



Endang Sri Wahyuni, SST., M.Keb., lahir di Boyolali Jawa Tengah, pada tanggal 14 Februari 1980, anak dari ayah Matus Priyadi Cahya dan Ibu Sri Hastutik. Menempuh pendidikan SD Negeri VII Boyolali (1986-1992) dan SMP Negeri VI Boyolali (1992-1995), lalu melanjutkan pendidikan ke Sekolah Perawat Kesehatan 'Aisyiyah Surakarta (1995-1998). Penulis menempuh pendidikan Bidan pada Jurusan Kebidanan Poltekas Tasikmalaya Prodi Depkes Cirebon (1999-2002). Mendapatkan gelar Sarjana Sains Terapan (SST) dari Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta (2005-2006), dan mendapatkan gelar Magister Kebidanan dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang (2012-2015). Setelah menyelesaikan pendidikan Bidan, penulis bekerja sebagai staf bidan di klinik bersalin di Boyolali. Sejak tahun 2003, bekerja sebagai staf pengajar di STIKES 'Aisyiyah Surakarta hingga sekarang. Penulis aktif melakukan penelitian tentang kontrasepsi suntik hormonal, dan salah satu hasil penelitiannya telah terpublikasi pada jurnal Internasional yang terindeks Scopus pada tahun 2016. Salah satu publikasi penulis dapat di akses pada jurnal "Middle East Fertility Society Journal" <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110569015301072>. Buku ini merupakan penjabaran dari hasil beberapa penelitian penulis bersama tim dan hasil penelitian penelitian yang relevan dengan topic bahasan.



Buku Kontrasepsi Hormonal Progesteron memiliki keunggulan membahas lebih mendalam tentang bagaimana reaksi dan efek kontrasepsi suntik hormonal progesterone terhadap tubuh, dan dijelaskan secara rinci dari sisi proses biomolekuler. Selain membahas efek kontrasepsi terhadap tubuh, buku ini juga menyajikan hasil penelitian untuk mengantisipasi efek samping dari penggunaan kontrasepsi hormonal progesteron. Materi buku ini juga up to date karena menggunakan referensi mayoritas dari jurnal penelitian Internasional. Buku ini dapat dijadikan referensi bagi akademisi, dan peneliti tentang penggunaan kontrasepsi hormonal progesteron. Semoga kehadiran buku ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan di Indonesia.



Penerbit Pustaka Hanif
Jl. Pelangi Selatan, Kepuharsi, Perum PDAM
Mojosongo, Jebres, Surakarta.
Telp. 085102820157, 08121547055, 081542834155
E-mail: pustakahanif@yahoo.com



KONTRASEPSI HORMONAL PROGESTERON

Endang Sri Wahyuni, SST., M.Keb

KONTRASEPSI HORMONAL PROGESTERON

Endang Sri Wahyuni, SST., M.Keb



KONTRASEPSI HORMONAL PROGESTERON

Endang Sri Wahyuni, SST, M.Keb.

KONTRASEPSI HORMONAL PROGESTERON

Penulis : Endang Sri Wahyuni, SST., M.Keb.
Editor : Lely Firrahmawati. SST., M.Keb.
 dr. Muhammad Arwani Amin
Perwajahan : Normanta Agus Purwasandi
Layout isi : Nur Rohmah
Preliminary : i-viii
Halaman Isi : 1-105
Ukuran Buku : 17,5 x 25 cm

Edisi Pertama

Cetakan Pertama, Februari 2017

ISBN: 978-602-6363-18-3

Hak cipta © pada penulis
Hak cipta dilindungi oleh Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014
Dilarang memperbanyak/memperluas dalam bentuk apapun
tanpa izin dari penulis dan penerbit.

Dicetak:

PENERBIT PUSTAKA HANIF

Jl. Pelangi Selatan, Kepuhsari,

Perum PDAM Mojosongo, Jebres, Surakarta.

Telp. 085102820157, 08121547055, 081542834155

E-mail: pustakahanif@yahoo.com

KUPERSEMBAHKAN BUKU INI UNTUK

Papa dan Mamaku Terkasih

Terimakasih telah membesarkan, merawat serta mendidikku
Aku tahu disetiap helaan nafas dan detak jantungku selalu ada
doamu untukku
Semoga kebaikan Papa dan Mama akan dibalas oleh Allah dengan
Surga

Suamiku, Crisdiantara

Terimakasih telah memberikanku kesempatan untuk melangkah
sampai sejauh ini
You are my sun shine
Semoga kita akan dipertemukan Allah di JannahNya

Anakku, Ali Akbar Yudiantoro

Pemimpin besar yang penuh kasih
Engkau adalah harapan pertama ayah dan ibumu

Anakku si kembar, Rizal Ustman Yudiantoro dan Nurriana Hafidah

Lelaki perkasa penegak kebenaran
Putri pembawa cahaya kebahagiaan

Anakku, Aisya Gita Azrafin

Mutiara penyejuk hati pembawa kebaikan

KATA PENGANTAR

Kami panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat, Taufiq serta Hidayah-Nya. Salam serta sholawat semoga selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul Analisa Kontrasepsi Hormonal Progesteron. Buku ini membahas tentang kontrasepsi hormonal progesterone secara mendalam, bagaimana proses efek kedalam tubuh dan bagaimana alternative pencegahan efek sampingnya. Buku ini merupakan refleksi dari hasil penelitian yang pernah penulis lakukan, dengan mengkombinasikan dari hasil penelitian lain yang telah di publikasikan.

Buku ini disusun untuk membantu para dosen, mahasiswa, praktisi kesehatan yang memberikan pelayanan kontrasepsi, dan masyarakat luas yang membutuhkan informasi lebih tentang kontrasepsi hormonal progesterone. Buku ini dapat dijadikan referensi ilmiah mengenai kontrasepsi hormonal, karena terdapat berbagai referensi penelitian yang merupakan pijakan evidence base.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada ibu Sri Handayani, SSiT., M.Keb selaku ketua STIKES Aisyiyah Surakarta yang telah memberikan bimbingan dan masukan selama proses penyusunan buku ini. Penulis mengucapkan terimakasih kepada Tim Peneliti Depo Progesteron Acetate (Elly Susilawati, Nora Veri, Atik Ismiyati, Vivi Aulia), yang memberikan wawasan lebih luas atas tulisan buku ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada para Dosen Prodi Kebidanan yang telah memberikan support dan masukan sehingga buku ini dapat terselesaikan.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dan senantiasa memberikan berkah-Nya serta dibukakan pintu ilmu kepada kita semua. Amin. Penulis menyadari buku ini masih memerlukan kritik dan saran yang membangun, demi berkembangnya ilmu pengetahuan.

Surakarta, 2017

Endang Sri Wahyuni, SST., M. Keb

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB I Kontrasepsi Hormonal Progesteron.....	1
BAB II Efek DMPA Terhadap Tubuh.....	19
BAB III Radikal Bebas dan Antioksidan	44
BAB IV Hasil Penelitian terapi Antioksidan pada Penggunaan DMPA.....	66
BAB V Kesimpulan.....	94
DAFTAR PUSTAKA.....	96
GLOSSARIUM	106
INDEKS.....	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1.	5
Gambar 1.2.	6
Gambar 1.3.	11
Gambar 2.1.	33
Gambar 3.1.	51
Gambar 3.2.	52
Gambar 3.3.	56
Gambar 3.4.	57
Gambar 3.5.	59
Gambar 3.6.	61

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	21
Tabel 3.1.	53
Tabel 3.2.	61

DAFTAR SINGKATAN

ALDH1	: <i>Aldehyde Dehidrogenase</i>
C/EBP β	: <i>CCAAT/Enhancer-Binding Protein Beta</i>
C ₆ H ₇ O ₆	: <i>Rumus Kimia Monodehidroaskorbat</i>
C ₆ H ₈ O ₆	: <i>Rumus Kimia Vitamin C</i>
CAT	: <i>Katalase</i>
CRABP	: <i>Celluler Retinoic Acid Binding Protein</i>
Cu	: <i>Cuprum</i>
DMPA	: <i>Depo Medroksi Progesteron Asetat</i>
e ⁻	: <i>Elektron</i>
E ₂	: <i>Estradiol</i>
ER	: <i>Estrogen Reseptor</i>
Fe	: <i>Ferum</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>

GPx	: <i>Glutation Peroksidase</i>
GSH	: <i>Glutation Stimulating Hormone</i>
H ⁺	: <i>Hidrogen</i>
H ₂ O	: <i>Air</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen Peroksida</i>
HSP	: <i>Heat Shock Protein</i>
IM	: <i>Intra Muskular</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MDA	: <i>Malondialdehid</i>
ml	: <i>Mililiter</i>
MPA	: <i>Medroksi Progesteron Asetat</i>
ng	: <i>Nanogram</i>
O ₂ ⁻	: <i>Anion Superoksida</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>
OH ⁻	: <i>Radikal Hidroksil</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activation Inhibitor 1</i>
PPAR	: <i>Peroxisome Proliverator Activated Reseptor</i>
PUFA	: <i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>
RA	: <i>Retinoic Acid</i>

Rald	: <i>Retinaldehid</i>
RAR	: <i>Retinoic Acid Reseptor</i>
RARE	: <i>Retinoic Acid Response Elements</i>
RE	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RXR	: <i>Retinoic X Reseptor</i>
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
SRC-3	: <i>Steroid Receptor Coactivator-3</i>
SREBP-1c	: <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein 1</i>
TBARs	: <i>Asam Tiobarbiturat</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
ZFP423	: <i>Zinc Finger Transcription Faktor 423</i>
µl	: <i>Mikroliter</i>



BAB 1

Kontrasepsi Hormonal Progesteron

A. Pendahuluan

Populasi penduduk dunia semakin bertambah dari tahun ke tahunnya. Menurut perhitungan Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) penduduk dunia mencapai 7 miliar orang pada tahun 2011. Sedangkan jumlah populasi penduduk Indonesia berada pada urutan ke-4 terbesar dunia setelah negara China, India dan Amerika Serikat (CIA world factbook, 2013). Jumlah penduduk Indonesia sebesar 251 juta jiwa atau diperkirakan sekitar 4% dari jumlah penduduk dunia. Jumlah penduduk yang semakin banyak dapat menimbulkan dampak negatif pada pelaksanaan kehidupan berbangsa dan bernegara. Masalah yang dapat muncul akibat penambahan penduduk yang tidak diikuti dengan penambahan sumber daya alam dan sumber daya manusia seperti: masalah kesehatan, pendidikan, kurangnya ketersediaan pangan, pengangguran serta kerusakan lingkungan. Oleh karena itu negara Indonesia mengeluarkan program Keluarga Berencana (KB) untuk mengendalikan laju pertumbuhan penduduk dengan menekankan pentingnya menghormati hak-hak reproduksi dalam upaya meningkatkan kualitas keluarga (Saifuddin, 2003).

KB merupakan salah satu upaya pelayanan kesehatan preventif yang mendasar dan utama untuk menunjang tercapainya kesehatan ibu dan bayi. KB berperan dalam menurunkan resiko kematian melalui

pengecahan kehamilan, penundaan kehamilan, menjarangkan serta membatasi kehamilan (Pinem, 2009). Untuk mengoptimalkan manfaat KB bagi kesehatan dan kesejahteraan masyarakat maka pelayanannya harus disatukan dengan pelayanan kesehatan reproduksi yang telah tersedia. Hal tersebut dilakukan karena penggunaan kontrasepsi harus mempertimbangkan berbagai faktor yaitu status kesehatan, efek samping potensial, konsekuensi kegagalan serta resiko komplikasi pada kesehatan reproduksi.

Manfaat program KB meliputi:

1. Untuk Ibu dengan jalan mengatur jumlah dan jarak kelahiran yaitu:
 - a. Perbaikan kesehatan badan karena tercegahnya kehamilan yang berulang kali dalam jangka waktu yang terlalu pendek
 - b. Peningkatan kesehatan mental dan sosial yang dimungkinkan oleh adanya waktu yang cukup untuk mengasuh anak, beristirahat dan menikmati waktu luang serta melakukan kegiatan lainnya
2. Untuk anak-anak yang dilahirkan
 - a. Anak dapat tumbuh secara wajar karena ibu yang mengandungnya dalam keadaan sehat
 - b. Sesudah lahir, anak mendapat perhatian, pemeliharaan dan makanan yang cukup karena kehadiran anak tersebut memang diinginkan dan direncanakan
3. Untuk anak-anak yang lain
 - a. Memberi kesempatan kepada anak agar perkembangan fisiknya lebih baik karena setiap anak memperoleh makanan yang cukup dari sumber yang tersedia dalam keluarga
 - b. Perkembangan mental dan sosialnya lebih sempurna karena pemeliharaan yang lebih baik dan lebih banyak waktu yang dapat diberikan oleh ibu untuk setiap anak
 - c. Perencanaan kesempatan pendidikan yang lebih baik karena sumber-sumber pendapatan keluarga tidak habis untuk mempertahankan hidup semata-mata
4. Untuk ayah, Memberikan kesempatan kepadanya agar dapat:
 - a. Memperbaiki kesehatan fisiknya

- b. Memperbaiki kesehatan mental dan sosial karena kecemasan berkurang serta lebih banyak waktu terluang untuk keluarganya
5. Untuk seluruh keluarga

Kesehatan fisik, mental dan sosial setiap anggota keluarga tergantung dari kesehatan seluruh keluarga. Setiap anggota keluarga mempunyai kesempatan yang lebih banyak untuk memperoleh pendidikan

Data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012 menunjukkan bahwa kontrasepsi suntik hormonal merupakan pilihan terbanyak yang diambil oleh para wanita. Kontrasepsi hormonal adalah kontrasepsi yang menggunakan bahan dasar dari hormon sintetis, digunakan untuk mengatur kehamilan. Kontrasepsi hormonal terdapat beberapa jenis penggunaan yaitu: diberikan dengan suntikan tiap tiga bulan, suntikan tiap satu bulan, pil KB yang dikonsumsi selama satu bulan tiap paket, dan dalam bentuk susuk atau implant. Dari semua penggunaan alat kontrasepsi hormonal tersebut, yang paling banyak digunakan adalah KB suntik tiap tiga bulan yaitu sebanyak 46,84 %. Pilihan terbanyak kedua adalah kontrasepsi pil yaitu sebanyak 25,13%. KB suntik 3 bulan adalah DMPA merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif yang saat ini banyak digunakan. DMPA mengandung hormon progestogen sintetis (progestin) yang digunakan oleh jutaan wanita di 90 negara lebih di seluruh dunia sejak tahun 1967 dan mempunyai struktur kimia seperti progesteron.

