

HUBUNGAN ANTARA RISIKO KEJADIAN VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) DENGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI ORAL PADA WANITA USIA PRODUKTIF

CORRELATION BETWEEN THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) AND THE USE OF ORAL CONTRACEPTION IN PRODUCTIVE WOMEN

Fibe Yulinda Cesa¹, Martanty Aditya¹, Johan Mulyawan¹, Christina Agustin¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains & Teknologi, Universitas Ma Chung

Corresponding Author

fibe.yulinda@machung.ac.id

ABSTRAK

Venous thromboembolism (VTE) merupakan salah satu penyebab perkembangan trombosis pada pembuluh darah dimana pemakaian terapi hormon termasuk sebagai faktor risiko untuk penyakit ini. Namun, hingga saat ini masih belum banyak diteliti terkait hubungannya dengan pemakaian terapi hormon salah satunya penggunaan kontrasepsi oral. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara risiko kejadian VTE dengan penggunaan kontrasepsi oral dan mengetahui hubungan antara variabel tekanan darah, indeks massa tubuh (IMT), usia, dan lama pemakaian dengan risiko kejadian VTE. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *case-control*. Analisis hubungan menggunakan *chi-square* yang dilaksanakan pada bulan April 2022–Mei 2022. Sebanyak 48 responden wanita produktif yang menggunakan kontrasepsi oral di Desa Tegalweru diukur risiko kejadian VTE dengan menggunakan skor *Wells*. Hasil analisis hubungan ditemukan bahwa tidak terdapat hubungan antara risiko terjadinya VTE dengan pemakaian kontrasepsi oral ($p\text{-value}=0,732$); tidak terdapat hubungan antara IMT ($p\text{-value}=0,663$) dan lama pemakaian ($p\text{-value}=0,569$) dengan risiko terjadinya VTE. Namun, dalam penelitian ini ditemukan bahwa terdapat hubungan antara tekanan darah ($p\text{-value}=0,049$) dan usia ($p\text{-value}=0,022$) dengan risiko kejadian VTE. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa perlu monitoring lebih lanjut terhadap penggunaan kontrasepsi oral terutama pada pemeriksaan tekanan darah dan usia pengguna agar risiko kejadian VTE tidak terjadi di kemudian hari.

KATA KUNCI

Kontrasepsi oral, terapi hormon, *venous thromboembolism*, wanita produktif

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is one of the causes of the development of thrombosis in the blood vessels where the use of hormone therapy is included as a risk factor for this disease. However, until now there has not been much research related to its correlation with the use of hormone therapy, one of which is the use of oral contraceptives. The purpose of this study was to determine the correlation between the risk of VTE and the use of oral contraceptives and to determine the correlation between the variables blood pressure, body mass index (BMI), age, and duration of use and the risk of VTE. This research is an observational study with a case-control approach. Analysis of the correlation using chi-square was carried out in April 2022–May 2022. A total of 48 productive women respondents who used oral contraceptives in Tegalweru district were measured for the risk of VTE events using the Wells score. The results of the correlation analysis found that there was no correlation between the risk of VTE and the use of oral contraceptives ($p=0.732$); there is no correlation between BMI ($p\text{-value}=0.663$) and length of use ($p\text{-value}=0.569$) with the risk of VTE. However, in this study it was found that there was a correlation between blood pressure ($p\text{-value}=0.049$) and age ($p\text{-value}=0.022$) with the risk of VTE. From this study it can be concluded that it is necessary to further monitor the use of oral contraceptives, especially in checking blood pressure and the user's age so that the risk of VTE does not occur in the future.

KEYWORDS

Hormone therapy, pills contraception, productive women, *venous thromboembolism*.

PENDAHULUAN

Penyakit *Venous Thromboembolism* (VTE) atau dikenal dengan tromboemboli vena merupakan salah satu dari penyebab kematian terbesar di dunia. Tromboemboli vena adalah salah satu masalah besar di bidang kesehatan yang bersifat global (Hutagalung, Sihite and Prasetya, 2021). Tromboemboli vena yang meliputi trombosis vena dalam (DVT) atau emboli paru (PE), adalah penyakit multifaktorial dengan beberapa faktor risiko yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan trombosis. Faktor risiko dapat dikategorikan sebagai tidak ada faktor risiko, faktor risiko yang bersifat persisten (kanker) dan faktor risiko yang bersifat sementara (pembedahan, imobilitas) (Aziz *et al.*, 2021).

