

**LITERATURE REVIEW:
HUBUNGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI PIL KOMBINASI
DENGAN KEJADIAN HIPERTENSI**

Putri Nur Aini¹, Dwi Laksono Adiputro², Dona Marisa³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: putrinraini@gmail.com

Abstract: *Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease which is one of the risk factors is combined oral contraceptive pills use. The purpose of this literature review is to summarize the association between combined oral contraceptive pills use and hypertension events. The reference data in the study of this article was obtained by searching using PubMed and Google Scholar published in 2010 to 2020. After the search and selection process of articles, 18 articles were included in this literature review. A total of 17 articles show that there is an association between combined oral contraceptive pills use with hypertension events, related to estrogen which affects the renin-angiotensin-aldosterone system, and progesterone which increases sodium reabsorption, lowers HDL-cholesterol levels, and increases LDL-cholesterol, these mechanism can lead to hypertension. Only 1 article showed that the use of combination pills does not increase blood pressure. The mechanism is still unknown. In this literature review also discusses about association of factors that influence the hypertension events in combined oral contraceptive pill users.*

Keywords: *Oral contraceptive, combined oral contraceptive pills, hypertension, blood pressure.*

Abstrak: *Hipertensi merupakan faktor risiko mayor pada penyakit kardiovaskular dimana salah satu faktor risikonya adalah pemakaian kontrasepsi pil kombinasi. Penulisan literature review ini bertujuan untuk merangkum hubungan penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi. Data acuan dalam kajian artikel ini didapatkan dengan penelusuran menggunakan PubMed dan Google Scholar yang dipublikasikan pada tahun 2010 hingga tahun 2020. Setelah proses pencarian dan seleksi artikel, didapatkan 18 artikel yang disertakan pada literature review ini. Sebanyak 17 artikel menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi, berkaitan dengan kandungan kontrasepsi pil kombinasi yaitu estrogen yang mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan progesteron yang meningkatkan reabsorpsi natrium, menurunkan kadar HDL-kolesterol, serta meningkatkan kadar LDL-kolesterol, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi. Hanya satu artikel menunjukkan penggunaan pil kombinasi tidak meningkatkan tekanan darah. Mekanisme hal tersebut masih belum diketahui. Dalam literature review ini juga membahas mengenai hubungan faktor-faktor yang mempengaruhi dengan kejadian hipertensi pada pengguna pil kontrasepsi kombinasi.*

Kata-kata kunci : pil kombinasi, pil KB, hipertensi, tekanan darah

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg & atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada individu.¹ Hipertensi adalah *silent killer* karena gejalanya bervariasi dari orang ke orang, hampir sama dengan penyakit lainnya. Karenanya, masyarakat yang terkena hipertensi umumnya kurang sadar bahwa dirinya mengidap penyakit tersebut. Menurut American Heart Association (AHA), hipertensi mencapai 74,5 juta jiwa pada penduduk Amerika dengan usia lebih dari 20 tahun dan 90-95% kasus tanpa penyebab yang pasti.² Berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 25,8% dan meningkat pada tahun 2018 menjadi 34,1%. Hipertensi di Indonesia lebih banyak diderita oleh perempuan dibandingkan dengan laki laki. Prevalensi hipertensi pada perempuan di Indonesia pada tahun 2013 dan 2018 adalah 28,8% dan 36,9%, sedangkan pada laki-laki 22,8% pada tahun 2013 dan 31,3% pada tahun 2018.^{3,4}

Hipertensi merupakan faktor risiko mayor pada penyakit kardiovaskular dan dapat menyebabkan mortalitas.⁵ Komplikasi hipertensi menyebabkan sekitar 9,4 juta kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Hipertensi menyebabkan setidaknya 45% kematian karena penyakit jantung dan 51% kematian karena penyakit stroke.⁶ Pada data WHO, kematian di Indonesia sebesar 73% disebabkan oleh penyakit tidak menular, dimana penyakit kardiovaskular menempati urutan pertama, yaitu 35%.³

Salah satu faktor risiko terjadinya hipertensi adalah pemakaian kontrasepsi pil kombinasi yang merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling sering diresepkan dan digunakan oleh jutaan wanita di banyak negara.⁷ Hal tersebut sejalan dengan penelitian Lubianca, *et al.* (2005) dalam Haroon dan Naveed (2014) yang menunjukkan wanita yang menggunakan pil kombinasi enam kali lebih berisiko mengalami hipertensi dibandingkan bukan pengguna pil kombinasi.⁸ Substansi pada kontrasepsi pil kombinasi adalah estrogen

dan progesteron.⁹ Estrogen dapat mengakibatkan peningkatan dari curah jantung.¹⁰ Progesteron dapat mengakibatkan penyempitan pembuluh darah serta meningkatkan resistensi perifer pembuluh darah.⁸ Peningkatan curah jantung dan resistensi perifer menyebabkan peningkatan tekanan darah dapat terjadi.^{8,10}

Tingginya angka kejadian hipertensi pada wanita diiringi dengan tingginya penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dan ditemukannya banyak artikel yang membahas mengenai hubungan penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi membuat penulis tertarik untuk menulis *literature review* ini.

METODE

Metode yang dilakukan adalah metode *literature review* berupa *narrative review* yang mengkaji hubungan penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi..