Berdasarkan data SDKI menggambarkan tingginya minat para wanita pada kontrasepsi hormonal yaitu kontrasepsi suntikan tiap tiga bulan. Kontrasepsi suntikan adalah suatu metode kontrasepsi yang berbentuk cairan berisi hormon progesterone yang disuntikkan ke tubuh perempuan secara periodik 3 bulan sekali. Depo Provera (*medroksiprogesteron asetat*) merupakan suatu kontrasepsi yang hanya mengandung progestin saja. Depo provera berbentuk mikrokristal, tersuspensi dalam larutan akuosa. Dosis yang benar agar dapat mencegah kehamilan adalah 150 mg intramuskular yang diberikan setiap 3 bulan (Speroff and Darney, 2005). Kontrasepsi suntikan

progesterin ini sangat efektif dalam mencegah terjadinya kehamilan, aman karena tidak mengganggu hubungan seksual, dapat dipakai oleh semua perempuan usia reproduksi, cocok untuk masa laktasi karena tidak menekan produksi asi (Saifuddin, 2003). Kontrasepsi ini terdiri dari dua jenis yaitu : Depo Medroksiprogesteron asetat (DMPA) yang diberikan setiap 3 bulan dan Noristerat yang diberikan setiap dua bulan (Handayani, 2010). Namun kontrasepsi progesterone yang beredar di masyarakat Indonesia adalah jenis yang diberikan tiap 3 bulan. Isi dari DMPA adalah gestagen yang merupakan turunan dari progesteron. Gestagen akan disimpan dalam tubuh pada jaringan lemak (Baziad, 2008).

Sumber lain mengatakan keuntungan yang diperoleh perempuan pengguna kontrasepsi DMPA antara lain: sangat efektif dalam pencegahan kehamilan jangka panjang, tidak mengganggu dalam hubungan suami istri, mencegah terjadinya kanker endometrium dan kehamilan ektopik, mencegah terjadinya penyakit radang panggul, menurunkan resiko penyakit anemia bulan sabit, dapat digunakan oleh perempuan usia >35 tahun sampai perimenopause. Selain itu DMPA meningkatkan kuantitas air susu pada ibu yang menyusui, hal ini sangat berbeda terhadap efek dari kontrasepsi oral kombinasi (Speroff and Darney, 2005).

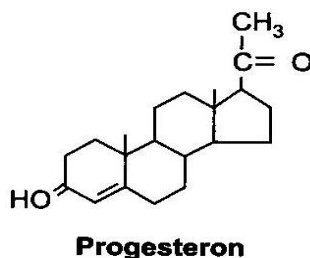
Kontrasepsi ini juga mempunyai keterbatasan dalam penggunaannya yaitu: berubahnya perdarahan haid (perdarahan bercak tak beraturan sering terjadi diawal pemakaian untuk sebagian besar perempuan), penambahan berat badan, walaupun kehamilan tidak terjadi namun jika terjadi lebih besar kemungkinan kehamilan ektopik, pemulihan kesuburan rata-rata 7-9 bulan setelah penghentian (Handayani, 2010). Efek keterbatasan penggunaan DMPA menurut Speroff and Fritz, (2005) antara lain tidak menjamin perlindungan terhadap penularan infeksi menular seksual (hepatitis B dan HIV), terjadinya perubahan lipid serum, penurunan kepadatan tulang (densitas), kekeringan vagina, penurunan libido, sakit kepala dan jerawat jika digunakan dalam jangka panjang. Berdasarkan hasil penelitian WHO dalam Speroff and Darney

(2005) alasan medis yang banyak dilaporkan untuk penghentian DMPA pada dua tahun pertama adalah nyeri kepala, terjadinya peningkatan berat badan, pusing, nyeri abdomen dan cemas.

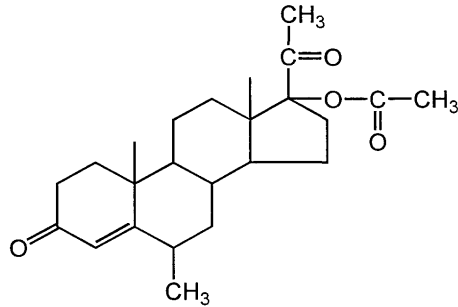
Selain memiliki efek kontrasepsi, penggunaan kontrasepsi suntik khususnya DMPA juga memiliki pengaruh terhadap metabolisme lemak, khususnya lipoprotein. Perubahan yang terjadi pada metabolisme lemak ini menyebabkan gangguan keseimbangan fraksi lemak darah (naik – turunnya kadar HDL, LDL dan total kolesterol) karena adanya pengaruh hormonal yang terkandung dalam kontrasepsi suntikan (Baziad, 2008).

B. *Depo-medroxiprogesteron Acetate (DMPA)*

DMPA atau lebih dikenalnya dengan Depo Profera atau Depo Progestin adalah jenis kontrasepsi hormonal yang berisi progestogen sintetis atau progestin. DMPA mempunyai daya kerja lama serta efektifitas yang tinggi. Penggunaan DMPA diberikan setiap 3 bulan sekali (setiap 90 hari), dengan dosis 150 mg disuntikkan secara *intra muscular* dalam pada *musculus gluteus* atau *intragluteal* (Baziad, 2008, JNPKKR/POGI et al., 2004, Hartanto, 2010). DMPA termasuk jenis gestagen alamiah yang berasal dari turunan progesteron, serta memiliki ikatan reseptor yang kuat terhadap reseptor glukokortikoid dan aldosteron (Baziad, 2008). Berikut adalah gambar rumus bangun dari hormone progesteron:



Gambar 1.1: Rumus bangun progesteron (Murray et al., 2012).



Gambar 1.2: Rumus bangun DMPA (Razali, 2008).

Perbedaan struktur kimia progestin dengan progesteron hanya terletak pada gugus metil dan gugus asetat pada karbon nomor 17. Perbedaan-perbedaan struktural tersebut membuat aktivitas dari efek progestin menjadi lebih tinggi jika dibandingkan dengan progesteron yang diberikan secara oral (Abasiattai, *et al.*, 2010; Bronshtein, *et al.*, 2012; Stanczyk *and* Bhavnani, 2014).

Klasifikasi kontrasepsi suntikan DMPA terbagi menjadi dua yaitu DMPA yang disuntikkan secara *Intra Muscular* (IM) dan DMPA yang disuntikkan secara *Sub Cutan* (SC). DMPA yang diinjeksi secara IM dengan dosis 150 mg/mL setiap 3 bulan dengan tingkat kegagalan lebih rendah dibandingkan kontrasepsi oral (Kaunitz, *et al.*, 2009). DMPA SC merupakan jenis DMPA yang disuntik di abdomen atau di paha (Halpern, *et al.*, 2014). DMPA SC lebih efisien, aman dan memiliki tingkat absorpsi yang rendah dibandingkan dengan DMPA yang disuntik secara IM (Sierra-Ramirez, *et al.*, 2011). Dosis injeksi DMPA SC adalah 104 mg setiap 2 bulan (Kaunitz, *et al.*, 2009)

Penggunaan kontrasepsi hormonal DMPA di masyarakat tidak diterima oleh semua pihak secara langsung, dikarenakan pada tahun 2004 organisasi Food Drug Assosiated (FDA) menempatkan peringatan kotak hitam pada jenis suntikan kontrasepsi hormonal DMPA. Namun *World Health Organization* (WHO) memberikan pernyataan yang berbeda dengan FDA, yaitu tidak memberikan pembatasan waktu penggunaan DMPA pada wanita usia 18-45 tahun. WHO memberikan pernyataan tersebut berdasarkan pertimbangan lebih banyak manfaat

yang didapatkan dari kontrasepsi hormonal DMPA, bila dibandingkan dengan kekurangan kontrasepsi tersebut. Bahkan WHO meminta kepada FDA untuk mencabut peringatan kotak hitam pada penggunaan kontrasepsi hormonal DMPA (Reifsnider et al., 2013).

Penggunaan kontrasepsi hormonal DMPA dianjurkan dibatasi hanya 2 tahun saja, hal tersebut bertujuan untuk meminimalkan dari efek samping yang tidak diinginkan. Saat berhenti dari menggunakan kontrasepsi hormonal DMPA, diharapkan memberikan waktu jeda pada tubuh untuk mendapatkan siklus haid normal kembali. Saat wanita pengguna kontrasepsi hormonal DMPA mendapatkan siklus haid normal minimal tiga kali, akseptor diperbolehkan kembali menggunakan DMPA sebagai kontrasepsi pilihannya (Reifsnider et al., 2013). Pemberian jeda waktu berhenti menggunakan kontrasepsi hormonal DMPA perlu dilakukan, dengan tujuan memberikan kesempatan pada tubuh untuk menstabilkan keseimbangan hormon. Jeda waktu berhenti menggunakan kontrasepsi hormonal DMPA juga perlu dilakukan, karena terdapat beberapa efek samping jika DMPA digunakan secara terus menerus dalam jangka panjang. Selama menggunakan DMPA, wanita harus dalam pengawasan tenaga medis untuk memantau perkembangan status kesehatannya. Konseling yang memadai mengenai gaya hidup sehat, serta diet yang tepat perlu dilakukan pada pengguna kontrasepsi hormonal DMPA, dengan tujuan mengantisipasi efek samping yang tidak diinginkan (Bakry and Abdullah, 2009, Bakry and Abu-Shaeir, 2010).

Efektivitas kontrasepsi DMPA dalam mencegah kehamilan adalah 99%, jika digunakan secara tepat. Tingkat kegagalan rata-rata pada pengguna DMPA adalah 0,3% per 100 wanita setiap tahunnya jika dibandingkan dengan kontrasepsi implant, IUD dan sterilisasi (Spevack, 2013). Tingkat kehamilan pada pengguna DMPA sangat rendah yaitu kurang dari 4 per 1000 pada tahun kedua setelah penggunaan DMPA. Sebuah penelitian antar negara menunjukkan bahwa tingkat kehamilan pada pengguna DMPA adalah 0,7% pada satu tahun penggunaan dan <0,4% pada tahun kedua (Brown, 2010). WHO (2011) melaporkan

angka kegagalan kontrasepsi DMPA adalah sekitar 3 kehamilan per 100 pengguna DMPA pada tahun pertama penggunaan dan 1 kehamilan per 100 pada pemakaian lebih dari setahun.

Metode penyuntikan kontrasepsi DMPA Menurut WHO (2011) dan Medforth, *et al.* (2013) metode pemberian injeksi DMPA adalah sebagai berikut :

1. Dosis obat pertama diberikan dalam tujuh hari pertama siklus menstruasi
2. Efek maksimal dapat diperoleh jika injeksi diberikan pada hari pertama siklus menstruasi
3. Injeksi boleh diberikan setelah lewat tujuh hari menstruasi selama ibu tidak dalam keadaan hamil dan dianjurkan menggunakan kontrasepsi tambahan.
4. Diberikan melalui injeksi intramuskular yang dalam ke otot gluteus atau otot deltoid. Area injeksi jangan digosok karena dapat mempercepat pemecahan obat sehingga kurang efektif.

C. Sifat Fisika dan Kimia DMPA

Sifat fisika DMPA yaitu berwarna putih, berbentuk mikrokristal yang tersuspensi dalam cairan aquosa, tanpa bau dan stabil dalam udara dengan dosis 150 mg pada kemasan vial 3 cc. DMPA dapat larut dalam kloroform, aseton dan dioksin, cukup larut dalam etanol dan methanol, sedikit larut dalam eter dan tidak dapat larut dalam air. Titik lebur antara 200 dan 210 °c dengan berat jenis 1.467. Nama kimia dari DMPA yaitu: *Pregn-4-ene-3, 20 dione, 17-(acetyloxy)-6-methyl-(6a)- dan 17-Hydroxy-6 α-methylpregnan-4-ene-3,20=dione-17 acetate*. Rumus dan massa molekuler dari DMPA adalah: C₂₄H₃₄O₄ 386.53 (Razali, 2008, A.Fritz and Speroff, 2011). Tiap mililiter Depo-provera mengandung : *medroxyprogesterone acetate* 150 mg, *methylparaben*, *polyethylene glycol 3350*, *polysorbate 80*, *propylparaben*, *sodium chloride* dan aquadest. Penyimpanannya dalam suhu ruang 15 - 30°C dan berbentuk mikrokristal yang tersuspensi dalam larutan akuosa (Speroff and Darney, 2005).

Struktur kimia DMPA merupakan turunan dari pregnan asetil. Prekursor asal DMPA adalah progesteron. Untuk menghasilkan obat ini, kelompok hidroksil dapat ditambahkan pada rantai karbon 17 progesteron, dan kemudian terjadi asetilasi menjadi kelompok hidroksil. Jika metil ditambahkan pada molekul tersebut, DMPA yang telah diubah menghasilkan aktivitas progestasional yang tinggi. Di dalam sirkulasi, DMPA berikatan dengan albumin nonspesifik dan mengalami metabolisme luas dengan cara hidroksilasi dan konjugasi (Anwar, dkk., 2011).

D. Farmakokinetik dan Farmakodinamik DMPA

DMPA merupakan *long-acting progestational steroid* (progestagen) alamiah. DMPA mempunyai aktifitas biologik progestin yang tinggi dan tidak memiliki aktifitas estrogenik. DMPA adalah termasuk jenis gestagen alamiah yang berasal dari turunan progesteron yang memiliki ikatan reseptor yang relatif kuat terhadap reseptor glukokortikoid dan aldosteron. Efek glukokortikoid akan terlihat apabila diberikan dengan dosis tinggi. DMPA tidak memiliki efek antiandrogen dan terdapat dalam serum mencapai 100% dan hampir 88% terikat pada albumin. Dosis yang digunakan untuk tujuan kontrasepsi adalah 150 mg yang diinjeksi secara IM pada area *gluteal* atau *deltoid* setiap tiga bulan. Dosis 100 mg kurang efektif untuk tujuan kontrasepsi. Level untuk kontrasepsi dipertahankan minimal selama 14 minggu, sehingga DMPA merupakan salah satu alat kontrasepsi yang paling efektif dengan angka kegagalan 1/100 kehamilan setelah penggunaan lima tahun secara konsisten (Sperrof and Fritz, 2005; Brown, 2010).

