

# EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING DARI IMPLAN LEVONORGESTREL DAN IMPLAN ETONOGESTREL: REVIEW ARTICLE

M. Pandoman Febrina<sup>1,2</sup>, Lutfi Chabib<sup>1,3\*</sup>, Uzulul Hikmah<sup>1</sup>, Hannie Fitriani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Magister Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.

<sup>2</sup> Catur Dakwah Crane Farmasi, Jl. Olympic Raya Blok A, Kawasan Industri Sentul, Babakan Madang, Bogor, Indonesia

<sup>3</sup> Laboratory of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmacy, Universitas Islam Indonesia, Sleman Regency, Yogyakarta, Indonesia

## Kata Kunci :

Implan, Levonorgestrel, Etonogestrel, Efikasi, Efek Samping

## ABSTRAK

Implan levonorgestrel (LVN) dan etonogestrel (ENG) merupakan contoh long-acting reversible contraception (LARC) yang memiliki efektifitas yang tinggi dalam pencegahan kehamilan pada jangka waktu yang panjang. Penulisan review ini bertujuan untuk membandingkan efektifitas dan efek samping terkait LVN 2 batang dan ENG 1 batang sebagai alat kontrasepsi implan subdermal. Studi mengenai perbandingan efikasi implan LVN dengan implan ENG menunjukkan bahwa keduanya memiliki efikasi sebagai kontrasepsi yang baik diamati dari tingkat kejadian kehamilan yang sangat rendah. Perbedaan antara keduanya dapat dilihat dari berapa lama durasi yang disetujui untuk perlindungan dalam pencegahan kehamilan yaitu 3 tahun untuk implan ENG dan 5 tahun untuk implan LVN. Selain itu, Efektivitas kedua implan tersebut dalam mencegah kehamilan menunjukkan efek yang sebanding dari berbagai pengujian. Terkait studi mengenai efek samping menunjukkan bahwa efek samping pendarahan pada penggunaan ENG lebih besar dibandingkan pada implan LVN, sehingga LVN lebih dipilih dibandingkan dengan ENG.

## PENDAHULUAN

Kontrasepsi erat kaitannya dengan pencegahan kehamilan, kesehatan reproduksi, serta berkorelasi dengan tingkat keselamatan dari ibu dan bayi (1). Kontrasepsi hormon dengan bentuk implan subdermal merupakan contoh long-acting reversible contraception (LARC) yang memiliki efektifitas yang tinggi dalam pencegahan kehamilan pada jangka waktu lama (2). Secara umum, implan bekerja dengan cara berikatan pada reseptor pada berbagai macam sel target yang telah didistribusikan pada saluran hipotalamus – hipofisis – gonad – genital yang mampu mengganggu beberapa proses pertemuan gamet dan ovum, serta mengganggu proses pemuahan (3).

Alat kontrasepsi implan subdermal memiliki banyak keuntungan diantaranya dapat digunakan dalam jangka waktu panjang tanpa memerlukan perhatian bagi pengguna atau penyedia (4). Selain itu, memudahkan penggunaan bagi wanita yang sering lupa saat penggunaan obat pil, tidak mengganggu kegiatan seksual, aman bagi ibu menyusui, dapat dilepas kapan saja dan kesuburan mudah pulih kembali (5). Penggunaan kontrasepsi implan subdermal juga sangat sesuai untuk wanita yang tidak menginginkan metode kontrasepsi secara permanen (6).

Levonorgestrel (LVN) dan Etonogestrel (ENG) merupakan hormon progestin sintetik yang dikembangkan dalam bentuk sediaan implan subdermal (7). Implan subdermal terdiri dari progestin saja dimana polimer berbentuk batang/kapsul dimasukkan dibawah kulit agar pelepasan lepas lambat hormon stabil ketika

melewati metabolisme hepatic lintas pertama (4,8). Studi menunjukkan keduanya aman dan efektif digunakan sebagai kontrasepsi implan subdermal. Namun, studi perbandingan terkait kedua implan hormon tersebut sangat terbatas (6). Sehingga, ulasan artikel ini bertujuan untuk membandingkan efektifitas dan efek samping terkait LVN 2 batang dan ENG 1 batang sebagai alat kontrasepsi implan subdermal.

