 5) Perubahan berat badan
- 6) Perubahan *mood*, pada kasus tertentu kontrasepsi oral dapat menyebabkan perubahan suasana hati bahkan sampai menimbulkan depresi.

- 7) Peningkatan tekanan darah, penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang pada wanita berusia 35-55 tahun dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik. Selain itu, kemungkinan hipertensi atau prehipertensi meningkat secara signifikan di antara wanita yang menggunakan kontrasepsi oral selama lebih dari 2 tahun dibandingkan dengan bukan pengguna kontrasepsi oral (Park dan Kim, 2013).

c. Risiko Kontrasepsi Oral Kombinasi

Kontrasepsi oral kombinasi yang diperkenalkan lebih dari 6 dekade yang lalu, saat ini telah digunakan oleh ratusan juta wanita di seluruh dunia dan dianggap sebagai metode kontrasepsi paling populer dan efektif. Bahaya terjadinya komplikasi *aterosklerotik* dan *tromboemboli* pada pengguna kontrasepsi hormonal merupakan perhatian penting dan relevan untuk pemberian konseling tentang pemilihan kontrasepsi. *Trombogenesis* kontrasepsi oral terutama senyawa estrogen dapat dikaitkan dengan pengaruh langsung estrogen pada dinding pembuluh darah dan perubahan faktor yang merangsang disfungsi endotel dan juga perubahan faktor koagulasi (Heidarzadeh *et al*, 2014).

Untuk mengurangi efek samping trombotik yang berbahaya, dosis estrogen dalam kontrasepsi oral kombinasi telah dikurangi secara bertahap dari 150 µg pada generasi pertama menjadi ≤ 30 µg untuk generasi saat ini (Tietjen dan Maly 2020). Namun seperti kebanyakan obat, kontrasepsi oral dapat dikaitkan dengan berbagai efek samping dan risiko, termasuk kejadian kardiovaskular seperti *tromboemboli vena* (VTE), *infark miokard*, dan *stroke* (Rotermann *et al*, 2015).

d. Pedoman Penggunaan Kontrasepsi Oral Kombinasi

Pada dosis yang diresepkan dalam pil, estradiol memiliki dampak yang lebih menguntungkan pada hemostatis dan metabolisme lipid dan karbohidrat bila dibandingkan dengan etinyloestradiol. Pil yang mengandung levonorgestrel atau norethisterone telah digunakan sejak tahun 1960an. Kombinasi progestogen ini dengan 35 mikrogram atau kurang dari etinyloestradiol dianggap sebagai “standar emas” dalam kaitannya dengan keamanannya. Prinsip pedoman ketika

mempertimbangkan pil mana yang diresepkan untuk seorang wanita adalah memilih formula yang :

- 1) Memiliki dosis estrogen dan progesteron terendah untuk memberikan kontrol siklus yang baik dan kontrasepsi yang efektif
- 2) Dapat ditoleransi dengan baik
- 3) Memiliki keamanan profil terbaik
- 4) Terjangkau
- 5) Memberikan manfaat non-kontrasepsi tambahan jika diinginkan (Stewart dan Black 2015).