Pemakaian terapi hormon termasuk dalam faktor risiko yang bersifat sementara (minor) (Kearon *et al.*, 2012). Pemakaian kontrasepsi oral kombinasi termasuk kombinasi etinil-estradiol dan berbagai jenis progestin berkaitan dengan peningkatan penanda hiperkoagulabilitas pada darah yang menyebabkan VTE (Sandset, 2013). Kontrasepsi oral dapat menimbulkan resiko VTE dengan cara meningkatkan faktor pembekuan, seperti fibrinogen, protrombin, faktor VII, VIII, X, pengurangan koagulasi inhibitor (seperti antitrombin dan protein S) dan jaringan penghambat jalur faktor (Sandset, 2013).

Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya risiko vena tromboemboli yang terkait dengan kontrasepsi oral kombinasi (kecuali yang terdapat kandungan *norgestimate*) (Vinogradova, Coupland and Hippisley-Cox, 2015). Sebaliknya, penelitian kohort khusus pada kontrasepsi oral progestogen yang dilakukan secara retrospektif tidak menunjukkan bahwa pemakaian kontrasepsi oral yang mengandung progestogen dapat meningkatkan risiko kekambuhan VTE secara signifikan (Stam-Slob, Lambalk and Van De Ree, 2015). Hal ini menunjukkan sampai saat ini, risiko jangka panjang VTE yang berkaitan dengan penggunaan kontrasepsi oral masih menjadi kontroversial dan dampaknya pada penelitian sebagian besar masih tidak diketahui dengan jelas.

Di Indonesia, masih belum ada penelitian mengenai masalah risiko terjadinya VTE terkait dengan pemakaian kontrasepsi oral. Jika dilihat dari risiko yang ditimbulkan, perlu adanya penelitian ini untuk mengetahui hubungan risiko kejadian VTE dengan penggunaan kontrasepsi oral. Kondisi VTE yang tidak ditangani dengan baik dapat menimbulkan masalah serius, yaitu PE yang dapat menimbulkan risiko kematian. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara risiko kejadian VTE dengan pemakaian kontrasepsi oral dan mengetahui hubungan antara variabel

lainnya seperti tekanan darah, indeks massa tubuh (IMT), usia, dan lama pemakaian dengan risiko terjadinya VTE.

METODE PELAKSANAAN

Penelitian ini dilakukan secara observasional dengan pendekatan *case control study* dan menggunakan pengambilan data dari responden melalui kuesioner pada April 2022-Mei 2022. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Dinas Kesehatan Kabupaten Malang Nomor 070/4785/35/07/103.2021. Proses pengambilan kuesioner dilakukan secara retrospektif. Jenis kuesioner dalam penelitian ini adalah kuesioner tertutup dengan cara responden memilih jawaban yang telah disediakan. Bagian data yang diambil adalah identitas responden (nama dan umur), jenis kontrasepsi yang digunakan, lama pemakaian kontrasepsi, berat badan, tinggi badan, dan butiran informasi pertanyaan dengan menggunakan skor *Wells* (Modi *et al.*, 2016).

Subyek Penelitian

Perhitungan sampel untuk *case control* digunakan pada situs resmi OpenEpi (<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>) dan didapatkan jumlah sampel minimal dalam penelitian ini yaitu 40 responden (masing-masing kasus dan kontrol minimal 20 sampel). Total sebanyak 48 responden yang masuk dalam kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini adalah responden yang menggunakan kontrasepsi oral (kontrasepsi oral tunggal dan kontrasepsi oral kombinasi) beberapa hari terakhir dengan minimal 3 bulan pemakaian kontrasepsi oral. Kriteria ekslusi yang digunakan pada penelitian ini responden yang tidak mengisi lengkap kuesioner dan responden yang mengisi pemakaian kontrasepsi jenis lain yang bukan kontrasepsi oral yakni sebanyak 2 orang (dari total responden awal sebanyak 50 responden).

Analisis Data

Analisis secara deskriptif dipersentasikan dalam bentuk tabel antara responden yang mengalami VTE akibat pemakaian kontrasepsi oral dengan responden yang tidak mengalami VTE akibat pemakaian kontrasepsi oral, sedangkan analisis hubungan dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square* menggunakan *software SPSS* versi 25. Mengenai pengolahan data butiran tiap pertanyaan yang berkaitan dengan risiko tingkat keparahan VTE, data tersebut diuji hubungan antara risiko terjadinya VTE dengan pemakaian kontrasepsi oral menggunakan uji Chi Square

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 48 data responden telah memenuhi kriteria inklusi dari 60 data

responden yang akan diteliti. Terdapat 80% (48 responden) yang mengalami risiko terjadinya VTE yang dikategorikan menjadi risiko rendah VTE sebanyak 8,33% (5 responden), risiko sedang VTE sebanyak 70% (42 responden), dan risiko tinggi VTE sebanyak 1,67% (1 responden). Selanjutnya, dilakukan uji hubungan pada jenis variabel yaitu variabel tekanan darah, indeks massa tubuh (IMT), usia, dan lama pemakaian dengan risiko kejadian VTE. Variabel ini digunakan untuk mengidentifikasi bahwa penyebab VTE berasal dari variabel-variabel yang telah disebutkan. Hasil dari uji analisis SPSS dipresentasikan dalam bentuk Tabel 1.