Data acuan dalam review artikel ini didapatkan dengan penelusuran menggunakan PubMed dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan diantaranya, “oral contraceptive”, “combined oral contraceptive pills” “hypertension”, “blood pressure”, “pil kombinasi”, “pil KB”, “hipertensi”, “tekanan darah”.

Sumber pustaka yang didapat selanjutnyadipilih menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel penelitian yang membahas mengenai hubungan penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi, pencarian artikel terbatas mulai dari tahun 2010 hingga tahun 2020 yang dapat diakses *fulltext* tidak berbayar dalam format pdf. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah sumber pustaka yang tidak berkaitan dengan topik dan publikasi sebelum tahun 2010. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dianalisis secara deskriptif dengan cara memaparkan dan membandingkan hasil-hasil penelitian terkait penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi.

Berdasarkan pencarian melalui database *PubMed* dan *google scholar* didapatkan 77 artikel dengan rincian 23 artikel dari *PubMed* yang dilakukan penyaringan tahun artikel, dan artikel tidak berbayar pada database, 54 artikel dari *google scholar* yang dilakukan penyaringan tahun artikel dan judul sesuai kata kunci pada database. Kemudian membaca judul dan abstrak, didapatkan 48 artikel yang Tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berupa judul artikel dan kesesuaian topik sehingga tersisa 29 artikel. Setelah itu, dilakukan penyaringan duplikasi artikel secara manual dan hasilnya sebanyak 11 artikel terduplikasi. Akhirnya, total artikel yang tersisa dan disertakan dalam *literature review* ini sebanyak 18 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Literature review ini merangkum dan membandingkan artikel yang membahas mengenai hubungan penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi. Acuan pengambilan artikel adalah judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, sampel penelitian, metode penelitian, hasil dan kesimpulan. Acuan tersebut selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel agar hasil ekstraksi mudah dibaca. Dibawah ini merupakan 18 artikel yang telah diekstraksi dalam bentuk tabel yaitu tabel 1.

Tabel 1. Tabel Artikel Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Pil Kombinasi dengan Kejadian Hipertensi

No.	Judul Penelitian, (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
1.	<i>General and central obesity, combined oral contraceptive use and hypertension in chinese women</i> , (Wang C, et al.; 2011) ¹¹	China	1,760 wanita (878 kasus hipertensi dan 882 kontrol normotensi) di China	<i>Case-control study</i>	- Obesitas umum dan sentral, penggunaan pil kombinasi, dan efek persendiannya secara signifikan meningkatkan risiko hipertensi pada wanita Cina.
2.	<i>Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women</i> (Park H, Kim K; 2013) ¹²	Korea	Data <i>Korea National Health and Nutrition Examination Surveys</i> 3356 wanita usia 35-55 tahun yang dikumpulkan pada 2007-2009	<i>Cross-sectional</i>	- Studi ini menemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara penggunaan kontrasepsi oral dan tekanan darah atau hipertensi di kalangan wanita Korea.
3.	<i>Hypertension among oral contraceptive users in El Paso, Texas</i> (White K, et al.; 2013) ¹³	El Paso, Texas	411 pengguna kontrasepsi OTC (<i>over the counter</i>) 399 pengguna klinik.	<i>Prospective cohort study</i>	- Penggunaan kontrasepsi kombinasi oral yang dijual bebas dalam konteks hipertensi yang tidak diketahui dapat menempatkan populasi ini pada risiko tertentu.
4.	Faktor yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pada akseptor pil KB di Kelurahan Sumbersari Kabupaten Jember tahun 2014 (Nafisah D, et al.; 2014) ¹⁴	Kelurahan Sumbersari Kabupaten Jember	70 orang dengan kriteria sedang menggunakan pil KB minimal 2 tahun terakhir dan tidak mengganti dengan metode kontrasepsi lain di Kelurahan Sumbersari yang tercatat di Puskesmas Sumbersari	potong lintang (<i>cross sectional</i>)	- Terdapat hubungan yang signifikan antara lama penggunaan pil KB dan usia dengan kejadian hipertensi. - Tidak ada hubungan antara keteraturan pemeriksaan tekanan darah dan jenis pil kontrasepsi dengan kejadian hipertensi pada penerima kontrasepsi.
5.	<i>Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial</i> (Nisenbaum MG, et al.; 2014) ¹⁵	Gynecology Department and Hypertensi on Unit of the General Hospital, School of Medicine, University of Sao Paulo, Brazil.	69 wanita sehat dibagi menjadi 2 kelompok : 36 pengguna pil kombinasi dan 33 pengguna kontrasepsi non-hormonal	<i>Prospective controlled trial</i>	- Kontrasepsi yang mengandung 20 mcg etinil estradiol dan 3 mg drospirenon tidak menyebabkan perubahan signifikan pada parameter klinis, hemodinamik, dan otonom wanita normal.