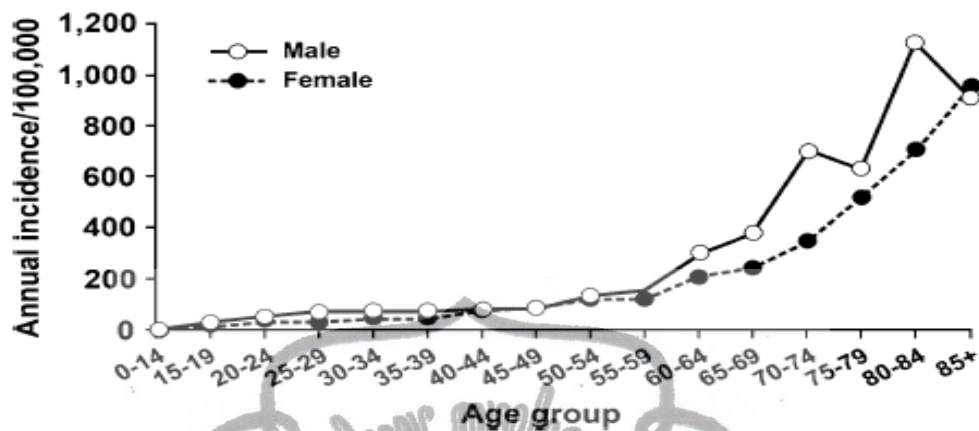
2. Tromboemboli Vena

a. Epidemiologi Tromboemboli Vena

Tromboemboli Vena (VTE) yang meliputi trombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru (PE) adalah penyakit kompleks (multifaktorial) yang melibatkan interaksi antara predisposisi didapat atau diturunkan terhadap trombosis (yaitu trombofilia) dan paparan lingkungan (yaitu faktor risiko klinis). Sebagian besar populasi kejadian tromboemboli vena berasal dari Eropa. Perkiraan tingkat kejadian tromboemboli vena (VTE) dari keseluruhan diantara orang-orang keturunan Eropa berkisar antara 104-183 / 100.000 per tahun. Insiden VTE secara keseluruhan mirip dengan stroke. Tromboemboli vena jarang terjadi sebelum masa remaja akhir dan lebih sering terjadi pada usia yang lebih tua. Tingkat kejadian meningkat tajam seiring bertambahnya usia baik untuk pria maupun wanita. Tingkat kejadian berdasarkan usia secara keseluruhan untuk pria lebih tinggi yaitu sebesar 130/100.000, sedangkan pada wanita sebesar 110/100.000. Rasio kejadian berdasarkan jenis kelamin pria : wanita adalah 1,2 : 1. Wanita pada masa subur mempunyai angka insiden yang lebih tinggi, sedangkan angka insiden setelah usia 45 tahun umumnya lebih tinggi pada pria (Heit *et al*, 2016).

Selain trombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru (PE), tromboemboli vena (VTE) merupakan gangguan kardiovaskular tersering ketiga setelah infark miokard dan stroke. Angka kematian di Amerika Serikat secara konservatif diperkirakan antara 100.000 – 180.000 kematian setiap tahun. Sekitar 4.000.000 pasien bedah dan 8.000.000 pasien medis dirawat di rumah sakit di Amerika

Serikat dengan risiko tromboemboli vena (VTE) sedang atau berat (Goldhaber, 2012).



Gambar 2.1 : Insiden tahunan tromboemboli vena berdasarkan usia dan jenis kelamin (Heit *et al*, 2016).

b. Faktor Risiko Tromboemboli Vena

Peningkatan risiko tromboemboli vena (VTE) telah dikaitkan dengan komposisi estrogen dan progestin dari kontrasepsi oral kombinasi. Penilaian risiko trombogenik dari penggunaan kontrasepsi oral kombinasi yang mengandung drospiren merupakan hal penting karena kontrasepsi oral adalah jenis kontrasepsi yang paling umum digunakan. Tromboemboli vena adalah kondisi yang tidak umum terjadi pada wanita muda, sehat, dan tidak sedang hamil, yang paling umum terjadi adalah pada wanita pengguna kontrasepsi oral kombinasi (Sehovic dan Smith, 2010). Sedangkan faktor lainnya dalam penelitian yang telah dilakukan (Goldhaber, 2010) menyebutkan bahwa faktor risiko tromboemboli vena (VTE) sering dapat dimodifikasi dan tumpang tindih dengan faktor risiko penyakit arteri koroner. Menerapkan gaya hidup sehat dengan tidak merokok, mempertahankan berat badan, membatasi asupan daging merah, dan mengendalikan hipertensi dapat menurunkan risiko emboli paru (PE) dan trombosis vena dalam (DVT). Untuk pasien rawat inap, pedoman memberikan strategi berbasis bukti untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko, seperti orang lanjut usia, dan mereka yang menderita kanker, gagal jantung kongestif, atau penyakit paru obstruktif kronik atau yang menjalani operasi besar. Sebagian besar

harus menerima profilaksis farmakologis, yang akan meminimalkan risiko tromboemboli vena (VTE).

