

**PERBANDINGAN DENSITAS MASSA TULANG
ANTARA PENGGUNA KONTRASEPSI IMPLAN
DAN KONTRASEPSI NON HORMONAL**

Tesis

Program Pendidikan Dokter spesialis
Bidang Studi Obstetri dan Ginekologi



Diajukan oleh:
Andriana Kumala Dewi
NIM: 08/302931/pku/11369

Kepada
BAGIAN/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA
RUMAH SAKIT SARDJITO YOGYAKARTA
JUNI 2014

**PERBANDINGAN DENSITAS MASSA TULANG
ANTARA PENGGUNA KONTRASEPSI IMPLAN
DAN KONTRASEPSI NON HORMONAL**

TESIS

Program Pendidikan Dokter Spesialis
Bidang Studi Obstetri dan Ginekologi

Oleh:
Andriana Kumala Dewi
NIM: 08/302931/PKU/11369

Tesis ini telah dikoreksi, disetujui dan dipertahankan di depan sidang
Dewan Penguji Program Pendidikan Dokter Spesialis
Bidang Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
Dan dinyatakan:

LULUS

Sehingga diterima sebagai Karya Tulis Ilmiah Akhir untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Pada tanggal 4 Juni 2014

Disetujui

Pembimbing Materi

Pembimbing Metodologi

Prof. dr. Djaswadi Dasuki, M.P.H, Ph.D, SpOG(K)

NIP 19461117 197603 1 001

dr. Diah Rumekti, M.Sc., SpOG(K)

NIP 19640414 198903 2 009

Mengetahui

Ketua Program Studi

Kepala Bagian Obstetri dan Ginekologi

dr. Irwan T. Rachman, SpOG(K)

NIP 19721028 200912 1 001

Dr. dr. Heru Pradiatmo, M.Kes., SpOG(K)

NIP 19540414 198010 1 001

**PERBANDINGAN DENSITAS MASSA TULANG
ANTARA PENGGUNA KONTRASEPSI IMPLAN
DAN KONTRASEPSI NON HORMONAL**

TESIS

Program Pendidikan Dokter Spesialis
Bidang Studi Obstetri dan Ginekologi

**Oleh:
Andriana Kumala Dewi
NIM: 08/302931/PKU/11369**

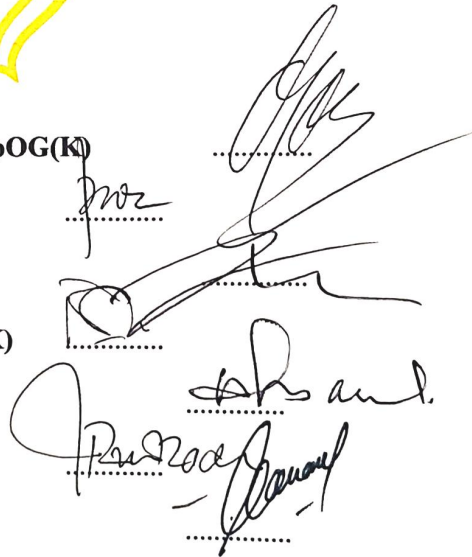
Tesis ini telah dikoreksi, disetujui dan dipertahankan di depan sidang
Dewan Penguji Program Pendidikan Dokter Spesialis
Bidang Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
Dan dinyatakan:

LULUS

Sehingga diterima sebagai Karya Tulis Ilmiah Akhir untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Pada tanggal 4 Juni 2014

DEWAN PENGUJI:

1. **Prof. dr. Djaswadi Dasuki, M.P.H, Ph.D., SpOG(K)**
2. **dr. Diah Rumekti, M.Sc., SpOG(K)**
3. **Prof. dr. Ibnu Pranoto, SpOG(K)**
4. **dr. Rukmono Siswishanto, M.Kes., SpOG(K)**
5. **dr. Ahsanudin Attamimi, SpOG(K)**
6. **dr. Irwan Taufiqur Rachman, SpOG(K)**
7. **dr. Muhammad Luthfi, SpOG(K)**



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Mei 2014



Andriana Kumala Dewi

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada Tuhan Yang Maha Kasih dan Penyayang, atas rahmat dan bimbingan-Nya lah penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghormatan kepada guru besar yang sangat berjasa selama pendidikan spesialis, Prof. dr. Djaswadi Dasuki, M.P.H., Ph.D., SpOG(K) yang sekaligus menjadi pembimbing akademik penulis. Selama menyelesaikan masa pendidikan ini, beliau dengan segala ajaran dan bimbingannya telah memberikan banyak pelajaran kepada penulis. Rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis juga sampaikan kepada dr. Diah Rumekti, M.Sc., SpOG(K) atas bimbingan dan kesabarannya memberikan ilmu pengetahuan dan nasehat yang sangat berharga selama penulis menempuh pendidikan spesialis, juga selaku pembimbing metodologi, yang telah menyempurnakan tesis ini.

Rasa penghargaan dan ucapan terimakasih tidak lupa penulis haturkan kepada Dr. dr. Heru Pradjatmo, M.Kes., SpOG(K) sebagai Kepala Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr Sardjito Yogyakarta dan dr. Irwan T. Rachman, SpOG(K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito Yogyakarta, yang telah membimbing penulis, serta menyediakan fasilitas, sarana, dan prasarana yang penulis butuhkan untuk menyelesaikan pendidikan spesialis serta tesis ini.

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis haturkan kepada seluruh guru penulis, staf pengajar baik di RS Dr. Sardjito maupun RS afiliasi yang tidak mungkin disebutkan penulis satu persatu pada kesempatan ini, atas segala bimbingannya baik berupa ilmu pengetahuan, keterampilan, maupun moral dan etika selama penulis menempuh pendidikan. Ucapan terimakasih penulis haturkan pula untuk seluruh bidan, perawat, karyawan, dan karyawan RS dr. Sardjito dan RS afiliasi. Tanpa

bantuan serta kerjasamanya, mustahil kiranya penulis dapat menyelesaikan studi serta tesis ini

Ucapan terima kasih kepada kepala Poliklinik Kontap RS dr. Sardjito beserta seluruh bidan, karyawan dan karyawatnya, dimana penulis diberikan kesempatan untuk melakukan penelitian di sana.

Terimakasih untuk semua residen obsgin yang telah berjuang bersama-sama penulis menyelesaikan pendidikan ini. Tanpa bantuan dan kerja sama yang baik dengan teman-teman rasanya mustahil penulis dapat melewati semuanya ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada orang tua yang tak pernah putus asa memberikan doa dan nasehat yang terbaik untuk penulis. Terima kasih untuk adik-adik penulis yang senantiasa sabar dan mendukung perjuangan kakaknya.

Untuk suami tercinta dan anak-anakku tersayang, terima kasih untuk semangat, doa dan kasih sayang yang tulus untuk penulis. Kalian adalah sumber kekuatan dan motivasi terbesar dalam hidup penulis.

Tesis ini masih memerlukan banyak perbaikan dan memiliki kekurangan, untuk itu penulis sangat terbuka dengan segala masukan dan kritik yang membangun untuk lebih sempurnanya tesis ini. Semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan, sebagai bahan wacana dan rujukan untuk penelitian dan pengambilan kebijakan di masa yang akan datang.

Yogyakarta, Juni 2014


Andriana Kumala Dewi

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
E. Keaslian Penelitian	3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Telaah Pustaka	5
1. Kontrasepsi Implan Levonorgestrel	5
2. Densitas Massa Tulang	10
a. Metabolisme Tulang	10
b. Definisi Densitas Massa Tulang	14
c. Pengukuran Densitas Massa Tulang	15
3. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Densitas Tulang	17
4. Hubungan Umur, Paritas, Lama Pemakaian Kontrasepsi, BMI dan <i>Menarche</i> dengan Densitas Tulang	19
B. Kerangka Teori	21
C. Kerangka Konsep	22
D. Hipotesis	22
BAB III METODE PENELITIAN	23
A. Rancangan Penelitian	23
B. Populasi dan Subyek Penelitian	23
C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23
D. Variabel Penelitian	24
E. Definisi Operasional	24
F. Besar Sampel Penelitian	25

G. Jalannya Penelitian	26
H. Etika Penelitian	26
I. Analisis Data dan Uji Statistik	27
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	28
A. Hasil Penelitian	28
1. Karakteristik Sampel Penelitian	28
2. Hubungan Antar Variabel Penelitian	29
B. Pembahasan	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	39
A. Kesimpulan	39
B. Kelemahan Penelitian	39
C. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian mengenai hubungan densitas tulang dengan kontrasepsi implan	3
Tabel 2. Definisi operasional	24
Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian	28
Tabel 4. Analisis bivariat hubungan antara variabel bebas (jenis kontrasepsi) dan variabel tergantung (densitas massa tulang)	29
Tabel 5. Analisis bivariat hubungan antara variabel luar (umur, paritas, lama pemakaian kontrasepsi, riwayat kontrasepsi sebelumnya, BMI dan usia <i>menarche</i>) dan variabel tergantung (densitas massa tulang)	30
Tabel 6. Analisis bivariat hubungan antara variabel bebas (jenis kontrasepsi) dan variabel luar (umur, paritas, lama pemakaian kontrasepsi, riwayat kontrasepsi sebelumnya, BMI dan usia <i>menarche</i>)	31
Tabel 7. Analisis multivariat hubungan antara variabel bebas (jenis kontrasepsi) dan variabel tergantung (densitas massa tulang) dikontrol dengan variabel luar (BMI dan lama pemakaian kontrasepsi)	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar I. Struktur kimia golongan progesteron derivat testoteron	6
Gambar II. Mekanisme kerja Norplant dibanding dengan Depo-Provera	7
Gambar III. Sistem <i>remodelling</i> tulang	10
Gambar IV. Skema mekanisme dan interaksi <i>feedback</i> dari defisiensi estrogen..	14
Gambar V. Faktor terjadinya fraktur	15
Gambar VI. Densitometri ultrasonografi <i>portable</i>	16
Gambar VII. Kerangka teori	21
Gambar VIII. Kerangka konsep	22
Gambar IX. Rancangan penelitian	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kuesioner	43
Lampiran 2. Lembar Penjelasan	45
Lampiran 3. Surat Persetujuan	47
Lampiran 4. Keterangan Kelaikan Etik	48

DAFTAR SINGKATAN

AKDR: Alat Kontrasepsi Dalam Rahim

BMI: Body Mass Index

BSAP: Bone Sspesific Alkaline Phosphatase

DEXA: Dual Energy X-Ray Absorpsimetry

DMPA: Medroksiprogesteron Asetat

DMT: Densitas Massa Tulang

IL: Interleukin

KB: Keluarga Berencana

LH: Luteinizing Hormon

OPG: Osteoprotegerin

PTH: Parathyroid Hormon

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor B-Ligand

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumor Necrosis Factor

WHO: World Health Organization

PERBANDINGAN DENSITAS MASSA TULANG ANTARA PENGGUNA KONTRASEPSI IMPLAN DAN KONTRASEPSI NON HORMONAL

Andriana Kumala Dewi, Djaswadi Dasuki, Diah Rumekti

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Implan progestin subdermal merupakan metode kontrasepsi jangka panjang yang sangat efektif, reversible dan aman. Cara kerja utama kontrasepsi ini adalah dengan inhibisi ovulasi sehingga terjadi supresi produksi estrogen. Estrogen merupakan salah satu faktor penting dalam pembentukan dan resorpsi tulang pada kehidupan wanita. Hal inilah yang memunculkan kekhawatiran tentang pengaruh penggunaan kontrasepsi implan terhadap status kesehatan tulang pemakainya. Diperlukan penelitian untuk mempelajari pengaruh penggunaan kontrasepsi *progestin-only* terhadap densitas tulang.

Tujuan: Membandingkan densitas massa tulang pada pengguna kontrasepsi implan dan kontrasepsi non hormonal

Metode penelitian: Studi potong lintang. Penelitian dilakukan di Poliklinik Kontap, RSUP Dr. Sardjito pada bulan Agustus-Desember 2013. Peserta penelitian wanita berusia 20-50 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan terlepas dari kriteria eksklusi. Jumlah peserta 110 wanita dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pengguna kontrasepsi implan dan kelompok pengguna kontrasepsi non hormonal. Densitas massa tulang diukur dengan menggunakan alat densitometri ultrasonografi pada tulang kalkaneus.

Hasil: Analisis bivariat *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara penggunaan kontrasepsi implan dengan kejadian densitas tulang tidak normal (RP 1,75; IK 95% (0,80-3,83), $p=0,23$). BMI sebagai variabel luar memberikan hasil analisis yang bermakna terhadap densitas tulang. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa pada kelompok BMI $<18,5$ angka kejadian densitas tulang tidak normal lebih besar dengan nilai OR 23,24; IK 95% (4,26-126,86), $p<0,001$

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan densitas massa tulang yang bermakna antara kelompok pengguna kontrasepsi implan dan non hormonal. BMI secara signifikan memiliki hubungan dengan densitas tulang, dimana pada kategori BMI *underweight* didapatkan angka kejadian densitas tulang tidak normal lebih tinggi.

Kata kunci: densitas massa tulang, kontrasepsi implan, kontrasepsi *progestin-only*, levonorgestrel

BONE MASS DENSITY OF CONTRACEPTIVE IMPLANT COMPARED TO A NON HORMONAL METHOD OF CONTRACEPTION

Andriana Kumala Dewi, Djaswadi Dasuki, Diah Rumekti

Department of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine Gadjah Mada University

Sardjito Hospital Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Subdermal progestin implant provide highly effective, long acting, reversible and safe method contraception. Contraceptive action is mainly by inhibition of ovulation and production of estrogen is suppressed. Estrogen is one of the most important factors related to bone formation and resorption during women's lifetime. Thus, it have raised concerns regarding the adverse effect that long term use of this contraceptive may have on the bone status of women who use them. So, it is necessary to study the effects of long term use of progestogens on bone mineral density.

Objective: Comparing bone mass density in contraceptive implant users and non-hormonal users.

Methods: Cross sectional study. This study was conducted in Kontap, outpatient department, Sardjito Hospital in August-December 2013. The participants' age were 20-50 years who met the inclusion criteria and regardless of the exclusion criteria. Total of 110 women were divided into 2 groups, contraceptive implant users and non-hormonal contraceptive users. Bone mass density was measured using ultrasound densitometry on the calcaneus bone.

Results: Bivariate Chi-square analysis showed that there was no significant association between the use of the contraceptive implant with incidence of abnormal bone density (RP 1.75; 95% CI (0.80-3.83), $p=0.23$). BMI as confounding variable provide a significant relationship with bone density. In the multivariate analysis showed that BMI <18.5 has higher incidence of low bone mass density with OR 23.24; 95% CI (4.26-126.86), $p<0.001$

Conclusion: In this study, there was no significant difference of bone mass density between contraceptive implant group and non hormonal group. BMI were significantly related to bone mass density, which underweight BMI has higher incidence of low bone mass density.