No.	Judul Penelitian, (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
6.	Hubungan lama pemakaian kontrasepsi pil KB dengan kejadian hipertensi pada wanita usia subur di BPS Ade Yulianti AMd.Keb Desa Parungsari Kabupaten Lebak Provinsi Banten tahun 2015 (Rusmini H, <i>et al.</i> ; 2015) ¹⁶	BPS Ade Yulianti AMd.Keb Desa Parungsari Kabupaten Lebak Provinsi Banten	122 penerima Pil KB di BPS Ade Yulianti AMd.Keb Desa Parungsari Kabupaten Lebak Provinsi Banten	Kuantitatif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	- Terdapat hubungan antara lama pemakaian pil kontrasepsi dengan kejadian hipertensi pada wanita usia subur di tempat penelitian.
7.	Efek penggunaan alat kontrasepsi pil dan suntik 3 bulan terhadap status gizi dan tekanan darah pada akseptor KB di Puskesmas Kedungmundu Semarang (Oktaviary C, Wagiyo; 2015) ¹⁷	Puskesmas Kedungmundu Semarang	23 responden pil dan 43 responden suntik 3 bulan	Penelitian analitik dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	- Terdapat hubungan signifikan lama pemakaian kontrasepsi pil terhadap tekanan darah. - Terdapat hubungan signifikan lama pemakaian kontrasepsi pil terhadap status gizi. - Terdapat hubungan signifikan lama pemakaian kontrasepsi suntik terhadap tekanan darah. - Terdapat hubungan signifikan lama pemakaian kontrasepsi suntik terhadap status gizi.
8.	Hubungan penggunaan kontrasepsi pil KB kombinasi dengan hipertensi pada akseptor pil KB di Puskesmas Enema Wira Kabupaten Sangihe (Tatali CS, <i>et al.</i> ; 2016) ¹⁸	Puskesmas Enema Wira Kabupaten Sangihe	65 ibu pengguna kontrasepsi pil KB kombinasi yang mengalami hipertensi di Puskesmas Enemawira Kabupaten Sangihe	survei analitik pendekatan <i>cross sectional</i>	- Terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi pil KB kombinasi dengan kejadian hipertensi pada pengguna pil KB di Puskesmas Enemawira Kabupaten Sangihe.
9.	Hipertensi pada wanita pasangan usia subur dengan lama penggunaan Pil KB (Sepriandi, <i>et al.</i> ; 2017) ¹⁹	Puskesmas Dinoyo Malang	30 wanita PUS (20-45) di Puskesmas Dinoyo Malang.	Observasional analitik dengan desain penelitian <i>case control</i>	- Terdapat hubungan lama penggunaan pil KB dengan kejadian hipertensi pada wanita PUS di Puskesmas Dinoyo Malang.
10.	<i>Oral contraceptive pills use and hypertension</i> (Azima S, Mousavi S; 2017) ²⁰	Pusat kesehatan di Shiraz, Iran	165 wanita berusia dibawah 40 tahun pengguna kontrasepsi pil kombinasi.	<i>Retrospective, cross-sectional study</i>	- Mengonsumsi pil kombinasi yang tersedia saat ini yang mengandung kandungan estrogen lebih rendah memiliki efek yang tidak signifikan pada tekanan darah. Namun, disarankan untuk menjaga tekanan darah untuk mengidentifikasi respons unik sesekali.

No.	Judul Penelitian, (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
11.	Perbedaan kadar aldosteron dan tekanan darah pada akseptor KB pil kombinasi berdasarkan lama pemakaian kontrasepsi (Sari AP, <i>et al.</i> ; 2018) ²¹	Wilayah kerja Puskesmas Lubuk Buaya dan Puskesmas Andalas Padang	50 akseptor KB pil kombinasi	Studi <i>cross sectional</i>	- Kadar aldosteron dan tekanan darah pada pengguna kontrasepsi pil kombinasi $\geq 3-5$ tahun lebih tinggi dibandingkan dengan pengguna 1-3 tahun.
12.	Faktor yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pada akseptor KB pil kombinasi (Sari AP; 2019) ²²	Wilayah kerja salah satu Puskesmas Kota Padang	50 akseptor KB pil kombinasi di wilayah kerja Puskesmas Kota Padang	<i>Cross sectional</i>	- Hasil analisa univariat dari 50 responden yang tidak mengalami hipertensi sebanyak 35 orang (70%) sedangkan yang mengalami hipertensi sebanyak 15 orang (30%). - Ada hubungan yang signifikan antara IMT, lama pemakaian, dan usia penerima pil kombinasi dengan kejadian hipertensi.
13.	Lama penggunaan kontrasepsi pil KB dan kejadian hipertensi pada akseptor pil KB di Kelurahan Taman, wilayah Puskesmas Demangan, Kota Madiun (Ardiani H; 2019) ²³	wilayah Puskesmas Demangan, Kota Madiun	40 akseptor pil KB	<i>cross-sectional</i>	- Sebagian besar responden menggunakan kontrasepsi lebih dari dua tahun mengalami kejadian hipertensi. - Terdapat hubungan signifikan antara lama pemakaian kontrasepsi dengan kejadian hipertensi.
14.	Hubungan antara lama penggunaan kontrasepsi pil dengan peningkatan tekanan darah pada akseptor KB aktif di Desa Bulan Julu Kecamatan Barusjahe Kabupaten Karo tahun 2019 (Meliala HD; 2019) ²⁴	Desa Bulan Julu Kecamatan Barusjahe Kabupaten Karo	30 akseptor pil KB di tempat penelitian	<i>Obeservasi analitik dengan metode pendekatan cross sectional</i>	- Lama pemakaian kontrasepsi oral di Desa Bulan Julu Kecamatan Barusjahe Kabupaten Karo Tahun 2019 yang positif adalah 100% (30 orang).
15.	<i>Pattern of fasting blood sugar, blood pressure and body mass index among combined oral contraceptive (COC) pills users in Chench, Southern Ethiopia:</i>	Tiga pusat kesehatan di Chench Woreda	110 wanita sehat yang menggunakan pil kombinasi sebagai kasus dan 110 wanita sehat yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal sebagai kontrol	<i>cross-sectional</i>	- Penggunaan pil kontrasepsi tampaknya menyebabkan peningkatan 2,9% kadar glukosa darah puasa, 2,5% peningkatan tekanan darah arteri rata-rata dan peningkatan 3,9% indeks massa tubuh di antara pengguna.

