

## EFEK PEMAKAIAN PIL KONTRASEPSI KOMBINASI TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH

F. Y. Widodo

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

*Abstrak*

*Kontrasepsi oral adalah suatu cara kontrasepsi yang sangat luas dipakai untuk menghambat kehamilan, baik di Indonesia maupun di seluruh dunia, mengingat efektifitasnya serta cara pemakaian yang sangat mudah.*

*Namun, pil kontrasepsi ini juga memiliki beberapa efek samping yang tidak diinginkan, salah satunya dapat menimbulkan abnormalitas dari tes toleransi glukosa. Hal tersebut disebabkan adanya kandungan progesteron pada pil kontrasepsi tersebut. Sampai saat ini masih banyak dilakukan kegiatan penelitian lebih lanjut untuk menemukan suatu kontrasepsi oral yang mempunyai daya guna tinggi dan dengan efek samping yang sekecil mungkin terhadap kadar glukosa darah.*

**Kata Kunci :** Kontrasepsi oral, progesteron, tes Toleransi glukosa

## EFFECT OF COMBINED USE OF CONTRACEPTIVES PIL CONTENT OF BLOOD GLUCOSE

F. Y. Widodo

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

*Abstract*

*Oral contraceptives are one of the very widely used contraception to prevent pregnancy, both in Indonesia and around the world, given its effectiveness and use of a very easy way. However, the contraceptive pill also has some undesirable side effects, one of which can cause abnormalities of glucose tolerance tests. This is due to the content of progesterone on the contraceptive pill. Until now there are many activities carried out further research to find an oral contraceptive that has high efficiency and with the least possible adverse effects on blood glucose levels.*

**Keywords:** Kontrasepsi oral, progesteron, tes toleransi glukosa

### PENDAHULUAN

Kontrasepsi oral, merupakan salah satu alat kontrasepsi yang banyak disukai oleh para peserta Keluarga Berencana. Hal ini terungkap dari data yang disampaikan oleh Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) pada bulan Maret 2011, yang menyatakan bahwa Peserta KB Baru secara nasional pada bulan Maret 2011 sebanyak 739.500 peserta, apabila dilihat per mix kontrasepsi maka persentasenya adalah sebagai

berikut : 48.891 peserta IUD (6,61%), 9.634 peserta MOW (1,30%), 2.508 peserta MOP (0,34%), 47.824 peserta Kondom (6,47%), 50.781 peserta Implant (6,87%), 373.154 peserta Suntikan (50,46%), dan 206.708 peserta Pil (27,94%). Dari data tersebut dapat

dilihat bahwa peserta Pil menduduki peringkat kedua setelah peserta Suntikan. (1).

Sedangkan di Jawa Timur, angka peserta KB yang menggunakan Pil tidak jauh berbeda dengan angka nasional, yaitu sebesar 23.53%, menduduki peringkat kedua setelah peserta Suntikan, sebesar 60.13%. Untuk jumlah peserta KB lain adalah IUD 5.84%, MOW 1.73 %, MOP 0.40%, Kondom 4.04% dan Implant 4.32% (1).

Diseluruh dunia, jumlah wanita yang menggunakan alat kontrasepsi oral mencapai lebih dari 100 juta jiwa. Di Amerika Serikat, pil kontrasepsi disetujui untuk digunakan sejak tahun 1960, dan saat ini penggunaannya hampir mencapai 12 juta jiwa (2,3). Data yang ada menunjukkan bahwa pemakaian pil kontrasepsi mencapai 30% dari keseluruhan

cara KB yang dipakai, dan ini lebih banyak apabila dibandingkan dengan pemakai alat kontrasepsi lain, seperti misalnya MOW (20%), kondom (13%), MOP (15%), IUD (6%), sedangkan sisanya memakai cara KB yang lain (4).

Namun, ternyata alat kontrasepsi yang paling banyak dipakai ini juga memiliki beberapa efek samping yang tidak diinginkan, yang berpengaruh pada pemakainya. Salah satu efek samping yang dianggap paling berbahaya adalah gangguan pada sistem kardiovaskuler, dimana dapat menimbulkan penyakit jantung koroner (5, 6).

Dari data-data yang ada, pada awalnya menyebutkan, bahwa peningkatan resiko kematian diantara wanita yang pernah memakai pil kontrasepsi, terutama disebabkan adanya gangguan pembuluh darah pada para pemakai yang usianya lebih tua dan mempunyai kebiasaan merokok. Sedangkan laporan yang lebih baru menyebutkan, setelah dilakukan penelusuran lebih dari 25 tahun, diketahui bahwa efek pil kontrasepsi yang paling meningkatkan mortalitas terjadi pada pemakai baru dan yang sedang menggunakan. Efek ini menetap dalam jangka 10 tahun setelah penghentian pemakaian (7, 8).