Keyword: Bone mass density, contraceptive implant, contraceptive progestin-only, levonorgestrel

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Gerakan Keluarga Berencana (KB) nasional membawa arti penting bagi pembangunan keluarga sejahtera di Indonesia, dengan menurunkan laju pertumbuhan penduduk dan tingkat kelahiran di negara ini. Salah satu tujuan gerakan KB nasional adalah meningkatkan jumlah peserta KB dan tercapainya pemerataan serta kualitas peserta KB yang menggunakan alat-alat kontrasepsi efektif dan mantap dengan pelayanan bermutu (BKKBN, 2000).

Kontrasepsi implan merupakan metode kontrasepsi yang melepaskan hormon steroid secara kontinyu dari kapsul silastik yang ditanam tepat di bawah kulit (Affandi *et al.*, 2005). Indonesia merupakan salah satu negara dengan jumlah pengguna implan terbesar di dunia. Menurut data statistik dari Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional, implan merupakan metode kontrasepsi jangka panjang terbanyak dipakai oleh peserta baru KB pada bulan Januari-Desember 2012, disusul alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) (BKKBN, 2012). Levonorgestrel adalah salah satu jenis progestin sintetik yang digunakan sebagai material kontrasepsi implan (Sivin, 2003).

Implan mencegah terjadinya kehamilan melalui mekanisme kerja antara lain: menyebabkan perubahan pada mukus serviks sehingga lebih kental dan mengalami penurunan jumlah sehingga mencegah penetrasi sperma, mencegah terjadinya ovulasi dengan menekan hipotalamus serta *Luteinizing Hormon (LH) surge*, dan juga menyebabkan hipoplasi endometrium dikarenakan supresi pertumbuhan lapisan endometrium sehingga menurunkan keberhasilan implantasi. Selain itu implan juga memiliki efek dalam penurunan produksi progesteron alami yang dihasilkan ovarium selama fase luteal (Sperrof & Fritz, 2011; Affandi *et al.*, 2005).

Pengaruh kontrasepsi hormonal terhadap densitas tulang sampai saat ini masih kontroversial. Penggunaan beberapa golongan kontrasepsi *progestin-only*

mempengaruhi tingkat serum estrogen terutama pada wanita yang mengalami amenorea (Bahamondes *et al.*, 2005). Estrogen merupakan prevensi yang penting dalam mempertahankan kadar densitas tulang. Pengaruh positif estrogen terhadap densitas tulang ialah dengan menghambat aktifitas *osteoclasts* yang menyebabkan proses resorpsi tulang (Raisz *et al.*, 2003).

WHO (2005) memberikan rekomendasi tentang kontrasepsi implan, bahwa tidak ada larangan atau pembatasan pada penggunaannya termasuk durasi pemakaian. Namun masih banyak pro dan kontra tentang pengaruh implan terhadap densitas tulang. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa tidak ada pengaruh implan terhadap densitas tulang (VanderJagt *et al.*, 2005; Di *et al.*, 1999; Beerthuisen *et al.*, 2000). Tapi ada pula penelitian yang menyatakan bahwa penggunaan implan memiliki pengaruh terhadap penurunan densitas tulang (Pongsatha *et al.*, 2010; Monteiro-Dantas *et al.*, 2007; Bahamondes *et al.*, 2006).

Bagaimanapun juga, masalah tentang hipoestrogenisme yang diakibatkan oleh penggunaan kontrasepsi *progestin-only* masih tetap menjadi permasalahan karena masih dikhawatirkan dapat terjadi penurunan densitas tulang yang bisa menjadi faktor risiko fraktur di masa mendatang. Mengingat jumlah pemakai kontrasepsi implan yang sangat besar terutama di Indonesia dan masih terbatasnya data tentang hubungan densitas tulang dan implan, maka penulis bermaksud mengadakan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kontrasepsi implan terhadap densitas tulang.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: Apakah penggunaan kontrasepsi implan akan mempengaruhi densitas tulang dibandingkan pada pengguna kontrasepsi non hormonal?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan densitas tulang pada pengguna kontrasepsi implan dan kontrasepsi non hormonal dengan

mempertimbangkan faktor umur, paritas, lama pemakaian kontrasepsi, BMI, usia *menarche* dan riwayat kontrasepsi sebelumnya.

D. Manfaat Penelitian

Data yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan informasi yang bermanfaat tentang keamanan pemakaian kontrasepsi implan terhadap densitas tulang, dimana densitas tulang yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya fraktur di masa pasca menopause. Sedangkan angka penggunaan kontrasepsi ini cukup tinggi diantara kalangan akseptor KB.

E. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian sudah pernah dilakukan untuk membandingkan densitas tulang pada pengguna kontrasepsi implan dan non hormonal.

Tabel 1. Penelitian mengenai hubungan densitas tulang dengan kontrasepsi implan

Penelitian terdahulu dan hasilnya	Persamaan	Perbedaan
Beerthuisen <i>et al.</i> (2000) meneliti tentang densitas tulang pada pengguna kontrasepsi implan dibanding dengan kontrasepsi non hormonal pada 79 wanita usia 18-40 tahun pada 3 pusat studi di Belanda, Finlandia dan Chile. Didapatkan hasil bahwa perubahan densitas tulang dari <i>baseline</i> dalam jangka waktu 2 tahun antara pengguna kontrasepsi implan dan kontrasepsi non hormonal tidak jauh berbeda.	Variabel bebas adalah kontrasepsi implan dan non hormonal, variabel tergantung adalah densitas tulang.	Metode penelitian kohort prospektif, alat ukur densitas tulang yang dipakai DEXA, jenis tulang yang dilakukan pengukuran adalah vertebra, femoral, trokanter dan distal radius.
Bahamondes <i>et al.</i> (2006) meneliti penggunaan kontrasepsi implan etonorgestrel dan levonorgestrel pada 109 wanita, serta pengaruhnya terhadap densitas tulang setelah 18 bulan pemakaian pada wanita berusia 19-43 tahun di Brazil, hasilnya pada kedua kelompok terdapat penurunan densitas tulang setelah 18 bulan pemakaian pada <i>midshaft</i> ulna, namun tidak ada perbedaan pada distal radius.	Variabel tergantung adalah densitas tulang.	Metode penelitian kohort retrospektif, variabel bebasnya implan etonorgestrel dan levonorgestrel, alat ukur nya DEXA, pengukuran pada tulang <i>midshaft</i> ulna dan distal radius.

Penelitian terdahulu dan hasilnya

Di *et al.* (1999) mengadakan penelitian kohort prospektif di Beijing, melibatkan 61 wanita usia 25-40 tahun selama 12 bulan, diperoleh hasil bahwa levonorgestrel implan tidak memiliki efek yang signifikan dalam penurunan kadar densitas tulang.

Persamaan

Variabel tergantung densitas tulang

Perbedaan

Metode penelitian kohort prospektif, variabel bebas Norplant dan implan dosmestik, pengukuran densitas tulang pada lumbal 2-4 dan proksimal femur menggunakan DEXA. Variabel tergantung lainnya *biochemical marker* untuk metabolisme tulang

VanderJagt *et al.* (2005) mengadakan studi potong lintang terhadap 115 wanita Nigeria usia 25-50 tahun yang menggunakan implan selama 1-4 tahun. Hasil penelitian didapatkan tidak ada penurunan densitas tulang pada pengguna implan dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun serum *marker* tulang yaitu NTx (*marker* resorpsi tulang) dan BSAP (*Bone Spesific Alkaline Phosphatase, marker* sintesis tulang) menurun seiring lama pemakaian implan.

Metode penelitian potong lintang, variabel bebas kontrasepsi implan dan non hormonal, pengukuran densitas tulang kalkaneus menggunakan densitometri ultrasonografi.

Variabel tergantung densitas tulang dan serum *marker* tulang yaitu NTx dan BSAP.

Pongsatha *et al.* (2010) mengadakan studi potong lintang di Thailand, membagi peserta penelitian dalam kelompok pengguna implanon dan pengguna kontrasepsi non hormonal dengan total 100 peserta. Didapatkan hasil densitas tulang pada distal radius dan ulna lebih rendah pada kelompok implanon dibanding kelompok kontrol, namun tidak ada penurunan densitas tulang pada tulang belakang dan femur pada kedua kelompok.

Metode penelitian potong lintang, variabel tergantung densitas tulang, variabel bebas kontrasepsi implan dan non hormonal

Alat ukur densitas tulang menggunakan DEXA, lokasi pengukuran adalah tulang vertebra, femur, distal radius dan ulna

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

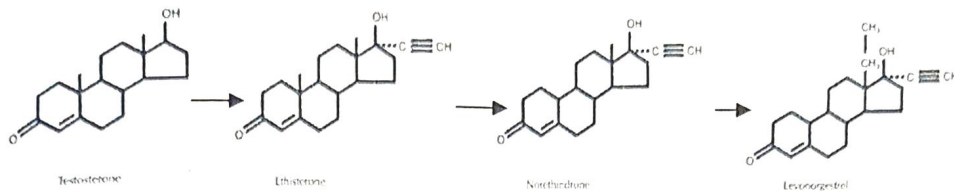
1. Kontrasepsi Implan Levonorgestrel

Progestin adalah progestagen sintetik yang memiliki efek sama dengan progesteron alami. Progestin sering dipakai sebagai bahan aktif kontrasepsi hormonal baik dipakai tersendiri maupun secara kombinasi dengan estrogen (Affandi *et al.*, 2005). Selain itu juga bisa dipakai sebagai terapi hormonal pengganti untuk mencegah terjadinya hiperplasia endometrium dari keadaan *unopposed* estrogen. Sebagai terapi lainnya, progestin dapat digunakan untuk amenorea sekunder, perdarahan uterus disfungsional, endometriosis, berfungsi untuk *support* luteal dalam protokol *in vitro fertilization* (IVF) ataupun dalam kehamilan (Speroff & Fritz, 2011).

Dua golongan utama kontrasepsi *progestin-only* merupakan turunan dari testoteron dan progesteron (Gambar 1). *Ethisterone* diturunkan dari testoteron, pemotongan rantai carbon 19- dari *ethisterone* akan merubahnya menjadi bentuk *norethindrone* dan tidak merusak aktivitas kerjanya namun merubah efek hormonalnya dari bentuk androgen menjadi agen progestan walaupun tidak semua efek androgen secara total hilang. *Family norethindrone* memiliki rantai 19-nortestoteron progestin. Progestin turunan testoteron dapat dikelompokkan menjadi: (a) Generasi pertama: *norethindrone*, *norethynodrel*, *norethindrone acetate*, *ethynodiol diacetate*, (b) Generasi kedua: levonorgestrel, *norethisterone*, denorgestrel, (c) Generasi ketiga: desogestrel, *gestodene*, *norgestimate*, (d) Generasi keempat: dienogest, drospirenon, nestoron, *nomegestrol acetate* dan *trimegestone* (Speroff & Fritz, 2011).

Norgestrel merupakan *equal mixture* dari *dextrorotatory* dan *levorotatory* enantiomer (gambaran cermin). Bentuk *dextrorotatory* sebagai d-norgestrel dan

levorotatory dikenal sebagai bentuk l-norgestrel atau levonorgestrel yang merupakan bentuk isomer aktif norgestrel.



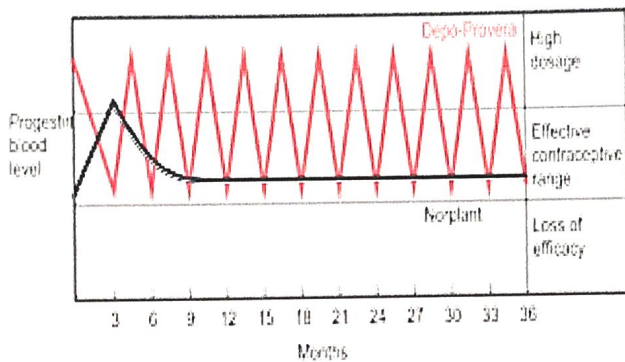
Gambar I. Struktur kimia golongan progestin derivat testosteron
(Sperrof & Fritz, 2011)

Sistem subdermal implan adalah metode kontrasepsi hormonal *progestin-only* yang merupakan metode kontrasepsi jangka panjang, *reversible*, dengan dosis hormonal yang rendah untuk wanita. Sistem ini pertama kali diperkenalkan dengan nama Norplant[®] yang diproduksi di bawah lisensi Population Council oleh Huhtamaki Oy/Leiras Pharmaceuticals di Finlandia (Sperrof & Fritz, 2011; Schreiber & Barnhart, 2009).

Batang yang digunakan untuk kontrasepsi implan sangat fleksibel, terbuat dari bahan silastik (*polydimethylsiloxane* dan *methylvinyl siloxane copolymer*), sangat stabil dan setelah lebih dari 9 tahun penggunaan batang tersebut tidak mengalami perubahan. Sistem baru yang juga kemudian berkembang sampai sekarang ini adalah *The Two Rod Implant System* yaitu sistem baru yang hanya terdiri dari 2 batang berisi levonorgestrel. Tiap batang memiliki diameter 2,5 mm dan panjang 4,3 cm dan terdiri dari 75 mg levonorgestrel (Speroff & Fritz, 2011).

Mekanisme kerja dari levonorgestrel implan adalah dengan berdifusi melalui dinding kapsul ke jaringan sekitarnya kemudian diabsorpsi oleh sistem sirkulasi tubuh dan didistribusikan secara sistematis secara tetap dan perlahan, berbeda dengan cara kerja kontrasepsi hormonal oral atau injeksi yang memiliki dosis awal yang tinggi (Gambar 2). Dalam 24 jam setelah pemasangan, konsentrasi plasma levonorgestrel berkisar antara 0,4-0,5 ng/ml, dalam kisaran tersebut cukup untuk mencegah terjadinya konsepsi. Kapsul implan melepaskan

85 µg levonorgestrel per 24 jam selama 6-12 bulan pertama pemakaian. Dosis rata-rata ini mengalami penurunan secara bertahap menjadi 50 µg per hari setelah 9 bulan dan menjadi 30 µg per hari untuk sisa durasi pemakaian. Setelah 6 bulan penggunaan implan, konsentrasi levonorgestrel per hari di dalam plasma sebesar 35 ng/ml dan setelah 5 tahun, kadar konsentrasi rata-rata sebesar 0,25 ng/ml. Konsentrasi plasma rata-rata dibawah 0,20 ng/ml berkaitan dengan meningkatnya angka kehamilan. Berat badan mempengaruhi tingkat sirkulasi levonorgestrel. Makin besar berat badan pemakai kontrasepsi implan ini maka konsentrasi levonorgestrel makin lebih rendah. Pengaruh levonorgestrel terhadap *sex hormone binding globulin* (SHBG) bervariasi dan tiap individual tidak sama. Levonorgestrel memiliki afinitas tinggi terhadap SHBG. Dalam waktu seminggu setelah pemasangan implan, tingkat SHBG menurun secara cepat lalu kembali menjadi kurang lebih menjadi setengahnya dari kadar pre insersi setelah 1 tahun pemakaian (Speroff & Fritz, 2011).



