

## ANALISA DRUG RELATED PROBLEM PADA ENDOMETRIOSIS DI PUSKESMAS DUREN SERIBU PERIODE 1 JANUARI - 30 JUNI 2025

Rahayu Mustika Sari<sup>1</sup>, Niati Ambarsari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Politeknik Tiara Bunda

email: [mustikasari.rahayu@gmail.com](mailto:mustikasari.rahayu@gmail.com)

Riwayat Artikel: Diterima: 11 Maret 2025, direvisi: 5 Agustus 2025, dipublikasi: 28 Agustus 2025

### ABSTRACT

This study analyzed the incidence of drug-related problems, including adverse events and medical errors, and possible associated risk factors, in patients with endometriosis who used combined oral contraceptives (COCs) and progestins. Reports were collected between January 1, 2024, and June 30, 2025, regarding endometriosis patients in the Medical Record System at the Duren Seribu Community Health Center, Depok City. A disproportionate analysis was performed using the Gamma–Poisson Shrinker model to detect overreported drug–event pairs. Logistic regression analysis was used to explore potential risk factors. There were 23 reports regarding long-term hormonal treatment and 45 reports regarding other medications used for endometriosis. Long-term hormonal treatment included: 15 reports (22.0%) of combined oral contraceptives (COCs), 10 reports (14.7%) of oral progestins, 8 reports (11.76%) of injectable (depot) progestins, 23 reports (33.82%) of progestin-releasing IUDs, and 12 reports (17.64%) of progestin-only implants. Both combined oral contraceptives (COCs) and progestin-only products are relatively safe for patients with endometriosis. Combination therapy (polytherapy) has been negatively associated with several medical errors in COC users, while patients aged  $\geq 30$  years have had more pulmonary embolism cases but fewer reported product-related problems.

**Keywords:** *Drug-Related Problem; Endometriosis; Hormone Therapy; Combination Oral Contraceptives*

### ABSTRAK

Penelitian ini menganalisis kejadian masalah terkait obat meliputi efek samping dan kesalahan medis, serta faktor risiko yang mungkin terkait, pada penggunaan kontrasepsi oral kombinasi (COC) dan progestin pada pasien dengan endometriosis. Laporan antara 1 Januari 2024 hingga 30 Juni 2025 mengenai pasien endometriosis dalam Sistem Medical Record di Puskesmas Duren Seribu, Kota Depok. Analisis disproporsional dilakukan menggunakan model Gamma–Poisson Shrinker untuk mendeteksi pasangan obat–kejadian yang dilaporkan berlebihan (overreported). Analisis regresi logistik digunakan untuk mengeksplorasi faktor risiko potensial. Terdapat 23 laporan mengenai pengobatan hormon jangka panjang dan 45 laporan mengenai obat lain yang digunakan untuk endometriosis. Pengobatan hormon jangka panjang terdiri dari: 15 laporan (22,0%) tentang kontrasepsi oral kombinasi (COCs), 10 laporan (14,7%) tentang progestin oral, 8 laporan (11,76%) tentang progestin suntik (depot), 23 laporan (33,82%) tentang IUD yang melepaskan progestin, dan 12 laporan (17,64%) tentang implan progestin. Baik kontrasepsi oral kombinasi (COC) maupun produk progestin tergolong relatif aman untuk pasien dengan endometriosis. Terapi kombinasi (polytherapy) memiliki hubungan negatif dengan beberapa kesalahan medis pada pengguna COC, sementara pasien berusia  $\geq 30$  tahun menunjukkan lebih banyak kasus emboli paru, tetapi lebih sedikit masalah terkait penggunaan produk yang dilaporkan.

**Kata kunci:** *Drug Related Problem; Endometriosis; Terapi Hormon; Kontrasepsi Oral Kombinasi*

## Pendahuluan

Endometriosis didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan kelenjar dan stroma endometrium fungsional di luar rongga rahim. Jaringan ektopik ini dapat menempel dan tumbuh di berbagai bagian tubuh, terutama di organ panggul seperti dinding peritoneum, ovarium, dan ligamen uterosakral.

Menurut World Endometriosis Society (WES), penyakit ini disebabkan oleh banyak faktor patologis, antara lain: kelainan genetik spesifik, gangguan sistem imun, ketidakseimbangan hormon, faktor perdarahan, serta kondisi penyakit yang bergantung pada organ.