## METODE PENELITIAN

Pencarian referensi dilakukan melalui database sciencedirect, google scholar dan PubMed menggunakan kata kunci “implant”, “levonorgestrel”, “etonogestrel”, “clinic”, “side effect”, “effectiveness”. Kriteria jurnal ilmiah yang ditentukan yaitu, terpublikasi dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia, merupakan artikel hasil penelitian, review article, dan laporan kasus, memiliki topik terkait efektivitas dan efek samping implan levonorgestrel dan etonogestrel dengan jumlah minimal jurnal yang direview sebanyak dua puluh jurnal.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Implan Levonogestrel

LVN adalah progestin sintetik yang merupakan isomer aktif dari rasemat norgestrel (7). Mekanisme aksi LVN implan sebagai kontrasepsi yaitu dengan meningkatkan kekentalan cairan mukus serviks, menghambat motilitas sperma, menghambat fungsi uterus dan tuba falopi, dan mencegah terjadinya fertilisasi dan

Masuk 05-01-2023

Revisi 12-10-2023

Diterima 31-10-2023

DOI: 10.20956/mff.v27i3.24910

## Korespondensi

Lutfi Chabib

lutfi.chabib@uii.ac.id

## Copyright

© 2023 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·

Makassar

Diterbitkan tanggal

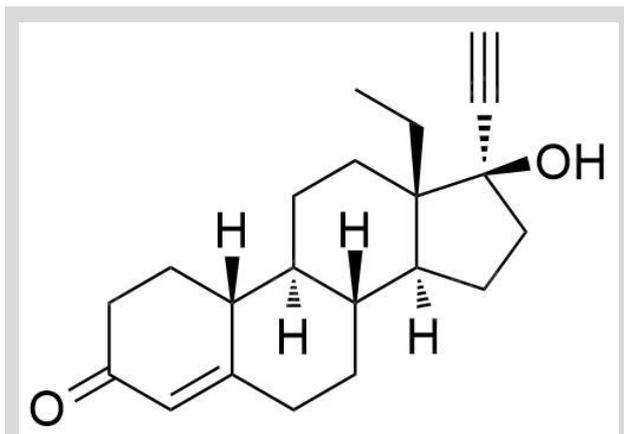
30 Desember 2023

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



perkembangan endometrium (9). Perkembangannya implan LVN terdiri dari 6 batang yang masing masing mengandung 36 mg LVN (10–13). Beberapa LVN implan 6 batang yang berada dipasaran diantaranya China 6 capsule, Norplant (14). Implan tersebut diletakkan dan dimasukkan kedalam lengan atas pada 7 hari pertama setelah menstruasi yang selanjutnya implan akan melepaskan LNG ke dalam plasma secara bertahap selama 5 tahun (6). Namun, salah satu kekurangan dari LVN 6 batang yaitu terjadinya komplikasi pada bagian tubuh yang digunakan untuk meletakkan batang LVN akibat teknik pemasangan dan pengangkatan batang LVN yang kurang baik (15). Selain itu, pada uji RCT menunjukkan efek samping LVN implan 6 batang menunjukkan pendarahan yang lebih berat dibandingkan LVN 2 batang (14). Sehingga, dikembangkan formulasi baru yang lebih sederhana cukup menggunakan dua batang saja (12,13).



Gambar 1. Struktur Kimia Levonorgestrel (16)