Gambar II. Mekanisme kerja Norplant dibandingkan dengan Depo-Provera (Speroff & Fritz, 2005)

Mekanisme levonorgestrel implan dalam mencegah terjadinya konsepsi adalah sebagai berikut: (1) Levonorgestrel menekan baik hipotalamus dan *pituitary* LH surge yang dibutuhkan untuk terjadinya ovulasi. Kira-kira hanya sepertiga siklus dari pengguna kontrasepsi ini merupakan siklus ovulatori. Selama 2 tahun penggunaan pertama, hanya 10% dari wanita pengguna kontrasepsi ini memiliki siklus ovulatori, namun setelah 5 tahun pemakaian lebih dari 50% mengalami siklus ovulatori, (2) Level levonorgestrel yang konstan menyebabkan

perubahan pada mukus serviks, dimana mukus menjadi lebih kental dan mengalami penurunan jumlah yang dapat menjadi halangan penetrasi sperma, (3) Levonorgestrel menekan siklus maturasi endometrium yang dipacu oleh estradiol dan menyebabkan atrofi atau penipisan. Perubahan ini dapat menghalangi implantasi bilamana terjadi fertilisasi (Sperroff & Fritz, 2011).

Keuntungan levonorgestrel implan antara lain: aman, memiliki efektifitas tinggi, bersifat *reversible* cepat, dan juga metode kontrasepsi berkesinambungan yang membutuhkan sedikit usaha atau motivasi dari pemakai, hal inilah yang membedakan dari kontrasepsi injeksi *long acting*. Kontrasepsi jenis ini merupakan golongan *progestin-only* sehingga dapat digunakan bagi wanita yang memiliki kontra indikasi untuk penggunaan kontrasepsi estrogen (Sivin, 2003). Levonorgestrel implan merupakan metode kontrasepsi yang sangat efektif. Keseluruhan angka kehamilan pada 9 negara yang menggunakan kontrasepsi implan tersebut setelah 2 tahun pemakaian adalah 0,2 per 100 wanita. Pelepasan bertahap dosis rendah progestin menghindari dosis awal yang tinggi dari pemberian secara suntikan dan *hormone surge* harian yang berhubungan dengan pemakaian kontrasepsi oral. Levonorgestrel implan juga merupakan pilihan tepat untuk wanita menyusui karena tidak mempunyai pengaruh dalam *breastfeeding* dan dapat diinsersikan segera setelah melahirkan. Penggunaan levonorgestrel implan juga tidak berkaitan dengan perubahan metabolisme karbohidrat atau lemak, koagulasi, fungsi hati atau ginjal ataupun level immunoglobulin (Speroff & Fritz, 2011).

Kelemahan implan levonorgestrel antara lain: terjadi gangguan siklus menstruasi hampir pada 80% pemakai implan, terutama selama pemakaian tahun pertama. Akseptor implan tidak dapat menginisiasi dan menghentikan metode kontrasepsi ini tanpa adanya bantuan dari petugas. Insiden dari komplikasi pelepasan implan mencapai angka 5%, namun kejadian ini dapat diperkecil dengan pelatihan yang baik dan pengalaman petugas dalam pemasangan maupun pelepasannya. Selain itu juga dibutuhkan biaya yang lebih besar dibandingkan dengan metode halangan atau kontrasepsi oral, sehingga untuk penggunaan jangka waktu pendek akan lebih mahal dibandingkan metode *reversible* lainnya.

Perlindungan terhadap *sexual transmitted disease* (STD) juga tidak bisa diberikan oleh kontrasepsi implan (Sivin, 2003; Speroff & Fritz, 2011).

Indikasi pemakaian levonorgestrel implan antara lain: menginginkan adanya jarak untuk kehamilan mendatang, mengalami efek samping dari pemakaian estrogen kontrasepsi, memiliki kesulitan untuk mengingat kewajiban minum pil setiap hari, mempunyai kontraindikasi memakai AKDR atau menginginkan metode kontrasepsi yang tidak berhubungan dengan koitus, memiliki cukup anak namun belum menginginkan sterilisasi permanen, memiliki riwayat anemia dengan perdarahan menstruasi yang banyak. Penggunaan levonorgestrel implan dikontraindikasikan pada penyakit thrombophlebitis atau thromboembolik yang aktif, perdarahan dari alat genital yang tidak terdiagnosis, penyakit hati kronis, tumor hati yang jinak maupun ganas, kanker payudara yang telah diketahui maupun yang masih dicurigai. Berdasarkan pertimbangan klinis dan penanganan medis yang tepat, levonorgestrel implan boleh digunakan pada wanita dengan riwayat atau terdiagnosis dengan kondisi seperti: hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes mellitus, perokok berat pada wanita berusia lebih dari 35 tahun, riwayat kehamilan ektopik, penyakit kandung empedu, penyakit kronis seperti pasien dengan *immunocompromised* dan riwayat kardiovaskular termasuk infark miokardial, penyakit arteri koroner, angina, katub jantung buatan, *cerebral vascular accident*. Sedangkan untuk wanita dengan kondisi seperti mengalami depresi berat, nyeri kepala atau migren berat, berjerawat parah, dan penggunaan kontinyu pengobatan yang memicu enzim hati mikrosomal (fenitoin, fenobarbital, carbamazepine, rifampin), sebaiknya levonorgestrel implan tidak digunakan dan pemilihan alat kontrasepsi lainnya lebih dianjurkan (Speroff & Fritz, 2011).

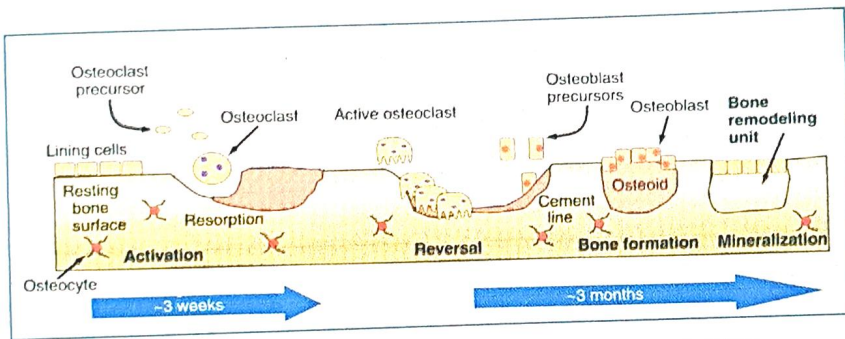
Efek samping serius yang mungkin terjadi sangat jarang, selain perubahan pada pola menstruasi, efek samping lain yang sering dilaporkan adalah: sakit kepala, jerawat, perubahan berat badan, mastalgia, hiperpigmentasi pada kulit tempat pemasangan implan, hirsutism, depresi, perubahan *mood*, cemas, galaktorea dan formasi kista ovarium. Wanita yang menggunakan implan

levonorgestrel lebih sering mengeluhkan penambahan berat badan dibandingkan dengan penurunan berat badan (Sperrof & Fritz, 2011).

2. Densitas Massa Tulang

a. Metabolisme Tulang

Tulang terdiri dari matriks ekstraseluler dan sel-sel. Matriks ekstraseluler dibagi menjadi bagian organik dan non organik. Bagian organik tersusun dari serat kolagen (terutama kolagen tipe I) dan substansi dasar yang terdiri dari agregasi proteoglikan dari keratan sulfat, kondroitin sulfat dan asam hyaluronik. Bagian non organik dari matriks tulang merupakan bagian yang membentuk kepadatan tulang. Terdiri terutama dari kompleks kalsium dan fosfat dalam bentuk *hydroxyapatite*. Kalsium karbonat, sitrat, *fluoride*, magnesium dan sodium juga merupakan bentuk *hydroxyapatite* (Raisz *et al.*, 2003).



Gambar III. Sistem remodelling tulang (Bringham *et al.*, 2010)

Ada 3 tipe sel pada jaringan tulang yang matur, yaitu *osteoblasts*, *osteocytes*, dan *osteoclasts*. *Osteoblasts* dan *osteocytes* berperan dalam proses deposit matriks tulang. Sel-sel ini memproduksi kolagen tipe I yang kemudian mengalami kalsifikasi dan memproduksi pula protein non kolagen berperan sebagai faktor regulatori. *Osteoblasts* terdapat pada permukaan jaringan tulang, sedangkan *osteoclasts* terdapat didalam matriks tulang yang terkalsifikasi. Sel-sel *osteoblasts* membangun tulang dengan

cara mensekresikan matriks tulang di sekitar mereka, setelah terliputi matriks mereka berubah menjadi *osteocytes* yaitu sel-sel tulang matur yang menempati lakuna pada matriks yang solid dan mempunyai ekstensi sitoplasmik yang meluas melalui kanalikuli untuk mencapai lakuna lainnya yang berisis *osteocytes*. Komunikasi antar sel dilakukan melalui *gap junctions*. Peran mereka dalam *homeostasis* tulang dengan cara mempertahankan matriks tulang (Gambar 3). Sel *osteogenic* adalah prekursor dari *osteoblasts*, dapat ditemukan pada lapisan dalam periosteum dan endosteum. Pada tulang orang dewasa, mereka berdiferensiasi menjadi *osteoblasts* dibawah pengaruh stimulus seperti stres mekanikal karena adanya kebutuhan untuk *remodelling* atau *repairing* meningkat. *Osteoclasts* adalah sel-sel yang terlibat dalam proses resorpsi tulang. Mereka berasal dari sel pluripoten dalam sumsum tulang, seperti juga makrofag dan monosit yang berasal pula dari sel pluripotent ini. *Osteoclasts* merupakan *multinucleated giant cells* dengan multipel vakuol dan lisosom dan sitoplasma asidofilik yang tinggi. Permukaan *osteoclasts* pada tulang yang akan diresorpsi akan membentuk *ruffled border* sehubungan dengan *infolding* yang ekstensif. *Ruffled border* menunjukkan *osteoclast* yang telah teraktivasi, karena bila tidak mengalami *ruffled border* maka *osteoclasts* dalam kondisi tidak aktif dan tidak terlibat dalam proses resorpsi tulang. Bentuk border ini meningkatkan area permukaan membran plasma *osteoclasts* yang kontak dengan permukaan tulang. *Osteoclasts* berikatan dengan bagian dari matriks tulang dan menyebabkan penurunan pH melalui pelepasan ion hidrogen yang dihasilkan oleh *carbonic anhydrase* dalam sel. Peningkatan kadar keasaman ini menyebabkan kristal hydroxyapatite pada matriks tulang terpecah. Kemudian bagian organik matriks juga akan terpecah oleh proses proteolisis. Perkembangan melalui jalur *osteoclast* melibatkan antara lain 1,25-dihydroxyvitamin D, prostaglandin dan *cytokines* IL-1, IL-6 dan *tumor necrosis factor* (TNF) Stimulator penting dalam pembentukan *osteoclast* adalah golongan dari TNF *family* yaitu *receptor activator of nuclear factor B ligand* (RANKL). Osteoprotegerin

(OPG) adalah *soluble* reseptor untuk RANKL yang berikatan dengan rantai RANKL dan mencegah interaksinya dengan bioaktif reseptor untuk RANK. OPG adalah inhibitor osteoclastogenesis yang diproduksi oleh *osteoblast-lineage cells*. Sedangkan RANK adalah reseptor aktif untuk RANKL dimana diekspresikan oleh *osteoclast* dan *immediate precursor cells* (Raisz *et al.*, 2003).

Tulang dapat dikategorikan dalam bentuk imatur (*woven bone*) dan bentuk matur (*lamellar bone*). Secara struktural dibagi jadi 2 jenis tulang, yaitu kortikal (*dense* atau *compact*) dan trabekular (*spongy* atau *cancellous*). Tulang kortikal lebih padat dibandingkan trabekular, ditemukan pada bagian diafisis tulang panjang dan di permukaan eksterior tulang kuboid. Tulang kortikal memberikan kontribusi sebanyak 80-90% volume tulang dan berfungsi sebagai *support* dan proteksi. Tulang trabekular memiliki kecepatan *turnover* yang lebih tinggi dibandingkan tulang kortikal karena permukaan areanya yang lebih luas, ditemukan pada bagian metafisis dan diafisis tulang panjang. Jenis tulang ini memberikan 15-25% volume tulang dan lebih berfungsi sebagai metabolik tulang (Raisz *et al.*, 2003).

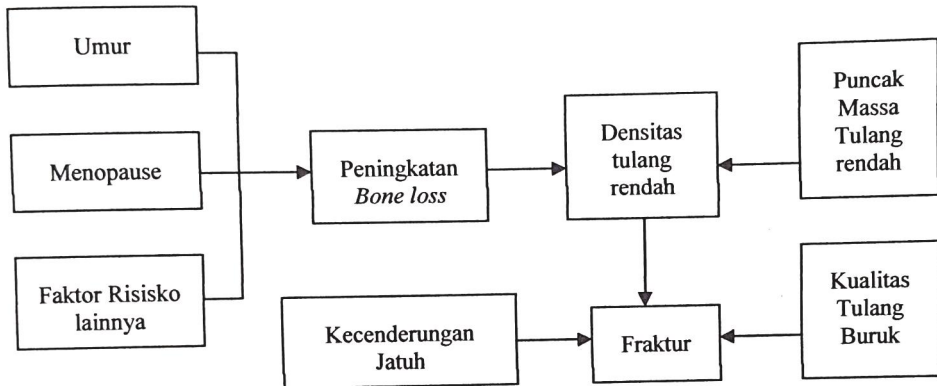
Pembentukan tulang terjadi melalui 2 mekanisme, yaitu osifikasi intra membran dan osifikasi endochondrial. Pada osifikasi intra membran *embryonic membranous plate* berdiferensiasi menjadi *osteogenic* sel dan *osteoblasts* yang kemudian memproduksi *woven bone* yang nantinya akan berkembang menjadi *lamellar bone*. Sedang pada osifikasi endochondrial, *hyaline cartilage* model dibentuk dan akan menjadi tulang matur (Raisz *et al.*, 2003).