Endometriosis merupakan salah satu penyakit jinak tersering pada wanita pramenopause. Gejala utamanya—nyeri haid sekunder dan infertilitas—cenderung memburuk seiring waktu. Data epidemiologi: 10–15% wanita usia reproduktif mengalami endometriosis panggul. 30–50% dari mereka menderita nyeri panggul kronis dan/atau infertilitas (Fukunaga, 2001; Burney and Giudice, 2012; Dyson et al., 2014). Biaya perawatan endometriosis di Indonesia mencapai sekitar 24 juta rupiah (Widyasmara, 2024).

Pilihan pengobatan saat ini yaitu tertera pada Tata laksana endometriosis meliputi: Obat-obatan, Tindakan pembedahan, Kombinasi obat dan pembedahan, Teknologi reproduksi berbantu (seperti IVF). Untuk pasien yang tidak memerlukan pembedahan, terapi medikamentosa menjadi pilihan utama untuk meredakan gejala. Obat lini pertama: NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), Progestin, Kontrasepsi oral kombinasi (OCs). Obat lini kedua: Agonis atau antagonis hormon pelepas gonadotropin (GnRH-a), Sistem intrauterin levonorgestrel (LNG-IUS).

Namun, obat-obatan seperti GnRH-a sering menimbulkan efek samping berat, misalnya: gejala defisiensi estrogen, gangguan ovulasi, penurunan kepadatan tulang. Karena itu, tidak direkomendasikan untuk penggunaan jangka panjang, terutama pada wanita yang masih menginginkan kehamilan.

Selain itu, belum ada terapi yang benar-benar menyembuhkan endometriosis.

Oleh karena keterbatasan tersebut, sangat diperlukan penelitian untuk menemukan agen terapeutik baru yang: efektif meredakan gejala, aman untuk penggunaan jangka panjang, dan

tidak mengganggu kesuburan (Dunselman et al., 2014).

Beberapa aspek yang sejalan dengan konsep DRP (yaitu masalah yang timbul dari terapi obat: dosis, interaksi, efek samping, duplikasi, ketidakpatuhan, indikasi tidak tepat, dll). Beberapa artikel yang memuat kasus ini antara lain: Penggunaan opioid kronis yang berisiko tinggi → over-terapi atau terapi jangka panjang yang menyebabkan komplikasi. Efek samping terapi hormon yang cukup tinggi prevalensinya → adverse drug reactions (ADR). Risiko jangka panjang terhadap tulang, hormon, akibat supresi estrogen → isu keamanan jangka panjang. Pengaturan dosis dan durasi terapi yang kurang optimal atau monitoring yang tidak memadai. Penggunaan terapi yang mungkin tidak disesuaikan dengan kondisi komorbid pasien atau faktor individu. Kepatuhan pasien terhadap terapi bisa terganggu karena efek samping atau beban terapi, yang bisa menimbulkan DRP seperti non-compliance. Penggunaan opioid kronis → bisa dikaitkan dengan DRP seperti over-terapi, ketergantungan, dan komplikasi jangka panjang. Terapi hormonal/obat supresi menstruasi → risiko efek samping (misalnya penurunan kepadatan tulang, menopause dini) → bisa dikategorikan sebagai DRP “efek samping/komplikasi”. Terapi yang kurang efektif atau durasi ekstra panjang → bisa dikategorikan sebagai DRP “terapi tidak optimal” (Chiuve et al, 2020)

Penelitian ini akan memberikan hasil analisa masalah terkait obat dalam pengobatan Endometriosis khususnya pada pasien Puskesmas Duren Seribu Periode Januari-Juli 2025.

## Metode

Laporan rekam medis dari pasien dengan endometriosis antara 1 Januari 2024 hingga 30 Juni 2025 dikumpulkan (tanggal akses: 5 Juli 2025).

Setelah duplikasi data dihapus, laporan-laporan tersebut kemudian disaring untuk memilih kasus yang diagnosisnya dikodekan sebagai endometriosis atau ablasi endometriosis.