c. Diagnosis Klinis Tromboemboli Vena

Gejala umum DVT adalah nyeri betis atau paha unilateral, kaki bengkak atau kemerahan. Pada sebagian besar kasus, PE diduga terjadi karena dispnea dan nyeri dada pleuritik. Pasien dengan PE masif mungkin mengalami sinkop yang berhubungan dengan temuan kolaps hemodinamik. Disisi lain, pasien dengan PE yang hanya melibatkan arteri paru segmental atau subsegmental mungkin memiliki sedikit gejala atau tanpa gejala. Semua pasien dengan dugaan klinis VTE harus menjalani pemeriksaan klinis dengan mempertimbangkan tanda dan gejala VTE, faktor risiko, dan apakah ada penjelasan potensial lain untuk gejala yang dialami. Dengan menggabungkan hal-hal tersebut secara akurat digunakan untuk mengkategorikan pasien sebagai probabilitas rendah, sedang, tinggi atau mungkin dan tidak mungkin memiliki DVT atau PE (Wells dan Anderson, 2013).

3. Stroke

Stroke adalah defisit neurologis fokal akut yang disebabkan oleh lesi *vaskular*, awitannya tiba-tiba dan gejalanya berlangsung lebih dari 24 jam, jika pasien selamat. *Stroke iskemik* adalah defisit neurologis yang disebabkan oleh lesi *oklusi vaskular* dengan onset mendadak dan gejala yang berlangsung lebih dari 24 jam. Serangan *iskemik transien* adalah defisit neurologis yang berlangsung kurang dari 24 jam, dengan pemulihan klinis lengkap, yang disebabkan oleh hipoperfusi fokal di dalam otak (WHO, 2012).

a. Epidemiologi Stroke

Menurut *World Stroke Organization*, saat ini stroke telah mencapai proporsi epidemi. Secara global 1 dari 4 orang dewasa diatas usia 25 tahun akan mengalami stroke seumur hidup mereka. Lebih dari 13,7 juta orang di seluruh dunia akan mengalami stroke setiap tahunnya dan sekitar 5,5 juta orang akan meninggal sebagai akibatnya. Tren saat ini menunjukkan bahwa jumlah kematian tahunan akan naik menjadi 6,7 juta setiap tahun tanpa adanya tindakan yang tepat.

Stroke secara tidak proporsional mempengaruhi individu yang tinggal di negara miskin sumber daya. Dari tahun 2000 hingga 2008, angka kejadian stroke secara keseluruhan di negara berpenghasilan rendah hingga menengah melebihi angka kejadian yang terlihat di negara berpenghasilan tinggi sebesar 20%. Saat ini, dua dari tiga orang yang menderita stroke tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah (WSO, 2019).

b. Penyebab Stroke

Stroke merupakan penyakit multi faktor, dimana banyak faktor penentu telah dijelaskan. Determinan atau faktor risiko ini dibagi menjadi dua, faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Sebagai contoh faktor risiko yang tidak dapat diubah adalah peningkatan usia dan jenis kelamin laki-laki, merupakan dua faktor risiko dengan populasi terbanyak terkait dengan terjadinya stroke. Sebaliknya paparan faktor risiko yang dapat diubah dapat menyebabkan terjadinya stroke yang lebih rendah seperti merokok, aktifitas fisik, diet, atau faktor lingkungan seperti perokok pasif, dan akses ke perawatan medis. Kombinasi faktor-faktor risiko ini seiring bertambahnya waktu akan mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita stroke. Namun selain kedua faktor risiko tersebut penyebab gejala stroke dapat terjadi pada berbagai penyakit seperti sifilis, HIV/AIDS, TBC, dan kanker *intracerebral*. Penyakit ini diketahui dapat menyebabkan gangguan neurologis fokal sehingga hampir sama dengan stroke (WHO, 2006).

c. Jenis-Jenis Stroke

Secara umum ada dua tipe utama stroke, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik.