Remodelling tulang dapat diaktivasi baik itu faktor sistemik dan lokal. Hormon sistemik mempengaruhi *remodelling* tulang dengan cara meregulasi perpindahan mineral dari tulang ke cairan ekstraseluler dan mempengaruhi efek perkembangan. Faktor lokal atau regulator lokal juga memodulasi pengaruh hormon sistemik. Golongan *calcium-regulating hormone* antara lain adalah hormon paratiroid (PTH), vitamin D dan

calsitonin. Reseptor PTH terdapat banyak pada *osteoblasts*, bekerja menyebabkan kontraksi sel dan memacu terjadinya *immediate early response genes*, termasuk *c-fos* dan *cyclooxygenase* dan meningkatkan sintesis lokal mediator seperti *insulin-like growth factor I* (IGF-I) dan IL-6. Vitamin D dibutuhkan untuk absorpsi kalsium dan fosfor di usus untuk mineralisasi tulang, selain itu juga berperan meningkatkan produksi RANKL, meningkatkan sintesis osteocalcin oleh *osteoblast* dan menghambat sintesis kolagen. Kalsitonin menghambat resorpsi tulang dengan cara bekerja secara langsung pada *osteoclast*. Hormon sistemik lainnya antara lain, *growth hormone*, glucocorticoids, hormon tiroid, insulin, hormon gonadal. Yang termasuk regular lokal adalah *cytokines* (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, TNF), *transforming growth factor* dan *epidermal growth factor*, prostaglandin, *growth factor* antara lain, *insulin-like growth factors*, *transforming growth factor* dan *bone morphogenetic proteins*, *fibroblast growth*, dan *platelet derived growth factor* (Raisz *et al.*, 2003; Weitzmann & Pacifici, 2006).

Golongan gonadal hormon yaitu estrogen dan androgen memiliki peranan untuk pertumbuhan dan *maintenance* tulang. Sel-sel tulang mempunyai reseptor estrogen dan androgen. Estrogen terutama dibutuhkan untuk penutupan epifisis dan pertumbuhan tulang dalam pada pubertas. Defisiensi hormon estrogen dan androgen akan meningkatkan resorpsi tulang *in vivo*, dengan cara meningkatkan sintesis lokal atau meningkatkan sensitifitas terhadap *cytokines* seperti IL-1, TNF atau IL-6 dan juga prostaglandin. Androgen dapat meningkatkan proses formasi tulang *in vivo*. Estrogen dapat menstimulasi sel-sel *osteoblasts* secara langsung, meningkatkan reseptor vitamin D pada *osteoblasts* sehingga secara tidak langsung memodulasi aktivitas vitamin D dalam tulang (Raisz *et al.*, 2003). Estrogen juga mempertahankan keseimbangan aktivitas *osteoblastic* dan *osteoclastic*. Pada keadaan defisiensi estrogen maka aktifitas *osteoclastic* meningkat sehingga menghasilkan peningkatan resorpsi tulang. *Bone loss* yang diinduksi karena defisiensi estrogen terjadi oleh proses kompleks

sebagai indikator tidak langsung untuk mengetahui keadaan osteopenia atau osteoporosis dan prediktor terjadinya risiko fraktur. Risiko fraktur terjadi dikarenakan proses penuaan, menopause dan juga faktor lainnya (Lindsay & Cosman, 2010) (Gambar 5). Ada peningkatan sekitar 50% terjadinya risiko fraktur untuk setiap penurunan 1 standar deviasi massa tulang. Penurunan massa tulang dan peningkatan fragilitas terjadi dikarenakan (1) kegagalan mencapai optimal puncak massa tulang (2) *bone loss* yang disebabkan oleh peningkatan resorpsi tulang, (3) penggantian yang tidak adekuat dari *bone loss* yang terjadi karena penurunan pembentukan tulang, (4) adanya abnormalitas biokimia (Raiz et al., 2003).



Gambar V. Faktor terjadinya fraktur (Lindsay & Cosman, 2010)

c. Pengukuran Densitas Massa Tulang

Pemeriksaan densitas tulang dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain dengan alat densitometri tulang menggunakan metode *single* dan *dual energy X-ray absorpsimetry* (DEXA), *quantitative computed tomography* (QCT), *quantitative radiology*, dan ultrasonografi (Sperrof & Fritzs, 2011).

DEXA memberikan hasil yang akurat untuk pemeriksaan kandungan mineral tulang dan densitas tulang pada lumba, radius distal, bahkan diseluruh tubuh. Densitas tulang dihitung dari kandungan mineral tulang dan daerah tulang yang dipindai (*scanned*) dengan satuan g/cm^2 dan lebih merepresentasikan area kepadatan tulang daripada volume kepadatan

tulang yang sesungguhnya. Alat ini memiliki banyak keuntungan yaitu paparan radiasi minimal, waktu *scanning* yang pendek dan jika kontrol kualitas dari alat tersebut baik maka variabilitas pembacaan berulang kurang dari 2%. Kelemahan DEXA yaitu biaya yang mahal dan pengukuran anteroposterior tulang belakang lumbal pada pasien geriatri sering terjadi kesalahan karena kalsifikasi aortik dan osteoarthritis.

Salah satu metode lain yang dipakai untuk mengukur kepadatan tulang adalah menggunakan teknik ultrasonografi (Gambar VI). Keuntungan digunakan densitometri ultrasonografi ini adalah karena lebih murah dibandingkan dengan DEXA, *portable*, cepat dan bebas dari radiasi (Maghraoui *et al.*, 2009). Tulang yang digunakan untuk pengukuran adalah kalkaneus. Alat ini memiliki kemampuan juga untuk memprediksi risiko fraktur. Pengukuran ini sangat berguna untuk program skrining skala besar (Constant *et al.*, 2009).



Gambar VI. Densitometri ultrasonografi *portable*

Data pemeriksaan densitometri tulang dan ultrasound dilaporkan dalam bentuk *T-score* dan *Z-score*. *T-score* adalah standar deviasi antara masa tulang individu yang dilakukan pemeriksaan dengan puncak masa tulang rata-rata dewasa muda. Semakin negatif hasil yang didapat maka risiko terjadinya fraktur akan semakin besar. Sedangkan *Z-score* adalah standar deviasi antara masa tulang individu yang diperiksa dengan masa tulang rata-rata untuk umur dan berat yang sama (Sperrof & Fritzs, 2011).

Berdasarkan kriteria WHO, derajat beratnya osteoporosis berkorelasi dengan pengurangan densitas tulang. Kriteria dikelompokkan menjadi 1) Normal, tidak ada pengurangan densitas tulang, dimana *T-score* dari pengukuran densitas tulang lebih dari -1 SD (*Standard Deviation*) rata-rata masa tulang wanita sehat, 2) Osteopenia (densitas tulang rendah), *T-score* antara -1 SD dan -2,5 SD rata-rata masa tulang wanita sehat, 3) Osteoporosis, *T-score* kurang dari -2,5 SD rata-rata masa tulang wanita sehat dan 4) *Severe* osteoporosis, BMD kurang dari -2,5 SD rata-rata masa tulang wanita sehat disertai terjadinya satu atau lebih fraktur (WHO, 2003).

Sebuah meta-analisis studi menyatakan bahwa pengukuran densitas tulang dapat memprediksi risiko fraktur tapi tidak dapat mengidentifikasi individu yang akan mengalami fraktur. Sehingga tidak direkomendasikan skrining untuk wanita menopause dengan pemeriksaan densitas tulang (Marshall *et al.*, 1996).

3. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Densitas Tulang

Secara garis besar terdapat 2 faktor yang mempengaruhi densitas massa tulang yaitu, faktor patofisiologis dan faktor lingkungan. Faktor patofisiologis terdiri dari umur, ras, defisiensi estrogen, berat badan dan penyakit yang mempengaruhi metabolisme tulang. Sedangkan Faktor lingkungan terdiri dari diet (rendah kalsium, rendah vitamin D, kafein dan alkohol yang berlebihan), obat-obatan (heparin, antikonvulsan, tiroksin, kortikosteroid) dan gaya hidup (merokok dan aktifitas).

Rapid bone loss terjadi pada individu yang memasuki usia menopause. Puncak massa tulang merupakan faktor yang penting karena bila seseorang mencapai puncak massa tulang secara maksimal maka diharapkan saat terjadinya *rapid bone loss*, cadangan massa tulang masih cukup untuk mempertahankan densitas tulang. (Shivane *et al.*, 2012) Ras kulit putih dikatakan lebih berisiko memiliki densitas tulang yang lebih rendah dibanding ras kulit hitam. Defisiensi

estrogen meningkatkan kecepatan *remodelling* tulang dimana sejumlah massa tulang hilang dalam setiap siklus *remodelling*. Berat badan yang tergolong rendah memiliki risiko memiliki densitas tulang yang rendah. Kategori *overweight* memiliki cadangan lemak yang berlebih yang bisa dikonversi menjadi estrogen. Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan metabolisme tulang antara lain: kelainan endokrin seperti hiperparatiroidism, *Cushing's syndrome*, hipogonadism, hipertiroidism, prolaktinoma, diabetes mellitus, akromegali, Kelainan hematopoetik seperti, leukemia dan limfoma, *sickle cell disease* dan thalassemia.

Kalsium adalah salah satu komponen penting dari matriks tulang. Tiga hormon sistemik utama yang meregulasi homeostasis kalsium adalah kalsitonin, vitamin D dan PTH, ketiganya memiliki efek langsung pada sel-sel tulang. Cara kerja utama dari kalsitonin adalah menghambat resorpsi tulang. PTH menyebabkan perubahan pada bentuk *osteoblasts* untuk meningkatkan resorpsi tulang. Vitamin D memiliki efek pada *osteoblasts* dan *osteoclasts* yaitu meningkatkan osteoblastik dan menstimulasi diferensiasi osteoklastik dan multinukleasi. Merokok, konsumsi alkohol dan kafein berlebih meningkatkan risiko densitas tulang rendah. Aktivitas fisik yang kurang atau terlalu berat juga mempengaruhi kadar densitas tulang (Lindsay & Cosman, 2010).

4. Hubungan Kontrasepsi Implan dengan Densitas Tulang

Salah satu mekanisme kerja dari kontrasepsi implan adalah dengan cara inhibisi ovulasi. Produksi estrogen oleh ovarium tertekan, sehingga konsentrasi estrogen seperti pada keadaan fase folikuler awal (Mäkräinen *et al.*, 1998). *Hypothalamic amenorrhoea* pada wanita muda berkaitan dengan konsentrasi serum 17 β -estradiol dan massa tulang yang rendah. Amenorea terjadi pada $\pm 16\%$ pengguna implan (Croxatto *et al.*, 1999). Defisiensi estrogen yang terjadi memiliki pengaruh yang besar terhadap tulang, karena inhibisi aktivitas *osteoblast*. Pengaruh estrogen terhadap hematopoetik tulang termasuk prekursor *osteoclasts* dan *osteoclasts* matur melalui sitokin dan faktor pertumbuhan yang dimediasi oleh

sel T. Estrogen juga berpengaruh dalam akselerasi *osteoclasts* apoptosis dengan peningkatan produksi TGF- β (Sperrof & Fritz, 2011).

Pengaruh levonorgestrel pada metabolisme tulang sangat kecil (Sivin, 2003). Studi yang dilakukan pada implan tentang pengaruhnya terhadap kadar densitas tulang masih menimbulkan hasil yang belum jelas (Banks *et al.*, 2001). Beberapa studi lainnya menyatakan bahwa tidak ada perubahan kadar densitas tulang pada pengguna kontrasepsi implan (Beerthuizen *et al.*, 2000; Di *et al.*, 1999; VanderJagt *et al.*, 2005). Namun terdapat sebuah studi prospektif pada pengguna etonorgestrel dan levonogestrel implan yang menunjukkan penurunan densitas tulang setelah 18 bulan pemakaian pada *midshaft* ulna, namun tidak ada perbedaan densitas tulang pada tulang radius distal (Bahamondes *et al.*, 2005). Sama halnya dengan penelitian Monteiro-Dantes *et al.* (2007) didapatkan penurunan densitas tulang yang signifikan pada 18 dan 36 bulan pemakaian implan pada tulang distal radius pada pemakai kontrasepsi implan. Demikian pula Pongsatha *et al.* (2010) mengatakan dalam penelitian mereka terdapat penurunan densitas tulang pada distal radius dan ulna namun tidak ada pengaruh penggunaan kontrasepsi implan terhadap penurunan densitas tulang pada femur dan tulang belakang.

5. Hubungan Umur, Paritas, Lama Pemakaian Kontrasepsi, BMI, dan Menarche dengan Densitas Tulang

Umur merupakan faktor risiko terjadinya penurunan densitas massa tulang karena dengan proses penuaan atau penambahan usia menyebabkan aktifitas *osteoclasts* meningkat, dimana terjadi peningkatan resorpsi tulang. Puncak massa tulang adalah jumlah maksimal dari mineral tulang yang terakumulasi dalam tulang pada akhir perkembangan skeletal. Puncak massa tulang dicapai pada usia 30-35 tahun dan kemudian sejak dari usia tersebut massa tulang mulai terjadi penurunan. *Rapid bone loss* terjadi setelah mencapai periode menopause. Makin tinggi massa tulang yang dicapai diharapkan tingkat kepadatan tulang masih

setelah mengalami penurunan karena faktor penuaan (*aging*) masih tetap terjaga baik (Shivane *et al.*, 2012).