Faktor risiko lain yang dapat memicu timbulnya penyakit jantung koroner adalah abnormalitas dari tes glukosa darah. Seperti diketahui, pemakaian pil kontrasepsi juga dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada pemakainya, sehingga pada peserta KB yang memakai kontrasepsi dalam bentuk pil, resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler ini akan menjadi semakin lebih besar (4, 9)

Efek pemakaian kontrasepsi oral terhadap metabolisme karbohidrat ini diperkirakan oleh karena komponen estrogen pada preparat kontrasepsi oral tersebut (4). Namun, penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa gangguan estrogen terhadap metabolisme karbohidrat adalah kecil. Pernyataan ini juga ditunjang oleh penelitian yang dilakukan Berenson dan kawan-kawan, para sarjana tersebut meneliti preparat ethinyl estradiol and desogestrel, yang ternyata juga memberikan dampak kepada

metabolisme karbohidrat, walaupun gangguan tersebut secara klinis tidak bermakna (10, 11). Selain itu, penelitian tentang efek norgestimate dan desogestrel yang dikombinasi dengan 25 µg ethinyl estradiol (EE), ternyata hasilnya tidak menunjukkan perbedaan dengan kedua penelitian tersebut diatas (12).

Saat ini banyak dilakukan penelitian dengan menggunakan kontrasepsi oral tiga fase. Nampaknya kontrasepsi oral jenis ini hanya memberikan efek yang minimal pada metabolisme karbohidrat, dan bahkan tidak menunjukkan efek yang berarti pada pemakainya. Efek itu tergantung pada macam kontrasepsi oral yang dipakai, serta ada atau tidak adanya latar belakang risiko timbulnya penyakit-penyakit tersebut. (8, 12).

### **Sejarah Pil Kontrasepsi**

Perkembangan penggunaan pil kontrasepsi sebagai pencegah kehamilan diawali ketika pada tahun 1940 Sturgis dan Albright menjelaskan tentang efek hambatan ovulasi pada wanita yang mengkonsumsi preparat estrogen. Selanjutnya, dengan adanya perkembangan penemuan preparat progesteron oral yang kuat, maka kemungkinan untuk menghambat ovulasi secara konsisten dan membuat suatu periode menstruasi yang baru, telah menjadi kenyataan (4).

Penggunaan preparat progesteron untuk menghambat ovulasi ini pertama kali dilakukan oleh Rock, Pincus dan Gracia. Preparat yang digunakan adalah derivat dari 19-nortestosterone, yang diberikan selama 20 (dua puluh) hari, dimulai dari hari ke 5 (lima) menstruasi sampai dengan hari ke 25 (dua puluh lima) dalam satu siklus menstruasi (13).

Secara intensif, penelitian tentang penggunaan pil kombinasi dilakukan dibawah pimpinan Pincus dan Rock yang melakukan percobaan lapangan di Puerto Rico. Pil tersebut mengandung progestin norethynodrel dan estrogen mestranol, ternyata pil tersebut memiliki daya yang sangat tinggi untuk mencegah kehamilan. Ini permulaan terciptanya pil kombinasi. (13, 14). Pil yang terdiri dari kombinasi antara

etinilestradiol atau mestranol dengan salah satu jenis progestagen (progesteron sintetik) kini banyak digunakan untuk kontrasepsi (14).

Kemudian, sebagai hasil penelitian lebih lanjut, ditemukan pil sekuensial, *mini pill*, *morning after pill*, dan Depo-Provera yang diberikan sebagai suntikan (4, 14)

Dewasa ini masih terus dilakukan kegiatan penelitian lebih lanjut untuk menemukan suatu cara kontrasepsi hormonal yang mempunyai daya guna tinggi dan dengan efek samping yang sekecil mungkin (14).

### Jenis Pil Kontrasepsi

Pada dasarnya sampai saat ini telah diketahui adanya beberapa jenis pil kontrasepsi sebagai berikut:

#### 1. Pil Kombinasi.

Pil ini mengandung estrogen dan progesteron, diminum 1 tablet setiap hari, dan harus dimulai pada hari ke 5 (lima) saat menstruasi, dan diminum selama 20 (dua puluh) atau 21 (dua puluh satu) hari. Dengan memakai pil kombinasi maka pengeluaran LH (Luteinizing Hormone) akan dihambat, sehingga ovulasi tidak terjadi. Disamping itu, motilitas tuba Fallopii dan uterus juga ditingkatkan, sehingga fertilisasi akan sulit terjadi. Efek yang lain terhadap traktus urogenitalis adalah modifikasi pematangan endometrium sehingga implantasi menjadi sukar, dan terjadi pula pengentalan dari lendir serviks uteri sehingga pergerakan sel sperma menjadi terhalang (4, 14, 15)

#### 2. Pil Kontrasepsi 2 Fase

Pil ini terdiri dari 21 tablet, yang kesemuanya mengandung ethinyl-estradiol 35 Ug, tetapi 10 tablet pertama mengandung progesteron 0.5 mg, dan 11 tablet berikutnya mengandung progesteron sebesar 1 mg. Model pil ini lebih mendekati siklus menstruasi yang normal, sehingga dapat lebih menurunkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan. Khasiat pil ini untuk mencegah kehamilan tetap sama dengan pil

lain yang mengandung jumlah estrogen yang sama (6, 13).