Tabel 1. Hubungan Variabel Karakteristik Responden dengan Risiko VTE

No.	Variabel Karakteristik Responden	Risiko VTE			p-value
		Rendah (%) (n=5)	Sedang (%) (n=42)	Tinggi (%) (n=1)	
1	Tekanan Darah				
	Normal	5 (100)	36 (85,71)	0 (0)	0,049*
	Pre-Hipertensi	0 (0)	4 (9,52)	1 (100)	
2	Hipertensi 1	0 (0)	2 (4,76)	0 (0)	
	Indeks Massa Tubuh (IMT)				
	Kurang	0 (0)	3 (7,14)	0 (0)	
3	Normal	3 (60)	8 (19,04)	1 (100)	0,663
	Berlebih	0 (0)	6 (14,29)	0 (0)	
	Obesitas 1	0 (0)	12 (28,57)	0 (0)	
	Obesitas 2	2(40)	13 (30,95)	0 (0)	
4	Usia (tahun)				
	17-25	1 (20)	2 (4,76)	1 (100)	
	26-35	2 (40)	20 (47,62)	0 (0)	0,022*
	36-45	1 (20)	18 (42,86)	0 (0)	
	46-55	1 (20)	2 (4,76)	0 (0)	
5	Lama Penggunaan (bulan)				
	≤ 5	1 (20)	12 (28,57)	1 (100)	0,569
	6 – 12	2 (40)	11 (26,19)	0 (0)	
	≥ 12	2 (40)	19 (45,24)	0 (0)	

Keterangan : (*) = p-value > 0,05

Berdasarkan hasil analisis hubungan pada tabulasi di atas, hasil nilai *p-value* berada lebih dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa H_0 diterima, sehingga tidak terdapat hubungan antara risiko terjadinya VTE dengan pemakaian kontrasepsi oral (Tabel 2). Berdasarkan hasil analisis data yang ada, tidak terdapat hubungan risiko terjadinya VTE dengan pemakaian kontrasepsi oral. Sebaliknya, terdapat hubungan variabel pengganggu, seperti tekanan darah dan usia dengan risiko terjadinya VTE. Kondisi risiko terjadinya VTE sedang banyak dialami pada responden tekanan darah normal.

Kondisi risiko VTE sedang yang terjadi pada tekanan darah normal dapat dipengaruhi oleh faktor lain menunjang, seperti bedah ortopedi, kelainan genetik (mutasi faktor V Leiden, polimorfisme *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1)), kanker, kontrasepsi oral, usia, kehamilan dan faktor-faktor lainnya. Bedah ortopedi dapat meningkatkan risiko terjadinya VTE melalui proses pelepasan tromboplastin pada bagian jaringan lunak yang akan dibedah dan proses *reamed* tulang. Selain itu, stasis vena dan imobilitas pasca operasi menimbulkan risiko VTE (Lee *et al.*, 2015). Sebuah penelitian kohort yang dilakukan untuk mencari tahu risiko VTE pasca operasi di semua jenis operasi ortopedi pada bagian ekstremitas bawah menunjukkan bahwa adanya risiko terjadinya VTE pada semua jenis operasi ortopedi ekstremitas bawah (tulang panggul, paha, lutut, dan pergelangan kaki) (Gade *et al.*, 2021).