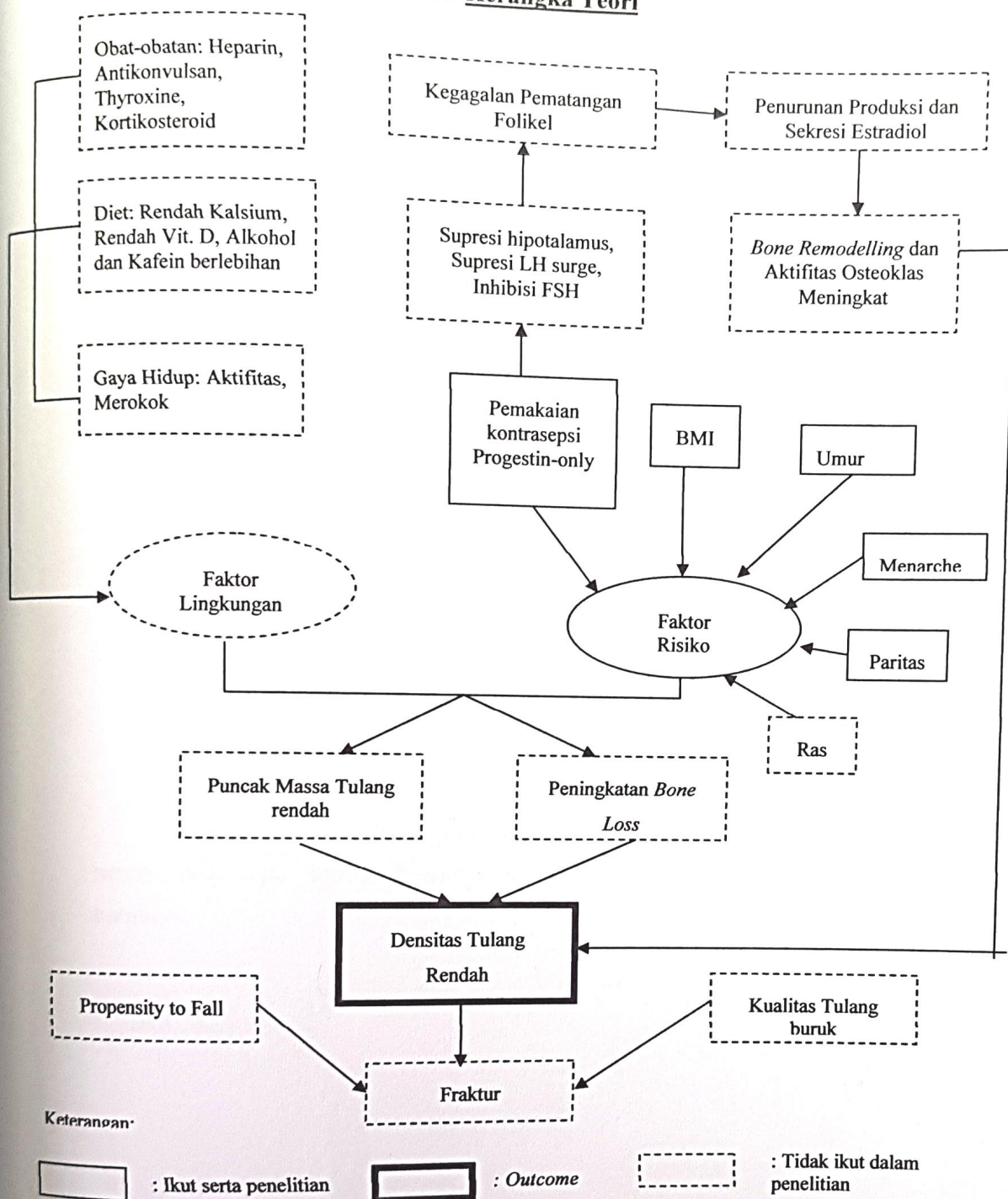
Gur *et al.* (2003) meneliti tentang pengaruh paritas terhadap densitas massa tulang. Didapatkan korelasi yang signifikan antara jumlah kehamilan atau paritas yang tinggi terhadap penurunan kepadatan massa tulang. Namun hasil yang berbeda diungkapkan oleh Lenora *et al.* (2009) bahwa *bone loss* berhubungan dengan kehamilan dan *breastfeeding* namun terjadi *recovery* pada densitas tulang pada masa *weaning*. Penelitiannya di Srilangka menyebutkan tidak ada pengaruh buruk antara paritas tinggi dengan densitas massa tulang.

Pemakaian kontrasepsi *progestin-only* memunculkan konflik tentang penurunan densitas tulang pada pemakaian jangka panjang. Pemikiran ini timbul karena produksi estrogen tersupresi menjadi seperti level pada fase folikuler dan pada penggunaan jangka panjang kontrasepsi ini akan terjadi inhibisi ovulasi yang akhirnya terjadi penurunan estrogen (mäkäräinen *et al.*, 1998). Keadaan defisiensi estrogen itu sendiri menyebabkan terjadinya kehilangan massa tulang yang lebih besar dibandingkan dengan estrogen pada level normal (Raisz *et al.*, 2003).

Walaupun efek BMI terhadap densitas massa tulang belum jelas, namun telah banyak penelitian yang diadakan. Sebagian besar dari penelitian tersebut menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara BMI dan densitas tulang. BMI yang rendah merupakan salah satu faktor risiko terjadinya densitas tulang rendah. Menurut Asomaning *et al.* (2006) BMI yang rendah meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis. Ong *et al.* (2013) juga mengatakan bahwa BMI yang rendah memiliki hubungan bermakna dengan densitas tulang yang rendah pula.

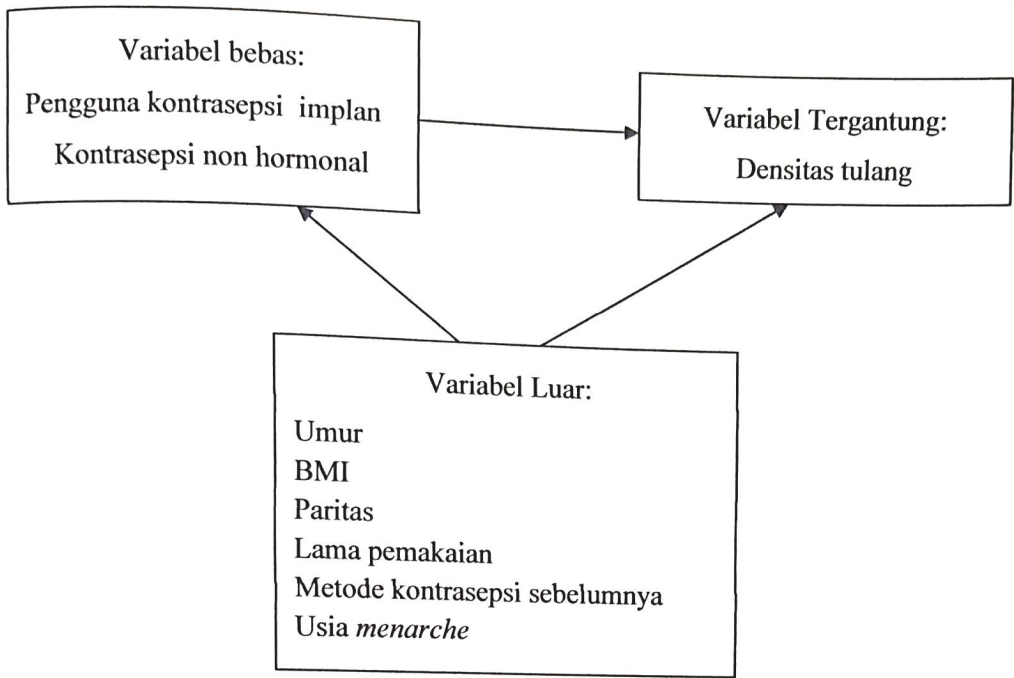
Late menarche (usia 15 tahun ke atas) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya densitas tulang yang rendah karena paparan estrogen yang lebih singkat dari onset pubertas sampai dengan puncak massa tulang (Chevalley *et al.*, 2008). Demikian pula hasil penelitian yang didapatkan oleh Li *et al.* (2005) dan Mendoza-Romo *et al.* (2013) menyebutkan bahwa *late menarche* memiliki hubungan yang bermakna dengan densitas tulang sehingga pada pasca menopause didapatkan kepadatan tulang yang lebih rendah dibandingkan dengan usia normal rata-rata *menarche*.

B. Kerangka Teori



Gambar VII. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar VIII. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

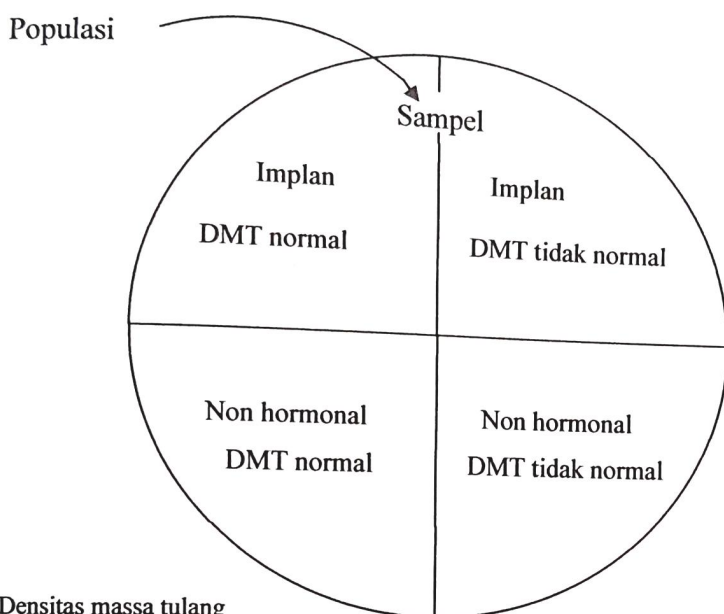
Penggunaan kontrasepsi implan akan meningkatkan kejadian densitas massa tulang tidak normal dibandingkan dengan penggunaan kontrasepsi non hormonal.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan studi potong lintang.



*DMT: Densitas massa tulang

Gambar IX. Rancangan Penelitian

B. Populasi dan Subyek Penelitian

Populasi yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah wanita pengguna kontrasepsi implan dan kontrasepsi non hormonal yang memenuhi kriteria inklusi dan lepas dari kriteria eksklusi di Poliklinik Kontap RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta, pada bulan Agustus-Desember 2013.

C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah wanita berusia 20-50 tahun, bersedia mengikuti penelitian, menggunakan kontrasepsi implan dan non

hormonal minimal dalam jangka waktu 2 tahun, tidak sedang menyusui. Kriteria eksklusi adalah subyek yang tidak bersedia mengikuti penelitian, memiliki penyakit kronis yang mempengaruhi metabolisme tulang seperti: diabetes melitus, gagal ginjal kronis, hiper/hipotiroidism, hiper/hipoparatiroidism, hepatitis, penyakit keganasan, penyakit pituitari, penyakit sendi, dan sedang menggunakan obat-obatan (heparin, antikonvulsan, tiroksin, kortikosteroid) maupun suplemen yang dapat mempengaruhi metabolisme tulang, perokok dan peminum alkohol.

D. Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah jenis kontrasepsi yaitu kontrasepsi implan dan non hormonal. Variabel tergantung adalah densitas tulang. Variabel luar adalah umur, lama pemakaian, BMI, paritas, riwayat kontrasepsi sebelumnya, usia *menarche*.

E. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional
Jenis Kontrasepsi	
Kontrasepsi Implan	Salah satu metode kontrasepsi yang alat kontrasepsinya berupa kapsul silastik yang berisi hormonal yang ditanam tepat dibawah kulit. Kontrasepsi implan yang dipakai dalam penelitian ini adalah Levonogestrel implan yang dikeluarkan oleh BKKBN, diproduksi oleh PT. Triyasa Nagamas Farma, Jakarta, dimana 1 paket kontrasepsi implan tersebut berisi 2 kapsul implan yang masing-masing berisi levonorgestrel 75mg untuk pemakaian 3 tahun.
Kontrasepsi non hormonal	Metode kontrasepsi tanpa menggunakan bahan aktif hormonal
Densitas Tulang	Istilah medis yang mengacu pada jumlah materi per sentimeter kubik tulang. Diukur dengan alat densitometri dan hasilnya dapat dilaporkan salah satunya dengan <i>T-score</i> , yaitu standar deviasi antara masa tulang individu yang dilakukan pemeriksaan dengan puncak masa tulang rata-rata dewasa muda. Pada penelitian ini dipakai alat densitometri <i>portable</i> yang menggunakan teknik kualitatif <i>ultrasound</i> dimana tulang yang diukur adalah calcaneus.

Variabel	Definisi Operasional
	Jenis alat ini adalah tipe Aloka AOS-100 NW. Densitas tulang dikategorikan dalam golongan normal (T score ≥ -1) dan tidak normal (osteopenia T-score antara -1 dan -2,5, osteoporosis T-score $>-2,5$) (WHO, 2003).
Umur	Usia wanita dalam tahun dihitung dari sejak lahir sampai dengan saat ikut serta dalam penelitian ini. Usia <i>peak bone mass</i> adalah usia rata-rata dimana seseorang mengalami atau mencapai puncak kepadatan massa tulang yaitu 30-35 tahun (Shivane <i>et al.</i> , 2012).
BMI	Perbandingan antara berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan kuadrat dalam meter persegi. BMI normal bila hasil yang didapat 18-25, <i>underweight</i> $< 18,5$, <i>overweight</i> diatas 25.
Paritas	Jumlah bayi viabel yang pernah dilahirkan. Paritas tinggi yang memiliki risiko densitas tulang rendah didefinisikan bila paritas lebih dari 3 (Mendoza-Romo <i>et al.</i> , 2013).
Lama Pemakaian Kontrasepsi	Waktu (tahun) dimana seorang wanita menggunakan metode kontrasepsi tertentu dihitung sejak pertama kali kontrasepsi itu dipakai hingga saat keikutsertaannya dalam penelitian ini. Lama pemakaian ≥ 5 tahun digolongkan sebagai pemakaian jangka waktu lama, 3-5 tahun jangka waktu sedang dan < 3 tahun jangka waktu pendek
Riwayat kontrasepsi sebelumnya	Jenis kontrasepsi yang dipakai seorang wanita sebelum menggunakan metode kontrasepsi yang dipakai sekarang ini (saat ikut serta dalam penelitian)
Menarche	Usia (dalam tahun) pertama kali seorang wanita mendapatkan menstruasi. Late menarche bila usia ≥ 15 tahun (Chevalley <i>et al.</i> , 2008).

F. Besar Sampel Penelitian

Besar sampel dihitung secara statistik dengan rumus sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{1-\alpha} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{[1,96 \sqrt{2 \cdot 0,04(1-0,04)} + 0,84 \sqrt{0,2(1-0,2) + 0,04(1-0,04)}]^2}{(0,2-0,04)^2} = 50$$

Keterangan:

n_1 = Jumlah sampel dari kelompok kontrasepsi implan

n_2 = Jumlah sampel dari kelompok kontrasepsi non hormonal

P_1 = Prevalensi kontrasepsi implan dengan densitas tulang tidak normal

P_2 = Prevalensi kontrasepsi non hormonal densitas tulang tidak normal

α = Kesalahan tipe I sebesar 0,05

β = Kesalahan tipe II sebesar 0,20

Penelitian ini menggunakan $Z_{1-\alpha} = 1,96$ dan $Z_{1-\beta} = 0,84$. Besar prevalensi kontrasepsi implan dan non hormonal dengan densitas tulang tidak normal yang diambil dari penelitian sebelumnya (Pongsatha *et al.*, 2010) adalah 20% dan 4%. Dari perhitungan didapatkan hasil 50. Untuk menghindari data yang hilang atau peserta keluar dari penelitian, maka hasil yang diperoleh ditambahkan 10% sehingga besar sampel yang diperlukan pada penelitian ini adalah 55 orang untuk masing-masing kelompok.