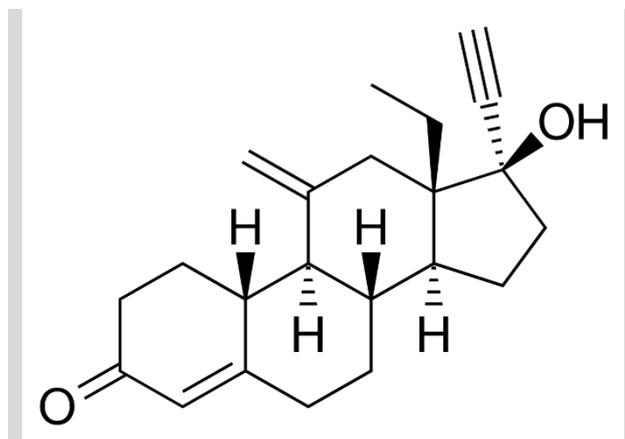
Implan LVN 2 batang terdiri dari 2 batang silastik yang masing-masing mengandung 75 mg LVN untuk perlindungan durasi selama 5 tahun (17,18). LVN 2 batang lebih mudah dalam proses pemasangan dan pelepasan implan karena jumlah batang yang lebih sedikit. Tetapi, walaupun memiliki jumlah batang yang lebih sedikit LVN 2 batang memiliki kesamaan dengan LVN 6 batang baik dalam segi efektifitas, efek samping dan durasi penggunaan (19,20). Hal ini dibuktikan pada uji klinis dengan randomisasi melibatkan subjek uji wanita dengan rentang umur 18 sampai 40 tahun yang dialokasikan dengan perbandingan 2:5 (LVN 6 batang:LVN 2 batang) menunjukkan tingkat kehamilan pada keduanya tidak berbeda signifikan (21). Pada uji RCT juga dijelaskan bahwa efektivitas LVN implan 2 batang memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan LVN implan 6 batang dengan kemungkinan kejadian kehamilan sebesar 0,0%-0,1% diamati pada tahun pertama dan pada tahun ke 5 yaitu 0,7%-2,1% (14). Berikut beberapa contoh LVN implan 2 batang yang beredar dipasaran diantaranya Sino-implan (II), Norplant (II), Jadelle, Implanon, indoplant (22).



Gambar 2. Contoh Produk Implan Levonorgestrel (23)

## Implan Etonogestrel

Etonogestrel merupakan metabolit biologi aktif sintesis dari desogestrel progestin (24). Mekanisme kerja etonogestrel yaitu menghambat hormon reproduksi pada proses ovulasi yaitu luteinizing hormone (LH) (25). Selain itu, ENG mampu meningkatkan kekentalan lendir pada serviks sehingga menekan terjadinya ovulasi (26), progestin mampu pula menekan akses spermatozoa menuju tempat pembuahan sehingga proses pembuahan tidak terjadi (9).



Gambar 3. Struktur Etonogestrel (27)

Implan etonogestrel merupakan kontrasepsi subdermal yang mengandung 68 mg ENG (28), terdiri dari satu batang yang memberikan perlindungan selama 3 tahun (5,29). Cara penggunaan implan ENG yaitu dengan dimasukkan kedalam bagian subdermal lengan atas non-dominan sekitar 8-10 cm diatas medial epicondyle humerus untuk mencegah terjadinya cedera saraf atau cedera pembuluh darah (6). Setelah diaplikasikan implan ENG akan segera di absorpsi dengan bioavailabilitas 100% (24). Berikut adalah beberapa contoh produk implan ENG dipasaran dan Implanon dan Nexplanon.



Gambar 4. Contoh Produk Implan Etonogestrel (30)

Implanon merupakan implan ENG yang mengandung 68 mg etonogestrel terdiri dari plastik kecil dengan panjang 4 cm dan diameter 2 mm (6,24,31). Beberapa kelebihan implan implanon diantaranya sangat mudah dipasang, diraba dan ketika dilepas kesuburan mudah pulih kembali (32). seperti halnya Implanon, Nexplanon juga mengandung etonogestrel 68 mg dengan panjang 4 cm memiliki bentuk batang yang mengandung barium dan memiliki kelebihan sangat mudah untuk di lokalisasi (6).