Obat-obatan yang menjadi fokus penelitian ini meliputi:

1. Kontrasepsi oral kombinasi (COC),
2. Progestin oral,

3. Alat intrauterin yang melepaskan progestin (IUD),
4. Progestin suntik depot, dan
5. Implan progestin.

Kasus-kasus yang melibatkan obat atau alat tersebut dikelompokkan sebagai kelompok terapi hormon jangka panjang, dengan cara menyaring nama obat dan bahan aktif yang tercantum dalam data Rekam Medis.

Sementara itu, kasus-kasus dengan indikasi endometriosis tetapi tidak menggunakan salah satu obat di atas dikategorikan sebagai kelompok kontrol.

### Analisis Statistik

Kami menghitung jumlah kasus (counts) dan tingkat karakteristik dasar utama (baseline characteristics) secara terpisah pada kelompok terapi hormon jangka panjang dan kelompok kontrol.

Untuk analisis proporsionalitas dan mendeteksi pasangan obat–kejadian (drug–event pairs) yang dilaporkan secara berlebih (overreported), digunakan model Gamma–Poisson Shrinker (GPS).

Model ini menyajikan rasio pelaporan relatif (relative reporting ratios) dalam bentuk Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM) setelah dilakukan proses Bayesian shrinkage. Nilai EBGM, persentil ke-5 (EB05), dan persentil ke-95 (EB95) — yang mewakili batas bawah dan atas dari interval kepercayaan (confidence interval, CI) 90% — dihitung menggunakan perangkat lunak R (versi 4.0.4; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) dengan paket openEBGM (versi 0.8.3).

Sebuah sinyal (signal detected) dianggap terdeteksi apabila  $EB05 \geq 2$ .

Sesuai dengan hierarki MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Preferred Terms (PTs) yang memiliki sinyal signifikan berdasarkan analisis proporsional kemudian dikelompokkan berdasarkan kelas sistem organ utama (System Organ Class, SOC).

Mengingat rentang usia pasien yang luas, serta fakta bahwa agonis/antagonis GnRH, inhibitor aromatase, dan analgesik sering diberikan bersamaan (co-administered), dilakukan analisis regresi logistik untuk menelusuri faktor risiko potensial dari sinyal-sinyal yang terdeteksi di atas.

Berdasarkan rekomendasi ukuran sampel minimal 10 kejadian per variabel dalam pengembangan model prediksi klinik, hanya

kejadian obat–efek (drug–event pairs) dengan jumlah laporan lebih dari 20 yang dimasukkan ke dalam analisis regresi logistik.

Analisis regresi logistik ini juga dilakukan menggunakan R (versi 4.0.4; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### Hasil dan Pembahasan

#### Analisis Deskriptif

Antara 1 Januari 2025 dan 30 Juni 2025, terdapat 23 laporan mengenai pengobatan hormon jangka panjang dan 45 laporan mengenai obat lain yang digunakan untuk endometriosis.

Pengobatan hormon jangka panjang terdiri dari:

15 laporan (22,0%) tentang kontrasepsi oral kombinasi (COCs),

10 laporan (14,7%) tentang progestin oral,

8 laporan (11,76%) tentang progestin suntik (depot),

23 laporan (33,82%) tentang IUD yang melepaskan progestin, dan

12 laporan (17,64%) tentang implan progestin.

Fitur klinis dari laporan-laporan tersebut disajikan pada Tabel 1. Mayoritas perempuan yang termasuk dalam laporan berada pada usia reproduktif.

Selain kategori “Kejadian serius lainnya”, hasil yang paling umum pada kedua kelompok adalah rawat inap (17,2% pada kelompok pengobatan hormon jangka panjang dan 9,8% pada kelompok kontrol), diikuti oleh disabilitas (masing-masing 3,6% dan 2,6%).

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Pasien dengan Endometriosis

Variabel	Long-term Hormon n= 23	Other Drugs n= 45
Usia (tahun)		
< 18	12	18
≥ 18, <50	27	4
≥ 50	5	2
Outcome		
Rawat inap	32	16
Disabilitas	4	-
Mengancam jiwa	4	5
Meninggal	4	3

**Analisis Disproporsionalitas**

Pada kedua kelompok — kontrasepsi oral kombinasi (COC) dan progestin — istilah (PT) yang paling sering muncul adalah penggunaan di luar indikasi (off label use) (N = 130 pada kelompok COC dan N = 119 pada kelompok progestin), diikuti oleh penggunaan produk tanpa indikasi resmi (product use in unapproved indication) (N = 102 pada kelompok COC dan N = 55 pada kelompok progestin).