G. Jalannya Penelitian

Peserta penelitian diberikan formulir pernyataan kesediaan mengikuti penelitian untuk diisi dan ditandatangani setelah mendapatkan penjelasan singkat tentang jalannya penelitian ini. Kemudian diberikan lembar kuesioner untuk diisi. Berat badan dan tinggi badan diukur oleh petugas dan dicatat dalam lembar data pasien. Setelah itu dilakukan pengukuran densitas tulang pada tumit kaki peserta (tulang kalkaneus) dengan alat densitometri *ultrasound portable* oleh petugas. Hasil pengukuran kemudian dicatat dan hasil cetakan nya diberikan pada peserta sekaligus diberikan penjelasan tentang hasil pemeriksaan tersebut. Data juga disimpan dalam *file* komputer.

H. Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan atas ijin Kepala Poliklinik Kontap RSUP dr. Sardjito dan surat kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Penelitian dilakukan setelah mendapat

persetujuan tertulis dari responden berdasarkan *informed consent*. Data yang terkumpul pada penelitian ini hanya digunakan untuk keperluan ilmiah. Kode dan subyek penelitian dirahasiakan untuk umum.

I. Analisis Data dan Uji Statistik

Data tentang variable-variabel yang diperlukan, dikumpulkan dengan formulir penelitian. Data yang sudah dihimpun dikelola dan dianalisis dengan bantuan komputer pengolah statistik. Analisis data menggunakan langkah sebagai berikut:

1. Analisis Univariat

Untuk mengetahui karakteristik subyek penelitian dan melihat komparabilitas antar kelompok, dengan menghitung distribusi, frekuensi dan proporsi pada masing-masing kelompok.

2. Analisis bivariat

Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara 2 variabel yang meliputi variabel bebas dengan variabel tergantung dan variabel luar dengan variabel tergantung tanpa pengendalian. Analisis yang digunakan adalah *Chi-square*

3. Analisis Multivariat

Untuk mengetahui hubungan antar variabel bebas dan variabel tergantung secara bersama-sama dengan mengendalikan variabel luar. Uji statistik yang dipergunakan adalah analisis multipel regresi logistik.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini diambil dari Poliklinik Kontap RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta dari bulan Agustus sampai dengan Desember 2013. Besar sampel sebanyak 110 orang, dibagi menjadi 2 kelompok, terdiri dari 55 orang pengguna kontrasepsi implan dan sisanya yaitu 55 orang masuk dalam kelompok pengguna kontrasepsi non hormonal.

Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kontrasepsi		
Implan	55	50
Non hormonal	55	50
Umur		
≥35 tahun	48	43,6
<35 tahun	62	56,4
Paritas		
>3	12	10,9
≤3	98	89,1
Lama pemakaian kontrasepsi		
≥5 tahun	48	43,6
3-<5 tahun	41	37,3
<3 tahun	21	19,1
Riwayat kontrasepsi sebelumnya		
KB hormonal	38	34,5
Non hormonal	72	65,5
BMI		
<18,5	14	12,7
18,5-<25	67	60,9
≥25	29	26,4
Menarche		
≥15 tahun	31	28,2
<15 tahun	79	71,8

Pada tabel 3 dapat terlihat mayoritas peserta berusia kurang dari 35 tahun yaitu 62 orang (56,4%). Paritas peserta penelitian mayoritas ≤3, dengan jumlah 98 orang (89,1%). Lama pemakaian kontrasepsi kurang dari 3 tahun yaitu 21 orang (19,1%), pemakaian selama 3 sampai dengan kurang dari 5

tahun sebesar 41 (37,3%) dan 48 orang lainnya memakai kontrasepsi selama 5 tahun lebih (43,6%). Riwayat pemakaian KB hormonal sebelumnya sebanyak 34,5% dan non hormonal sebanyak 65,5%. Kelompok BMI <18,5 sebanyak 14 orang (12,7%), BMI 18,5-<25 sebanyak 67 orang (60,9%) dan BMI \geq 25 sebanyak 29 orang (26,4%). Mayoritas peserta mengalami *menarche* saat berusia kurang dari 15 tahun yaitu sebanyak 79 orang (71,8%) dan sisanya 31 orang mengalami *menarche* saat berusia 15 tahun keatas (28,2%).

2. Hubungan Antar Variabel Penelitian

Analisis terhadap variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel luar pada penelitian ini akan dilakukan secara bertahap. Analisis yang akan lebih dahulu dilakukan adalah analisis bivariat. Analisis bivariat ini dilakukan dengan membandingkan variabel bebas terhadap variabel terikat dan juga variabel luar. Setelah itu akan dilakukan analisis multivariat pada variabel yang memiliki nilai signifikan.

Hubungan antara jenis kontrasepsi dan densitas tulang dapat dilihat dengan analisis bivariat *Chi-Square* pada tabel 4. Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan densitas massa tulang yang bermakna pada kelompok pengguna kontrasepsi implan dan kelompok pengguna kontrasepsi non hormonal dengan RP 1,75, IK 95% (0,80-3,83), $p=0,23$.

Tabel 4. Analisis bivariat hubungan antara variabel bebas (jenis kontrasepsi) dan variabel tergantung (densitas massa tulang)

Jenis kontrasepsi	DMT tidak normal		DMT normal		RP	X^2	p	IK 95%
	N	%	N	%				
Implan	14	25,5	41	74,5	1,75	1,42	0,23	(0,80-3,83)
Non Hormonal	8	14,5	47	85,5				

Hubungan antara variabel luar yang terdiri dari umur, paritas, lama pemakaian kontrasepsi, riwayat kontrasepsi sebelumnya, BMI dan usia *menarche*

dengan variabel tergantung yaitu densitas tulang dinilai dengan analisis bivariat Chi-square. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Analisis bivariat hubungan antara variabel luar (umur, paritas, lama pemakaian kontrasepsi, riwayat kontrasepsi sebelumnya, BMI dan usia *menarche*) dan variabel tergantung (densitas massa tulang)

Variabel	DMT tidak normal		DMT normal		RP	X ²	P	IK 95%
	N	%	N	%				
Umur								
≥35 tahun	7	14,6	41	85,4	0,60	1,02	0,31	(0,27-1,36)
<35 tahun	15	24,2	47	75,8				
Paritas								
> 3	4	33,3	8	66,7	1,82	0,71	0,25	(0,74-4,48)
≤ 3	18	18,4	80	81,6				
Lama pemakaian kontrasepsi								
≥5 tahun	7	14,6	41	85,4	0,51	1,94	0,30	(0,19-1,34)
3-<5 tahun	9	22	32	78	0,77		0,79	(0,32-1,87)
<3 tahun	6	28,6	15	71,4				
Riwayat kontrasepsi								
KB hormonal	5	13,2	33	86,8	0,56	1,11	0,29	(0,22-1,39)
Non hormonal	17	23,6	55	76,4				
BMI								
<18,5	10	71,4	4	28,6	6,91	26,64	0,001*	(2,25-21,19)
18,5-<25	9	13,4	58	86,6	5,32		0,001*	(2,66-10,63)
≥25	3	10,3	26	89,7				
Menarche								
≥15 tahun	7	22,6	24	77,4	1,19	0,03	0,87	(0,54-2,63)
<15 tahun	15	19	64	81				

* signifikan, nilai $p < 0,05$

Pada tabel 5 dapat dilihat bahwa BMI memiliki hubungan yang bermakna dengan densitas tulang. Peserta yang mempunyai BMI <18,5 dan BMI 18,5-<25 memiliki masing-masing RP 6,91; IK 95% (2,25-21,19) dan RP 5,32; IK 95% (2,66-10,63) dengan nilai $p=0,001$. Sedangkan umur tidak memiliki hubungan bermakna dengan densitas tulang dengan RP 0,60; IK 95% (0,27-1,36), $p=0,31$. Paritas juga tidak memiliki hubungan bermakna dengan densitas tulang, pada paritas tinggi didapatkan nilai RP 1,82; IK 95% (0,74-4,48), dengan nilai $p=0,25$. Lama pemakaian kontrasepsi tidak memiliki hubungan bermakna dengan densitas tulang, pada pemakaian ≥5 tahun didapatkan nilai RP 0,51; IK 95% (0,19-1,34), $p=0,30$ dan pemakaian kontrasepsi selama 3-<5 tahun nilai RP 0,77; IK 95%

(0,32-1,87), $p=0,79$. Riwayat kontrasepsi sebelumnya secara statistik tidak bermakna memiliki hubungan dengan densitas tulang (RP 0,56; IK 95% (0,22-1,39), $p=0,29$). Demikian juga untuk usia *menarche* memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05 yang artinya tidak ada perbedaan densitas tulang yang bermakna pada kelompok *late menarche* (usia ≥ 15 tahun) dan kelompok usia *menarche* < 15 tahun, dengan RP 1,19; IK 95% (0,54-2,63).

Tabel 6. Analisis bivariat hubungan antara variabel bebas (jenis kontrasepsi) dan variabel luar (umur, paritas, lama pemakaian, riwayat kontrasepsi sebelumnya, BMI dan usia *menarche*)

Variabel	Implan		Non Hormonal		RP	X^2	p	IK 95%
	n	%	N	%				
Umur								
≥35 tahun	28	58,3	20	41,7	1,34	1,81	0,18	(0,93-1,94)
<35 tahun	27	43,5	35	56,5				
Paritas								
> 3	8	66,7	4	33,3	1,39	0,84	0,36	(0,87-2,18)
≤ 3	47	48	51	52				
Lama pemakaian kontrasepsi								
≥5 tahun	23	47,9	25	52,1	2,52	13,62	0,045*	(0,99-6,37)
3-<5 tahun	28	68,3	13	31,7	3,59		0,001*	(1,45-8,87)
<3 tahun	4	19	17	81				
Riwayat kontrasepsi								
KB hormonal	19	50	19	50	1,00	0,00	1,00	(0,68-1,48)
Non hormonal	36	50	36	50				
BMI								
<18,5	8	57,1	6	42,9	1,04	0,97	1,00	(0,59-1,81)
18,5-<25	31	46,3	36	53,7	1,24		0,66	(0,73-2,08)
≥25	16	55,2	13	44,8				
<i>Menarche</i>								
≥15 tahun	16	51,6	15	48,4	0,96	0,00	1,00	(0,63-1,46)
<15 tahun	39	49,4	40	50,6				

* signifikan, nilai $p < 0,05$

Hubungan antara variabel luar yang terdiri dari umur, paritas, lama pemakaian kontrasepsi, riwayat kontrasepsi sebelumnya, BMI dan usia *menarche* dengan variabel bebas yaitu jenis kontrasepsi dinilai dengan analisis bivariat Chi-square. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6 menunjukkan bahwa lama pemakaian kontrasepsi ≥ 5 tahun, jenis kontrasepsi implan lebih banyak dipakai dengan RP 2,53; IK 95% (0,99-6,37), $p=0.045$ dan pemakaian 3-<5 tahun RP 3,59; IK 95% (1,45-8,87) dan nilai $p=0,001$.

Sedangkan umur (RP 1,34; IK 95% (0,93-1,94), $p=0,18$), paritas (RP 1,60; IK 95% (0,98-2,63), $p=0,06$), riwayat kontrasepsi sebelumnya (RP 1,00; IK 95% 0,68-1,48), $p=1,00$) dan usia *menarche* (RP 0,96; IK 95% 0,63-1,46), $p=1,00$) tidak mempunyai hubungan bermakna dengan jenis kontrasepsi karena nilai $p>0,05$.

Tabel 7. Analisis multivariat hubungan antara variabel bebas (jenis kontrasepsi) dan variabel tergantung (densitas massa tulang) dikontrol dengan variabel luar (BMI dan lama pemakaian kontrasepsi)

Variabel	Model 1 OR IK 95% P	Model 2 OR IK 95% P	Model 3 OR IK 95% P
Jenis Kontrasepsi			
Implan	2,01 (0,77-5,26) 0,16	2,14 (0,70-6,52) 0,18	2,45 (0,71-8,50) 0,16
Non Hormonal	1	1	1
BMI			
<18,5		23,24 (4,26-126,86) <0,001*	17,98 (3,49-112,28) 0,001*
18,5-<25		1,44 (0,36-5,85) 0,61	1,18 (0,32-5,54) 0,69
≥ 25		1	1
Lama pemakaian kontrasepsi			
≥ 5 tahun			0,50 (0,10-2,37) 0,38
3 - <5 tahun			0,66 (0,14-3,26) 0,61
<3 tahun			1
R ²	0,02	0,19	0,20
-2 log likelihood	108,022	87,054	86,27
N	110	110	110

* signifikan, nilai $p<0,05$

Analisis multivariat dengan regresi logistik dan variabel yang akan dimasukkan dalam analisis ini adalah variabel bebas dan variabel luar pada analisis bivariat tabel 5 dan 6 yang memiliki nilai $p<0,1$ dengan tingkat

kepercayaan 90%. Variabel luar tersebut adalah BMI dan lama pemakaian kontrasepsi. Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada tabel 7.

Model 1 bertujuan untuk melihat hubungan penggunaan jenis kontrasepsi dengan densitas tulang tanpa disertai pengaruh lain. Setelah dilakukan pengujian didapatkan hasil tidak ada hubungan bermakna antara pemakaian kontrasepsi implan dengan kejadian densitas tulang tidak normal dengan OR 2,01; IK 95% (0,77-5,26), $p=0,16$. Model ini memberikan kontribusi sebesar 2% terhadap kejadian densitas tulang tidak normal.

Model 2 menggambarkan hubungan antara penggunaan jenis kontrasepsi dan densitas tulang dengan memasukkan variabel BMI. Hasil analisis menunjukkan perubahan nilai OR pada variabel kontrasepsi implan yaitu sebesar 2,14; IK 95% (0,70-6,52) namun secara statistik tidak bermakna karena nilai $p=0,18$. Sedangkan BMI memiliki hubungan yang bermakna dengan densitas tulang dimana OR BMI $<18,5$ adalah sebesar 23,24; IK 95% (4,26-126,86), $p<0,001$. Dibandingkan dengan model 1 dapat dilihat bahwa dengan memasukkan variabel BMI terjadi peningkatan kontribusi kejadian densitas tulang tidak normal sebesar 19%.

Analisis pada model 3 menunjukkan perubahan nilai OR pada variabel jenis kontrasepsi setelah variabel BMI dan lama pemakaian kontrasepsi dimasukkan secara bersama dalam analisis (OR 2,45; IK 95% (0,71-8,50), $p=0,16$). Namun hubungan ini secara statistik tidak bermakna. Pada model 3 ini menunjukkan variabel BMI tetap menunjukkan hubungan bermakna dengan densitas tulang seperti pada analisis bivariat. Sedangkan lama pemakaian kontrasepsi tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Model 3 ini memberikan kontribusi sebesar 20% terhadap kejadian densitas tulang tidak normal. Walaupun tetap secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemakaian implan dengan densitas tulang tidak normal setelah dikontrol dengan variabel BMI dan lama pemakaian kontrasepsi. Pada model ini juga dapat dilihat bahwa variabel yang paling berpengaruh menyebabkan kejadian densitas tulang tidak normal adalah BMI $<18,5$. Jenis kontrasepsi dan lama pemakaian tidak memberikan kemaknaan pada kejadian densitas tulang tidak normal.

kepercayaan 90%. Variabel luar tersebut adalah BMI dan lama pemakaian kontrasepsi. Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada tabel 7.