1) Stroke Iskemik

Stroke iskemik terjadi sebagai akibat penyumbatan pembuluh darah yang memasok darah ke otak. Tersumbatnya aliran darah pada pembuluh darah dapat menyebabkan terbentuknya bekuan darah, hal ini disebut trombosis otak. Penyebab utama trombosis otak adalah timbunan lemak di pembuluh darah dan arteri (*aterosclerosis*). Pembuluh darah juga bisa tersumbat oleh gumpalan

darah yang terbentuk di bagian tubuh lain, biasanya jantung atau arteri besar di dada dan leher bagian atas. Kadang-kadang sebagian dari gumpalan darah pecah, memasuki aliran darah dan berjalan melalui pembuluh darah otak sampai mencapai pembuluh yang sangat kecil untuk dibiarkan lewat. Ini disebut emboli otak. Penyebab utama dari jenis penggumpalan ini adalah detak jantung yang tidak teratur, yang dikenal dengan *atrial fibrillation* (AF) (WSO, 2019).

2) Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik terjadi ketika pembuluh darah yang melemah pecah dan berdarah ke otak. Darah menumpuk dan menciptakan tekanan pada jaringan otak di sekitarnya. Perdarahan ini dapat disebabkan oleh *aneurisma* atau *malformasi arteriovenosa* (AVM) (WSO, 2019).

d. Penatalaksanaan Stroke

Secara umum penatalaksanaan pada stroke iskemik dan stroke hemoragik adalah sebagai berikut :

- 1) Stabilisasi jalan nafas dan pernafasan
 - 2) Stabilisasi hemodinamik (infus kristaloid)
 - 3) Pengendalian tekanan intrakranial (manitol jika diperlukan)
 - 4) Pengendalian kejang (terapi anti kejang jika diperlukan)
 - 5) Pemberian analgetik dan antipiterik, jika diperlukan
 - 6) Pemberian gastroprotektor, jika diperlukan
 - 7) Manajemen nutrisi
 - 8) Pencegahan DVT dan emboli paru : heparin atau LMWH
- (PERDOSSI, 2016).

4. Akseptor Keluarga Berencana

Menurut *World Health Organization* pada tahun 2017 sebanyak 214 juta wanita usia subur di negara berkembang ingin mencegah kehamilan dengan tidak menggunakan metode kontrasepsi modern, hanya sekitar 15 juta remaja yang menggunakan alat kontrasepsi modern. Keluarga berencana memiliki manfaat potensial yang mencakup ekonomi, kesehatan ibu dan anak, pendidikan, dan

pemberdayaan perempuan karena pencegahan kehamilan yang tidak diinginkan mengakibatkan penurunan morbiditas dan mortalitas ibu. Kontrasepsi memungkinkan untuk mengatur jarak kehamilan, menunda kehamilan dan mencegah kehamilan (WHO, 2019)

Hampir di seluruh wilayah dunia, alat kontrasepsi digunakan oleh sebagian besar wanita dalam rentang usia subur (15-49 tahun) yang sudah berkeluarga atau masih dalam satu ikatan. Pada tahun 2017, 63 persen dari wanita di seluruh dunia menggunakan beberapa bentuk kontrasepsi. Metode kontrasepsi modern mencakup sebagian besar penggunaan kontrasepsi di seluruh dunia. Sebanyak 58% wanita menikah atau pasangan usia subur menggunakan metode keluarga berencana modern, yang merupakan 92% dari semua pengguna kontrasepsi. Lebih dari satu dari sepuluh perempuan yang menikah atau pasangan usia subur di seluruh dunia memiliki kebutuhan keluarga berencana yang belum terpenuhi, artinya klien menegaskan bahwa dirinya ingin menghentikan atau menunda kelahiran tetapi tidak menggunakan metode kontrasepsi apa pun untuk mencegah kehamilan. Secara global pada tahun 2017 jumlah wanita menikah atau pasangan usia subur yang menggunakan kontrasepsi diproyeksikan meningkat sebanyak 15 juta, yakni dari 778 juta menjadi 793 juta pada tahun 2030 (UNDESA, 2017). *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) menganggap bahwa kontrasepsi oral kombinasi tidak boleh direkomendasikan pada wanita dengan obesitas berat (yaitu indeks massa tubuh (BMI) lebih dari 35kg.m (Suchon et al, 2016).