#### 3. Pil Kontrasepsi Oral 3 Fase.

Dalam pil kontrasepsi 3 fase, kadar estrogen dan progesteron bervariasi sedemikian rupa, sehingga mirip sekali dengan keadaan alamiah dalam tubuh penggunaannya. Kadar hormon-hormon tersebut dalam pil adalah sebagai berikut:

- 6 tablet berisi ethinilestradiol 30 Ug dan levonorgestrel 50 Ug
- 5 tablet berisi ethinilestradiol 40 Ug dan levonorgestrel 75 Ug
- 10 tablet berisi ethinilestradiol 30 Ug dan levonorgestrel 125 Ug

Pil kontrasepsi jenis ini memiliki efek samping yang paling minimal apabila dibanding dengan jenis yang lain, tetapi efek untuk mencegah kehamilan tetap sebanding (6, 13).

#### 4. Pil Pasca Sanggama (*post coital pill/morning after pill*)

Pil ini hanya mengandung estrogen saja, namun dalam dosis yang besar. Cara mengkonsumsi pil ini adalah diberikan selama 5 (lima) hari berturut-turut, dan harus mulai diberikan paling lama 72 (tujuh puluh dua) jam setelah sanggama. Cara kerja pil ini adalah dengan menghambat terjadinya implantasi/penempelan blastokist kedalam endometrium (4, 6, 13, 14).

#### 5. Pil Berurutan (*sequential pill*)

Dosis pil ini merupakan campuran antara pil estrogen dan pil kombinasi. Estrogen diberikan selama 15 hari pertama, selanjutnya diikuti dengan pemberian pil kombinasi estrogen dan progesteron selama 5 hari berikutnya. Khasiat pil ini sebagian besar tergantung pada komponen estrogennya yang bekerja menghambat LHRH (*Lutein Hormone Releasing Hormone*), sehingga FSH (*Folicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) tidak dikeluarkan. Akibatnya, proses ovulasi akan menjadi terhambat (6, 14).

## 6. Mini Pil

Pil jenis ini merupakan pil tunggal yang hanya mengandung progesteron saja, dan diberikan setiap hari. Cara kerja pil ini ialah dengan meningkatkan kekentalan lendir serviks uteri sehingga sperma menjadi sulit untuk bergerak. Pil ini juga menyebabkan adanya perubahan pada endometrium, sehingga implantasi dapat dihambat (14, 16).

## 7. Pil Kontrasepsi Untuk Pria

Saat ini telah ditemukan suatu bahan yang disebut Gosypol, yang ternyata memiliki efek spermatisida (membunuh sel sperma), baik pada pemakaian lokal maupun sistemik. Lebih lanjut, penggunaan obat ini masih dalam penelitian para ahli, baik tentang farmakologinya maupun tentang toksikologinya (17).

### Mekanisme Kerja Pil Kontrasepsi

Efek pil kontrasepsi untuk dapat mencegah kehamilan adalah merupakan kerja aktif dari komponen-komponen yang ada dalam pil tersebut. Pada pil kombinasi, komponen estrogen dan komponen progesteron bekerja sama untuk menghambat terjadinya ovulasi (13, 14, 18). Aktifitas tersebut terjadi pada tingkat hipotalamus, yaitu dengan menghambat GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), sehingga pelepasan FSH dan LH yang berasal dari kelenjar hipofisa anterior akan terhambat, dan hal tersebut akan menimbulkan hambatan pada ovarium secara sekunder (13, 18)

Dikatakan bahwa estrogen memiliki dominansi untuk menekan FSH, sehingga maturasi folikel dalam ovarium menjadi terhambat. Karena pengaruh estrogen dari ovarium tidak ada, maka tidak terdapat pengeluaran LH. Ditengah-tengah daur haid kurang terdapat FSH dan tidak ada peningkatan kadar LH akan menyebabkan ovulasi menjadi terganggu. Estrogen dalam dosis tinggi dapat mempercepat perjalanan ovum, dan hal ini akan mempersulit terjadinya implantasi dalam endometrium dari ovum yang sudah dibuahi (13, 14, 18)

Komponen progesterone lebih banyak menghambat LH dan hanya sedikit menghambat FSH. Fungsi dari progesterone dalam pil kombinasi adalah untuk lebih memperkuat khasiat estrogen, sehingga dalam 95 – 98% tidak terjadi ovulasi. Progesteron sendiri dalam dosis tinggi dapat menghambat terjadinya ovulasi, tetapi tidak pada dosis rendah. Progesteron memiliki khasiat (14, 15, 18):

- membuat lendir serviks uteri menjadi lebih kental, sehingga menghalangi penetrasi spermatozoon untuk masuk kedalam uterus.
- Kapasitas spermatozoon yang perlu untuk memasuki ovum terganggu
- Beberapa jenis progesterone memiliki efek antiestrogenik terhadap endometrium, sehingga menyulitkan implantasi ovum yang telah dibuahi.

Efek progesterone dan estrogen bersama-sama dapat dilihat pada endometrium, dimana endometrium menjadi sukar untuk mengalami implantasi dan menjadi lebih tipis, yang mengakibatkan para pemakai pil kontrasepsi jarang mengalami menstruasi (14, 18, 19).