Namun, kedua istilah tersebut tidak dilaporkan berlebihan (overreported) pada pengguna progestin (nilai EB05 masing-masing 1,6 dan 1,3).

Istilah PT yang dilaporkan berlebihan pada pengguna COC lebih beragam, sedangkan pada pengguna progestin, istilah PT terutama termasuk dalam kategori cedera, keracunan, dan komplikasi prosedur, serta masalah terkait produk.

Sinyal dari beberapa efek samping yang jarang terjadi, termasuk gangguan mata dan gangguan sistem saraf, juga terdeteksi (lihat Tabel 2).

Analisis disproporsionalitas juga dilakukan berdasarkan berbagai bentuk dosis progestin (lihat Tabel 3). Semua sinyal yang terdeteksi pada pengguna progestin secara keseluruhan dijelaskan lebih lanjut pada masing-masing subkelompok, dan sinyal efek samping baru seperti gangguan jantung, gangguan saluran cerna, gangguan metabolisme dan nutrisi, serta gangguan

sistem muskuloskeletal muncul pada beberapa subkelompok.

**Tabel 2.** Istilah yang Sering Dilaporkan (Preferred Terms) untuk Efek Samping dan Kesalahan Medis yang Berlebihan pada Pasien Endometriosis yang Menerima Terapi Hormon Jangka Panjang

SOC (System organ Class)	PT	Kombinasi kontrasepsi oral	Progestin
Gangguan mata	Atopic Keratokonjungtivitas	5	1
Cidera, Keracunan dan komplikasi prosedur	Masalah penggunaan alat	18	20
	Cidera	4	0
	Penggunaan di luar indikasi	2	7
	Nyeri prosedural	0	33
Gangguan sistem saraf	Hemiplegia	5	
Masalah produk	Dislocation	-	4
	Substitusi produk	19	3
Gangguan psikiatri	Peningkatan libido	7	0

**Tabel 3.** Istilah yang Sering Dilaporkan (Preferred Terms) untuk Efek Samping dan Kesalahan Medis yang Berlebihan pada Pasien Endometriosis yang Menerima Berbagai Bentuk Dosis Progestin**a. Pasien yang menerima progestin oral**

SOC (System organ Class)	PT	Kombinasi kontrasepsi oral
Neoplasma jinak, ganas dan tidak spesifik (termasuk kista dan polip)	Adenoma hepatik	14
	Meningioma	11
Gangguan sistem saraf	sindrom terowongan ulnaris	11

**b. Pasien yang menerima IUD yang melepaskan progestin**

SOC (System organ Class)	PT	Kombinasi kontrasepsi oral
	merasa panas	10
Infeksi	Infeksi rahim	5

**c. Pasien yang menerima progestin suntik**

SOC (System organ Class)	PT	Jumlah kasus	EBGM
Gangguan jantung	Prolaps katup mitral	4	14.0
Gangguan ma	perubahan persepsi warna	3	16.9
	ketidaknya manan mata	3	8.5
Gangguan saluran cerna	inkontinensia anal	3	16.9
	konstipasi	10	3.7
Gangguan umum dan lokasi pemberian obat	kondisi memburuk	8	2.3
	merasa panas	1	0.4
Cidera, keracunan dan komplikasi prosedur	Dosis obat terlewat oleh alat	4	6.9
	Penggunaan produk tanpa indikasi resmi	15	5.3
	Dosis berlebih yang dirersepkan	4	10.8
Pemeriksaan laboratorium	Denyut jantung tidak teratur	4	4.7
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Nafsu makan menurun	5	2.5
Gangguan sistem muskuloskelet	Gangguan tulang	4	10.6
	Osteopenia	6	13.1

**Tanda \* berarti nilai EB05 $\geq$ 2, menunjukkan adanya sinyal dari efek samping yang dilaporkan lebih sering dari yang diharapkan**

Penelitian ini secara komprehensif menggambarkan laporan dari pasien endometriosis yang mendapat pengobatan dengan kontrasepsi oral kombinasi (COCs) dan progestin, baik secara keseluruhan

maupun berdasarkan bentuk dosis yang berbeda.

Selain itu, penelitian ini juga mengeksplorasi kemungkinan pengaruh usia dan terapi kombinasi (polytherapy) terhadap kejadian efek samping yang sering dilaporkan.