## Perbandingan Efektivitas Implan Levonorgestrel dan etonogestrel

Studi mengenai efektivitas implan LVN dan ENG sudah banyak dilakukan. Efektivitas implan ENG yang dilakukan pada uji klinis multisenter dengan jumlah subjek uji sebanyak 417 wanita menunjukkan bahwa efektivitas kontrasepsi

implan ENG cukup baik. Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya kejadian hamil pada 3 tahun pengamatan (33). Pada studi prospektif kohort, penggunaan implan ENG menunjukkan angka kejadian hamil yaitu 0 dari 100 wanita pertahun yang diamati pada tahun ke 4 dan ke 5 (34). Selain itu, pada studi RCT menunjukkan kejadian hamil pada penggunaan ENG implan yaitu 0 dari 766 wanita yang diamati dalam kurun waktu lebih dari 12 bulan (35). Sedangkan, untuk efektivitas implan LVN dalam pencegahan kehamilan diamati selama 5 tahun penggunaan implan dimana angka kehamilan kurang dari 2 dari 100 pengguna implan LVN 6 batang (Norplant) (36). Pada uji lainnya yaitu uji klinis mengamati angka kejadian hamil pada lebih dari 60000 subjek uji. Hasil menunjukkan angka kehamilan pada pengguna Norplant pada 1 tahun pengamatan yaitu 0,6/100 wanita dan 1-3,9/100 wanita pada 5 tahun pengamatan (6).

Perbandingan efektivitas implan LVN dan ENG untuk mengetahui implan mana yang lebih baik diantara keduanya. Salah satu uji yang dilakukan di 7 negara (Brazil, Chili, Republik Dominika, Hungaria, Thailand, Turki, Zimbabwe) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara implan LVN dan ENG terkait efikasinya diamati pada rentang waktu 3-5 tahun. Studi dilakukan dengan desain penelitian open-label, multi-centre randomized trial dengan subjek uji wanita dengan rentang umur 19-44 tahun. Hasil menunjukkan tingkat kehamilan pada penggunaan implan ENG dan LVN yaitu 0,6 per 100 wanita dan 0,8 per 100 wanita dan efektivitas keduanya sebagai kontrasepsi menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa keduanya memiliki efektivitas sebagai kontrasepsi yang baik dengan tidak adanya efek samping mayor (13). Studi lainnya menggunakan metode paralel terbuka randomised control trial (RCT) pada 2000 wanita dengan rentang 18-44 tahun yang dialokasikan dengan perbandingan 1:1 (implan LVN: implan ENG) menunjukkan tingkat kehamilan pada penggunaan implan LVN dan ENG sebesar 0,4 per 100 wanita. Hal ini menunjukkan bahwa ENG memiliki efektivitas kontrasepsi yang sama diamati pada 3 tahun penggunaan alat kontrasepsi tersebut (37).

### Perbandingan Efek Samping Implan Levonorgestrel dan Etonogestrel

Dampak kejadian efek samping pada penggunaan LVN dan ENG mengakibatkan tingkat penghentian penggunaan kontrasepsi tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan kontrasepsi LARC lainnya. Studi RCT menunjukkan tingkat penghentian kontrasepsi implan ENG sebesar 27% dibandingkan dengan kontrasepsi LARC lainnya yang hanya 20% (35). Salah satu permasalahan yang sering muncul pada penggunaan ENG yaitu terjadinya pendarahan menstruasi yang tidak teratur sehingga menjadi faktor utama alasan dalam penghentian penggunaan implan (11,38). Pada uji klinis untuk mengamati kejadian pendarahan dilakukan selama periode 90 hari. Hasil menunjukkan sebesar 18% terjadi pendarahan berkepanjangan dan 7% menunjukkan terjadinya pendarahan hebat (39). Efek samping lainnya pada penggunaan ENG implan diantaranya gangguan emosional, peningkatan berat badan, pusing, munculnya jerawat, dan terjadinya komplikasi pada saat pemasangan batang implan. Namun persentase kejadian efek samping tersebut cukup kecil yaitu berkisar 1-2% (35). Seperti halnya implan ENG, efek samping yang sering muncul pada penggunaan kontrasepsi implan LVN yaitu tidak normalnya menstruasi seperti munculnya bercak darah, peningkatan atau penurunan volume darah menstruasi, dan amenore. Selain itu, perubahan suasana hati dan nyeri kepala juga menjadi penyebab terjadinya penghentian penggunaan kontrasepsi implan LVN (36). Salah satu studi mengenai kejadian

pendarahan implan LVN diamati dengan membandingkan dengan kontrasepsi Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA). Hasil menunjukkan implan LVN mengakibatkan pendarahan lebih besar dibandingkan dengan DPMA. Namun menariknya, pola menstruasi kembali normal pada 12 bulan pemakaian lebih banyak pada populasi pengguna implan LVN (25%) dibandingkan dengan DMPA (11%) (6,40).