Dengan banyaknya modifikasi dalam rumus kimia dan dosis dari progesterone dan estrogen, maka aktifitas biologik dari berbagai jenis pil juga berbeda-beda. Untuk membandingkan khasiat farmakologi dari pil-pil kombinasi, selain dilihat dosisnya, juga harus dilihat dari jenis hormon yang terkandung dalam pil tersebut. Sebagai contoh, noretindron dan noretinodrel memiliki kekuatan yang sama, sedangkan noretindron asetat dua kali lebih kuat daripada noretindron, atau noretinodrel. Etinodiol diasetat 15 kali lebih kuat daripada norgestrel dan kira-kira 30 kali lebih kuat daripada noretindron atau noretinodrel. Etinil estradiol memiliki kekuatan 1.7 sampai dengan 2 kali lebih kuat daripada mestranol. Hal ini penting untuk diketahui, apabila akan memberikan pil kontrasepsi, perlu dilakukan evaluasi terlebih dahulu tentang dosis dan

jenis kedua hormon yang dipakai dalam pil kombinasi tersebut (14, 18, 19).

### Keuntungan

Apabila diminum secara teratur, pil kontrasepsi memiliki efektifitas untuk mencegah terjadinya kehamilan hampir mendekati 100%. Tidak ditemukan adanya abortus spontan atau abnormalitas pada bayi yang dikandung, apabila terjadi kehamilan selama pemakaian pil tersebut (18, 19, 20)

Pada wanita yang menghentikan pemakaian pil kontrasepsi karena ingin hamil, ternyata tidak menunjukkan adanya infertilitas yang permanen, serta tidak didapatkan hubungan antara besarnya angka kehamilan dengan lamanya pemakaian kontrasepsi oral (21)

Penggunaan pil kontrasepsi pada masa lalu ternyata juga tidak mengganggu kehamilan yang terjadi kemudian setelah penghentian pemakaian, dan tidak meningkatkan risiko kematian janin dalam rahim, tidak menyebabkan prematuritas, kelainan kongenital dan kematian perinatal (18). Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa penghentian penggunaan pil kontrasepsi tidak akan menyebabkan bayi yang lahir memiliki berat badan lahir rendah, namun ada yang menyebutkan akan terjadi kelahiran dengan berat badan yang rendah apabila pil kontrasepsi masih digunakan pada kehamilan usia dini sekali, yaitu saat-saat mendekati waktu konsepsi (22, 23).

Selain itu, pil kontrasepsi juga memiliki kelebihan yang menguntungkan pada pemakainya, yaitu:

- a. Pencegahan terhadap infeksi/radang panggul (*pelvic inflammatory disease*) dan penyakit menular seksual. Hal ini bisa terjadi disebabkan mengentalnya lendir serviks uteri, sehingga mencegah masuknya kuman kedalam rahim (9, 18, 19).
- b. Pencegahan terhadap terjadinya kehamilan ektopik (9, 18, 19)

- c. Pencegahan terhadap penyakit kanker ovarium, kanker endometrium, serta pencegahan terhadap timbulnya tumor jinak payudara (9, 18, 19)
- d. Mengurangi risiko terjadinya penyakit rheumatoid arthritis (9, 18)
- e. Memperbaiki kelainan-kelainan menstruasi, seperti haid tidak teratur, *dismenorrhea*, *premenstrual tension*, keluarnya darah haid yang banyak, serta mencegah endometriosis (4, 18)

### Kontraindikasi

Kontraindikasi penggunaan pil kontrasepsi dapat dibagi menjadi dua, yaitu kontraindikasi mutlak/absolut dan kontraindikasi relatif. Kontraindikasi mutlak meliputi penyakit tromboflebitis atau tromboemboli, penyakit serebrovaskuler, dan juga penyakit jantung koroner. Penyakit tersebut diderita saat ini atau pernah diderita pada saat lampau. Penyakit lain adalah kanker payudara serta penyakit kanker lain yang dipengaruhi oleh estrogen, perdarahan pervaginam abnormal yang tidak terdiagnosis, kehamilan dan gangguan faal hati (4, 6, 14). Sedangkan kontraindikasi relatif meliputi penyakit hipertensi, diabetes melitus, perokok, umur lebih dari 35 tahun, penyakit kandung empedu, gangguan faal hati ringan, gangguan faal ginjal dimasa lalu, epilepsi dan mioma uteri (4, 6, 14).

### Efek Samping

Efek samping yang paling ditakuti pada pemakaian pil kontrasepsi adalah timbulnya penyakit pada sistem kardiovaskuler, terutama pada pemakai pil yang berumur lebih dari 35 tahun dan perokok (7, 8). Pemakaian pil kontrasepsi juga akan meningkatkan risiko terkena penyakit-penyakit tromboemboli, penyakit jantung iskemik, penyakit serebrovaskuler, serta hipertensi (14, 18).

Risiko yang lain adalah timbulnya tumor-tumor ginekologik, yaitu tumor mammae dan serviks uteri, serta timbulnya tumor-tumor ditempat lain, seperti tumor

pada hati, melanoma dan tumor pada kelenjar hipofisa (14, 18)

Selain memungkinkan timbul efek samping yang berat, pada pemakai kontrasepsi oral juga bisa timbul efek samping yang lebih ringan, yang disebabkan oleh komponen-komponen dalam pil tersebut. Dari komponen estrogen, akan memberikan efek samping ringan berupa rasa mual, retensi cairan, sakit kepala, nyeri pada payudara, dan keputihan. Sedangkan komponen progesteron akan menyebabkan efek samping ringan berupa perdarahan yang tidak teratur, bertambahnya berat badan, payudara mengecil, keputihan, jerawat dan kebotakan (15, 16, 18)