Model 1 bertujuan untuk melihat hubungan penggunaan jenis kontrasepsi dengan densitas tulang tanpa disertai pengaruh lain. Setelah dilakukan pengujian didapatkan hasil tidak ada hubungan bermakna antara pemakaian kontrasepsi implan dengan kejadian densitas tulang tidak normal dengan OR 2,01; IK 95% (0,77-5,26), $p=0,16$. Model ini memberikan kontribusi sebesar 2% terhadap kejadian densitas tulang tidak normal.

Model 2 menggambarkan hubungan antara penggunaan jenis kontrasepsi dan densitas tulang dengan memasukkan variabel BMI. Hasil analisis menunjukkan perubahan nilai OR pada variabel kontrasepsi implan yaitu sebesar 2,14; IK 95% (0,70-6,52) namun secara statistik tidak bermakna karena nilai $p=0,18$. Sedangkan BMI memiliki hubungan yang bermakna dengan densitas tulang dimana OR BMI $<18,5$ adalah sebesar 23,24; IK 95% (4,26-126,86), $p<0,001$. Dibandingkan dengan model 1 dapat dilihat bahwa dengan memasukkan variabel BMI terjadi peningkatan kontribusi kejadian densitas tulang tidak normal sebesar 19%.

Analisis pada model 3 menunjukkan perubahan nilai OR pada variabel jenis kontrasepsi setelah variabel BMI dan lama pemakaian kontrasepsi dimasukkan secara bersama dalam analisis (OR 2,45; IK 95% (0,71-8,50), $p=0,16$). Namun hubungan ini secara statistik tidak bermakna. Pada model 3 ini menunjukkan variabel BMI tetap menunjukkan hubungan bermakna dengan densitas tulang seperti pada analisis bivariat. Sedangkan lama pemakaian kontrasepsi tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Model 3 ini memberikan kontribusi sebesar 20% terhadap kejadian densitas tulang tidak normal. Walaupun tetap secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemakaian implan dengan densitas tulang tidak normal setelah dikontrol dengan variabel BMI dan lama pemakaian kontrasepsi. Pada model ini juga dapat dilihat bahwa variabel yang paling berpengaruh menyebabkan kejadian densitas tulang tidak normal adalah BMI $<18,5$. Jenis kontrasepsi dan lama pemakaian tidak memberikan kemaknaan pada kejadian densitas tulang tidak normal.

B. Pembahasan

Kontrasepsi *progestin-only* luas digunakan sebagai metode kontrasepsi di Indonesia. Dua golongan utama dari kontrasepsi *progestin-only* adalah turunan testosteron seperti levonorgestrel dan turunan progesteron seperti medroksiprogesteron asetat (DMPA). Beberapa penelitian dilakukan pada kontrasepsi *progestin-only* turunan testosteron, yaitu levonorgestrel terhadap densitas massa tulang. Bahamondes *et al.* (2006) menyimpulkan dalam penelitian kohort prospektif yang melibatkan 110 wanita bahwa setelah 18 bulan pemakaian implan didapatkan penurunan densitas tulang *midshaft* ulna dengan nilai $p=0,001$. Namun tidak didapati penurunan densitas tulang yang bermakna pada pengukuran tulang distal radius. VanderJagt *et al.* (2005) juga meneliti tentang pengaruh implan levonorgestrel terhadap densitas tulang. Penelitian potong lintang tersebut melibatkan 115 wanita Nigeria usia 25-50 tahun, didapatkan kejadian densitas tulang rendah pada kelompok pemakai implan dibandingkan dengan kelompok non hormonal tidak bermakna dengan nilai $p>0,05$. Pada penelitian ini hasil analisis bivariat dan multivariat (tabel 2 dan tabel 5) didapatkan bahwa kejadian densitas massa tulang tidak normal pada penggunaan implan levonorgestrel tidak bermakna dengan nilai $p>0,05$. Beerthuizen *et al.* (2000) dalam penelitian kohort prospektifnya menyatakan bahwa Implanon aman digunakan untuk wanita muda yang belum mencapai *peak bone mass*, karena dalam penelitian yang mengikutsertakan 79 wanita berusia 18-40 tahun didapatkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara densitas masa tulang dengan kontrasepsi implan dibanding dengan non hormonal. Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Di *et al.* (1999), pengukuran densitas tulang pada tulang belakang 2-4 dan proksimal femur tidak secara signifikan mengalami penurunan setelah 12 bulan pemakaian dibandingkan dengan *baseline*.

Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh penulis, Pongsatha *et al.* (2010) menyatakan bahwa pemakaian implan pada jangka waktu lama memiliki dampak negatif terhadap densitas tulang pada distal radius dan ulna. Penelitian potong lintang ini mengukur densitas tulang pada 100 wanita yang

terbagi dalam dua kelompok pada minimal pemakaian kontrasepsi selama 24 bulan, namun pada tulang belakang dan femur tidak didapatkan nilai densitas tulang yang tidak normal. Monteiro-Dantes *et al.* (2007) dalam penelitian kohort prospektif mendapatkan penurunan densitas tulang yang bermakna pada tulang distal radius setelah 36 bulan pemakaian kontrasepsi implan dibandingkan *baseline*, namun tidak didapatkan penurunan bermakna pada tulang ultra-distal radius.

Levonorgestrel memiliki variasi efek pada fungsi ovarium, berbeda dengan DMPA yang secara kuat menekan estrogen sehingga kadarnya seperti pada fase folikuler dalam siklus menstruasi normal. Pada studi 5 tahun pemakaian kontrasepsi levonorgestrel yang dilakukan oleh Brache *et al.* (1990), 38% memiliki level fluktuasi estradiol normal, 27% memiliki level estradiol yang rendah dan sisanya 35% memiliki level estradiol tinggi. Level estradiol menjadi normal kembali pada mayoritas pemakai kontrasepsi setelah 5 tahun pemakaian. Variasi efek inilah yang mungkin menyebabkan pula variasi terjadinya keadaan hipoestrogen pada pengguna kontrasepsi levonorgestrel, sehingga level estrogen pada masing-masing individu berbeda.

Pada penelitian ini didapatkan BMI ($<18,5$ dan $18,5-25$) secara bermakna memiliki angka kejadian densitas tulang tidak normal yaitu sebesar 6,91 dan 5,32 kali dibandingkan dengan BMI ≥ 25 , dengan $p=0,001$ (dalam analisis bivariat). Walaupun efek BMI terhadap densitas tulang masih belum jelas, namun banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mencari tau hubungan antara BMI dan densitas tulang. Fawzy *et al.* (2011) menyebutkan bahwa BMI merupakan indikator yang baik pada wanita pasca menopause untuk pemeriksaan densitas tulang, untuk mengetahui apakah ada faktor risiko terjadinya fraktur. Pada analisis multivariat terlihat bahwa BMI $<18,5$ memiliki hubungan signifikan dengan kejadian densitas tulang rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Ong *et al.* (2013) menyebutkan BMI yang rendah sebanding dengan hasil densitas tulang yang rendah pula. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Asomaning *et al.* (2006) dan Kim *et al.* (2012) juga menyatakan bahwa BMI dan densitas tulang

memiliki hubungan bermakna, dimana nilai BMI yang rendah merupakan prediktor densitas tulang yang rendah pula.

Paritas merupakan salah satu faktor risiko yang disebutkan mempunyai pengaruh terhadap densitas massa tulang. Selama kehamilan dan menyusui kebutuhan kalsium sangat tinggi dan inilah yang diduga sebagai penyebab berkurangnya massa tulang seiring dengan tingginya paritas. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat korelasi positif antara tingginya paritas dengan rendahnya densitas tulang antara lain Streeten *et al.* (2005) dan Heidari *et al.* (2013). Dalam penelitiannya Heidari *et al.* menyebutkan bahwa paritas > 7 meningkatkan risiko osteoporosis pada tulang belakang (OR= 1,81; IK 95% (1,03-3,1), $p=0,037$). Namun pada penelitian ini tidak didapatkan hasil yang signifikan antara paritas tinggi dengan kejadian densitas tulang tidak normal. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Lenora *et al.* (2009), dimana dari sampel 210 wanita didapatkan hasil multiparitas dan *prolonged breast-feeding* tidak memiliki pengaruh buruk terhadap densitas tulang pada usia post menopause dengan $p<0,01$. Dikatakan bahwa peristiwa *bone loss* yang terjadi selama kehamilan dan menyusui akan terjadi *recovery* setelah masa tersebut selesai. Berbeda dengan pernyataan diatas penelitian yang dilakukan oleh Gur *et al.* (2003) menyebutkan bahwa terdapat korelasi antara paritas tinggi (>4) dan densitas tulang yang lebih tinggi dibanding kelompok paritas rendah yaitu pada tulang belakang ($r= -0,23$; $p<0,01$), tulang trochanter ($r= -0,16$; $p<0,01$) dan tulang panggul ($r= -0,14$; $p<0,05$)

Dalam analisis multivariat regresi logistik diperoleh hasil tidak ada hubungan bermakna antara densitas tulang dengan jenis kontrasepsi yang dikontrol dengan lama pemakaian kontrasepsi. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang pernah diadakan sebelumnya yaitu oleh Monteiro-Dantas *et al.* (2007). Pada penelitian kohort prospektif tersebut didapatkan hasil bahwa terdapat penurunan densitas tulang setelah 18 dan 36 bulan pemakaian dibandingkan dengan *baseline* (nilai $p<0,001$). Namun hasil penelitian penulis sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Beerthuizen *et al.* (2000) dimana setelah 2 tahun pemakaian implan, kadar densitas tulang dibandingkan dengan *baseline*

tidak ada penurunan bermakna pada tulang belakang ($\Delta mean$ 0,128; IK 95% (-0,01-0,27), $p=0,07$), tulang Femoral ($\Delta mean$ -0,085; IK 95% (-0,26-0,09), $p=0,33$), tulang distal radius ($\Delta mean$ 0,004; IK 95% (-0,003-0,01), $p=0,27$) dan tulang trochanter ($\Delta mean$ 0,128; IK 95% (-0,15-0,24), $p=0,65$)

Late menarche (usia 15 tahun ke atas) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya densitas tulang yang rendah karena paparan estrogen yang lebih singkat dari onset pubertas sampai dengan puncak massa tulang. Penelitian yang dilakukan oleh Chevalley *et al.* (2008) dan Mendoza-Romo *et al.* (2013) menyebutkan bahwa *late menarche* memiliki hubungan yang bermakna dengan densitas tulang sehingga pada pasca menopause didapatkan kepadatan tulang yang lebih rendah dibandingkan dengan usia normal rata-rata *menarche*. Namun pada penelitian ini tidak didapatkan hasil yang bermakna antara *late menarche* dengan rendahnya densitas tulang seseorang.

WHO (2005) pernah mengeluarkan pernyataan bahwa levonorgestrel implan tidak memiliki efek buruk terhadap densitas tulang, dan tidak ada restriksi penggunaan metode kontrasepsi ini bagi wanita yang ingin menggunakannya. Hasil pernyataan tersebut sama dengan hasil penelitian yang telah dilakukan penulis, bahwa tidak ada hubungan bermakna antara penggunaan kontrasepsi implan dengan angka kejadian densitas massa tulang tidak normal. Densitas tulang menjadi suatu masalah yang dikhawatirkan terutama pada wanita, karena memasuki usia menopause, densitas tulang secara alami mengalami penurunan yang bermakna atau *rapid bone loss*, sehingga pada usia sampai mencapai *peak bone mass* diharapkan tidak terjadi penurunan yang bermakna. Densitas tulang merupakan salah satu faktor untuk menilai risiko terjadinya fraktur pada wanita pada usia menopause, walaupun densitas tulang bukan satu-satunya indikator penilaian.

Pada penelitian ini alat ukur densitas massa tulang peserta adalah densitometri ultrasonografi dan pengukuran dilakukan pada tulang kalkaneus. VanderJagt *et al.* (2005) mengadakan penelitian tentang pengaruh Norplant terhadap densitas tulang dan menggunakan densitometri ultrasonografi juga sebagai alat ukurnya. Maghraoui *et al.* (2009) menyebutkan bahwa densitometri

ultrasonografi merupakan alat yang cukup nyaman, efisien, murah dan non invasif dalam menilai densitas tulang seseorang. Penelitian Constant *et al.* (2009) yang melibatkan 3493 peserta menyokong penggunaan densitometri ultrasonografi sebagai alat ukur densitas tulang epidemiologikal yang dapat mengidentifikasi risiko fraktur seperti halnya DEXA. Kelemahan pada alat ini yaitu pengukuran hanya bisa dilakukan pada tulang perifer seperti kalkaneus, namun tidak bisa dilakukan pada lokasi lainnya. Cara pengukuran ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menggunakan DEXA, yaitu penelitian Bahamondes *et al.* (2006), Pongsatha *et al.* (2010) dan Beerthuizen *et al.* (2000). Bagaimanapun juga DEXA merupakan alat ukur yang paling ideal dan *reliable* untuk menilai densitas massa tulang seseorang. Bahkan WHO (2003) menyatakan bahwa DEXA merupakan *gold standard* dalam pengukuran densitas massa tulang dan kriteria diagnosis berdasarkan dengan hasil T-score.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada perbedaan densitas massa tulang yang bermakna antara kelompok pengguna kontrasepsi implan dan kontrasepsi non hormonal. BMI secara signifikan memiliki hubungan dengan densitas tulang, dimana pada kategori BMI *underweight* didapatkan angka kejadian densitas tulang tidak normal lebih tinggi.

B. Kelemahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian potong lintang sehingga *baseline* densitas massa tulang masing-masing peserta penelitian tidak diketahui. Alat ukur yang digunakan pada penelitian ini adalah densitometri *portable ultrasound* yang bukan merupakan *gold standard* untuk pengukuran densitas massa tulang.

C. Saran

Diperlukan penelitian yang lebih lanjut dengan metode penelitian kohort prospektif, sehingga nilai *baseline* densitas tulang subyek penelitian diketahui. Dianjurkan menggunakan DEXA sebagai alat ukur densitas tulang yang lebih terpercaya dan bisa dilakukan pada tulang di berbagai lokasi tubuh dibandingkan dengan penggunaan densitometri ultrasonografi. Apabila untuk tujuan skrining, densitometri ultrasonografi merupakan alat ukur yang cukup baik dan efisien.