1. Farmakokinetik DMPA

DMPA disuntikkan secara IM dan setelah itu DMPA akan dilepaskan secara perlahan dari tempat penyuntikan masuk ke sirkulasi darah. Zat metabolit utama dari DMPA adalah 6a-*methyl*-6, 17a, 21-*trihydroxy*-4-*pregnene*-3, 20-*dione*-17-*asetate*. DMPA terdeteksi di serum dalam waktu 30 menit dan setelah 24 jam kadarnya dalam serum mencapai 2-5µg/ml, serta mencapai

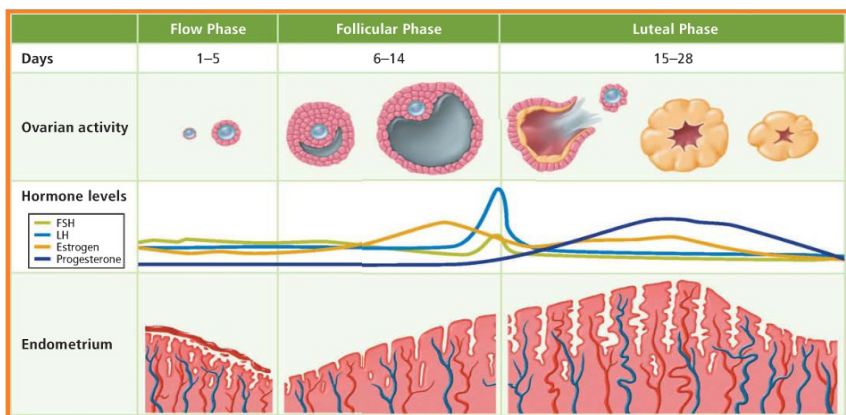
puncak plasma konsentrasi 1-7ng/mL. 95% DMPA terikat pada protein, melewati sawar otak, disekresi melalui air susu dan urin. Kadar tersebut bertahan cukup lama yaitu 90 hari yang akhirnya perlahan lahan akan turun kembali. DMPA mempunyai afinitas yang kuat dengan sex hormon binding globulin (SHBG), reseptor progesteronuterus, albumin dan alphaglokoprotein (Muljadi, 2011, Razali, 2008, Baziad, 2008).

Hormon progesteron secara cepat di absorpsi setelah masuk ke dalam tubuh baik secara oral maupun parenteral. Waktu paruh progesteron dalam darah sekitar lima menit, sebagian disimpan sementara dalam lemak tubuh sehingga bila diberikan dalam dosis tinggi akan berupa depot. Di dalam darah gestagen turunan progesterone diikat oleh albumin. Metabolisme dalam tubuh hampir lengkap dalam satu jalur ke hepar. Progesteron di hepar akan mengalami metabolisme menjadi pregnandiol dan mengalami konjugasi dengan asam glukoronat dan sulfat yang nantinya akan disekresi melalui urin (Ramirez, *et al*, 2011., Nelson, 2010).

Antara individu sangat bervariasi konsentrasi dalam serum plasma namun rata-rata 1.0 ng/ml selama lebih kurang 3 bulan penggunaan. Kadar ini secara bertahap akan mengalami penurunan sampai akhirnya tidak terdeteksi lagi (< 100 pg/ml) dalam 120-200 hari setelah dilakukan injeksi. Pada beberapa wanita kadar ini akan terdeteksi didalam serum sampai 9 bulan dengan hanya 1 kali penyuntian. Dalam waktu 24 jam kadarnya dalam serum akan mencapai 2-5 ng/ml (*contraceptive plasma level*) dan kadar ini akan bertahan dalam waktu yang lama kemudian akan menurun pelan-pelan. DMPA akan menekan sekresi LH preovulatorik sehingga mengakibatkan ovulasi akan tertekan sampai 14 minggu. Karena terhambatnya ovulasi, maka kadar progesterone dalam serum tetap rendah (< 0,4 ng/ml) selama beberapa bulan setelah dilakukan penyuntikan. Bila kadarnya turun < 0,1 ng/ml maka ovulasi akan terjadi. Waktu paruh DMPA setelah disuntikkan secara IM adalah 50 hari (Ramirez, *et al*, 2011., Nelson, 2010).

DMPA dalam sirkulasi akan menghambat lonjakan LH pada pertengahan siklus, namun LH dan FSH tetap dalam kadar yang sama pada fase luteal. Sekresi LH preovulatorik sehingga ovulasi akan ditekan selama 14 minggu. Saat ovulasi ditekan, kadar progesteron dalam serum tetap rendah (0,4 ng/ml). Waktu paruh DMPA adalah 50 hari setelah suntikan. Kadar DMPA tetap konsisten karena mempunyai sifat lipofit yang rendah. Kadar estradiol serum rata rata 50 pg/nL pada fase mid follikuler dini, dan akan mulaimeningkat kadarnya 4 bulan setelah penyuntikan pertama. Namun jika wanita telah menggunakan DMPA selama beberapa tahun, kadar serum estradiol bisa mencapai level terendah hingga 10 pg/ml (Muljadi, 2011, Razali, 2008).

Kadar hormon FSH, LH dan estrogen pengguna DMPA pada level rendah, yaitu saat fase follikuler dini (*awal follicular phase*) seperti terlihat pada Gambar 2.3. Tampak bahwa saat sel telur dalam fase follikuler dini, kadar FSH, LH dan estrogen pada level rendah. Pada fase follikuler dini, kadar FSH kurang dari 10IU/L, kadar LH 8IU/L dan kadar estrogen 50pg/mL. Kondisi kadar hormon yang rendah ini dipertahankan selama menggunakan kontrasepsi DMPA sebagai efek kontrasepsi untuk mencegah terjadinya ovulasi (A.Fritz and Speroff, 2011, Speroff and Darney, 2005).



Gambar 1.3: Siklus Menstruasi

Keterangan: Pada siklus menstruasi normal terdapat perubahan kadar hormon FSH, LH, estrogen dan progesteron yang mendukung perkembangan follikel hingga terjadi ovulasi dan perubahan endometrium (A.Fritz and Speroff, 2011).

2. Farmakodinamik DMPA

DMPA adalah kontrasepsi dengan long-acting progestasional steroid, berisi gestagen yang merupakan turunan dari progesteron (Baziad, 2008). Progestin mempunyai efek yang berkaitan dengan interaksinya terhadap beberapa reseptor yaitu : reseptor progesterone, reseptor androgen (akne, efek terhadap lipid), reseptor glukokortikoid (retensi garam dan air), reseptor mineralokortikoid (penurunan retensi air dan berat badan). Pada tingkat seluler, progestin akan berdifusi secara bebas ke sel target dan berikatan dengan reseptor progesteron. Yang termasuk dalam sel target diantaranya adalah glandula mammae, hipotalamus dan hipofisis. Mekanisme DMPA dalam mengontrol konsepsi yaitu mencegah ovulasi dengan menghambat maturasi dan perkembangan follikel. Setelah terjadi ikatan dengan reseptor, progestin akan memperlambat frekuensi pelepasan GnRH dari hipotalamus dan akan mensupresi LH *surge* pre-ovulatori, sehingga mencegah maturasi folikel dan secara umum menghambat terjadinya ovulasi akibat tidak terjadinya LH *surge*. Pengaruhnya adalah terhadap pengentalan lendir serviks yang akan mempersulit penetrasi sperma. DMPA menyebabkan *viskositas* lendir serviks meningkat sehingga penetrasi sperma dapat terganggu. Perubahan juga terjadi pada endometrium yaitu mengalami *transformasi abortifsekreterik* yang lambat laun akan menjadi *atrofi*. Terjadinya penipisan lapisan endometrium lambat laun akan menjadi atrofi akibat adanya transformasi epitel endometrium, sehingga tidak memungkinkan terjadinya implantasi. DMPA juga menghambat transportasi gamet oleh tuba (motilitas lambat) serta mempengaruhi kapasitas sperma (Ramirez, *et al*, 2011., Nelson, 2010).

Kadar progesteron yang tinggi akan menstimulasi *neuron* pada sistem saraf tingkat pusat (*nukleus arkuatus* pada hipotalamus)

mengeluarkan *opioid*, *dopaminergic*, dan *gabaergic* sehingga menghambat pelepasan GnRH. Produk GnRH yang rendah akan menstimulasi pelepasan FSH dan LH dari *hipofisis anterior* dalam jumlah yang kurang, sehingga regulasi ovarium berubah. FSH yang kurang menghambat perkembangan follikel sehingga mencegah peningkatan kadar estrogen. Progesteron sebagai negative feedback dan rendahnya estrogen sebagai positive feedback (Cornelli, 2013, A.Fritz and Speroff, 2011, Razali, 2008). Sekresi LH *preovulatorik* kurang dan tidak terjadi LH *surge*, maka follikel dipertahankan pada fase follikuler dini dan tidak terjadi ovulasi, serta dalam jangka panjang dapat terjadi *amenorrhoe* (Speroff and Darney, 2005, Baziad, 2008). Kondisi *amenorrhoe* pada penggunaan DMPA jangka panjang hampir seperti wanita menopause yang mengalami *hipoestrogen* (Goldberg et al., 2012).

E. Indikasi dan Kontra Indikasi penggunaan DMPA

1. Indikasi Kontrasepsi Hormonal Progesteron

Kontrasepsi suntikan progestin DMPA dapat digunakan oleh perempuan-perempuan dengan kondisi sebagai berikut : perempuan dengan usia reproduksi, perempuan nulipara dan perempuan yang telah memiliki anak, perempuan yang menghendaki kontrasepsi jangka panjang dan memiliki efektifitas tinggi, Perempuan yang sedang menyusui, perempuan yang setelah mengalami abortus atau keguguran, perempuan yang telah memiliki banyak anak tetapi tidak menghendaki tubektomi, perempuan perokok, perempuan dengan masalah gangguan pembekuan darah atau perempuan dengan anemia bulan sabit, perempuan yang menggunakan obat untuk epilepsi (fenitoin dan barbiturat) atau obat tuberkulosis (rifampisin), perempuan yang tidak dapat memakai kontrasepsi yang mengandung estrogen, perempuan yang sering lupa menggunakan pil kontrasepsi, perempuan dengan anemia defisiensi besi, dan perempuan mendekati usia menopause yang tidak mau atau tidak boleh menggunakan pil kontrasepsi kombinasi. Selain itu terdapat

beberapa wanita yang tidak boleh menggunakan kontrasepsi suntikan progesterin DMPA misalnya perempuan hamil atau dicurigai hamil, perempuan dengan perdarahan pervaginam yang belum jelas penyebabnya, perempuan yang tidak dapat menerima terjadinya gangguan haid terutama amenorrea, perempuan yang menderita kanker payudara atau riwayat kanker payudara, perempuan dengan diabetes mellitus disertai komplikasi (Haryani, *et al*, 2010).

Indikasi penggunaan kontrasepsi hormonal progesterone adalah kondisi atau keadaan seseorang yang diperbolehkan menggunakan kontrasepsi suntik tiga bulan yang berisi hormonal progesterone meliputi:

- a. Usia reproduksi yaitu 15-49 tahun
- b. Telah memiliki atau belum memiliki anak
- c. Menghendaki kontrasepsi jangka panjang dengan efektivitas yang tinggi
- d. Menyusui ASI
- e. Setelah melahirkan anak dan tidak menyusui
- f. Setelah abortus atau keguguran
- g. Telah banyak anak, tetapi belum menghendaki tubektomi
- h. Perokok
- i. Tekanan darah <180/110mmHg, memiliki masalah pembekuan darah atau anemia bulan sabit
- j. Menggunakan obat-obat epilepsi (fenitoin dan barbiturat) atau obat tuberculosis (rifampisin)
- k. Tidak dapat memakai kontrasepsi yang mengandung estrogen
- l. Sering lupa menggunakan pil kontrasepsi
- m. Anemia defisiensi besi
- n. Mendekati menopause yang tidak mau atau tidak boleh menggunakan kontrasepsi yang mengandung estrogen

2. Kontra Indikasi Kontrasepsi Hormonal Progesteron

Kontra indikasi penggunaan kontrasepsi hormonal progesterone adalah kondisi atau keadaan seseorang yang dipertimbangkan atau tidak diperbolehkan menggunakan kontrasepsi suntik tiga bulan yang berisi hormonal progesterone meliputi:

- a. Hamil atau diduga hamil
- b. Perdarahan pervaginam yang belum jelas penyebabnya
- c. Tidak dapat menerima terjadinya gangguan haid, terutama amenorhea
- d. Menderita kanker payudara atau riwayat kanker payudara
- e. Menderita Diabetes Mellitus disertai komplikasi

F. Keuntungan dan Kerugian Kontrasepsi DMPA

DMPA merupakan metode kontrasepsi dengan efektifitas yang tinggi, tidak perlu dilakukan setiap hari atau setiap bulan, tidak mengandung estrogen, sehingga tidak meningkatkan resiko thrombosis vena, infark myocardi, emboli paru atau stroke. DMPA menurunkan risiko anemia defisiensi besi, *pelvic inflammatory disease* (PID), kehamilan ektopik dan kelainan yang berhubungan dengan fibroid uterus, gejala nyeri yang berhubungan dengan endometriosis, risiko kanker endometrium, insiden kejang pada wanita dengan epilepsi dan efektivitas kontrasepsi tidak mempengaruhi kerja enzim dalam obat anti epilepsi (McVeigh *and* Roy, 2008; Haider, *et al.*, 2009; Abasiattai, *et al.*, 2010; Shoupe, 2011).