Disamping itu, masih banyak efek samping yang lain, yang timbul pada pemakai pil kontrasepsi, seperti misalnya adanya gangguan penglihatan, gangguan metabolisme lemak, gangguan metabolisme karbohidrat, gangguan pada sistem pembekuan darah, serta gangguan metabolisme protein (6, 16, 18)

## GLUKOSA DARAH

Kadar glukosa darah normal berkisar antara 65 - 110 mg/dl, atau 3.6 - 6.1 mmol/l. Pada keadaan posabsorpsi, konsentrasinya berkisar antara 4.5 - 5.5 mmol/l. Setelah makan yang mengandung tinggi karbohidrat, akan naik menjadi 6.5 - 7.2 mmol/l. Saat puasa, kadar glukosa darah turun hingga 3.3 - 3.9 mmol/l (24).

Seseorang akan didiagnosa menderita diabetes melitus apabila (25, 26, 27) :

1. Gejala klasik berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, ditambah gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl. Gula darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memerhatikan waktu makan terakhir. Atau:
2. Kadar gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa diartikan pasien tidak

mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam. Atau:

3. Kadar gula darah 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)  $\geq 200$  mg/dl. TTGO dilakukan dengan Standard WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan dalam air.

Penurunan kadar glukosa darah yang sangat mendadak seperti misalnya pada kelebihan dosis insulin, dapat menyebabkan kejang. Hal ini disebabkan oleh karena menurunnya kadar glukosa di otak (24).

## Sumber Glukosa Darah

Sebagian besar karbohidrat dalam makanan akan membentuk glukosa, galaktosa atau fruktosa, yang kemudian akan diangkut ke hati lewat vena porta. Kemudian galaktosa dan fruktosa akan dikonversi menjadi glukosa. (24)

Selain dari diet, glukosa juga bisa diperoleh dari senyawa-senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis. Asam amino dan propionat, akan langsung diubah menjadi glukosa. Asam laktat yang merupakan hasil oksidasi glukosa dalam otot, akan dibawa ke hati dan ginjal untuk disintesis kembali menjadi glukosa, yang selanjutnya akan masuk ke sirkulasi darah untuk dipakai lagi oleh jaringan tubuh. Demikian juga gliserol, dibawa ke hati dan ginjal untuk diubah menjadi glukosa (24).

Apabila terjadi kelaparan, alanin yang ada dalam otot akan dibawa ke hati untuk diubah menjadi glukosa. Sebaliknya, glukosa dalam hati bisa dibawa ke otot untuk diubah menjadi alanin (Siklus Glukosa-Alanin). Sumber glukosa darah yang lain bisa berasal dari proses glikogenolisis di hati. (24)

## Pengendalian Enzimatis

Sel hati memiliki permeabilitas terhadap glukosa yang lebih tinggi daripada sel-sel lain. Impermeabilitas sel ekstrahepatik disebabkan oleh membran sel yang menghalangi masuknya glukosa ke dalam sel. Glukosa yang telah masuk, akan segera

mengalami fosforilasi oleh enzim heksokinase. Kecepatan pengambilan glukosa dalam hati maupun jaringan ekstrahepatik tergantung pada kadar glukosa darah. Heksokinase akan dihambat oleh glukosa-6-fosfat (mekanisme umpan balik). Enzim lain yang berperan adalah glukokinase, yang tidak dipengaruhi oleh glukosa-6-fosfat (24)

Apabila konsentrasi glukosa darah meningkat, maka glukosa akan dibawa ke hati melalui vena porta. Pada kadar glukosa yang normal, hati merupakan satu-satunya penghasil glukosa. Tetapi, bila kadar glukosa meningkat, pengeluaran glukosa dari hati akan terhenti (24).

### **Pengendalian oleh Hormon**

Hormon pengendali kadar glukosa darah yang utama adalah insulin. Adanya insulin, akan menyebabkan pengambilan glukosa oleh otot dan jaringan lemak. Hal ini karena adanya peningkatan transport glukosa melalui membran sel. Insulin disekresi ke dalam sirkulasi darah sebagai respon langsung keadaan hiperglikemia. Asam amino, asam lemak bebas, keton, glukagon, sekretin dan tolbutamida, dapat merangsang pengeluaran insulin (24)

Epinefrin dapat menghambat pelepasan insulin, serta menyebabkan glikogenolisis dalam hati dan otot dengan cara merangsang fosforilase. Karena dalam otot tidak terdapat enzim glukosa-6-fosfatase, maka hasil akhirnya berupa laktat. Hormon-hormon lain seperti glukagon, GH, ACTH, glukokortikoid, dan hormon tiroid, memiliki efek yang sama dengan epinefrin, yaitu bertindak sebagai hormon-hormon diabetogenik, yang masing-masing memiliki kekhususan, bekerja dengan mekanisme yang berbeda-beda (24).