Tabel 2. Hubungan Risiko VTE dengan Penggunaan Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi Oral	Risiko VTE			<i>p</i> -value
	Rendah (%) (n=5)	Sedang (%) (n=42)	Tinggi (%) (n=1)	
Tunggal	5 (100)	38 (90,48)	1 (100)	
Kombinasi	0 (0)	4 (9,52)	0 (0)	0,732

Faktor V Leiden merupakan kelainan genetik yang ditandai dengan respon antikoagulan terhadap Protein C teraktivasi dan peningkatan risiko tromboemboli vena. Selain itu, faktor V Leiden juga dikaitkan dengan peningkatan risiko relatif 2 sampai 3 kali lipat untuk keguguran dan kemungkinan komplikasi obstetrik lainnya (Kujovich, 2011). Faktor V Leiden juga memiliki keterkaitan dengan polimorfisme PAI-1 pada risiko terjadinya VTE berulang. Sebelumnya telah dilakukan penelitian untuk mencari tahu polimorfisme PAI-1, faktor V Leiden, mutasi protrombin, dan risiko kekambuhan VTE dengan menggunakan metode analisis survival yang menunjukkan bahwa faktor V Leiden (bukan mutasi protrombin) memodifikasi efek genotipe PAI-1 pada pasien dengan alel 4G+. Faktor V Leiden memiliki risiko kekambuhan VTE yang lebih tinggi [rasio hazard (HR) = 2,3, 95% dengan interval kepercayaan (CI) = 1,5-3,3] dan memiliki efek modifikasi pada polimorfisme PAI-1 dalam risiko VTE berulang. Peran polimorfisme PAI-1 sebagai faktor risiko VTE berulang bergantung pada faktor V Leiden (Sundquist *et al.*, 2015).

Umumnya, semua jenis kontrasepsi oral tunggal jenis progestin tidak meningkatkan risiko VTE, kecuali *Depot Medroxyprogesterone Acetate* (DMPA), sediaan dalam bentuk injeksi intramuskular yang mengandung progestin saja dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya VTE 3,6 kali lipat (Rott, 2019). Penelitian

sebelumnya pernah dilakukan untuk mencari tahu pemberian DMPA pada saat wanita menjalani masa nifas apakah adanya risiko terjadinya VTE. Hasil penelitian menunjukkan bahwa DMPA dikaitkan dengan insiden risiko rendah terjadinya VTE. Akan tetapi, terdapat peningkatan risiko relatif VTE bila dibandingkan dengan wanita yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Rasio tingkat risiko terjadinya VTE adalah 2,87 (95% CI 2,05-4,03) pada kelompok wanita pemberian DMPA pada masa postpartum yang dibandingkan dengan kelompok wanita kontrol (tanpa menggunakan kontrasepsi hormonal). Setelah disesuaikan dengan kategori usia, kondisi terkait kehamilan dan kondisi kronis, rasio tingkat kejadian yang disesuaikan untuk VTE adalah 1,94 (95% CI 1,38-2,72) (Tepper *et al.*, 2019).

Manifestasi awal dari penyakit VTE adalah kondisi DVT. Usia berperan penting dalam kemunculan dan berkembangnya DVT. Karakteristik DVT berbeda-beda pada setiap kelompok usia dan risiko terjadinya DVT meningkat secara eksponensial seiring berlanjutnya usia. Karakteristik DVT dan jenis kelamin juga memiliki hubungan yang kompleks karena terdapat faktor reproduktif, seperti kehamilan pada perempuan dan faktor riwayat kardiovaskular yang lebih sering terjadi pada laki-laki (Hutagalung *et al.*, 2021).

Mengenai penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan tekanan darah, sampai saat ini masih belum adanya informasi yang jelas terkait bagaimana fisiko risiko kardiovaskular berkontribusi terhadap risiko terjadinya VTE. Faktor risiko kardiovaskular yang diteliti adalah obesitas, diabetes melitus tipe 2, merokok, dan kadar triglicerida. Hasil dari hubungan pada berbagai penelitian masih bersifat heterogen (Gregson *et al.*, 2019). Terdapat sebuah penelitian yang dilakukan untuk mencari tahu hubungan antara faktor risiko kardiovaskular dengan risiko terjadinya VTE dengan variabel pengganggu IMT dan hasilnya menunjukkan bahwa faktor risiko kardiovaskular tidak berhubungan dengan risiko VTE setelah ditambahkan IMT. Selain itu, hipertensi, dislipidemia, dan diabetes mungkin bukan merupakan faktor risiko terjadinya VTE (MacDonald *et al.*, 2021).

Mengenai lama pemakaian, durasi penggunaan kontrasepsi oral mempengaruhi risiko VTE pada wanita muda (usia rata-rata 25 tahun) tetapi tidak pada wanita yang lebih tua (usia rata-rata 40 tahun). Kondisi ini dapat terjadi pada wanita dengan durasi penggunaan kontrasepsi oral mengalami risiko VTE yang berkaitan dengan kelainan trombofilia, terutama pada tahun pertama pemakaian kontrasepsi oral. Akan tetapi, semakin lama durasi pemakaian kontrasepsi oral dengan bawaan penyakit trombofilia, semakin tinggi terjadinya VTE karena faktor risiko sementara (Martinelli *et al.*, 2016).