Indonesia, kejadian efek samping pada penggunaan kontrasepsi implan (implan LVN) diamati di wilayah UPT Puskesmas Ajangale, Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan. Pengamatan efek samping meliputi kejadian peningkatan berat badan dan gangguan siklus menstruasi. Desain penelitian cross sectional dilakukan pada populasi yang menggunakan implan KB, dimana terdapat hubungan peningkatan berat badan dan gangguan siklus menstruasi berdasarkan analisis statistik ( $p=0,001$ ) (41).

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, salah satu efek samping yang sering muncul pada penggunaan LVN dan ENG yaitu terjadinya pendarahan. Berikut adalah studi yang membandingkan efek samping kedua kontrasepsi implan tersebut. Studi klinis dengan metode paralel terbuka randomised control trial (RCT) menunjukkan bahwa ENG secara signifikan memberikan efek pendarahan dibandingkan LVN yang diamati dalam kurun waktu 3 tahun penggunaan implan tersebut (37). Pada uji klinis, mengenai efek samping pendarahan juga diamati pada tahun berbeda. Studi mengamati kejadian efek samping pendarahan pada penggunaan LVN dan ENG selama 3 sampai 5 tahun dan diperoleh hasil bahwa ENG memberikan efek samping pendarahan hebat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan LVN (13). Efek samping lainnya yang sering dilaporkan dalam penggunaan kedua kontrasepsi ini yaitu kenaikan berat badan. Pada studi multisenter randomisasi pada wanita yang menggunakan implan LVN dan ENG menunjukkan hasil yang signifikan pada peningkatan berat badan dengan kenaikan rata rata sebesar 3 kg yang diamati pada kurun waktu 3 tahun (42).