Penggunaan DMPA sesuai untuk ibu menyusui, penyakit serebrovaskular, gagal jantung kongestif, penyakit arteri koroner, diabetes, *hemoglobinopatya*, hipertensi, gangguan lipid, penyakit liver, *migrain* yang berkelanjutan karena penggunaan pil, wanita *obese* yang berumur diatas 35 tahun, penyakit jantung perifer, wanita dalam pengobatan gangguan kejang yang dapat menurunkan efisiensi pil, perokok yang berumur diatas 35 tahun, lupus sistemik erithematosus dan thromboemboli (Shoupe, 2011). Penggunaan DMPA juga memiliki keuntungan lain yaitu : tidak mengganggu hubungan seksual, tidak perlu partisipasi laki-laki, tidak membutuhkan tempat penyimpanan dan

mudah didapat serta membantu meningkatkan berat badan (Abasiattai, *et al.*, 2010; WHO, 2011).

Tingkat keefektifitas DMPA dalam mencegah kehamilan adalah 99%, jika digunakan secara tepat. Tingkat kegagalan rata-rata pada pengguna DMPA adalah 0,3% per 100 wanita setiap tahunnya jika dibandingkan dengan kontrasepsi implant, IUD dan sterilisasi (Spevack, 2013). Tingkat kehamilan pada pengguna DMPA sangat rendah yaitu kurang dari 4 per 1000 pada tahun kedua setelah penggunaan DMPA. Sebuah penelitian antar negara menunjukkan bahwa tingkat kehamilan pada pengguna DMPA adalah 0,7% pada satu tahun penggunaan dan <0,4% pada tahun kedua (Brown, 2010). WHO (2011) melaporkan angka kegagalan kontrasepsi DMPA adalah sekitar 3 kehamilan per 100 pengguna DMPA pada tahun pertama penggunaan dan 1 kehamilan per 100 pada pemakaian lebih dari setahun.

Secara ringkas keuntungan dari penggunaan kontrasepsi DMPA meliputi:

1. Tidak mengganggu hubungan seksual
2. Tidak mengandung estrogen, sehingga tidak berdampak serius terhadap penyakit jantung dan gangguan pembekuan darah
3. Dapat digunakan sebagai metode jangka panjang
4. Tidak mempengaruhi produksi ASI
5. Klien tidak perlu menyimpan obat suntik
6. Dapat digunakan oleh perempuan usia >35 tahun sampai perimenopause
7. Mencegah kanker endometrium dan kehamilan ektopik
8. Menurunkan kejadian penyakit jinak payudara
9. Mencegah penyebab penyakit radang panggul
10. Menurunkan krisis anemia bulan sabit (sickle cell)

Kekurangan Kontrasepsi Suntikan Progestin meliputi:

1. Sering ditemukan gangguan haid seperti: Siklus haid yang memendek atau memanjang; Perdarahan yang banyak atau sedikit; Perdarahan tidak teratur atau perdarahan bercak (spotting);

- Tidak haid sama sekali (amenorrhoe).
2. Ketergantungan klien terhadap pelayanan kesehatan (klien harus kembali untuk mendapatkan suntikan ulang)
 3. Tidak dapat dihentikan sewaktu-waktu sebelum suntikan berikutnya
 4. Penambahan berat badan merupakan efek samping tersering
 5. Tidak melindungi diri dari PMS atau HIV/AIDS
 6. Terlambatnya pemulihan kesuburan setelah penghentian pemakaian
 7. Terlambatnya pemulihan kesuburan bukan karena kerusakan / kelainan pada organ genitalia melainkan karena belum habisnya pelepasan obat suntikan
 8. Terjadinya perubahan pada lipid serum dalam penggunaan jangka panjang
 9. Pada penggunaan jangka panjang dapat sedikit menurunkan kepadatan tulang (densitas)
 10. Pada penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan kekeringan pada vagina, menurunkan libido, gangguan emosi, sakit kepala, nervositas, jerawat

G. Metode Penggunaan

Kontrasepsi suntikan DMPA diberikan setiap 3 bulan dengan cara menyuntikkan secara Intra Muskular dalam IM kedalam otot gluteus atau otot deltoid. Suntikan yang diberikan terlalu dangkal, menyebabkan penyerapan kontrasepsi suntikan akan lambat dan tidak bekerja segera dan kurang efektif. Area injeksi tidak diperkenankan untuk digosok atau di massage karena dapat mempercepat pemecahan obat sehingga kurang efektif. Suntikan diberikan setiap 90 hari, dan pada pemberian suntikan kontrasepsi depo progestin jenis noristerat untuk 3 injeksi berturut-turut diberikan setiap 8 minggu, mulai injeksi ke-5 sampai seterusnya, diberikan setiap 12 minggu. Pengocokan vial berisi DMPA harus dilakukan hingga tersuspensi dengan baik dan hindarkan terjadinya gelembung-gelembung udara. Bila terdapat endapan putih pada dasar ampul, upayakan menghilangkannya dengan dihangatkan

pada suhu ruang.

Menurut WHO (2011) dan Medforth, *et al*, (2013) metode pemberian injeksi DMPA adalah sebagai berikut:

1. Dosis obat pertama diberikan dalam tujuh hari pertama siklus menstruasi (Tidak memerlukan kontrasepsi tambahan).
2. Efek maksimal dapat diperoleh jika injeksi diberikan pada hari pertama siklus menstruasi.
3. Injeksi boleh diberikan setelah lewat tujuh hari menstruasi selama ibu tidak dalam keadaan hamil dan dianjurkan menggunakan kontrasepsi tambahan atau dianjurkan tidak melakukan hubungan seksual selama 7 hari.
4. Bila kontrasepsi sebelumnya adalah kontrasepsi hormonal lain (contoh:pil,AKBK,dll) dan ingin menggantinya dengan suntikan progestin. Suntikan progestin dapat segera diberikan (Tidak perlu menunggu sampai haid berikutnya datang).
5. Bila kontrasepsi sebelumnya adalah kontrasepsi suntikan hormonal lain, dan ingin menggantinya dengan suntikan progestin. Suntikan dapat diberikan sesuai jadwal suntikan ulang kontrasepsi sebelumnya (Tidak diperlukan metode kontrasepsi tambahan)
6. Bila kontrasepsi sebelumnya adalah kontrasepsi nonhormonal (contoh:IUD,kondom, metode alami) dan ingin menggantinya dengan suntikan progestin. Suntikan progestin dapat segera diberikan, bila kontrasepsi sebelumnya digunakan dengan benar atau ibu tersebut sedang tidak hamil. (Tidak perlu menunggu sampai haid berikutnya datang).



BAB 2

Efek DMPA Terhadap Tubuh

A. Efek Samping Penggunaan DMPA

Efek samping yang merupakan masalah paling sering dikeluhkan oleh para akseptor pengguna DMPA yaitu perdarahan haid yang tidak teratur, peningkatan berat badan (BB). Masalah utama yang sering terjadi pada pengguna DMPA adalah menstruasi yang tidak teratur, nyeri payudara, peningkatan berat badan dan depresi. Penggunaan DMPA selama dua tahun dapat mengakibatkan: sakit kepala (2,3%), peningkatan berat badan (2,1%), pusing (1,2%), nyeri abdomen (1,1%) dan gelisah (0,7%). Gangguan menstruasi merupakan masalah utama pada pengguna DMPA (Sperrof *and* Fritz, 2005). Menurut Veisi dan Zangeneh (2013), efek samping utama penggunaan DMPA yaitu: *irregular bleeding* (93.60%), peningkatan berat badan (48%), *bone pain* (24%) dan sebesar (10.40%) adalah kering pada vagina. Alasan terbanyak yang membuat akseptor berhenti menggunakan DMPA adalah keluhan: nyeri kepala 2,3%, peningkatan berat badan 2,1%, pusing 1,2%, nyeri perut 1,1% dan cemas sebesar 0,7% (A.Fritz and Speroff, 2011, Speroff and Darney, 2005). Menurut Goldberg (2012) penyebab terbanyak wanita menghentikan penggunaan DMPA adalah peningkatan BB.

Penggunaan DMPA jangka panjang tidak hanya menimbulkan

masalah yang banyak dikeluhkan oleh akseptor. Beberapa efek dapat muncul seiring berlangsung lamanya penggunaan DMPA meliputi: Terjadinya efek stres oksidatif dan berubahnya profil lipid dan metabolik (Faddah et al., 2005a, Pantoja et al., 2010, Dasuki et al., 2008, Berenson et al., 2009, Bakry and Wal, 2009, Bakry et al., 2010); meningkatnya resiko obesitas (Goldberg et al., 2012, Cochrane et al., 2010, Bakry and Abdullah, 2009); meningkatnya resiko penyakit DM tipe 2 dan menurunnya kepadatan tulang (A.Fritz and Speroff, 2011); meningkatnya resiko penyakit arteriosklerosis, jantung, hipertensi dan kanker (Krikun et al., 2010, Melmed et al., 2011).

Hasil penelitian pada 250 wanita yang baru menggunakan DMPA selama 6 bulan menunjukkan bahwa efek samping utama yang dialami adalah : *irregular bleeding* (93,60%), penambahan berat badan (48%), nyeri tulang (24%), vagina kering (10,40%), sakit kepala (14,4%) dan payudara menjadi sensitif (20%). Gangguan menstruasi merupakan alasan utama bagi wanita untuk berhenti menggunakan DMPA. 25% wanita berhenti menggunakan DMPA pada tahun pertama karena menstruasi yang tidak teratur (Sperrof *and* Fritz, 2005; Veisi *and* Zangeneh, 2013).

1. Gangguan Menstruasi

Gangguan menstruasi terjadi hampir pada semua pengguna DMPA. Pola menstruasi yang tidak teratur bisa diatasi dengan konseling yang adekuat oleh tenaga kesehatan pada saat mulai menggunakan kontrasepsi (Shoupe, 2011). Gangguan menstruasi terjadi pada penggunaan jangka panjang lebih dari setahun, disebabkan kadar estradiol yang menurun. *Irregular bleeding* terjadi pada 70% pengguna pada tahun pertama dan 10% pada tahun berikutnya (Sperrof *and* Fritz, 2005). Selain *irregular bleeding*, pengguna DMPA juga kadang-kadang mengalami *prolonged bleeding* (McVeigh *and* Roy, 2008). Pada pemakaian lebih dari setahun akan mengalami amenorea, *infrequent bleeding* dan *irregular bleeding* (WHO, 2011). Amenorea merupakan perubahan perdarahan yang positif bagi banyak wanita akan meningkat seiring

lamanya penggunaan DMPA. Sepertiga wanita yang menggunakan DMPA, mengalami amenorea pada tiga bulan penggunaan dan dua pertiga pada satu tahun penggunaan (Brown, 2010). DMPA juga dapat membuat endometrium menjadi sekretorik dan apabila digunakan jangka panjang maka lapisan endometrium menjadi tipis sekali (Hartanto, 2010).

Gangguan menstruasi pada pengguna kontrasepsi DMPA disebabkan oleh perubahan morfologi endometrium, profil reseptor steroid endometrium, morfologi vaskular endometrium, perubahan fungsi serta mekanisme hemostatik pada endometrium, kelainan angiogenesis dan sistem *repair* endometrium (Hickey and Salamonsen, 2008; Dempsey, et al., 2010; Amran, 2014). Terjadi perubahan pada vaskular endometrium yang meliputi pelebaran, penipisan dan fragilitas pada dinding vaskular akibat penggunaan kontrasepsi progestin (Krikun, et al, 2010).

Paparan progesteron sintetik mempengaruhi semua bagian sel pada endometrium dan akan mengakibatkan timbulnya gangguan menstruasi. Gangguan tersebut terjadi karena perubahan pada vaskular, stroma, dan interaksi epitel selama siklus menstruasi normal. Kerapuhan vaskular, perubahan lokal pada endometrium, integritas struktur vaskular, perfusi jaringan dan perubahan angiogenesis merupakan penyebab terjadinya gangguan menstruasi (Hickey and Fraser, 2012).

Tabel 2.1

Jenis-jenis Gangguan Menstruasi
(Pamuji, dkk, 2008 ; Hickey and Fraser, 2012)

No	Gangguan <i>Bleeding Pattern</i>	Keterangan
1	<i>No bleeding</i>	Tidak ada perdarahan/spotting selama periode menstruasi
2	<i>Prolonged bleeding</i>	Perdarahan ≥ 10 hari pada 1 episode
3	<i>Frequent bleeding</i>	<4 episode selama 90 hari siklus menstruasi

No	Gangguan <i>Bleeding Pattern</i>	Keterangan
4	<i>Infrequent bleeding</i>	<2 periode dalam 90 hari siklus menstruasi
5	<i>Irregular bleeding</i>	Rentang lamanya <i>bleeding-free</i> (tidak ada perdarahan) berubah-ubah dengan interval <17 hari dalam 90 hari siklus menstruasi

Gangguan menstruasi, khususnya *irreguler bleeding* dan *prolonged bleeding* pada pengguna DMPA disebabkan karena ketidakseimbangan hemostatis endometrium dan kerusakan struktural pada pembuluh darah endometrium akibat kelainan angiogenesis. Selain dilatasi, dinding pembuluh darah juga menjadi tipis dan rapuh pada seluruh permukaan endometrium (Hague, *et al.*, 2002; Krikun, *et al.*, 2010; Lockwood, 2011).

Hasil biopsi pada endometrium wanita yang menggunakan progestin menunjukkan banyak pembuluh darah pada endometrium yang immatur dan hanya sebagian saja yang matur, termasuk densitas pembuluh darah (Stephanie, *et al.*, 2007). USG transvaginal pada wanita pengguna DMPA dengan keluhan *irregular bleeding* menunjukkan bahwa ada hubungan antara perdarahan dengan perfusi uterus dan vaskular pada endometrium (Nelson, 2010).

Hasil pengukuran aliran darah menunjukkan adanya penurunan perfusi endometrium yang mengakibatkan hipoksia (Hickey, *et al.*, 2006). Disamping itu juga terjadi peningkatan ekspresi ROS dan radikal bebas yang mengakibatkan stress oksidatif yang akhirnya menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA dan protein (Lockwood, 2011). Stress oksidatif pada jaringan endometrium akan mengakibatkan kerusakan sel dan merubah struktur endometrium yang pada akhirnya akan menyebabkan kerapuhan pada vaskular (Subakir, dkk., 2000).