Penelitian ini masih terdapat keterbatasan yang mungkin bisa mempengaruhi hasil penelitian, diantaranya adalah jumlah sampel responden sehingga di penelitian selanjutnya diharapkan ada jumlah besaran sampel yang bisa menggambarkan risiko dengan data yang lebih kompleks.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, peneliti data menyimpulkan bahwa: tidak terdapat hubungan antara risiko terjadinya VTE dengan pemakaian kontrasepsi oral; tidak terdapat hubungan antara variabel pengganggu pada Indeks Massa Tubuh (IMT) dan dan lama pemakaian dengan risiko terjadinya VTE namun terdapat hubungan antara variabel pengganggu pada usia dan tekanan darah dengan risiko kejadian VTE. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa perlu monitoring lebih lanjut terhadap penggunaan kontrasepsi oral terutama pada pemeriksaan tekanan darah dan usia pengguna agar risiko kejadian VTE tidak terjadi di kemudian hari.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini didanai oleh Universitas Ma Chung dalam Ma Chung Research Grant No: 003/MACHUNG/LPPM-MRG-PRA/III/2022 tanggal 01 MARET 2022. Peneliti juga mengucapkan terimakasih kepada Bidan Desa dan seluruh perangkat dinas Puskesmas Pembantu di Desa Tegalweru; Puskesmas Dau; serta Dinas Kesehatan Kabupaten Malang yang sangat membantu dalam proses pelaksanaan penelitian hingga dapat terselesaikan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aziz, D. *et al.* (2021) 'Long-term risk of recurrent venous thromboembolism after a first contraceptive-related event: Data from REVERSE cohort study', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(6), pp. 1526–1532. doi: 10.1111/jth.15303.
- Gade, I. L. *et al.* (2021) 'Venous thromboembolism after lower extremity orthopedic surgery: A population-based nationwide cohort study', *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 5(1), pp. 148–158. doi: 10.1002/rth2.12449.
- Gregson, J. *et al.* (2019) 'Cardiovascular Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism', *JAMA Cardiology*, 4(2), pp. 163–173. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4537.
- Hutagalung, E. V., Sihite, T. A. and Prasetya, D. (2021) 'Karakteristik Pasien Trombosis Vena Dalam: Tinjauan Sistematik', *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(4), pp. 161–169. doi: 10.47830/jinma-vol.71.4-2021-479.
- Kearon, C. *et al.* (2012) 'Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines', *Chest*, 141(2 SUPPL.).

- pp. e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
- Kujovich, J. L. (2011) 'Factor v Leiden thrombophilia', *Genetics in Medicine*, 13(1), pp. 1–16. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
- Lee, S. Y. et al. (2015) 'Incidence of deep vein thrombosis after major lower limb orthopedic surgery: Analysis of a nationwide claim registry', *Yonsei Medical Journal*, 56(1), pp. 139–145. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.139.
- MacDonald, C. J. et al. (2021) 'Association between cardiovascular risk-factors and venous thromboembolism in a large longitudinal study of French women', *Thrombosis Journal*. *Thrombosis Journal*, 19(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12959-021-00310-w.
- Martinelli, I. et al. (2016) 'Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study', *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd, 141, pp. 153–157. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.025.
- Modi, S. et al. (2016) 'Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients.', *World journal of emergency surgery: WJES*. England, 11, p. 24. doi: 10.1186/s13017-016-0078-1.
- Rott, H. (2019) 'Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen', *Hamostaseologie*, 39(1), pp. 42–48. doi: 10.1055/s-0039-1677806.
- Sandset, P. M. (2013) 'Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis', *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd, 131(SUPPL.1), pp. S4–S7. doi: 10.1016/S0049-3848(13)70009-4.
- Stam-Slob, M. C., Lambalk, C. B. and Van De Ree, M. A. (2015) 'Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism', *BMJ (Online)*, 351(October), pp. 1–7. doi: 10.1136/bmj.h4847.
- Sundquist, K. et al. (2015) 'Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence', *Thrombosis and Haemostasis*, 114(6), pp. 1156–1164. doi: 10.1160/TH15-01-0031.
- Tepper, N. K. et al. (2019) 'Venous thromboembolism among women initiating depot medroxyprogesterone acetate immediately postpartum', *Obstetrics and Gynecology*, 133(3), pp. 533–540. doi: 10.1097/AOG.0000000000003135.
- Vinogradova, Y., Coupland, C. and Hippisley-Cox, J. (2015) 'Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases', *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, p. h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135.