**Gambar 5.** Contoh Pencarian Literatur pada Database Google Scholar

## KESIMPULAN

Studi mengenai perbandingan efikasi implan LVN dengan implan ENG menunjukkan bahwa keduanya memiliki efikasi sebagai kontrasepsi yang baik diamati dari tingkat kejadian kehamilan yang sangat rendah. Perbedaan antara keduanya dapat dilihat dari berapa lama durasi yang disetujui untuk perlindungan dalam pencegahan kehamilan yaitu 3 tahun untuk implan ENG dan 5 tahun untuk implan LVN. Terkait studi mengenai efek samping menunjukkan bahwa efek samping pendarahan pada pengguna ENG lebih besar dibandingkan pada implan LVN, sehingga LVN lebih dipilih dibandingkan dengan ENG.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Universitas Islam Indonesia yang telah memfasilitasi dan mendukung penuh penulisan ini. Studi ini didukung oleh Industri Catur Dakwah Crane Farmasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Jul;66:28–40.
- Roberts O, Rajoli RKR, Back DJ, Owen A, Darin KM, Fletcher C V, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling prediction of the effects of dose adjustment in drug–drug interactions between levonorgestrel contraceptive implants and efavirenz-based ART. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(4):1004–12.
- Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception*. 2002 Jan;65(1):21–7.
- Peralta O, Diaz S, Croxatto H. Subdermal contraceptive implants. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995 Jun;53(1–6):223–6.
- Contraceptive implant - NHS [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/contraceptive-implan/>
- Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2021 Jun 8;14(6):548.
- Drugs and Lactation Database. Levonorgestrel Implan Drug Levels and Effects in Breastfed Infants. *Natl Libr Med*. 2021;(Md):1–5.
- Mishell DR. Contraception. In: Goldman's Cecil Medicine. Elsevier; 2012. p. 1552–5.
- Ali M, Bahamondes L, Bent Landoulsi S. Extended Effectiveness of the Etonogestrel-Releasing Contraceptive Implan and the 20 µg Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for 2 Years Beyond U.S. Food and Drug Administration Product Labeling. *Glob Health Sci Pract*. 2017;5(4):534–9.
- Schreiber CA, Barnhart K. Contraception. In: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Elsevier; 2014. p. 890-908.e3.
- Hormonal contraceptives—progestogen implants. In: Meyler's Side Effects of Drugs. Elsevier; 2016. p. 830–5.
- Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen PL, Hart C. Long-acting reversible contraceptive acceptability and unintended pregnancy among women presenting for short-acting methods: a randomized patient preference trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):101–9.
- Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2491–8.
- Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, Cheng L, Shelton J, Trussell J, et al. Sino-implan (II) — a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception*. 2010 Mar;81(3):197–201.
- Ramadhan RC, Simonds E, Wilson C, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Complications of Subcutaneous Contraception: A Review. *Cureus*. 2018 Jan 31;10(1):e2132.
- Levonorgestrel [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00367>
- Sivasankaran S, Jonnalagadda S. Advances in controlled release hormonal technologies for contraception: A review of existing devices, underlying mechanisms, and future directions. *J Controlled Release*. 2021 Feb;330:797–811.
- Friend DR. Development of controlled release systems over the past 50 years in the area of contraception. *J Controlled Release*. 2016 Oct;240:235–41.
- Pam V, Mutahir J, Nyango D, Shambe I, Egbodo C, Karshima J. Sociodemographic profiles and use-dynamics of Jadelle (levonorgestrel) implants in Jos, Nigeria. *Niger Med J*. 2016;57(6):314.
- Glazier A. Contraception. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier; 2016. p. 2297-2309.e2.
- Olsson SE, Odland V, Johansson EDB, Sivin I. Contraception with norplant® implants and NORPLANT®-2 implants (two covered rods). *Contraception*. 1988 Jan;37(1):61–73.
- Gunardi ER, Affandi B. Serum levonorgestrel concentration and cervical mucus viscosity after six months of monoplant® implantation. *Med J Indones*. 2014 Mar 11;25.
- Sinoplant – Catur Dakwah [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://www.caturdakwah.com/sinoplant/>
- Maddox DD, Rahman Z. Etonogestrel (Implanon), Another Treatment Option for Contraception. *Pharm Ther*. 2008;33(6):337.
- Moray K V, Chaurasia H, Sachin O, Joshi B. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health*. 2021 Jan 6;18(1):4.
- Hickey M, Kaunitz AM. Hormonal Contraception. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier; 2011. p. 661–87.
- Etonogestrel [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00294>
- Hormonal contraceptives—progestogen implants - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780444537171008556>
- Vo M. Long-Acting Reversible Contraception in Adolescents. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier; 2021.
- Etonogestrel: Manfaat, Dosis dan Efek Samping [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://aido.id/health-articles/etonogestrel/detail>
- Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obstet Gynaecol India*. 2011 Aug;61(4):422–5.
- Cooling H, Pauli H. Full-term pregnancy with Implanon®. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006 Jul 1;32(3):204–204.
- Flores JBO, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynecol Obstet*. 2005 Sep;90(3):228–33.
- McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration–approved duration. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):586.e1-586.e6.
- Dugré N, Choksi N, Kirkwood J. Etonogestrel implant effectiveness. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2022 Aug;68(8):594.
- Coukell AJ, Balfour JA. Levonorgestrel subdermal implants. A review of contraceptive efficacy and acceptability. *Drugs*. 1998 Jun;55(6):861–87.
- Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod*. 2015 Nov;30(11):2527–38.
- Shoupe D, Mishell DR. Contraception. In: *Women and Health*. Elsevier; 2013. p. 209–34.
- Villavicencio J, Allen RH. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept*. 2016;7:43–52.
- Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, Dorflinger L. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons. *Contraception*. 2009 Aug;80(2):113–8.
- Haslan H, Indryani I. Hubungan Penggunaan KB Implan dengan Berat Badan dan Siklus Haid Akseptor KB. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020 Jun 30;11(1):347–52.
- Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception*. 2018 Sep;98(3):181–7.