Pemakaian DMPA jangka panjang akan mengakibatkan kerusakan struktur dan fragilitas vaskular (Girling and Rogers, 2005). DMPA bekerja pada sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium dengan

menghambat sekresi hormon gonadotropin pada hipofisis sehingga menyebabkan anovulasi serta mengurangi sirkulasi estrogen. Hipoestrogen yang disebabkan oleh DMPA mempengaruhi fungsi vaskular, karena estrogen melindungi fungsi kardiovaskular melalui endotel, meningkatkan bioavailabilitas NO dengan mengaktivasi eNOS melalui jalur genomik dan non genomik yang menyebabkan vasodilatasi (Lizarelli, *et al.*, 2009).

Fungsi vaskular diatur oleh *Nitric Oxide* (NO) yang terdapat dalam sel endotel yang disintesis oleh enzim *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Berbagai peran NO dalam sistem vaskular, antara lain homeostasis vaskular, mengatur relaksasi otot vaskular, integritas dan permeabilitas endotel, proliferasi sel vaskular, mengatur aliran darah ke jaringan, dan sinyal sel. Kekurangan produksi NO dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) akan memicu stress oksidatif dan mengakibatkan disfungsi endotel dan fragilitas pada vaskular (Alessio, *et al.*, 2006; Caterina, *et al.*, 2008; Zeng and Xu, 2008; Kleinhenz, *et al.*, 2009; Higashi, *et al.*, 2009; Napoli, *et al.*, 2009; Pope, *et al.*, 2009; Rodrigo, 2009; Lockwood, 2011).

Fragilitas pada vaskular juga terjadi karena pengaruh respon angiogenik dan atrofi endometrium. Akibatnya *support* pada vaskular menjadi tidak adekuat dan fragilitas vaskular meningkat. Penggunaan kontrasepsi progestin dapat menurunkan proliferasi endometrium dan meningkatkan apoptosis pada jaringan endometrium (Subakkir, *et al.*, 2000; Jain, *et al.*, 2006). Apoptosis sel dipicu karena adanya ketidakseimbangan antara sinyal positif (faktor pertumbuhan sel) dan sinyal negatif (kerusakan DNA dan peningkatan kadar oksidan) pada kondisi stress oksidatif (Jacob and Winyard, 2009). Peningkatan produksi ROS pada keadaan stress oksidatif akan bereaksi dengan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA), menyebabkan peroksidasi lipid yang dapat merusak membran yang pada akhirnya memicu fragilitas vaskular dan kerusakan sel endometrium. Selain itu akumulasi radikal superoksida akan

menurunkan aktivitas enzim antioksidan superoksida dismutase (SOD), meningkatkan kematian sel dengan merusak DNA, protein dan lipid (Subakir, *et al.*, 2000; Watters and Lavin, 2005; Silva, *et al.*, 2010; Erejuwa., *et al.*, 2013). Menurut Krikun *et al.* (2010) pemakaian kontrasepsi progestin jangka panjang dapat meningkatkan kelainan angiogenesis yang mengakibatkan stress oksidatif dan apoptosis jaringan endometrium pada *Guinea pig*. Cutini and Massheimer (2010) menyatakan bahwa kadar progesteron yang tinggi di dalam vaskular juga akan mengganggu keseimbangan homeostasis vaskular dengan meningkatkan apoptosis vaskular jaringan endometrium.

2. Peningkatan Berat Badan

Semakin lama menggunakan DMPA berkorelasi positif dengan kadar estrogen yang semakin rendah. Kondisi hipoestrogen yang berlangsung lama akan menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Banyak peranan penting dari estrogen tidak berfungsi dengan baik disebabkan kadarnya yang berada pada level terendah. Estrogen berfungsi sebagai hormon sex, dan juga dapat berfungsi sebagai antioksidan. Estrogen berpengaruh pada regulasi dan metabolisme lemak (Oosthuysen and Bosch, 2012), sehingga penurunan kadar estrogen akan berpengaruh pada jumlah lemak tubuh. Penggunaan DMPA jangka panjang dapat meningkatkan resiko terjadinya gangguan metabolik (Razali, 2008, Muljadi, 2011, Cornelli, 2013).

Kontrasepsi DMPA yang mengandung progesteron jika digunakan dalam jangka panjang dapat berefek mendorong terjadinya peningkatan berat badan disebabkan karena hormon progesteron yang berasal dari pemakaian DMPA mempunyai sifat mempermudah perubahan karbohidrat dan gula menjadi lemak, sehingga lemak dibawah kulit bertambah, selain itu hormon progesteron ini mengakibatkan rangsangan pusat pengendali nafsu makan dihipotalamus sehingga mengakibatkan nafsu makan bertambah serta menurunkan aktifitas fisik (Hartiti dan Machmudah, 2010).

Kenaikan berat badan selama penggunaan DMPA berkaitan dengan efek anabolic dan retensi cairan pada pusat kendali nafsu makan yang ada di hipotalamus. Hal ini di dukung dengan pendapat Suhargo (2008), tikus yang telah dilakukan ovariektomi mengalami penurunan kadar estrogen dan menunjukkan penurunan kadar leptin dalam serum darah. Leptin merupakan suatu protein yang berperan untuk mengatur nafsu makan, peningkatan leptin akan dapat menurunkan nafsu makan dan sebaliknya penurunan leptin dapat meningkatkan nafsu makan. Peningkatan nafsu makan ini akan mengakibatkan peningkatan makanan yang terserap di dalam tubuh dan juga dapat meningkatkan cadangan lemak, antara lain meningkatkan cadangan kolesterol. Kolesterol yang terdapat dalam sirkulasi darah akan terikat dengan protein dan membentuk lipoprotein.

Peningkatan berat badan (BB) karena efek DMPA, akan sejalan dengan akumulasi lemak dalam tubuh (Ava et al., 2014, Bakry and Abdullah, 2009). Hipoestrogen dihubungkan dengan penumpukan lemak viseral (*viseral fat*), yang merupakan penanda gangguan metabolik, berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler, resistensi insulin, DM tipe 2, dan kematian usia dini (Yasmeen et al., 2013, Perez. et al., 2012).

Estrogen berperan dalam pengaturan Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) melalui penekanan Aldehyde Dehidrogenase 1 (ALDH1) dan membatasi konversi retinald (Rald) ke Retinoic Acid (RA). ALDH1 adalah enzim yang mengatur adipogenesis, pembentukan lemak viseral, toleransi glukosa, dan penekanan thermogenesis dalam sel adiposit. Peran Rald dan estrogen dalam memediasi Atgl. Dengan tidak adanya estrogen pada uji coba tikus yang di ovariektomi, menunjukkan peningkatan ekspresi *Aldh1a3* dan *RAR* gen target (*Cyp26A*), yang dipengaruhi oleh RA. Partisipasi langsung dari estrogen dalam regulasi Atgl, melalui penghambatan ekspresi ALDH1. Estrogen meregulasi enzim ALDH1 di berbagai jaringan. Pada eksperimen tikus gemuk

dan wanita gemuk, enzim *Aldh1a1* lebih dominan dibandingkan ekspresi *Aldh1a2* dan *a3*, akibatnya katabolisme Rald dengan menggunakan *Aldh1a1* untuk produksi RA dengan alternatif enzim *Aldh1a2* dan *Aldh1a3*. Percobaan dengan kultur jaringan adiposa menunjukkan bahwa Rald dapat menginduksi protein Atgl tetapi tidak pada tingkat mRNA di lemak visceral beberapa jam setelah stimulasi. Aksi nongenomic Rald dengan menggunakan cycloheximide. Dengan demikian Rald dapat memberi efek baik nongenomic dan genomik untuk beberapa hormon termasuk estrogen dan RA (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).

3. Peningkatan Radikal Bebas

Hormon steroid beserta keturunannya termasuk kelompok bahan xenobiotik. Jika steroid tersebut masuk ke dalam tubuh akan di metabolisme secara khusus, berbeda dengan metabolisme bahan nutrisi seperti karbohidrat, protein dan lemak. Hormon steroid khususnya progestogen dapat meningkatkan radikal bebas. Adanya peningkatan radikal bebas disebabkan oleh aktivasi sel-sel makrofag sebagai reaksi terhadap adanya nekrosis jaringan endometrium yang dirangsang oleh progestogen. Radikal bebas menyebabkan kerusakan sel-sel endothelial, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan vasokonstriksi yang pada akhirnya menyebabkan pembuluh darah endometrium menjadi rapuh yang dapat terjadi perdarahan. Radikal bebas juga dihasilkan oleh metabolisme hormon steroid sebagai hasil antara metabolisme xenobiotik dan reaksi inflamasi dengan mengaktifkan sel makrofag, akibat adanya bahan xenobiotik yang masuk ke dalam jaringan. DMPA dalam metabolismenya mengikuti jalur metabolisme xenobiotik yang menghasilkan radikal bebas (Panghiyangan & Suhartono, 2012).

Progesteron yang tinggi karena DMPA menyebabkan peningkatan metabolisme asam arakidonat jalur epoksigenase yang menghasilkan radikal bebas (Syabariyah, 2012). Sedangkan penggunaan DMPA jangka panjang, mengakibatkan kadar estrogen pada level terendah (Razali, 2008), hipoestrogen menyebabkan

turunnya jumlah antioksidan endogen dalam tubuh seperti: *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione peroxidase* /GPX (Borekci et al., 2009). Ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dan antioksidan inilah pemicu terjadinya stres oksidatif (Borekci et al., 2009, Muchtadi, 2013). Stres oksidatif mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid merusak organisasi membran sel, DNA, lipid dan protein, yang dapat ditunjukkan dengan pengukuran kadar *malondialdehyde* (MDA) serum. MDA merupakan produk akhir yang stabil dari radikal bebas yang disebabkan oleh peroksidasi lipid, sehingga MDA berfungsi sebagai penanda yang dapat diandalkan untuk penilaian radikal bebas (Valko et al., 2007, Winarsi, 2007, Ryan et al., 2010). Pembentukan radikal bebas diukur dari konsentrasi MDA dan GSH dalam plasma darah. Konsentrasi MDA merupakan parameter peroksidasi lipid dan GSH merupakan parameter antioksidan enzimatik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Faddah, *et al* (2005) penggunaan DMPA dalam jangka waktu lebih dari setahun mengakibatkan kenaikan kadar MDA dan menurunkan kadar GSH.

Stress oksidatif pada pengguna DMPA juga diperantai oleh rendahnya kadar estrogen endogen. DMPA bekerja pada pola hipotalamus-hipofisis-ovarium dengan menghambat *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) pada hipofisis sehingga tidak terjadinya ovulasi dan penurunan sirkulasi estrogen (Lizarelli, *et al.*, 2009). Kadar estrogen pada pengguna DMPA hampir sama dengan kadar estrogen pada wanita menopause (<100 pg/ml). 17β -estradiol merupakan salah satu golongan estrogen yang dapat meningkatkan mekanisme perlindungan antioksidan dan mencegah kematian sel dan peroksidasi lipid, menstimulasi eNOS serta generasi NO berikutnya melalui reseptor estrogen dan meningkatkan kerja enzim antioksidan endogen yang mencegah kerusakan jaringan dengan menstabilkan kadar ROS. Selain itu estrogen juga berperan dalam migrasi dan proliferasi sel endotel pada proses angiogenesis serta menghambat ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) yang menginduksi apoptosis (Kauffman and Rubanyi, 2005; Pamuji,

et al., 2008; Borekci, *et al.*, 2009; Arnal, *et al.*, 2010; Uematsu, *et al.*, 2010; Hoffman, 2011). Stress oksidatif dapat diatasi dengan antioksidan endogen dan eksogen untuk menurunkan radikal bebas dalam tubuh. Antioksidan eksogen yang terdapat dalam bahan herbal atau tanaman obat adalah relatif aman dan telah banyak digunakan sejak dulu (Khan, *et al.*, 2007; Anindita, *et al.*, 2012).

4. Peningkatan Terjadinya Stres Oksidatif

Penggunaan jangka panjang DMPA dihubungkan dengan kondisi hipoestrogenemia yang menyebabkan turunnya kadar antioksidan dalam plasma dan peningkatan lipid peroksidation (Faddah *et al.*, 2005a). Penelitian Razali (2008) menyebutkan penggunaan DMPA menurunkan kadar estradiol seperti pada fase follikuler dini, dan semakin turun kadarnya seiring dengan semakin lamanya pemakaian DMPA. Bisa dikatakan bahwa pada penggunaan DMPA mempengaruhi kadar estradiol yang turun, bila dibandingkan dengan siklus normal premenopausal. Hal tersebut diakibatkan karena penghambatan pengeluaran gonadotropin pada pituitary dan penghambatan produksi estrogen pada ovarium (Melmed *et al.*, 2011).

Estrogen mempunyai aksi salah satunya melindungi lipoprotein dari oksidasi. Estrogen pada peroksidasi lipid mempunyai kemampuan efek seperti antioksidan α tokoferol dan β karoten (Cornelli, 2013). Penggunaan DMPA menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang ditandai dengan adanya peroksidasi lipid dan penurunan pertahanan antioksidan dalam tubuh. Hal tersebut ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan, bahwa ditemukan adanya peningkatan kadar MDA signifikan secara bertahap yang bersesuaian dengan penurunan kadar GSH setelah menggunakan DMPA (Faddah *et al.*, 2005a, Krikun *et al.*, 2010). Stres oksidatif berhubungan dengan penyebab berbagai penyakit pada manusia (Valko *et al.*, 2007).

Selama siklus menstruasi normal, selalu diikuti dengan stres oksidatif, baik pada fase follikuler maupun fase luteal, hal tersebut

berkorelasi dengan kadar hormon estrogen, progesteron, juga kadar FSH dan LH (Cornelli, 2013). Puncak stres oksidatif terjadi pada pertengahan siklus, yaitu saat akhir fase follikuler dan awal fase luteal. Namun stres oksidatif selama siklus normal menstruasi tidak akan menimbulkan masalah selama pertahanan antioksidan dalam tubuh masih mampu mengimbangi. Masalah muncul ketika penggunaan DMPA jangka panjang mengacaukan kadar hormon estrogen, progesteron, FSH dan LH yang menyebabkan meningkatnya stres oksidatif dan penurunan kemampuan pertahanan antioksidan endogen dalam menghambat ROS.