No.	Judul Penelitian, (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
16.	<i>a cross-sectional study</i> (Kofole Z; 2019) ²⁵ Perbedaan berat badan, tekanan darah dan profil lipid pada akseptor KB depo medroksi progesteron asetat (DMPA) dan pil kombinasi (Muri PH, <i>et al.</i> ; 2020) ²⁶	Puskesmas Andalas dan Puskesmas Pauh	40 penerima KB injeksi DMPA dan pil KB kombinasi	<i>cross sectional comparative</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Ada perbedaan tekanan darah sistol, kadar trigliserida , berat badan, dan kadar kolesterol antara pengguna injeksi DMPA dan pil KB kombinasi. - tidak ada perbedaan tekanan darah diastolik antara pengguna injeksi DMPA dan pil KB kombinasi.
17.	Waktu penggunaan kontrasepsi pil kombinasi yang berhubungan dengan kasus kenaikan tekanan darah dalam wilayah kerja Puskesmas Martapura I Kabupaten Banjar Provinsi Kalimantan Selatan (Per-Angin2, Isnaniah; 2020) ²⁷	Wilayah kerja Puskesmas Martapura I Kabupaten Banjar Provinsi Kalimantan Selatan	71 akseptor	<i>cross sectional</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Ada hubungan waktu pemakaian KB oral kombinasi terhadap kasus kenaikan tekanan darah.
18.	<i>Joint effect obesity and oral contraceptive use towards hypertension among women in thirteen provinces in Indonesia</i> (Muna KUNE, Helda; 2020) ²⁸	Indonesia	10.270 wanita usia 18-49 tahun di Indonesia	<i>Cross-sectional</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Obesitas, pengguna kontrasepsi pil kombinasi dan efek sendi secara signifikan meningkatkan risiko hipertensi di antara perempuan di tiga belas Provinsi di Indonesia. - Cara mencegah obesitas lebih baik daripada mencegah penggunaan kontrasepsi oral dalam kasus hipertensi.

A. Hubungan penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi

Hipertensi merupakan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg & atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada individu.¹

Hipertensi di kalangan wanita usia subur menghadirkan implikasi dan tantangan klinis yang penting, tidak hanya karena perannya sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular, tetapi juga karena masalah yang terkait dengan kehamilan dan kontrasepsi.⁷ Salah satu faktor risiko hipertensi yang dapat dimodifikasi, terutama pada wanita usia subur adalah penggunaan kontrasepsi hormonal. Kontrasepsi hormonal adalah usaha untuk melakukan pencegahan kehamilan dengan mencegah terbuahnya sel telur oleh sel sperma (konsepsi) atau pencegahan menempelnya sel telur yang telah dibuahi ke dinding rahim yang mengandung hormon, baik progesteron maupun kombinasi antara progesteron dan estrogen.^{29,30} Salah satu jenis kontrasepsi hormonal adalah pil kombinasi yang merupakan kontrasepsi kombinasi dari hormon estrogen dan progesteron yang menekan ovulasi.⁹ Kontrasepsi pil kombinasi merupakan salah satu metode kontrasepsi yang palingsering diresepkan dan digunakan oleh jutaan wanita di banyak negara.⁷ Hal tersebut dikarenakan pil kombinasi memiliki efektivitas yang baik, yaitu 99,5-99,9% dan 97% pada penggunaan yang sempurna.¹⁴

Hasil penelitian Wang, *et al* (2011) menunjukkan penggunaan pil kombinasi merupakan faktor risiko hipertensi dengan OR (95% CI) 1,26 (1,02–1,56). Penggunaan pil kombinasi memiliki peningkatan risiko 1,39 kali lipat (OR 1,39, 95% CI 1,14-1,69) dibandingkan dengan bukan pengguna. Menghentikan penggunaan pil kombinasi dikaitkan dengan penurunan risiko 36% (OR 0,64, 95% CI 0,42-0,98).¹¹

Penelitian White, *et al* (2013) menunjukkan terdapat 7,0% pengguna klinik dan 10,5% pengguna OTC menderita

hipertensi (OR: 1,55, *confidence interval* 95% 0,94-2,55, $p = 0,085$). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara pengguna klinik dan OTC.¹³

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tatali, *et al* (2016) menunjukkan bahwa responden penerima KB oral kombinasi 39.000 kali memiliki risiko terkena hipertensi (nilai *odds ratio*= 39.000) dan *p-value* = 0,000.¹⁸

Penelitian Kofole (2019) menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada rerata tekanan darah arteri pengguna dibandingkan dengan kontrol ($88,2 \pm 8,48$ vs $86,0 \pm 6,74$ masing-masing, $P = 0,04$).²⁵