B. Penelitian Relevan

Beberapa judul penelitian sebelumnya yang hampir sama untuk digunakan sebagai acuan atau bukti tidak adanya plagiarisme dengan penelitian yang akan diteliti adalah sebagai berikut :

1. *Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis* (Glisic et al, 2018)
persamaan pada penelitian ini adalah sama-sama meneliti mengenai kontrasepsi oral kaitannya dengan kardimetabolik (tromboemboli vena dan stroke). Perbedaan dalam penelitian ini adalah, di dalam penelitian

sebelumnya variabel independennya adalah kontrasepsi oral progestin, sedangkan pada penelitian ini variabel independennya adalah kontrasepsi oral kombinasi.

2. *Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke (Review)* (Roach *et al*, 2014) persamaan dalam penelitian ini adalah sama-sama meneliti mengenai kontrasepsi oral kombinasi kaitannya dengan stroke. Perbedaan dalam penelitian ini adalah pada penelitian sebelumnya variabel dependen hanya stroke iskemik, sedangkan pada penelitian ini variabel dependennya tromboemboli vena dan stroke.
3. *Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: a systematic review* (Tepper *et al*, 2016) persamaan pada penelitian ini adalah pada variabel dependen sama-sama mengenai risiko stroke. Perbedaan dalam penelitian ini adalah pada penelitian sebelumnya meneliti mengenai kontrasepsi hormonal kaitannya dengan risiko stroke yang terjadi pada wanita dengan migrain.
4. *Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies* (Xu *et al*, 2015) persamaan dalam penelitian ini adalah sama-sama meneliti mengenai kontrasepsi oral kaitannya dengan stroke. Sedangkan perbedaan pada penelitian ini adalah pada penelitian sebelumnya meneliti kontrasepsi oral dari beberapa generasi yang telah terjadi pengurangan dosis estrogen, sedangkan pada penelitian ini meneliti kontrasepsi oral kombinasi dosis rendah atau generasi terbaru.
5. *Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases* (Vinogradova *et al*, 2015) persamaan dalam penelitian ini adalah sama-sama meneliti mengenai kontrasepsi oral kombinasi. Sedangkan perbedaan pada penelitian ini adalah pada penelitian sebelumnya meneliti antara penggunaan kontrasepsi oral kombinasi dan risiko tromboemboli vena (VTE) dengan mempertimbangkan progestogen.