Penelitian (Borekci et al., 2009) menyatakan bahwa kadar estrogen yang rendah dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan stres oksidatif, dan pemberian progesteron dosis tinggi merupakan sumber oksidan bagi tubuh. Pemicu terjadinya stres oksidatif dalam tubuh adalah kondisi dislipidemia seperti peningkatan kadar kolesterol LDL. Pada kondisi stres oksidatif memudahkan terjadinya oksidasi LDL oleh ROS, dikarenakan asam lemak bebas (PUFA) lebih rawan dirusak oleh ROS dan menghasilkan radikal yang sangat reaktif. Resiko penyakit aterosklerosis lebih beresiko pada pengguna DMPA jangka panjang karena efek samping penggunaan terhadap perubahan profil lipid (Yadav et al., 2011).

5. Apoptosis Jaringan Endometrium pada Pengguna Kontrasepsi DMPA

Apoptosis pada endometrium merupakan regulasi siklus menstruasi yang terjadi pada fase proliferasi awal, terutama dalam kelenjar epitel dan stroma dan akan menurun selama fase sekretori pada siklus menstruasi. Penggunaan jangka panjang kontrasepsi progestin dapat mengubah vaskular endometrium dan morfologi jaringan. Hal ini berhubungan dengan stres oksidatif dan apoptosis karena defisiensi estrogen endogen. Kontrasepsi progestin juga menurunkan aliran darah ke endometrium dan meningkatkan stress oksidatif (Hickey, *et al.*, 2006 ; Krikun, *et al.*, 2010).

Stres oksidatif merupakan mediator potensi biologis yang menimbulkan kerusakan. Stres oksidatif dapat berinteraksi secara umum dengan makromolekul seluler, mengaktifkan *pathway* survival dan apoptosis pada sel. Stres oksidatif mengarah ke fase awal apoptosis, yang bisa melibatkan eksternalisasi membran plasma *phosphatidylserine*, dan tahap berikutnya ditandai dengan hilangnya integritas DNA. Sementara itu, dalam sel yang sama, stres oksidatif dapat juga mengaktifkan protein kinase C delta (PKC δ), yang akan meningkatkan sinyal apoptosis oleh caspases (Jacob and Winyard, 2009).

Menurut Faddah, *et al.*, (2005) penggunaan DMPA jangka panjang (lebih dari setahun) mengakibatkan stress oksidatif yang ditandai dengan perubahan profil lipid dan fungsi hati. DMPA mempengaruhi marker biokimia yang berhubungan dengan hati, sistem kardiovaskular dan stress oksidatif. Stress oksidatif akan mengakibatkan kerusakan pada DNA, membran sel, lipid, protein (Winarsi, 2007).

Penggunaan DMPA meningkatkan apoptosis sel endotel endometrium yang dimediasi oleh *glucocorticoid receptor* (Choksuchat, *et al.*, 2009). Selain itu, progesteron meningkatkan proliferasi sel, migrasi dan apoptosis pada sel otot polos. Proliferasi sel diakibatkan oleh hormon steroid melalui jalur aktivasi sinyal transduksi dan genom (Cutini and Massheimer, 2010). Apoptosis juga terjadi pada pengguna kontrasepsi progestin jenis IUD. Peningkatan apoptosis dan penurunan ekspresi Bcl-2 pada endometrium terjadi 3 bulan setelah insersi (Sitruk-ware, 2006).

DMPA juga mengakibatkan disfungsi mitokondria karena menurunkan homeostatis kalsium dan meningkatkan stress oksidatif yang memicu apoptosis sel-sel neuron, yang pada akhirnya mengakibatkan penyakit neurodegeneratif. DMPA akan menghambat aktivitas sistem antioksidan dan meningkatkan stress oksidatif yang ditandai dengan peroksidasi lipid (Irwin, *et al.*, 2011).

6. Peningkatan Lemak Viseral

Lemak intraperitoneal dikenal sebagai jaringan adiposa viseral (visceral adipose tissue) yang dianggap sebagai penanda risiko metabolik. Lemak abdominal terdiri dari lemak subkutan abdomen dan lemak intraabdomen. Jaringan adiposa intraabdomen terdiri dari lemak viseral yang terdiri dari lemak omental dan mesenterik, serta massa lemak retroperitoneal yang dibatasi oleh batas dorsal dari intestin dan bagian ventral dari ginjal. Penyebab utama obesitas adalah ketidakseimbangan jangka panjang akan masukan dan pengeluaran energi yang akan meningkatkan akumulasi lemak subkutan dan viseral. Penumpukan lemak viseral adalah yang paling berpengaruh pada berbagai kondisi kesehatan termasuk penyakit serebrovaskular, resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe 2. Adanya peningkatan pada jaringan adiposa viseral, asam lemak bebas secara mudah mengarah ke hati dan meningkatkan produksi glukosa, trigliserida dan lipoprotein very low density lipoprotein(VLDL).

Penggunaan DMPA menyebabkan peningkatan berat badan dan meningkatkan akumulasi lemak viseral. Lemak viseral merupakan bagian dari jaringan adiposa, yang merupakan tempat penyimpanan trigliserida dan merupakan organ endokrin serta parakrin yang aktif melepaskan sejumlah sitokin dan mediator bioaktif yang mempengaruhi homeostatis BB, diabetes, dan aterosklerosis (Permana, 2007).

Peningkatan lemak viseral dapat terjadi pada para pengguna DMPA, hal tersebut diakibatkan metabolik yang aktif dalam mempromosikan terjadinya dislipidemia. Lemak viseral merupakan penanda penting terjadinya penurunan *insulin sensitivity* atau terjadinya resisten insulin. DMPA memicu peningkatan berat badan (BB) dengan penekanan estrogen endogen dikarenakan hypoestrogenemia seperti pada wanita menopause. Hypoestrogenemia dihubungkan dengan lemak viseral dan peningkatan BB (Reifsnider et al., 2013). Penyebab peningkatan

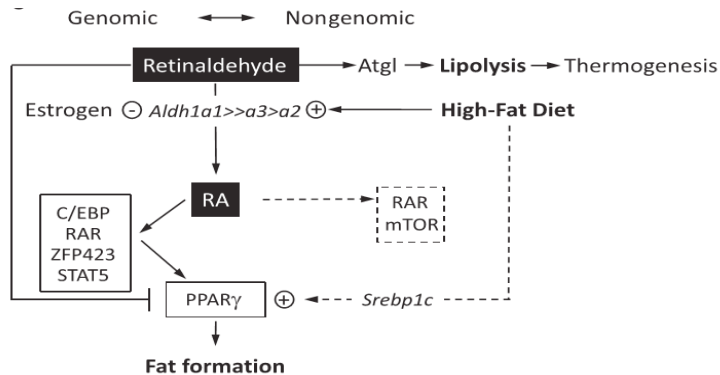
BB sebenarnya belum diketahui dengan pasti, namun peningkatan lipid serum, retensi cairan dan penumpukan jaringan adiposit diperkirakan memicu hal tersebut. DMPA memicu perubahan metabolisme normal dalam tubuh (Goldberg et al., 2012).

Menurut Petrosino et al (2014) menyebutkan estrogen berperan dalam menekan ekspresi ALDH 1a3 yang berfungsi membatasi konversi Rald (Retinald) menjadi RA (Retinoic Acid). Rald mampu menginduksi tingkat Atgl melalui mekanisme nongenomic. Kondisi hipoestrogen pada pengguna DMPA menyebabkan pembentukan lemak visceral melalui perubahan ALDH1, dimana Rald mengaktifkan lipolisis. Dalam adiposit visceral, Ucp 1 digantikan oleh RA yang menyebabkan akumulasi lemak.

ALDH1a1 mengkatalis konversi Rald menjadi RA. Sinyal transfer horisontal dari estrogen ke retinoids melalui aksi ALDH1a1. Meskipun estrogen tidak langsung mempengaruhi ekspresi ALDH1a, namun estrogen mempunyai kemampuan untuk menekan ALDH1a2 dan ALDH1a 3, sehingga membentuk mekanisme pembentukan RA dalam akumulasi lemak. ALDH1a1 berfungsi mengatur adipogenesis, pembentukan lemak visceral, toleransi gula dan penekanan thermogenesis dalam adiposit dan dalam sel B (Petrosino et al., 2014).

Hormon sex dan *Sterol Regulatory Element Binding Protein Isoform 1c* (SREBP-1c) dengan selektif mengatur ekspresi dari ALDH1. Enzim ALDH1 mempunyai anggota family ALDH 1a1, ALDH1a2, ALDH1a3. ALDH1 adalah enzim yang mengkonversi Rald ke RA. Estradiol (E2) mampu menekan ALDH1a2 dan ALDH1a3 dalam jaringan adiposa, sedangkan androgen dapat menstimuli ekspresi ALDH1a3. Ekspresi ALDH1a3 meningkat pada lemak visceral uji coba tikus yang dilakukan ovariectomi. Diduga pada wanita bahwa SREB-1c dapat meningkatkan regulasi ALDH1a1 dan ALDH1a2, namun E2 dapat menekan ALDH1a2. ALDH1a1 memproduksi RA dapat mengaktifkan transkripsi kompleks RAR/RXR (Retinoic Acid Reseptor/Retinoid X Reseptor), yang juga

mempunyai kemampuan mengaktifkan SREBP-1c. Produksi RA dapat mengaktifkan adipogenesis melalui Zinc-finger transcription factor 423 (ZFP423) dan PPAR γ . Rald mempunyai kemampuan menekan adipogenesis melalui penghambatan RXR dan PPAR γ (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).



Gambar 2.1: Efek konversi Rald ke RA terhadap pembentukan lemak (Yasmeen et al., 2013).

Keterangan: Estrogen menekan ekspresi Aldh1a3, sedangkan HF (high fat) konsumsi diet tinggi lemak akan meningkatkan ekspresi Aldh a1 pada wanita. RA memiliki beberapa efek genomik dalam jaringan adiposa dan mengatur ekspresi dari banyak faktor transkripsi, yang berakhir pada ekspresi PPAR γ , diferensiasi adiposit, dan pembentukan lemak. RA juga mengatur efek nongenomic (pada garis putus-putus) melalui sitosol RAR atau mamalian target of rapamycin (mTOR) pada jaringan yang berbeda. Dengan tidak adanya Aldh1a1 dan berkurangnya ekspresi dari a2 dan a3, Rald tidak dikonversi ke RA dan mendukung Atgl dimediasi lipolisis di adiposit multilokular termogenik di VF (Viseral Fat), sehingga resistensi terhadap pembentukan lemak HF diet-diinduksi didepotini. Atgl dimediasi lipolisis dapat memainkan peran penyebab dalam induksi thermogenesis melalui ligan PPAR α , yang mengaktifkan PPAR dengan target UCP1. Rald juga melakukan penekanan aktivasi PPAR γ dan RXR dan pembentukan lemak. Rald juga berperan pada pengaturan nongenomic regulasi level protein Atgl, TG-hidrolizing protein dalam jaringan adiposa (Yasmeen et al., 2013).

Wanita dalam kondisi normal mempunyai hormon estrogen yang mampu menekan ALDH1a2 dan ALDH1a3, namun pada penggunaan DMPA jangka panjang kadar estrogen menurun sehingga dimungkinkan jika ekspresi ALDH1a1 meningkat sehingga produksi RA lebih dominan dibandingkan Rald. Peningkatan lemak viseral dihubungkan dengan rendahnya kadar hormon estrogen pada wanita (Petrosino et al., 2014).

Widya (2012) menyebutkan penumpukan jaringan adiposa viseral merupakan penanda risiko metabolik, berhubungan dengan penyakit secebrovaskuler, resistensi insulin, dan DM tipe 2. Semakin besar ukuran adiposit maka semakin besar pula ROS yang dihasilkannya. Jika peningkatan produk ROS akibat akumulasi lemak viseral tidak mampu diimbangi dengan anti oksidan endogen, maka diperlukan suplemen antioksidan eksogen untuk membantu menghambat radikal bebas dan menurunkan akumulasi lemak viseral.

7. Perubahan profil Lipid HDL dan LDL

Kontrasepsi suntikan menyebabkan perubahan metabolisme lemak melalui perubahan kadar HDL dan LDL. HDL bersifat antiatherogenik, sebaliknya kadar LDL dan trigliserida yang tinggi menyebabkan penimbunan kolesterol di perifer dan arteria koronaria yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler. Faktor predisposisi hiperlipidemia dan gangguan kardiovaskuler adalah usia, merokok, alkoholismedan lama penggunaan kontrasepsi. Penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang menyebabkan peningkatan LDL sedangkan kadar HDL bervariasi. Estrogen dan progesteron alami maupun sintetik dapat mempengaruhi proses biokimia dan fungsi fisiologik hepar. Kelainan fungsi hepar dapat dilihat dari peningkatan kadar enzim transaminase yang berhubungan dengan kerusakan sel hepar/ nekrosis hepatoseluler. Kerusakan sel hepar dapat disebabkan oleh beban proses metabolisme hormon steroid yang berlebihan melalui proses reduksi, oksidasi, hidrosilasi, dan konjugasi. Gangguan ini umumnya terjadi pada penggunaan obat

hormonal dalam dosis besar dan jangka panjang. Namun proses ini bersifat reversible jika penggunaan obat dihentikan (Dasuki, 2008).