Penelitian Muri, *et al* (2020) menunjukkan rerata tekanan darah sistol pada KB oral kombinasi ($9,00 \pm 7,88$ mmHg) dengan nilai $p=0,040$, sehingga terdapat perbedaan tekanan darah sistolik pengguna pil kombinasi. Rerata tekanan darah diastol pada KB oral kombinasi ($0,50 \pm 6,86$ mmHg) dengan $p=0,907$, sehingga tidak ada perbedaan tekanan darah diastolik pengguna pil kombinasi.²⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Muna dan Helda (2020) menunjukkan penggunaan kontrasepsi oral secara signifikan menjadi faktor risiko hipertensi dengan PR (95% CI) 1,21 (1,10–1,33) dan secara signifikan meningkatkan risiko hipertensi sebesar PR 2.149 (1,90-2,42) di kalangan wanita di Indonesia.²⁸

Secara umum, 17 dari 18 artikel menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi. Berdasarkan artikel yang ditulis oleh Nafisah dkk (2014) yang merujuk dari Ganiswara (2006), penyebab gejala timbulnya tekanan darah tinggi adalah karena adanya estrogen yang berpengaruh terhadap pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan penebalan arteriol. Sistem renin–angiotensin–aldosteron juga dipengaruhi oleh estrogen sehingga keseimbangan elektrolit serta cairan berubah. angiotensinogen 3–5 kali dari kadar normal, sedangkan progesteron

memiliki pengaruh minimal terhadap tekanan darah.¹⁴

Berdasarkan artikel Park dan Kim (2013) estrogen sebagai pengatur penting kaskade pensinyalan intraseluler. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa estrogen mengatur tonus vaskular, yang dimediasi oleh oksida nitrat, prostasiklin, angiotensin, dan sistem saraf simpatis.¹²

Etinilestradiol yang terdapat didalam kontrasepsi hormonal 1000 kali lebih poten dalam meningkatkan produksi angiotensinogen di hepar dibandingkan dengan estradiol.¹⁰ Angiotensinogen akan diubah menjadi angiotensin I oleh renin yang diproduksi oleh ginjal. Selanjutnya, *angiotensin I converting enzyme (ACE)* mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang berperan penting dalam meningkatkan tekanan darah melalui dua efek utama. Fungsi pertama adalah meningkatkan kadar *antidiuretic hormone (ADH)* yang bekerja pada ginjal untuk mengatur tekanan osmotik dan volume urin sehingga urin menjadi pekat. Sebagai mekanisme selanjutnya, volume ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik dari bagian intraseluler. Akibatnya, tekanan darah meningkat dikarenakan peningkatan volume darah.¹⁹

Fungsi kedua dari angiotensin II yaitu dengan meningkatkan produksi hormon aldosteron, hormon ini bisa mengakibatkan peningkatan resistensi natrium dan cairan ekstra sel yang berdampak pada volume darah yang meningkat sehingga terjadi peningkatan pada curah jantung, hal ini penyebab tekanan darah meningkat.^{19,22} Hipotalamus menerima sinyal tekanan darah yang meningkat dan mencoba menurunkan tekanan darah, tetapi homeostasis terganggu karena stimulasi konstan yang disebabkan oleh penggunaan kontrasepsi kombinasi jangka panjang.¹⁹

Kontrasepsi pil kombinasi juga mengandung progesteron yang dapat mempengaruhi sintesis aldosteron melalui reaksi hidrosilasi.²² Struktur kimia progesteron sama seperti aldosteron. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Sari

(2018) yang menunjukkan bahwa rata-rata kadar aldosteron pada pengguna pil KB kombinasi lebih tinggi pada pemakaian lebih dari sama dengan 3 sampai 5 tahun dibandingkan 1 sampai 3 tahun.²¹

Baik progesteron dan aldosteron adalah mineralokortikoid mineral yang berperan untuk meningkatkan reabsorpsi natrium.¹⁹ Progesteron membuat kadar kolesterol LDL naik dan membuat kadar kolesterol HDL turun. Kedua hal tersebut dapat mengakibatkan terjadinya aterosklerosis sehingga pembuluh darah menyempit yang kemudian dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah.¹⁶

Terdapat perbedaan pada penelitian yang dilakukan oleh Nisenbaum, *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa kontrasepsi pil kombinasi tidak menyebabkan perubahan signifikan pada tekanan darah wanita normal. Hal tersebut bertentangan dengan hipotesis bahwa penggunaan pil kombinasi dapat meningkatkan tonus simpatis sehingga dapat meningkatkan risiko kardiovaskular, termasuk peningkatan tekanan darah. Mekanisme pada kejadian ini belum diketahui. Peneliti menyebutkan bahwa kurangnya jumlah sampel kontrol dan kurangnya randomisasi mempengaruhi hasil dari penelitian ini.¹⁵

B. Hubungan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipertensi pada pengguna pil kontrasepsi kombinasi

1. Umur

Penelitian Nafisah, *et al* (2014) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan kejadian hipertensi ($p\text{-value}=0,000$ dan Odds Ratio 53,18).¹⁴ Hasil yang sama ditunjukkan oleh Sari (2019) yaitu ada hubungan usia dengan kejadian hipertensi pada pengguna KB oral kombinasi ($p=0,003$).²²