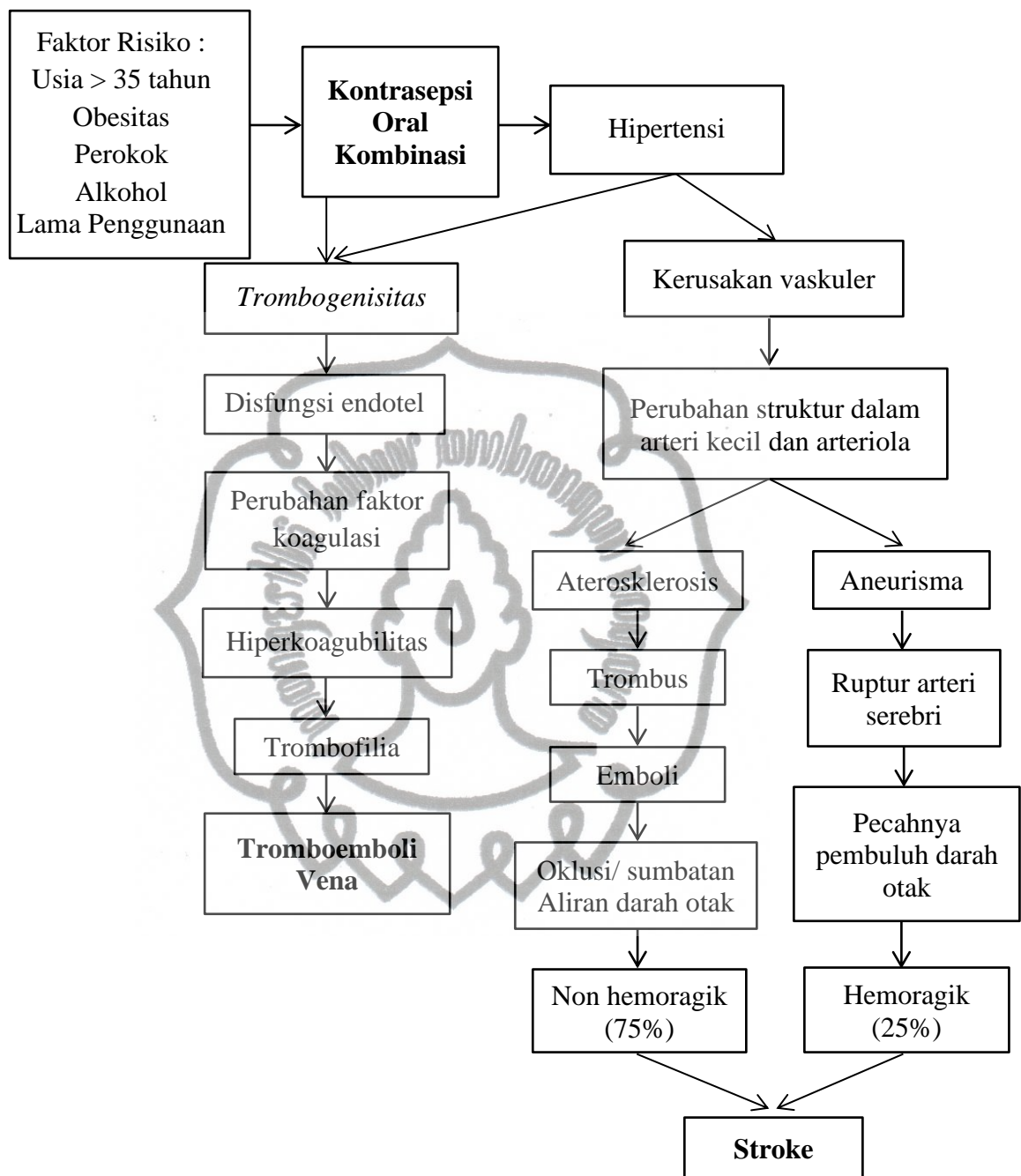
C. Novelty

Kebaruan pada penelitian ini melaporkan hasil secara kuantitatif gabungan dari studi penelitian yang terdahulu dengan melakukan meta-analisis. Penelitian-penelitian primer sebelumnya dilakukan penggabungan hasil untuk mengetahui estimasi pengaruh dari variabel yang diteliti.

D. Kerangka Teori

Pada penelitian ini objek yang akan diteliti adalah akseptor KB pada pengguna kontrasepsi hormonal, khususnya kontrasepsi oral kombinasi. Kontrasepsi oral kombinasi telah diperkenalkan lebih dari 6 dekade yang lalu dan saat ini digunakan oleh ratusan juta wanita di seluruh dunia. Menurut (Du *et al*, 2011) dalam studi epidemiologi yang dilakukan pada wanita dewasa, risiko kesehatan kardiovaskular seperti trombosis vena, stroke iskemik dan hemoragik, dan infark miokard telah terbukti lebih tinggi diantara pengguna kontrasepsi hormonal daripada bukan pengguna kontrasepsi hormonal. Hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral kombinasi dan risiko penyakit kardiovaskular (CVD) telah diteliti secara luas di seluruh dunia. Studi tentang tekanan darah pada wanita normotensi menunjukkan adanya peningkatan tekanan darah terkait dengan penggunaan kontrasepsi oral kombinasi (Wang *et al*, 2011).

Berdasarkan uraian teori yang telah dijelaskan diatas, maka peneliti ingin mengetahui besarnya pengaruh penggunaan kontrasepsi oral kombinasi yang merupakan salah satu faktor risiko untuk kejadian tromboemboli vena dan stroke pada akseptor KB. Berikut ini merupakan bagan dari kerangka teori yang telah dipaparkan dalam penjelasan sebelumnya :



Gambar 2.2 : Kerangka Teori

E. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

1. Terdapat pengaruh penggunaan kontrasepsi oral kombinasi terhadap risiko tromboemboli vena pada akseptor KB.
2. Terdapat pengaruh penggunaan kontrasepsi oral kombinasi terhadap risiko stroke pada akseptor KB.