### **Pengendalian oleh Ginjal**

Secara terus menerus, glukosa akan difiltrasi oleh glomeruli. Kemudian, karena adanya sistem reabsorpsi dari tubulus ginjal, maka glukosa akan kembali masuk ke dalam sirkulasi darah. Kapasitas sistem tubuler untuk mereabsorpsi glukosa memiliki batas ambang. Bila kadar glukosa meningkat, sebagian glukosa akan terbuang melalui

urine. Glukosuria akan terjadi apabila kadar glukosa darah vena melebihi 10.0 mmol/l, atau setara dengan 180 mg/dl. (24)

### **Toleransi Glukosa**

Menurunnya toleransi glukosa, merupakan tanda dari Diabetes Melitus, sebagai akibat menurunnya sekresi insulin. Manifestasi dari hal tersebut adalah berupa naiknya kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan glukosuria. Selain itu, toleransi glukosa juga bisa menurun karena adanya obesitas yang menimbulkan hiperlipidemia, atherosklerosis dan penyakit jantung koroner, yang timbul bersama-sama dengan diabetes melitus, yang secara keseluruhan dikenal dengan sebutan sindroma metabolik. Penurunan toleransi glukosa juga bisa terjadi pada kerusakan hepar, beberapa penyakit infeksi, obat-obatan, hiperaktifitas kelenjar hipofisa dan korteks adreanal yang menghasilkan hormon-hormon antagonis insulin (24)

Pemberian suntikan insulin akan menurunkan kadar glukosa darah, dimana penggunaan serta penyimpanan glukosa sebagai glikogen dalam otot dan hati akan ditingkatkan. Kelebihan dosis insulin dapat menyebabkan hipoglikemia, yang akan menyebabkan kejang-kejang, dan bahkan kematian, walaupun pengobatan segera dilakukan dengan pemberian glukosa. Peningkatan toleransi glukosa juga nampak pada insufisiensi kelenjar hipofisa atau korteks adrenal, dimana akan terjadi penurunan kadar hormon-hormon yang bekerja secara antagonis dengan insulin (24).

### **EFEK KONTRASEPSI ORAL TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH**

Seperti telah disampaikan di depan, bahwa pemakaian kontrasepsi oral dapat menimbulkan beberapa efek samping yang merugikan pemakainya, yang salah satunya adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah, sebagai akibat toleransi glukosa darah yang menurun. Hal ini akan terlihat apabila dilakukan perbandingan tes toleransi glukosa pada pemakai kontrasepsi oral dan yang tidak memakai kontrasepsi oral. Kadar glukosa

darah pemakai kontrasepsi oral akan lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang tidak memakai (6, 13, 18).

Kontrasepsi oral yang hanya mengandung estrogen saja, tidak memiliki efek merugikan pada metabolisme glukosa, tetapi yang mengandung progesteron menunjukkan antagonisme dengan insulin. Formulasi kontrasepsi oral dengan progesteron dosis tinggi menunjukkan tes toleransi glukosa yang abnormal pada pemakainya, dengan tingkat insulin yang meningkat pada rata-rata pasien. Efeknya pada metabolisme karbohidrat, akan menurunkan toleransi glukosa. Progesteron juga dapat menurunkan kecepatan absorpsi karbohidrat dari sistem pencernaan makanan. Hal-hal tersebut diatas terkait dengan potensi androgenik dari progesteron, serta tingginya dosis progesteron (6, 13, 18)

Komponen progestogen yang digunakan sebagai bahan kontrasepsi oral kombinasi, telah mengalami perubahan-perubahan sejak pertama kali ditemukan. Diakui bahwa struktur kimia itu dapat memberikan efek yang merugikan maupun yang menguntungkan. Pemikiran tersebut diatas menarik minat beberapa ahli untuk melakukan beberapa riset, yang hasilnya ternyata masih menunjukkan adanya beberapa perbedaan pendapat. Namun, sebagian besar dari hasil riset tersebut menyatakan bahwa, obat-obat kontrasepsi oral generasi baru sebagian besar tidak menunjukkan adanya gangguan pada metabolisme karbohidrat. Walaupun sebagian kecil ada gangguan, sifatnya hanya ringan saja, tidak sampai menunjukkan adanya kemaknaan secara klinis. Gejala klinis akan timbul apabila pemakai kontrasepsi oral tersebut sebelumnya telah memiliki faktor risiko yang mendasari (19, 28)

Di Amerika Serikat, data yang disampaikan oleh *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, yang membandingkan efek samping berbagai macam kontrasepsi oral, menunjukkan bahwa (29):

1. Pemakai kontrasepsi oral pemula, tidak menunjukkan adanya

peningkatan kadar glukosa darah, HbA1c, insulin, atau Peptida-C.

2. Tidak ada hubungan antara umur pemakai, usia ketika pertama kali memakai kontrasepsi oral, dengan metabolisme karbohidrat
3. Penghentian kontrasepsi oral tidak menyebabkan perubahan pada metabolisme karbohidrat.

Riset terbaru yang dilakukan oleh Berenson dan kawan-kawan pada tahun 2011, menunjukkan bahwa kontrasepsi oral yang mengandung desogestrel, suatu progesteron generasi ketiga, ternyata tidak menyebabkan peningkatan kadar glukosa maupun insulin pada pemakainya, dibandingkan dengan pemakaian kontrasepsi suntik yang mengandung DMPA, yang ternyata meningkatkan kadar glukosa dan insulin, walaupun hanya sedikit (10).