Seiring bertambahnya umur, arteri kehilangan elastisitasnya, sehingga darah yang melewati pembuluh ini akan

terhambat, yang menyebabkan peningkatan tekanan darah.¹⁴

2. Lama pemakaian

Penelitian Park dan Kim (2013) menunjukkan bahwa durasi penggunaan kontrasepsi pil yang lebih lama dikaitkan secara positif dengan peningkatan tingkat tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik (p untuk tren $<0,001$). Penggunaan kontrasepsi oral > 24 bulan dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan prehipertensi (OR 2.23; 95% CI 1.28-3.90) dan hipertensi atau prehipertensi (OR 2.13; 95% CI 1.37-3.32).¹²

Penelitian Nafisah, *et al* (2014) menunjukkan bahwa ada hubungan lama pemakaian KB oral (p -value=0,003 dan Odds Ratio 10,09) dengan kejadian hipertensi. Penelitian Sari (2019) juga menunjukkan hubungan signifikan antara lama penggunaan kontrasepsi dengan kejadian hipertensi pengguna KB oral kombinasi ($p=0,001$).²² Hal yang sama didapatkan Oktaviary dan Wagiyo (2015) yaitu terdapat hubungan antara lama pemakaian alat kontrasepsi terhadap tekanan darah ($p=0,017$) pada kelompok pil.¹⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Rusmini, *et al* (2015) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara lama penggunaan KB oral dengan kejadian hipertensi pada WUS di BPS Ade Yulianti AMd. Keb Desa Parungsari Kabupaten Lebak Provinsi Banten tahun 2015 (p -value = 0,000; OR = 7,280).¹⁶

Penelitian Sepriandi *et al.* (2017) menunjukkan bahwa 23 orang (76,7%) telah menggunakan kontrasepsi lebih dari 1 tahun, dan 19 orang (63,3%) mengalami hipertensi ringan dengan nilai p sebesar 0,010, sehingga ada hubungan antara lama wanita usia subur Puskesmas Dinoyo Malang menggunakan kontrasepsi dengan kejadian hipertensi.¹⁹

Hasil penelitian Azima dan Mousavi (2017) menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara tekanan darah sistolik rata-rata subjek satu tahun setelah

konsumsi pil kombinasi dibandingkan dengan awal ($P = 0,03$)²⁰

Hasil penelitian Sari *et al.* (2018) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan tekanan darah yang signifikan antara akseptor KB oral kombinasi 1 sampai 3 tahun dan ≥ 3 sampai 5 tahun. Tekanan darah sistolik $116,80 \pm 10,69$ mmHg untuk 1 sampai 3 tahun penggunaan dan $128,00 \pm 15,54$ mmHg ($p < 0,05$) untuk 3 sampai 5 tahun penggunaan. Tekanan darah diastolik $76,80 \pm 8,52$ mmHg untuk 1 sampai 3 tahun penggunaan, dan $84,80 \pm 10,84$ mmHg ($p < 0,05$) untuk 3 sampai 5 tahun penggunaan.²¹

Hasil penelitian Ardiani (2019) menunjukkan 40 responden menggunakan pil KB kombinasi, 32 diantaranya menderita hipertensi, sedangkan 8 diantaranya tidak. Nilai $p = 0,000$, menunjukkan ada hubungan lama pemakaian pil kombinasi dengan kejadian hipertensi.²³

Penelitian Meliala (2019) menunjukkan ada hubungan lama pemakaian KB oral dengan kejadian tekanan darah yang meningkat (nilai $p = 0,00$).²⁴

Penelitian yang dilakukan Per-Angin2 dan Isnaniah (2020) menunjukkan bahwa didapatkan nilai $p=0,002$ sehingga menunjukkan ada hubungan antara waktu pemakaian KB oral kombinasi dengan kasus tekanan darah yang meningkat.²⁷

Menurut Sari (2019), semakin lama seseorang menggunakan kontrasepsi pil kombinasi maka akan beresiko terjadi hipertensi. Hal tersebut disebabkan oleh penggunaan hormon yang berlangsung lama, dimana estrogen pada KB oral kombinasi dapat mengaktifasi sistem rennin angiotensin sehingga tekanan darah meningkat.²²

Berdasarkan artikel yang ditulis oleh Ardiani (2019) pemakaian pil kontrasepsi akan mengakibatkan peningkatan ringan tekanan darah sistolik maupun diastolik, terutama pada 2 tahun pertama pemakaian.