DAFTAR PUSTAKA

- Affandi, B., Wijayanegara, H., Permadi, W., Soedarto, W., Hasan, M., Serudji, J.R., Ngartjono, W., Nagoy, N., Prihyugianto, T.Y., Anggraeni, M., Asih, L. 2005. Comparative study of Indoplant and Norplant in Indonesia. Research report from multi centers research in collaboration with BKKBN
- Asomaning, K., Bertone-Johnson, E.R., Nasca, P.C., Hooven, F., Pekow, P.S. 2006. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for bone mineral density examination. *J Women Health*, 15(9): 1028-34
- Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional. 2000. Kumpulan data kependudukan, keluarga berencana dan keluarga sejahtera. Jakarta: BKKBN, hal. 12
- Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional. 2012. Laporan umpan balik hasil pelaksanaan subsistem pencatatan dan pelaporan pelayanan kontrasepsi. Jakarta: BKKBN
- Bahamondes, L., Monteiro-Dantas, C., Espejo-Arce, X., dos Santos Fernandes, A.M., Lui-Filho, J.F., Perrotti, M. 2006. A prospective study of the forearm bone density of users of etonogestrel and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Human Reproduction*, 21: 466-70.
- Banks, E., Berrington, A., Casabonne, D. 2001. Overview of the relationship between of progesterone-only contraceptive and bone mineral density. *British Journal of Obstetrics and gynaecology*, 108: 1214-21
- Beerthuizen, R., van Beek, A., Massai, R., Mäkräinen, L., Hout, J., Bennick, H.C. 2000. Bone mineral density during long-term use of the progestogen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Human Reproduction*, 15: 118-22
- Brache, V., Alvarez-Sanchez, F., Faundes, A., Tejada, A.S., Cochon, L. 1990. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant subdermal contraceptive implants. *Contraception*, 41:169-77
- Bringham, F.R., Demay, M.B., Krane, S.M., Kronenberg, H.M. 2010. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Jameson, J.L.,ed. *Harrison's Endocrinology*. McGraw-Hill: US, 411-14
- Chevalley, T., Bonjour, J.P., Ferrari, S., Rizzoli, R. 2011. Pubertal timing and body mass index gain from birth to maturity in relation with femoral neck BMD and distal tibia microstructure in healthy female subjects. *Osteoporosis International*, 22(10): 2689-98
- Croxatto, H.B., Urbancsek, J., Massai, R. 1999. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Human Reproduction*, 14: 976-81
- Departement of Reproductive Health and research, World Health Organization (2005), WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception*, 73: 443-44

- Di, X., Li, Y., Zhang, C., Jiang, J., Gu, S. 1999. Effects of levonorgestrel-releasing subdermal contraceptive implants on bone density and bone metabolism. *Contraception*, 60: 161-6
- Fawzy, T., Muttappallymyalil, J., Sreedharan, J., Ahmed, A., Alshamsi, S.O., Ali, M.S., Al Balsooshi, K.A. 2011. Association between body mass index and bone mineral density in patients referred for dual-energy x-ray absorptiometry scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos*, 2011:876309 doi: 10.4061/2011/876309
- Gur, A., Nas, K., Cevik, R., Sarac, A.J., Ataoglu, S., Karakoc, M. 2003. Influence of number of pregnancies on bone mineral density in postmenopausal women of different age groups. *J Bone Miner Metab*, 21(4): 234-41
- Heidari, B., Heidari, P., Nourooddini, H.G., Hajian-Tilaki, K.O. 2013. Relationship between parity and bone mass in postmenopausal women according to number of parities and age. *J Reprod Med*, 58(9-10):389-94
- Kim, S.J., Yang, W.G., Cho, E., Park, E.C. 2012. Relationship between weight, body mass index and bone mineral density of lumbar spine in women. *Journal of Bone Metabolism*, 19(2): 95-102
- Lenora, J., Lekamwasam, S. dan Karlsson, M.K. 2009. Effects of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study. *BMC Women's Health* 9, 19. Available at: <<http://www.biomedcentral.com/1472-6874/9/19>>
- Lindsay, R. & Cosman, F. 2010 Osteoporosis. In: *Jameson, J.L., ed. Harrison's Endocrinology*. McGraw-Hill: US, 462-72
- Maghraoui, A.E., Morjane, F., Mounach, A., Ghazi, M., Nouijai, A., Achemical, L., Bezza, A., Ghozlani, I. 2009. Performance of calcaneus quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in discrimination of prevalent asymptomatic osteoporotic fracture in postmenopause women. *Rheumatol Int*, 29: 551-6
- Mäkärräinen, L., van Beek, A., Tuomivaara, L., Asplund, B., Bennick, H.C. 1998. Ovarian function during the use of single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertility and Sterility*, 69 (4): 714-21
- Marshall D., Johnell O., Wedel H. 1996. Meta-analysis of how measure of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal*, 312: 1254-9
- Mendoza-Romo, M.A., Ramírez-Arriola, M.C., Velasco-Chávez, J.F., Rivera-Martínez, J.G., Nieva-de Jesús, R.N., Valdez-Jiménez, L.A. 2013. Parity and menarche as risk factors of osteoporosis in postmenopausal Mexican women. *Ginecol Obstet Mex*, 81(3):133-9
- Monteiro-Dantas, C., Espejo-Arce, X., Lui-Filho, J.F., Fernandes, A.M., Monteiro, I., Bahamondes, L. 2007. A three year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel and levonorgestrel releasing contraceptive implants. *Reprod Health*, 4: 11-5

- Ong, T., Sahota, O.O., Tan, W., Marshall, L. 2013. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: A cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *J Bone*, 28
- Pongsatha, S., Ekmahachai, M., Suntornlinsiri, N., Morakote, N., Chaovisitsaree, S. 2010. Bone mineral density in women using the subdermal contraceptive implant Implanon for at least 2 years. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 109: 223-225
- Raisz, L.G., et al. 2003. Metabolic Bone Disease. In: Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Melmed, S., Polonsky, K.S. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition. Philadelphia: Saunders, 1373-402
- Schreiber, C.A and Barnhart, K. 2009. Contraception. In: Strauss, J.F. and Barbieri, R.L. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 873-92
- Shivane, V.K., Sarathi, V., Lila, A.R., Bandgar, T., Joshi, S.R., Menon, P.S., Shah, N.S. 2012. Peak bone mineral density and its determinants in an Asian Indian population. *J Clin Densitom*, 15(2): 152-8
- Sivin, I. 2003. Risk and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drugs safety*, 26 (5): 303-35
- Sperrof, L. & Fritz, M.A. eds. 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- Streeten, E.A., Ryan, K.A., McBride, D.J., Pollin, T.I., Shuldiner, A.R., Mitchell, B.D. 2005. The relationship between parity and bone mineral density in women characterized by a homogeneous lifestyle and high parity. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8):4536-41
- Weitzmann, M.N., Pacifici, R. 2006. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *Journal Clinical Investigation*, 116: 1186-94
- World Health Organization. 2003. Prevention and management of osteoporosis: Report of a WHO scientific group. WHO, Geneva (WHO technical report series no 921)
- VanderJagt, D.J., Sagay, A.S., Imade, G.E., Farmer, S.E., Glew, R.H. 2005. Effect of Norplant contraceptive on the bones of Nigerian women as assessed by quantitative ultrasound and serum markers of bone turnover. *Journal of Contraception*, 72: 212-16

Lampiran 1. Kuesioner

KUESIONER PENELITIAN

Nama	:	
Alamat dan kontak	:	
Umur Ibu	:	
Pendidikan Ibu	:	
Pekerjaan Ibu	:	
Paritas (melahirkan anak hidup)	:	
Umur <i>Menarche</i> (pertama kali haid)	:	
Jenis Kontrasepsi yang digunakan sekarang	:	A. Implan
		B. Non Hormonal (misal: Kondom, IUD)
Lama Pemakaian Kontrasepsi	:	
Riwayat Kontrasepsi sebelumnya	:	
Tinggi Badan *	:	
Berat Badan*	:	
BMI*	:	
Sedang menyusui	:	1. Ya 2. Tidak
Konsumsi Suplemen Tulang	:	1. Ya 2. Tidak
Merokok	:	1. Ya 2. Tidak
Konsumsi Alkohol	:	1. Ya 2. Tidak
Konsumsi Obat-obatan seperti: heparin, antikonvulsan, tiroksin, kortikosteroid	:	1. Ya 2. Tidak

RIWAYAT PENYAKIT

Penyakit Kelenjar Pituitari	1. Ya	2. Tidak
Diabetes Mellitus	1. Ya	2. Tidak
Penyakit Keganasan	1. Ya	2. Tidak
Hepatitis	1. Ya	2. Tidak
Gagal Ginjal Kronis	1. Ya	2. Tidak
Hiper/Hipotiroidism	1. Ya	2. Tidak
Hiper/Hipoparatiroidism	1. Ya	2. Tidak
Penyakit Sendi	1. Ya	2. Tidak

HASIL PEMERIKSAAN

Hasil Pemeriksaan Densitometri*	T-Score:
---------------------------------	----------

Keterangan (*): diisi oleh petugas

Lampiran 2. Lembar Penjelasan

LEMBAR PENJELASAN

Saya, dr. Andriana Kumala Dewi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Sardjito akan melakukan penelitian yang berjudul Perbandingan Densitas Massa Tulang antara Pengguna Kontrasepsi Implan dan Kontrasepsi Non Hormonal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar densitas tulang pada pengguna kontrasepsi implan dan kontrasepsi non hormonal setelah minimal pemakaian selama 2 tahun. Saya mengajak ibu untuk ikut serta dalam penelitian ini. Penelitian ini membutuhkan sekitar 53 subyek penelitian yang termasuk dalam kelompok pengguna kontrasepsi implan dan 53 subyek penelitian yang termasuk dalam kontrasepsi non hormonal dengan jangka waktu pemakaian kontrasepsi minimal selama 2 tahun

A. Kesukarelaan untuk ikut penelitian

Ibu bebas memilih keikutsertaan dalam penelitian ini tanpa ada paksaan. Bila Anda sudah memutuskan untuk ikut, ibu juga bebas untuk mengundurkan diri/ berubah pikiran setiap saat tanpa dikenai denda atau pun sanksi apapun.

B. Prosedur Penelitian

Apabila ibu bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini, ibu diminta menandatangani lembar persetujuan ini rangkap dua, satu untuk ibu simpan, dan satu untuk untuk saya. Prosedur selanjutnya adalah:

1. Ibu akan diwawancarai oleh dokter untuk menanyakan: Nama, usia, alamat, nomor telpon paritas, umur menarke, pendidikan, pekerjaan, berat badan, tinggi badan, jenis kontrasepsi yang dipakai, lama pemakaian kontrasepsi, riwayat penggunaan kontrasepsi sebelumnya.
2. Selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan kadar densitas tulang dengan menggunakan alat densitometri *portable*, dimana tulang yang akan dilakukan pemeriksaan adalah tulang kalkaneus (tumit kaki).

C. Kewajiban subyek penelitian

Sebagai subyek penelitian, ibu berkewajiban mengikuti aturan atau petunjuk penelitian seperti yang tertulis di atas. Bila ada yang belum jelas, ibu bisa bertanya lebih lanjut kepada peneliti.

D. Risiko dan Efek Samping dan Penanganannya

Pemeriksaan kadar densitas tulang dengan alat densitometri ultrasonografi *portable* diketahui aman, mudah, nyaman dan tidak menimbulkan efek samping.

E. Manfaat

Keuntungan langsung yang ibu dapatkan adalah ibu mendapatkan hasil kadar densitas tulang langsung setelah dilakukan pemeriksaan

F. Kerahasiaan

Semua informasi yang berkaitan dengan identitas ibu sebagai subyek penelitian akan dirahasiakan dan hanya akan diketahui oleh peneliti. Hasil penelitian akan dipublikasikan tanpa identitas ibu sebagai subyek penelitian.

G. Kompensasi

Peneliti tidak memberi kompensasi apa pun dalam penelitian ini.

H. Pembiayaan

Semua biaya yang terkait penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

I. Informasi Tambahan

Ibu diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping atau membutuhkan penjelasan lebih lanjut, Bapak/ ibu/ saudara dapat menghubungi dr. Andriana Kumala Dewi pada no. HP 082116898825. Ibu juga dapat menanyakan tentang penelitian kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran UGM (Telp. 9017225 dari lingkungan UGM) atau 0274-7134955 dari luar, atau email: mhrec_fmugm@ugm.ac.id.

Lampiran 3. Surat Persetujuan

SURAT PERSETUJUAN (INFORMED CONSENT)

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Menyatakan bahwa:

1. Saya telah mendapatkan penjelasan segala sesuatu mengenai penelitian:

Perbandingan Densitas Massa Tulang antara Pengguna Kontrasepsi Implan dan Kontrasepsi Non Hormonal

2. Setelah saya memahami penjelasan tersebut, dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari siapapun bersedia ikut serta dalam penelitian ini dengan kondisi:

- a) Data yang diperoleh dari penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya dan hanya dipergunakan untuk kepentingan ilmiah.
- b) Apabila saya inginkan, saya boleh memutuskan untuk keluar/ tidak berpartisipasi lagi dalam penelitian ini tanpa harus menyampaikan apapun.

Yogyakarta,.....

Yang membuat pernyataan

Saksi

(.....)

(.....)

Lampiran 4. Keterangan Kelaikan Etik



MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC) FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY — DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL



ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref : KE/FK/ 98 /EC

Title of the Research Protocol : Perbandingan Kadar Densitas Tulang pada Pengguna Kontrasepsi Implan dan Kontrasepsi Non Hormonal

Documents Approved : 1. Study Protocol versi 01 2013
2. Information for Subjects versi 01 2013
3. Informed consent form versi 01 2013

Principle Investigator : dr. Andriana Kumala Dewi

Name of supervisor : 1. Prof. dr. Djaswadi Dasuki, MPH, PhD, SpOG(K)
2. dr. Diah Rumekti, MSc, SpOG(K)

Date of Approval : 29 JAN 2014

Institution(s)/place(s) of research : (Valid for one year beginning from the date of approval)
Poliklinik Kontap RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 2008 and therefore can be carried out.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:

- ☐ Progress report as a continuing review : Annually
- ☐ Report of any serious adverse events (SAE)
- ☒ Final report upon the completion of the study

Prof.dr.Mohammad Hakimi, Sp.OG (K),Ph.D
Chairman

Dr. dr. Eti Nurwening Sholikah, M.Kes
Secretary

Attachments:

- ☐ Continuing review submission form (AF 4.3.01-014.2012-02)
- ☐ Serious adverse events (SAE) report form (AF 6.1.01- 019.2012-02)