Estrogen bekerja dengan mengikat reseptor estrogen (ER). Terdapat dua jenis estrogen reseptor yaitu Estrogen reseptor α (ER α) dan estrogen reseptor β (ER β). Estrogen (E) berpengaruh terhadap metabolisme lemak melalui estrogen reseptor (ER α) di dalam otot rangka. Dalam metabolisme lemak estrogen meningkatkan aktifitas PPAR (Peroxisome proliferation activator receptors) yang merupakan reseptor hormon yang merangsang ekspresi gen protein dan enzim yang meningkatkan transportasi dan oksidasi LCFA (long chain fatty acid). PPAR terbagi menjadi dua jenis yaitu PPAR α dan PPAR δ . Peningkatan serapan LCFA melintasi membran mitokondria melalui ekspresi reseptor nucleus hormon, PPAR α dan PPAR δ , (*Fatty acid translocase* (FAT / CD36), *fatty acid transport protein* (FATP)) dan *sitosol fatty acid binding protein* (FABPc) LCFA dan membran mitokondria *transferase enzyme (carnitine palmitoyl transferase 1* (CPT1)). Estrogen juga meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) otot skeletal pada proses hidrolisis dan juga tempat beredarnya *Very Low density Lipoprotein Triglycerida* (VLDL-TG) ke LCFA untuk proses penyerapan selular (Oosthuysen, *et al*, 2012).

Penelitian Susilawati (2015) mengatakan terdapat pengaruh pemberian DMPA terhadap kadar LDL serum pada tikus yang dipapar DMPA. Penyuntikan DMPA pada tikus dapat meningkatkan kadar LDL serum tikus tersebut. Pada penggunaan DMPA kadar estrogen khususnya estradiol akan mengalami penurunan. Estradiol mempunyai efek estrogenic yang tinggi terhadap sintesis protein antara lain terhadap sintesis reseptor LDL. Penurunan estrogen menyebabkan penurunan jumlah reseptor LDL, akibatnya LDL dari serum darah tidak tersalurkan ke jaringan perifer dan banyak terdapat di serum darah. Hal ini menyebabkan peningkatan LDL dalam serum darah (Suhargo, 2008).

Menurut Dasuki (2008), Kontrasepsi suntikan menyebabkan

perubahan metabolisme lemak melalui perubahan kadar HDL dan LDL. Estrogen dan progesteron alami maupun sintetik dapat mempengaruhi proses biokimia dan fungsi fisiologik hepar. Kelainan fungsi hepar dapat dilihat dari peningkatan kadar enzim transaminase yang berhubungan dengan kerusakan sel hepar/ nekrosis hepatoseluler. Kerusakan sel hepar dapat disebabkan oleh beban proses metabolisme hormon steroid yang berlebihan melalui proses reduksi, oksidasi, hidroksilasi, dan konjugasi. Gangguan ini umumnya terjadi pada penggunaan obat hormonal dalam dosis besar dan jangka panjang.

Hasil penelitian yang dilakukan Faddah, *et.al* (2005) pada 80 wanita mesir usia 20- 30 tahun yang menggunakan injeksi DMPA jangka panjang 150mg IM selama 1 – 8 tahun, dilakukan pemeriksaan pada kadar LDL dan HDLnya dengan menggunakan metode Randox Kit didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan yang signifikan terhadap LDL dan terjadi penurunan yang signifikan pada kadar HDL, dan penggunaan jangka panjang DMPA tersebut dapat meningkatkan penyakit arteri Koroner yang diakibatkan oleh penurunan HDL dan meningkatnya jumlah LDL. Penelitian yang serupa dilakukan oleh Bakry, *et al* (2010), pemberian DMPA pada mencit betina secara IM selama empat dan enam minggu dengan dosis 0,39 dan 0,78 mg memberikan efek berupa perubahan pada peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL, peningkatan berat badan, perubahan dalam siklus estrus, menurunnya konsentrasi total protein, albumin dan globulin.

Penelitian serupa yang dilakukan Bakry, *et.al*, (2010) mencit betina dewasa yang di injeksi DMPA dengan dosis 0,39mg/mencit/hari, dan dosis 0,78mg/mencit/hari secara IM diperoleh hasil bahwa mencit yang diinjeksi DMPA dengan dosis bertingkat tersebut mengalami beberapa perubahan pada profil lipidnya seperti meningkatnya konsentrasi total lipid, trigliserida, kolesterol total, dan LDL, hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan yang signifikan terhadap kadar HDL. Namun berbeda dengan penelitian

Yadav, *et al*, (2011) wanita usia 25-35 tahun yang diinjeksi DMPA secara IM dengan dosis 150mg mendapatkan hasil bahwa kadar LDL pengguna DMPA secara signifikan mengalami kenaikan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol namun kadar HDL pada pengguna DMPA dan kelompok kontrol tidak berbeda jauh.

Kadar LDL dan kadar HDL darah merupakan prediktor kuat terjadinya penyakit kardiovaskuler dan penyakit degenerative lainnya. Tingginya kadar HDL dapat mengurangi penyerapan endotel vascular dari LDL melalui penghambatan dengan cara mengikat reseptor LDL. Selain itu LDL akan ditangkap oleh makrofag kemudian HDL mencegah terjadinya agregasi LDL, agar dapat mengurangi masuknya pembentukan sel kolesterol dan *foam cell* (busa), inilah cara HDL dalam melindungi terhadap terjadinya aterosklerosis. Peningkatan LDL dan penurunan HDL merupakan dampak dari terjadinya proses aterogenik pada pembuluh darah wanita pengguna DMPA, karena penggunaan kontrasepsi ini menyebabkan peningkatan stress oksidatif yang ditandai dengan perubahan peroksidasi lipid dan penurunan kadar GSH (Faddah, *et al*, 2005). Kontrasepsi DMPA mengandung hormon progesterone dan mengakibatkan penurunan hormon estrogen di dalam tubuh. Estrogen dapat meningkatkan kadar HDL serum di dalam darah, menurunkan kadar LDL dan total kolesterol didalam serum darah. DMPA yang mengandung progesterone inilah yang mempunyai efek bertentangan dengan estrogen (Yadav, *et al*, 2011).

8. Efek samping lainnya

Penggunaan kontrasepsi DMPA selama enam bulan atau lebih dilaporkan bahwa kontrasepsi ini dapat menginduksi kejadian radang akut, infeksi dan perubahan-perubahan yang menyerupai lesi derajat tinggi (Kambu, *et al.*, 2009). Kerugian lain yang kerap ditemui adalah mual, sakit kepala, nervositas, acne (jerawat), turunnya libido, vagina kering dan perasaan tertekan. Depogestagen tidak mengandung unsur estrogen dan efek samping yang terjadi lebih sedikit bila dibandingkan dengan penggunaan pil yang mengandung estrogen (Speroff *and* Fritz, , 2005). Efek penggunaan

jangka panjang lebih dari setahun dimana kadar estradiol akan menurun, dan seiring lamanya penggunaan kontrasepsi DMPA mengakibatkan kekeringan pada vagina dan *dyspareunia* serta dapat menambah berat badan dan berat organ (Pamuji, dkk., 2008; Bakry, *et al.*, 2010; Walker *and* Badawy, 2013).

Efek samping lainnya dari DMPA adalah meningkatkan kadar insulin, terutama pada perempuan diabetes dan obesitas, mengurangi kepadatan lipoprotein dan perubahan elastisitas endotel arteri. Keadaan hipoestrogen pada DMPA juga mengakibatkan ketidakseimbangan antara reasorpsi dan pembentukan tulang, sehingga menurunkan kepadatan tulang. DMPA juga menurunkan integritas kapiler endometrium dan menginduksi kanker payudara (Bronstein, *et al.*, 2012).

Pemakaian DMPA memiliki kerugian yaitu meningkatkan infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). DMPA menurunkan kadar estrogen dan kadar *lactobacillus* pada vagina dan menipiskan lapisan epitel vagina. *Lactobacillus* merupakan bakteri yang menguntungkan yang hidup di vagina dan berperan dalam melindungi vagina dari infeksi dengan menjaga pH vagina serta memproduksi H₂O₂. Penipisan epitel vagina mengakibatkan vagina rentan terhadap infeksi, termasuk HIV. Berdasarkan hasil penelitian infeksi kejadian HIV lebih tinggi pada wanita yang memiliki jumlah *lactobacillus* vagina sedikit dan lebih sering terjadi pada pengguna DMPA (Africander, *et al.*, 2011; Spevack, 2013; Bahamondes, *et al.*, 2014; Govender, *et al.*, 2014). Disamping itu, pemakaian kontrasepsi progestin jangka panjang pada wanita premenopause yang berusia diatas 40 tahun akan meningkatkan resiko kanker payudara. Data epidemiologi menunjukkan wanita yang menggunakan progestin diatas umur 40 tahun secara representatif berisiko mengalami kanker payudara (Sitruk-ware *and* Nath, 2010).

B. Jaringan Adiposa pada Penggunaan DMPA

Penggunaan DMPA jangka panjang dapat berpengaruh terhadap jaringan adiposa (lemak). Semakin lama menggunakan DMPA berkorelasi positif dengan kadar estrogen yang semakin rendah. Kondisi hipoestrogen yang berlangsung lama akan berpengaruh pada regulasi dan metabolisme lemak (Oosthuysen and Bosch, 2012). Penurunan kadar estrogen akan berpengaruh pada jumlah simpanan lemak tubuh.

Jaringan adiposa dibagi menjadi dua subtipe yaitu lemak putih dan lemak coklat. Lemak putih didistribusikan secara luas dan merupakan bahan utama dari metabolisme lemak serta penyimpanan, sedangkan lemak coklat relatif lebih sedikit dan peran utamanya adalah untuk menyediakan panas tubuh yang sangat penting untuk bayi yang baru lahir. Jaringan adiposa putih adalah cadangan energi utama dan berfungsi untuk menyimpan triasilgliserol (TG) dalam periode kelebihan energi, serta melepaskan energi dalam bentuk asam lemak bebas selama kekurangan energi. Jaringan lemak juga memainkan peran penting dalam berbagai proses melalui produk sekresi dan fungsi endokrin (Niemelä et al., 2008, Mukhtar, 2012).

Jaringan adiposa dapat dibagi menjadi intra-abdominal dan subkutan jaringan. Jaringan adiposa intra-abdominal juga disebut jaringan adiposa visceral dan terletak di dalam rongga peritoneal. Jaringan adiposa subkutan adalah terletak di bawah kulit. Selain jaringan adiposa visceral dan subkutan, otot telah terbukti mengandung jumlah yang relevan dari lipid. Depot visceral lebih erat terkait dengan penyakit jantung dan diabetes tipe 2 dibandingkan dengan lemak subkutan jaringan (Mukhtar, 2012). Perbedaan ini mungkin akibat dari perbedaan depot di lokasi di hubungannya dengan organ lain, fungsi dan respons terhadap sinyal. Tidak seperti subkutan lemak, saluran lemak visceral langsung ke vena portal, yang mengangkut darah ke hati. Oleh karena itu diyakini bahwa depot visceral dapat mempengaruhi lipid hati dan metabolisme glukosa ke tingkat yang lebih besar dibandingkan dengan subkutan yang depot. Lemak visceral juga telah dilaporkan resisten terhadap insulin penekanan lipolisis dan jaringan sensitif terhadap stimulasi β 3-adrenergic lipolisis. Hasil non-esterifikasi asam lemak

(NEFA) fluks ke hati mungkin menyebabkan metabolisme hati berubah termasuk peningkatan produksi glukosa hepatic (Olofson, 2007).

Obesitas disebabkan oleh perubahan sel adiposit karena proses hiperplasia (peningkatan jumlah adiposit) dan hipertrofi (peningkatan volume adiposit). Hipertrofi adalah karakteristik dari semua individu kelebihan berat badan dan obesitas (Mukhtar, 2012). Hiperplasia berkorelasi lebih kuat dengan tingkat keparahan obesitas dan ditandai dengan individu sangat gemuk. Peningkatan berat badan di usia dewasa dapat disebabkan karena peningkatan jumlah sel adiposit matur (Moreno, 2012).

Adiposa mensekresi berbagai faktor yang diketahui berperan dalam respon kekebalan, penyakit pembuluh darah dan regulasi nafsu makan. Leptin adalah hormon peptida terutama dibuat dan dikeluarkan oleh adiposa matang, dan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk efek pada nafsu makan asupan makanan dan pengaturan berat badan, kesuburan, reproduksi dan hematopoiesis (Niemela, 2008).

C. Hormon Pengatur Nafsu Makan (Leptin) pada Penggunaan DMPA

Leptin berasal dari bahasa Yunani yang mempunyai arti kurus. Hormon leptin pertama kali diidentifikasi pada tahun 1994, yang terdiri atas 167 asam amino dan berat molekul 16 kDa. Konsentrasi leptin tinggi pada sore hari dan pagi hari. Jumlah leptin yang beredar dalam darah sekitar 5-15 ng/mL pada orang kurus. Hormon leptin diproduksi oleh jaringan adiposa dan merupakan anggota adipositokin yang berperan dalam signaling hormon jaringan adiposa. Peranan jaringan adiposa adalah menghasilkan adipokin seperti leptin, TNF α , IL6, TGF β -1, CRP, resistin, PAI1 yang merupakan pro inflamasi (Rosita et al., 2009).

Leptin mempunyai peran penting dalam signaling yang mengatur homeostatis energi baik secara sentral maupun perifer, mengurangi nafsu makan, massa jaringan adiposa dan berat badan. Secara fisiologis leptin meregulasi BB melalui kerja di hipotalamus dengan efek mengurangi nafsu makan sehingga dapat menurunkan berat

badan. Pada orang yang kelebihan BB, konsentrasi leptin meningkat namun tidak diikuti dengan penurunan nafsu makan. Hal tersebut disebabkan karena terjadinya resistensi leptin pada hipotalamus yang dipicu oleh kejenuhan transport leptin menuju *blood-barrier* (sawar otak) dan adanya kelainan dari aktivitas reseptor leptin atau signal transduksi (Limanan and Prijanti, 2013).

Reseptor leptin termasuk famili reseptor cytokine klas I dan ditemukan hampir disetiap organ (*ubiquitous*), menunjukkan bahwa leptin sebenarnya mempunyai peran yang luas. Beberapa isoform dari reseptor leptin yang telah diketahui antara lain: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd dan Ob-Re. Ob-Ra diperkirakan merupakan leptin transporter, dan Ob-Re adalah bentuk soluble dari reseptor leptin transmembrane. Ob-Rb adalah reseptor bentuk panjang dengan domain sinyal di intraseluler yang banyak dijumpai di pusat lapar (*feeding centers*) di *hypothalamus*. Ob-Ra (reseptor bentuk pendek) dan Ob-Rc dapat ditemukan dalam konsentrasi tinggi di *plexus choroideus* dan *microvaskuler otak*, mengacu pada fungsi dari reseptor ini dalam transport melewati *blood-brain barrier* (Indra, 2006).