Selama pengobatan hormonal untuk endometriosis, perubahan kadar hormon dapat menyebabkan efek samping terkait hormon. Selain itu, gaya hidup dan pola makan juga dapat memengaruhi gejala.

Spektrum luas dari istilah efek samping (PT) yang terdeteksi dalam penelitian ini mungkin disebabkan oleh variasi individu dalam distribusi reseptor estrogen (ER- $\alpha$ ) dan reseptor progesteron (PR).

Dilaporkan bahwa bagi pasien endometriosis yang tidak toleran terhadap efek samping COC atau norethisterone acetate, mengganti satu obat dengan yang lain dapat meningkatkan kepuasan pasien.

Karena pasien yang mengalami efek samping dari satu obat mungkin mendapat manfaat dari obat lain, maka regimen pengobatan harus segera disesuaikan bila muncul efek samping yang tidak dapat ditoleransi.

Efek samping umum dari COC dan progestin meliputi: perdarahan, nyeri payudara (mastodinia), gangguan psikologis, peningkatan berat badan, konstipasi, perubahan emosi, galaktorea, trombosis, penurunan kepadatan tulang, perubahan libido, meningioma, adenoma hepatoseluler, dan beberapa gejala androgenik.

Dalam penelitian ini, sinyal dari PT yang serupa serta hasil sekunder seperti perdarahan genital, gangguan mental, peningkatan berat badan abnormal, konstipasi, emboli paru, trombosis vena dalam, hemiplegia, gangguan tulang, osteopenia, penurunan libido, peningkatan libido, anhedonia, meningioma, dan adenoma hepatik juga terdeteksi melalui analisis proporsionalitas.

Karena penelitian ini tidak memiliki kelompok kontrol sejati, terdapat beberapa perbedaan kecil antara hasil penelitian farmakovigilans ini dengan uji klinis sebelumnya.

Beberapa terapi medis untuk endometriosis bertujuan untuk menciptakan lingkungan hipoestrogenik guna memperlambat perkembangan penyakit, yang



dapat menimbulkan efek samping mirip menopause.

Meskipun analog GnRH dan inhibitor aromatase dikenal memiliki efek hipoestrogenik yang kuat, efek COC dan progestin dapat berbeda tergantung usia dan dosis.

Beberapa studi menunjukkan bahwa progestin oral dan IUD yang melepaskan progestin memiliki efek hipoestrogenik ringan, kecuali pada pengguna DMPA (depot medroxyprogesterone acetate) yang mungkin mengalami gejala menopause lebih sering.

Dalam penelitian ini, terdeteksi sinyal denyut jantung tidak teratur, gangguan tulang, osteopenia, dan ketidakseimbangan sistem saraf otonom pada pengguna progestin suntik (depot).

Sementara pada pengguna IUD yang melepaskan progestin, ditemukan sinyal rasa panas, peningkatan berat badan abnormal, dan penurunan libido.

Untuk menentukan pengaruh bentuk dosis progestin terhadap kadar estrogen, diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Selain itu, sinyal penurunan nafsu makan juga ditemukan pada pengguna depot progestin. Karena metabolit progestin dilaporkan dapat memodulasi reseptor GABA-A secara langsung, bukan melalui penurunan kadar estrogen, maka mekanisme pasti pengaruh progestin terhadap nafsu makan dan suasana hati masih perlu diteliti lebih lanjut.

Penelitian ini juga menemukan banyak sinyal terkait komplikasi prosedur, masalah produk, dan kondisi di lokasi pemberian obat, serta efek sekunder berupa nyeri perut bagian bawah.

Namun, tidak ditemukan sinyal efek samping serius seperti perforasi rahim atau nekrosis lemak.

Tingkat perforasi pada IUD yang mengandung levonorgestrel (LNG-IUS) maupun IUD tembaga dalam literatur adalah sekitar 1 per 1000, tergolong rendah. Faktor risiko pergeseran posisi IUD meliputi menyusui, uterus yang atrofi akibat penggunaan jangka panjang depot suntik, dan ketidaksesuaian ukuran antara rongga rahim dan IUD.

Karena infeksi tetap menjadi penyebab utama penghentian penggunaan IUD, kondisi ini dapat dicegah melalui penilaian kondisi pasien secara menyeluruh, standarisasi

prosedur, dan peningkatan perawatan perioperatif.