Klipping dan Marr melakukan riset dengan membandingkan efek 2 (dua) macam kontrasepsi oral yang masing-masing mengandung progesteron jenis terbaru, yaitu drospirenone dan desogestrel, terhadap metabolisme lipid, karbohidrat dan parameter hemostatik. Dari hasil Tes Toleransi Glukosa, ternyata tidak menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna, sehingga keajaiban jenis progesteron tersebut disimpulkan aman untuk dipakai (30)

Lüdicke dan kawan-kawan melakukan riset dengan membandingkan efek 2 (dua) jenis kontrasepsi oral yang masing-masing mengandung gestodene atau desogestrel yang dikombinasikan dengan ethinilestradiol terhadap profil karbohidrat pemakainya. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar glukosa yang bermakna, namun tidak ditemukan peningkatan kadar insulin dan peptida-C. Tidak ada perbedaan antara pengaruh gestodene dan desogestrel terhadap metabolisme karbohidrat (12)

Penelitian yang dilakukan di Swedia pada pemakai kontrasepsi oral yang berusia antara 36 – 56 tahun menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara pemakaian kontrasepsi oral dengan timbulnya gejala prediabetes. Namun, hal tersebut tidak ditemukan pada pemakai yang memiliki risiko rendah terhadap penyakit kardivaskuler, memiliki Indeks Massa Tubuh



(BMI) lebih rendah, aktif melakukan latihan fisik, serta tidak merokok. Dikemukakan pula bahwa risiko terhadap pemakaian kontrasepsi oral akan semakin menurun dengan semakin lamanya penggunaan kontrasepsi oral ini (31).

Di Asia juga dilakukan beberapa riset yang memantau pengaruh pemakaian kontrasepsi oral terhadap kadar glukosa darah. Di Thailand, Suwikroma dan Jaisamrarnb mengemukakan bahwa pil kontrasepsi kombinasi dosis rendah yang diminum oleh wanita diatas usia 40 tahun, dapat meningkatkan toleransi glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah puasa, sehingga aman untuk dipakai (32).

Riset yang dilakukan di China oleh Rosenthal dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa pemakaian kontrasepsi oral secara umum tidak akan meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus. Risiko terjadinya diabetes melitus akan meningkat pada saat awal-awal pemakaian saja, setelah pemakaian diteruskan malah menunjukkan penurunan risiko terjadinya diabetes melitus (33).

Usaha-usaha yang dilakukan oleh para ahli untuk menurunkan efek yang tidak diinginkan pada pemakaian kontrasepsi oral, tidak hanya dengan cara menemukan jenis obat yang mutakhir saja, namun juga diusahakan merekayasa cara pemberian dan penurunan dosis sedemikian rupa sehingga aman dipakai. Rekayasa tersebut antara lain dengan mengubah dosis kontrasepsi oral monofasik menjadi bifasik atau trifasik. Skema administrasi ini memungkinkan penurunan dosis total progestin per siklus pemakaian, serta lebih dapat meniru siklus alami yang murni. Ini tidak berarti bahwa pil bifasik atau trifasik memiliki keuntungan yang berlebihan, karena masih memungkinkan timbulnya efek samping pada pemakainya, walaupun telah diminimalisir (19, 20, 34)

## KESIMPULAN

Sejak diperkenalkan pada tahun 1960, pil kontrasepsi kombinasi telah menjadi salah satu metode yang paling banyak dan sering digunakan di seluruh dunia. Meskipun sangat efektif, formulasi

kontrasepsi oral berhubungan dengan efek samping yang signifikan.

Perbaikan-perbaikan yang dilakukan melalui riset dalam tolerabilitas dan keamanan telah dicapai, tanpa mengurangi efektivitasnya, terutama melalui pengurangan dosis hormon dan pengembangan beberapa macam progestin baru. Kontrasepsi oral kombinasi multifasik juga telah diperkenalkan, walaupun keuntungan klinis dari formulasi tersebut belum berani dinyatakan sepenuhnya aman.

Penelitian yang serius dan kontinyu perlu terus dilakukan, untuk menjamin para pemakai kontrasepsi oral, bahwa sediaan kontrasepsi oral yang beredar telah dirancang untuk meningkatkan kebutuhan tolerabilitas dan keamanan yang selama ini belum terpenuhi, untuk menuju kepada tersedianya kontrasepsi yang aman dan efektif, untuk dipakai oleh generasi mendatang.

## KEPUSTAKAAN

1. Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN); 2011; Laporan Umpan Balik Hasil Pelaksanaan Sub Sistem Pencatatan dan Pelaporan Pelayanan Kontrasepsi Maret 2011; Direktorat Pelaporan dan Statistik BKKBN; Jakarta; hal. 9 – 11, dan 51.
2. Trussell, J.; 2007; "Contraceptive Efficacy". In Hatcher, R. A., et al.; Contraceptive Technology; 19<sup>th</sup> rev. ed.; Ardent Media, NY.
3. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ; 2004; "Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982–2002" . Adv Data (350): 1–36, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics.
4. Pernoll, M. L.; 2001; Benson & Pernoll Handbook of Obstetrics and