²³

3. Jenis kontrasepsi pil kombinasi

Hasil penelitian Azima dan Mousavi (2017) menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara tekanan darah sistolik rata-rata pada pasien yang menggunakan pil kombinasi dosis rendah dibandingkan dengan yang menggunakan pil Trifasik ($P = 0,01$).²⁰ Semakin tinggi dosis estrogen yang diberikan, makin semakin tinggi pula pengaruh estrogen terhadap metabolisme elektrolit yang mengakibatkan terjadinya kenaikan resistensi perifer dan *venous return* sehingga tekanan darah meningkat.¹⁴

Berbeda dengan penelitian Nafisah, *et al* (2014) yang menunjukkan tidak terdapat hubungan antara jenis pil KB (p -value=0,124) dengan kejadian hipertensi pada akseptor pil KB.¹⁴ Peneliti menyebutkan adanya perbedaan pada hasil penelitian tersebut dikarenakan responden pengguna pil KB dengan dosis estrogen dosis 0,03-0,05 mg yang hipertensi jumlahnya sedikit dibandingkan dengan yang tidak hipertensi dan menggunakan pil KB dengan dosis estrogen dosis 0,03-0,05 mg. Selain itu, responden hanya menggunakan KB oral yang terkandung 0,03 mg estrogen, sehingga peneliti tidak dapat mendapatkan jumlah lebih banyak pada responden yang hipertensi akibat dosis estrogen yang lebih tinggi.¹⁴

4. IMT

Hasil penelitian Wang, *et al* (2011) menunjukkan risiko hipertensi meningkat secara dramatis kombinasi penggunaan pil kombinasi dengan IMT ≥ 28 kg / m² atau lingkar pinggang ≥ 90 cm (OR 8,02, 95% CI 5,05–12,74; OR 5,76, 95% CI 3,65 9.12, masing-masing). Hal tersebut dikarenakan oleh obesitas dapat mempengaruhi farmakokinetik pil kombinasi, sehingga dapat berdampak pada risiko atau manfaat penggunaan pil kombinasi.¹¹

Penelitian Sari (2019) menunjukkan Indeks Masa Tubuh (IMT) berhubungan signifikan dengan kejadian hipertensi pada akseptor pil kombinasi dengan nilai $p=0,034$. Peneliti memiliki asumsi bahwa pemakaian kontrasepsi pil kombinasi

beresiko untuk meningkatkan tekanan darah akan diperberat lagi pada wanita dengan IMT lebih dari normal, karena hal tersebut menyebabkan jantung harus bekerja lebih berat untuk memompa darah keseluruh tubuh.²²

Penelitian yang dilakukan oleh Muna dan Helda (2020) menunjukkan dibandingkan dengan pil kombinasi, obesitas lebih erat kaitannya dengan hipertensi dengan PR 1,93 (1,74-2,13).²⁸

5. Faktor lain

Penelitian Nafisah, *et al* (2014) menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara keteraturan pemeriksaan tekanan darah (p -value=0,434) dengan kejadian hipertensi pada akseptor pil KB.¹⁴

Penelitian oleh Sari, *et al* (2018) menunjukkan ada perbedaan kadar aldosteron yang signifikan antara akseptor KB oral kombinasi 1 sampai 3 tahun dan ≥ 3 sampai 5 tahun, yakni $3,84 \pm 1,09$ ng/dl untuk 1 sampai 3 tahun dan $4,80 \pm 1,80$ ng/dl untuk ≥ 3 sampai 5 tahun dengan nilai $p < 0,05$. Pemakaian etinilestradiol lebih lama merangsang RAAS berkepanjangan yang membuat kacaunya homeostatis tubuh. Oleh sebab itu, peningkatan kadar aldosteron dapat terjadi.²¹

PENUTUP

Hasil dari 18 artikel yang terdapat dalam literature review ini, terdapat 17 artikel yang menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi pil kombinasi dengan kejadian hipertensi dan 1 artikel menunjukkan bahwa penggunaan pil kombinasi tidak meningkatkan tekanan darah. Kontrasepsi pil kombinasi mengandung estrogen yang mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan progesteron yang meningkatkan reabsorpsi natrium, menurunkan kadar HDL-kolesterol, serta meningkatkan kadar LDL-kolesterol, sehingga kedua komponen yang terkandung dalam kontrasepsi pil kombinasi tersebut dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi. Pada 1 artikel yang menunjukkan bahwa penggunaan pil

kombinasi tidak peningkatan tekanan darah masih belum diketahui mekanismenya. Beberapa faktor berhubungan dengan kejadian hipertensi pada pengguna pil kontrasepsi kombinasi, yaitu umur, lama penggunaan kontrasepsi pil kombinasi, jenis kontrasepsi pil kombinasi, IMT, keteraturan pemeriksaan tekanan darah, dan kadar aldosteron.