Dalam penelitian ini juga ditemukan bahwa spectrum PT berbeda pada tiap bentuk dosis progestin. Oleh karena itu, toleransi pasien harus dipertimbangkan sebelum memberikan rekomendasi terapi.

Saat memilih terapi hormon jangka panjang dengan efek kontrasepsi, keinginan pasien untuk mempertahankan kesuburan juga perlu diperhatikan.

Selain itu, penelitian ini juga menemukan sinyal efek samping langka, seperti peningkatan risiko meningioma pada pengguna progestin oral.

Reseptor estrogen (ER) dan progesteron (PR) diketahui terekspresi dalam jaringan meningioma, namun hubungan pasti antara progestin dan meningioma masih perlu diteliti melalui uji klinis berskala besar.

Kami juga menemukan bahwa kasus atopik keratoconjunctivitis (AKC) dan ketidaknyamanan mata meningkat pada pengguna COC.

Sebagai penyakit konjungtiva alergi, sel-sel inflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi AKC.

Reseptor estrogen dan progesteron juga ditemukan positif pada biopsi konjungtiva penderita vernal keratoconjunctivitis (VKC) — subtipe lain dari penyakit konjungtiva alergi — dan sebagian besar sel positif tersebut adalah eosinofil.

Oleh karena itu, perubahan kadar hormon seks pada pengguna COC mungkin berkaitan dengan AKC, yang seharusnya menjadi perhatian dalam praktik klinis dan penelitian di masa depan.

Beberapa PT nonspecific juga ditemukan, seperti fenomena Uhthoff, sindrom terowongan ulnar, prolaps katup mitral, chromatopsia, rasa tercekik di tenggorokan, dan gangguan mental. Tidak ada dari efek tersebut yang diketahui berhubungan dengan hormon seks.

Sinyal-sinyal nonspecific ini kemungkinan muncul karena mekanisme patofisiologis yang mendasarinya atau bahkan kesalahan pencatatan.

Meskipun beberapa kondisi mungkin sudah ada sebelum penggunaan obat, tetap memerlukan penanganan medis yang tepat.

Masalah penggunaan produk pada pengguna COC berkorelasi negatif dengan usia >30 tahun, seperti juga terlihat pada PT

off label use dan penggunaan produk tanpa indikasi resmi.

Diperkirakan bahwa kehamilan akibat penggunaan kontrasepsi yang salah terjadi 9 kali lebih sering dibandingkan dengan penggunaan yang sempurna.

Setiap tahun, terdapat lebih dari 1 juta kehamilan tidak direncanakan yang terkait dengan penggunaan, kesalahan penggunaan, atau penghentian kontrasepsi oral.

Sebuah survei nasional terhadap hampir 2000 wanita (2004) menunjukkan bahwa hampir semua pengguna pil kontrasepsi mengatur pengingat harian, namun 38% di antaranya pernah lupa minum pil setidaknya sekali dalam 3 bulan terakhir.

Pengguna berusia di bawah 24 tahun juga memiliki tingkat ketidakkonsistenan penggunaan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia yang lebih tua.

Temuan penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan kepatuhan berdasarkan usia, sehingga faktor tersembunyi seperti pemahaman tentang kontrasepsi, tekanan pekerjaan/studi, dan status asuransi kesehatan perlu dipertimbangkan dalam penelitian lanjutan.

Kami juga menemukan bahwa usia  $\geq 30$  tahun berkaitan dengan peningkatan risiko emboli paru pada pengguna COC.

Usia sebagai faktor risiko trombotik pada pengguna COC telah menjadi konsensus medis.

Penelitian ini juga memiliki keterbatasan, antara lain:

Beberapa kejadian yang sama bisa dilaporkan sebagai PT berbeda (misalnya off label use dan off label use of device) tergantung pemahaman pelapor terhadap terminologi MedDRA.

Sebaliknya, beberapa kejadian berbeda bisa dikodekan sebagai PT umum yang sama, misalnya libido decreased dan libido increased keduanya masuk dalam libido disorder, yang bisa menyebabkan hasil analisis statistik kurang akurat.