- Gynecology; 10<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, p. 727 – 41
5. Hall, J. E.; 2008; The Female Reproductive system: Infertility and Contraception; Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. II, 17<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Medical, NY.; p. 2275 – 304.
  6. Chrousos, G. P.; 2007; The Gonadal Hormone & Inhibitors; on Katzung Basic and Clinical Pharmacology; 10<sup>th</sup> ed.; The McGraw-Hill Co. Inc.; p. 664 – 71
  7. Vessey M, Painter R, Yeates D.; 2003; Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet*; 362:185-91.
  8. Hannaford, P. C., et al ; 2010; Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study; *BMJ*; 340: c927
  9. Burkman, R.; Schlesselman, J. J.; Ziemann, M.; 2004; Safety Concerns and Health Benefits Associated with Oral Contraception; *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Vol. 190, Issue 4, Sup , P. S5-S22
  10. Berenson, A. B.; van den Berg, P; Williams, K. J.; Rahman, M.; 2011; Effect of Injectable and Oral Contraceptives on Glucose and Insulin Levels; *Obstetrics & Gynecology*. 117(1):41-47
  11. Kaunitz, A. M.; 2004; Enhancing oral contraceptive success: the potential of new formulations; *Am. J. of Obst. & Gyn.*, Vol. 190, Issue 4, Sup., p. S23-S29
  12. Lüdicke, F.; et al; 2002; Randomized controlled study of the influence of two low estrogen dose oral contraceptives containing gestodene or desogestrel on carbohydrate metabolism; *Contraception*, Volume 66, Issue 6, Pages 411-415
  13. Loose-Mitchel, D. S.; Stancel, G. M.; 2001; Hormonal Contraceptives; on Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill Prof., 1623 – 9.
  14. Wiknjosastro, H. (editor); 2007; Ilmu Kandungan; cetakan kelima; Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, hal. 534 – 575.
  15. Norwitz, E. R.; Schorge, J. O.; 2008; At a Glance *Obsteri dan Ginekologi*; edisi kedua; alih bahasa Diba Artsiyanti; Penerbit Erlangga; hal. 31.
  16. Bennet, P. N.; Brown, M. J.; 2003; *Clinical Pharmacology*; 9<sup>th</sup> ed.; Churchill Livingstone; p. 721 – 8.
  17. Coutinho, E. M.; 2002; Gossypol: a Contraceptive for Men; *Contraception* , Vol. 65, Issue 4, Pages 259-263
  18. Stubblefield, P. G.; Carr-Ellis, S.; Kapp, N.; 2007 ; *Family Planning*, on Berek & Novak's *Gynecology*; 14<sup>th</sup> ed.; Lippincott Williams & Wilkins; p. 247 - 312.
  19. Kiley, J. ; Hammond, C; 2007; Combined Oral Contraceptives: A Comprehensive Review; *Clin. Obst. Gyn*; Vol. 50 - Issue 4 - pp 868-877

20. Dhont, M.; 2010; History of Oral Contraception; The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care; 15(S2):S12–S18.
21. Barnhart K; Mirkin S; Grubb G; Constantine G; 2009; Return to Fertility After Cessation of a Continuous Oral Contraceptive; Fertil Steril; Vol. 91 (5), pp. 1654-6. on <http://web.ebscohost.com/>
22. Chen XK; Wen SW; Sun LM; Yang Q; Walker MC; Krewski D; 2009; Recent oral contraceptive use and adverse birth outcomes; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; Vol. 144 (1), pp. 40-3; on <http://web.ebscohost.com/>
23. Mucci LA; Laggiou P; Hsieh CC; Tamimi R; Hellerstein S; Vatten L; Adami HO; Cnattingius S; Trichopoulos D; 2004; A prospective study of pregravid oral contraceptive use in relation to fetal growth; BJOG; Vol. 111 (9), pp. 989-95; on <http://web.ebscohost.com/>
24. Bender, D. A.; 2009; Gluconeogenesis & the Control of Blood Glucose; on Harper's Illustrated Biochemistry; 28<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill; p. 165 – 173.
25. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan; 2005; Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus; Departemen Kesehatan RI
26. Powers, A. C.; 2008; Diabetes Mellitus, on Harrison's Principles of Internal Medicine, vol II; 17<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill Medical, New York; p. 2275 – 2304.
27. McPhee, S.J.; Papadakis, M. A.; Rabow, M. W.; 2011; Diabetes Mellitus – Hypoglycemia ; on Current Medical Diagnosis & Treatment; 15th ed.; The McGraw-Hill Companies, Inc; Chapter 27; on <http://www.accessmedicine.com>
28. Lawrie TA; et al; 2011; Types of Progestogens in Combined Oral Contraception: Effectiveness and Side-Effects; Cochrane Database Syst Rev; Vol. 5. on <http://web.ebscohost.com/>
29. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI.; 2000 ; Oral Contraceptive Use and Glucose Metabolism in a National Sample of Women in the United States; Am.J. of Obs. & Gyn.; Vol. 183, Issue 2 , Pages 389-395.
30. Klipping, C.; Marr, J.; 2005; Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 µg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism; Contraception , Vol. 71, Issue 6, P. 409-416
31. Deleskog A; Hilding A; Ostenson CG; 2011; Oral contraceptive use and abnormal glucose regulation in Swedish middle aged women; Diabetes Res Clin Pract; Vol. 92 (2), p. 288-92; on <http://web.ebscohost.com/>
32. Suwikroma, S. & Jaisamrarnb, U.; 2005; Comparison of the metabolic effects of oral contraceptive and nonhormonal contraceptive use in women over