Wanita usia subur dengan usia 35 tahun atau lebih dan/atau IMT lebih dari normal disarankan tidak menggunakan kontrasepsi pil kombinasi. Pelayanan kesehatan memiliki peran untuk mencegah hipertensi pada wanita usia subur, sehingga diharapkan lebih aktif dalam sosialisasi kepada wanita usia subur terkait penggunaan pil kombinasi yang dapat menyebabkan hipertensi. Pada penelitian selanjutnya tentang terjadinya hipertensi pada pengguna kontrasepsi pil kombinasi diharapkan juga dilakukan pengukuran kadar aldosteron, LDL-kolesterol, dan HDL-kolesterol untuk menjelaskan mekanisme yang terkait.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman tatalaksana hipertensi pada penyakit kardiovaskular. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2015.
2. Kementerian Kesehatan RI. Info DATIN: Hipertensi. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI; 2014.
3. Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
4. Dorans KS, Mills KT, Liu Y, He J. Trends in prevalence and control of hypertension according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):1–11.
5. Kementerian Kesehatan RI. Info DATIN: Situasi kesehatan jantung. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI; 2014.
6. World Health Organization. NCDs country profiles 2018. Sep 2018 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>
7. Morais TL De, Giribela C, Nisenbaum MG, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:113-117.
8. Haroon S. Effect of hormonal contraceptives on electrolytes and blood pressure. 2014;28(4):409-13.
9. Hariadini AL, Wijayati AI, Pramestutie HR, Kurnia R. Side effect experienced by the acceptor of oral contraceptive and the number of repeated visit to health professionals : an overview (A prestudy in creating “ Sukses Ber - KB ” computer application at Pharmacies in Malang). *Pharm J Indones.* 2017;3(1):17–23.
10. Helena M, Moraes B De, Luiz J, Lamas T, Campinas UE De, Campinas N, et al. Effects of different hormonal contraceptives in women ' s blood pressure values. 2018;71(3):1453–9.
11. Wang C, Li Y, Bai J, et al. General and central obesity, combined oral contraceptive use and hypertension in chinese women. *Am J Hypertens.* 2011;24(12):1324-1330.
12. Park H, Kim K. Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. *BMC Womens Health.* 2013;13(1):1.
13. White K, Potter JE, Hopkins K, Amastae J, Grossman D. Hypertension among oral contraceptive users in El Paso, Texas. *J Health care Poor Underserved;* 24(4): 1511-21.
14. Nafisah D, Wahjudi P, Ramani A. Faktor Yang Berhubungan Dengan

- Kejadian Hipertensi Pada Akseptor Pil KB Di Kelurahan Sumbersari Kabupaten Jember Tahun 2014. *e-Jurnal Pustaka Kesehat.* 2014;2(3):453-459.
15. Nisenbaum MG, De Melo NR, Giribela CRG, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: A prospective controlled clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175(1):62-66.
 16. Rusmini H, Wulandari M, Syaepudin. Hubungan lama pemakaian kontrasepsi pil KB dengan kejadian hipertensi pada wanita usia subur di BPS Ade Yulianti AMd. Keb Desa Parungsari Kabupaten Lebak Provinsi Banten tahun 2015.2015.
 17. Oktaviary C, Wagiyono. Efek Penggunaan Alat Kontrasepsi Pil dan Suntik 3 Bulan Terhadap Status Gizi dan Tekanan darah Pada Akseptor KB Di Puskesmas Kedungmudu Semarang. *J Ilmu Keperawatan dan Kebidanan.* 2015: 1-15.
 18. Tatali C, Kundre R, Bataha Y. Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Pil Kb Kombinasi Dengan Hipertensi Pada Akseptor Pil Kb Di Puskesmas Enemawira Kabupaten Sangihe. *J Keperawatan UNSRAT.* 2016;4(1):1-5.
 19. Sepriandi, Mudayatiningsih S, Susmini. Hipertensi pada wanita pasangan usia subur dengan lama penggunaan pil kKB. *Nursing News (Meriden).* 2017;2(3):823-832.
 20. Azima S, Mousavi S. Oral contraceptive pills use and hypertension. *Int J Pharm Sci Invent.* 2017;6(1):47-49.
 21. Sari AP, Yerizel E, Serudji J. Perbedaan Kadar Aldosteron dan Tekanan Darah pada Akseptor KB Pil Kombinasi Berdasarkan Lama Pemakaian Kontrasepsi. *J Kesehat Andalas.* 2018;7(2):154-9.
 22. Sari AP. Faktor yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pada akseptor KB pil kombinasi. Babul ilmi Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan. 2019;10(1):29-37.
 23. Ardiani H. Lama penggunaan kontrasepsi pil KB dan kejadian hipertensi pada akseptor pil KB di Kelurahan Taman, Wilayah Puskesmas Demangan Kota Madiun. *Tunas-Tunas Ris Kesehat.* 2019;9(1):64-71.
 24. Meliala HD. Hubungan antara lama penggunaan kontrasepsi pil dengan peningkatan tekanan darah pada akseptor kb aktif di desa bulan Juli Kecamatan Barusjahe Kabupaten Karo tahun 2019. *Scientia Jurnal.* 2019; 8(2): 303-8.
 25. Kofole Z, Haile D, Solomon Y, Girma E. Pattern of fasting blood sugar, blood pressure and body mass index among Combined Oral Contraceptive (COC) pills users in Chench, Southern Ethiopia: a cross-sectional study. *Research Square.* 2019:1-16.
 26. Muri PH, Hardisman, Utama BI. Perbedaan berat badan, tekanan darah dan profil lipid pada akseptor KB depo medroksi progesteron asetat (DMPA) dan pil kombinasi. *Jurnal Kebidanan.* 2020; 10(1): 1-10.
 27. Angin2 NP, Isnaniah H. Waktu penggunaan kontrasepsi pil kombinasi yang berhubungan dengan kasus kenaikan tekanan darah dalam wilayah kerja Puskesmas Martapura I Kabupaten Banjar Provinsi Kalimantan Selatan. *Jurnal Kebidanan.* 2020;12(1):43-50.
 28. Muna KUNE, Helda A. Joint effect obesity and oral contraceptive use towards hypertension among women in Thirteen provinces in Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2020;11(1):1283-7.
 29. Nugroho TUIB. Masalah Kesehatan Reproduksi Wanita. Yogyakarta: Nuha Medika; 2014.
 30. Handayani. Buku ajar pelayanan keluarga berencana. Yogyakarta: Nuha Medika; 2010.