Satu PT dapat memiliki lebih dari satu SOC (System Organ Class). Dalam penelitian ini, PT dikelompokkan berdasarkan SOC primer, padahal SOC primer mungkin hanya menunjukkan lokasi manifestasi, bukan penyebab patofisiologis.

Misalnya, throat tightness dikategorikan dalam gangguan respirasi, toraks, dan mediastinum, padahal SOC sekundernya

adalah gangguan psikiatri, dua hal yang sangat berbeda.

Pelaporan oleh konsumen, pasien, dan tenaga medis tidak bersifat wajib, sehingga beberapa kejadian mungkin tidak tercatat.

Oleh karena itu, peningkatan kesadaran pelaporan efek samping oleh konsumen, pasien, dan tenaga kesehatan sangat penting agar dapat dikumpulkan informasi yang lebih lengkap dan representatif.

## Kesimpulan

Baik kontrasepsi oral kombinasi (COC) maupun produk progestin tergolong relatif aman untuk pasien dengan endometriosis.

Terapi kombinasi (polytherapy) memiliki hubungan negatif dengan beberapa kesalahan medis pada pengguna COC, sementara pasien berusia  $\geq 30$  tahun menunjukkan lebih banyak kasus emboli paru, tetapi lebih sedikit masalah terkait penggunaan produk yang dilaporkan.

Sinyal baru yang terdeteksi dalam penelitian farmakovigilans ini perlu dipantau dalam praktik klinis dan divalidasi melalui penelitian lanjutan.

Dalam memilih regimen terapi hormon, ginekolog harus mempertimbangkan kepuasan pasien dan keinginan mempertahankan kesuburan, serta menilai efektivitas, biaya, dan efek samping secara menyeluruh.

## Terima Kasih

Ucapan terima kasih terutama ditujukan kepada pemberi dana penelitian atau donatur. Ucapan terima kasih dapat juga disampaikan kepada pihak-pihak yang membantu pelaksanaan penelitian.

## Daftar Pustaka

- Armstrong C. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):206–218.  
doi:10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5
- Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):555–565.  
doi:10.1016/j.fertnstert.2016.12.025

- Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537–548. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
- Brichant G, Laraki I, Henry L, Munaut C, Nisolle M. New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10498. doi:10.3390/ijms221910498
- Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):631–650. doi:10.1093/humupd/dmq022
- Committee of the American Society for Reproductive M. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43–51. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.027asi. (Hendra Teguh & Ronny Antonius Rusli, Trans.). Jakarta: Prenhallindo.
- Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107(3):533–536. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
- Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): a systematic review. *Contraception*. 2016;94(3):202–215. doi:10.1016/j.contraception.2016.02.003
- Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal college of general practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 2010;340:c927. doi:10.1136/bmj.c927
- Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, et al. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Prz Menopauzalny*. 2022;21(1):124–132.
- Mechsner S. Endometriosis, an ongoing pain-step-by-step treatment. *J Clin Med*. 2022;11(2):467. doi:10.3390/jcm11020467
- Mehdizadeh Kashi A, Niakan G, Ebrahimpour M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(1):124–132. doi:10.1002/ijgo.13677
- Matalliotakis I, Cakmak H, Matalliotakis M, Kappou D, Arici A. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(3):291–293. doi:10.3109/01443615.2011.644358sics/hierarchy. Accessed May 2, 2022.
- Mishell DR Jr., Kletzky OA, Brenner PF, Roy S, Nicoloff J. The effect of contraceptive steroids on hypothalamic-pituitary function. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;128(1):60–74. doi:10.1016/0002-9378(77)90295-2
- Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1069–1076. doi:10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x
- Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice
- Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*. 2020;368:m441. doi:10.1136/bmj.m441
- Sharma SC, Basu NN. Galactorrhea/Galactocoele after breast augmentation: a systematic review. *Ann Plast Surg*. 2021;86(1):115–120. doi:10.1097/SAP.0000000000002290
- Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1289–1294. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.039
- TmotEGC G, Becker CM, Bokor A, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022. doi:10.1093/hropen/hoac009
- Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod*.



2011;26(1):3–13.

doi:10.1093/humrep/deq302

Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP, Buggio L, Roberto A, Somigliana E. Shifting from oral contraceptives to norethisterone acetate, or vice versa, because of drug intolerance: does the change Benefit women with

endometriosis? Gynecol Obstet Invest.

2018;83(3):275–284. doi:10.1159/000486335