Produksi leptin dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain lokasi sel lemak. Lemak subkutan memproduksi lebih banyak leptin dibanding lemak omental. Wanita mempunyai kadar Leptin yang lebih tinggi dibanding pria. Keadaan puasa menurunkan kadar Leptin sedang makan berlebihan akan meningkatkan kadar leptin. Faktor hormonal juga mempengaruhi ekspresi dan sekresi leptin. Insulin, estrogens dan glucocorticoid meningkatkan kadar leptin. Isoproterenol, beta3-adrenergic receptor agonists, androgens, free fatty acids, GH dan PPAR-gamma agonists menurunkan ekspresi dan kadar Leptin. Rokok yang dapat menyebabkan keadaan hiperadrenergik akan menurunkan kadar leptin. Cytokines lain seperti TNF-alpha, IL-1 dan IL-6 juga mempengaruhi ekspresi leptin mRNA dan kadar leptin dalam darah (Indra, 2006, Triawanti, 2010).

Kerja leptin pada *central nervous system* (CNS) terutama *hypothalamus*, dengan efek menekan asupan makanan dan

meningkatkan *energy expenditure*. Leptin merupakan mata rantai yang sangat penting antara jaringan lemak dengan *hypothalamus* sebagai pusat pengatur homeostasis energi. Leptin mengaktifkan reseptor-reseptornya, dan aktivasi dari Ob-Rb (*long leptin receptor isoform*) akan mengaktifkan JAK/STAT (*Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription*) serta mempengaruhi ekspresi dari beberapa neuropeptida yang berasal dari *hypothalamus*. Neuropeptida yang paling banyak dipelajari adalah *Neuropeptide Y* (NPY) di *nucleus arcuatus*. *Neuropeptide Y* berperan dalam *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*, *thyrotropin* dan *corticotropin-releasing hormone* di *nucleus paraventricularis* yang mempengaruhi thyroid dan *adrenal axes*. NPY adalah stimulator kuat nafsu makan. *Down regulation* NPY oleh leptin menyebabkan penurunan nafsu makan, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, dan peningkatan *energy expenditure*. Target leptin yang lain di *hypothalamus* adalah neuropeptida lain pengendali nafsu makan yaitu *melanocyte-stimulating hormone* (MSH), *Agouti-Related Protein*, *Pro-opiomelanocortin* (AgRP), *Cocaine and Amphetamine-Regulated Peptide* (CARP) (Triawanti, 2010).

Pengaturan keseimbangan energi diatur oleh peptida anabolik neuropeptida Y (NPY) dan *Agouti-Related Protein* (AgRP) yang berperan meningkatkan nafsu makan sehingga asupan makan meningkat dan pemakaian energi menurun. Sebagai peptida katabolik adalah α -*Melanocortin Stimulating Hormon* (α -MSH) dan *Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript* (CART) yang berperan menekan atau menurunkan nafsu makan. Sistem peptida pada saraf pusat dikendalikan oleh sinyal metabolik yang diatur oleh leptin, insulin dan pankreas (Meutia, 2005).

Peningkatan dan penurunan kadar leptin akan mempengaruhi sistem peptida yang mengendalikan nafsu makan di hipotalamus. Peningkatan kadar leptin menyebabkan stimulasi terhadap neuron yang menghasilkan *Proopiomelanocortin* (POMC) dan CART, sebagai peptida anoreksigenik yang berfungsi menekan nafsu makan. Sedangkan penurunan kadar leptin menyebabkan peningkatan sekresi peptida

oreksigenik, yaitu NPY dan AgRP yang mempengaruhi sekresi Melanin Concentrating Hormon (MCH) dan orexin di area lateral hipotalamus (pusat makan) sehingga meningkatkan nafsu makan (Meutia, 2005, Oswal and Yeo, 2010).

Neuron penghasil NPY pada nukleus arkuatus mensekresi NPY distimuli oleh konsentrasi leptin yang menurun. Kadar leptin yang rendah di terima sebagai sinyal kekurangan energi. Leptin mempengaruhi kerja NPY dengan menghambat transmisi sinaptik pada neuron ARC yang mengandung NPY, sehingga menyebabkan terhalangnya sekresi NPY ke PVN. Apabila leptin menurun, hambatan tersebut dikurangi dan lebih banyak NPY yang bekerja di PVN atau area lainnya. Kemudian NPY berikatan dengan reseptor Y_1 dan Y_5 di PVN, DMH dan PFA area lateral hipotalamus. NPY yang terikat dengan reseptor Y_1 dan Y_5 di LHA mengakibatkan teraktivasinya neuron MCH dan orexin, hal tersebut menimbulkan efek peningkatan nafsu makan melalui pengaturan perilaku oleh tingkat pusat (Meutia, 2005, Oswal and Yeo, 2010). Hal tersebut yang mungkin mendasari mengapa para wanita mengalami peningkatan nafsu makan pada penggunaan kontrasepsi DMPA. Para wanita pengguna DMPA dimungkinkan mengalami penurunan kadar leptin serum yang dipicu oleh kadar estrogen yang turun. Kadar leptin yang rendah akan menekan sinyal kenyang yang berakibat terjadi peningkatan nafsu makan (Triawanti, 2010).



BAB 3

Radikal Bebas dan Antioksidan

A. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah spesies kimia (molekul, atom atau beberapa grup atom) yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya. ROS selalu dihasilkan dalam tubuh akibat proses fisiologis yang melibatkan konsumsi oksigen seperti respirasi dan metabolisme (Agarwal et al., 2012, Murray et al., 2012). Radikal bebas sangat labil serta reaktif dan mempunyai kecenderungan untuk bereaksi serta merusak molekul lain dengan mengambil elektron dari senyawa sekitarnya, karena itulah disebut *Reactive Oxygen Species/ROS* (Ardhie, 2011, Winarsi, 2007). Akibat senyawa yang diambil elektronnya oleh radikal bebas akan mengalami kekurangan elektron dan senyawa tersebut menjadi bersifat radikal. Reaksi ini akan terus berantai hingga produk akhir dapat dikeluarkan oleh tubuh. Proses pengambilan elektron oleh radikal bebas disebut dengan oksidasi (Faddah et al., 2005a, Clarkson and Thompson, 2000, Muchtadi, 2013).

B. Jenis Radikal Bebas

Berbagai jenis ROS yang terbentuk akibat oksidasi meliputi:

1. Radikal ion superoksida ($O_2\bullet^-$)

Radikal ion superoksida disebut juga dengan anion superoksida. Senyawa ini timbul melalui proses metabolisme sebagai ROS primer dan dapat berinteraksi dengan molekul lain untuk menghasilkan ROS sekunder, baik secara langsung atau melalui proses enzim yang dikatalis oleh logam. Produksi $O_2\bullet^-$ sebagian besar terjadi dalam mitokondria sel melalui *mitochondria electron transport chain*. Selama transduksi energi, sejumlah kecil elektron mengalami kebocoran menjadi oksigen prematur, membentuk oksigen radikal bebas superoksida yang terlibat dalam patofisiologi berbagai penyakit manusia (Valko et al., 2007, Winarsi, 2007). Anion superoksida bukanlah oksidan yang kuat, namun dapat bereaksi dengan proton di dalam larutan air membentuk hidrogen peroksida (H_2O_2) yang merupakan sumber pembentukan radikal hidroksil ($\bullet OH$) dan singlet oksigen (1O_2) (Muchtadi, 2013).

2. Hidrogen peroksida (H_2O_2)

Hidrogen peroksidase terbentuk karena aktivitas enzim-enzim oksidase yang mengkatalisis reaksi dalam retikulo endoplasmik dan peroksisom. H_2O_2 merupakan senyawa oksidan yang sangat kuat dan dapat mengoksidasi berbagai senyawa dalam sel seperti glutathion. H_2O_2 membentuk radikal bebas jika bereaksi dengan logam transisi seperti Fe^{++} dan Cu^+ dalam reaksi fenton (Muchtadi, 2013). Hidrogen peroksida terbentuk secara spontan dari reaksi enzim SOD dan dapat langsung dihapus oleh enzim oksidase (Agarwal et al., 2005, Murray et al., 2012).

3. Radikal hidroksil ($\bullet OH$)

Hidrogen Peroksida dapat berbahaya bila bertemu ion superoksida karena akan membentuk radikal hidroksil melalui reaksi Haber-Weiss



Radikal $\bullet OH$ → hidroksil atau Ion hidroksil adalah oksidan yang

paling reaktif (Agarwal et al., 2005). Radikal hidroksil merupakan oksidan kuat yang mampu mengambil atom hidrogen dari setiap senyawa yang mengandung ikatan karbon hidrogen (gliserolipid dan fosfolipid membran sel) dan mengoksidasi senyawa tersebut. Pembentukan radikal hidroksil dikatalisis oleh metal transisi tereduksi (Fe^{++} atau Cu^{++}) (Muchtadi, 2013). Peningkatan O_2^- dan H_2O_2 dapat meningkatkan hidroksil yang lebih beracun dan OH^* yang mampu memodifikasi purin dan pirimidin yang mengakibatkan putusannya rantai DNA dan kerusakan DNA. Kerusakan DNA merupakan awal dari berbagai penyakit dan sindrom (Agarwal et al., 2012, Valko et al., 2007).

4. Singlet oksigen ($^1\text{O}_2$).

ROS dibentuk oleh sel netrofil dan makrofag ketika tubuh terinfeksi mikroorganisme atau saat proses fosforilasi oksidatif. Oksigen akan tereduksi menjadi air dengan penambahan 4 elektron, dalam reaksi reduksi tersebut akan terbentuk radikal anion superoksida ($\text{O}_2^{\bullet-}$), yang kemudian akan dirubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh enzim SOD. H_2O_2 sebenarnya relatif tidak aktif, namun keberadaannya dapat tereduksi menjadi radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$) yang sangat aktif oleh ion logam melalui reaksi fenton (Winarsi, 2007).

B. Sumber Radikal Bebas

Setiap proses fisiologi yang menggunakan oksigen sebagai substrat seperti reaksi oxygenase dan reaksi transfer electron (ET) membuat sejumlah ROS, yang paling sering dibuat adalah anion superoksida (O_2^-). Sebagian ROS diproduksi saat terjadi kebocoran elektron dari rantai pernafasan mitokondria atau disebut dengan Electron Transport Chain (ETC). Sumber lain dari O_2^- adalah rantai pendek elektron pada retikulum endoplasma (ER), sitokrom P450 dan oksidase dari nikotinamida adenin enzim dinukleotida fosfat (NADPH) (Agarwal et al., 2012, Valko et al., 2007).

Selama proses fosforilasi, oksigen akan tereduksi menjadi air

dengan penambahan empat elektron. Saat reaksi reduksi inilah terbentuk anion superoksida, yang kemudian diubah menjadi hidrogen peroksida oleh enzim SOD. Molekul H_2O_2 ini relatif tidak aktif, namun dapat tereduksi menjadi hidroksil yang sangat aktif oleh adanya ion logam melalui reaksi fenton. Hidroksil juga dapat terbentuk secara non enzimatis karena paparan radiasi ion (Winarsi, 2007, Agarwal et al., 2012, Valko et al., 2007).

Pembentukan radikal bebas dalam tubuh melalui proses metabolisme sel normal, respirasi, atau reaksi tubuh oleh faktor dari luar seperti: polusi, sinar matahari, asap rokok, zat racun. Peningkatan radikal bebas bisa terjadi karena faktor endogen dan eksogen ataupun keduanya memicu ROS yang berlebihan. Faktor endogen dipicu oleh peningkatan metabolisme, proses penyakit atau inflamasi, kekurangan ataupun kelebihan gizi, kondisi stres. Faktor eksogen dipicu oleh terpapar polutan atau zat kimia secara terus menerus, paparan UV, konsumsi alkohol. Faktor endogen dan eksogen saling mendukung untuk meningkatkan jumlah ROS dalam tubuh. Seiring bertambahnya usia seseorang juga meningkatkan jumlah radikal bebas dalam tubuh (Winarsi, 2007, Muchtadi, 2013).

C. Efek Radikal Bebas

Radikal bebas/ROS (pro oksidan) yang diproduksi secara berlebihan dan tidak diimbangi dengan peningkatan jumlah antioksidan akan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif adalah gangguan keseimbangan antara pro oksidan dan antioksidan dalam tubuh, dimana efek pro-oksidan lebih tinggi dari antioksidan. Stres oksidatif yang terjadi berhubungan dengan penyebab berbagai penyakit pada manusia (Valko et al., 2007). Berbagai enzim pada sel dan proses metabolik akan menjaga agar kerusakan oksidatif ditingkat sel tetap minimal. Pada saat produksi ROS meningkat, maka kontrol protektif tidak akan mencukupi sehingga memicu kerusakan oksidatif (Ardhie, 2011). ROS mampu menyerang semua kelas biomolekul dan membuat kerusakan pada lipid membran, DNA juga protein (Agarwal et al., 2012)

dengan penjabaran sebagai berikut:

1. Kerusakan DNA

DNA mitokondria mudah mengalami kerusakan oksidatif karena tidak mempunyai protein protektif (*histon*), dan lokasinya yang berdekatan dengan sistem yang memproduksi ROS. Hidroksil mampu mengoksidasi *guanosin* atau *timin* menjadi *8-hidroksi-2-deoksiguanosin* dan *glikol timin*, merubah DNA dan mengakibatkan mutagenesis atau karsinogenesis. Hidroksil mampu memodifikasi DNA, memutus rantai untaian DNA (Muchtadi, 2013). Radikal bebas dapat merusak DNA dengan cara yang berbeda. Mereka dapat mengganggu duplikasi DNA, mengganggu pemeliharaan DNA, membuka atau merubah struktur molekul dengan bereaksi dengan basa DNA. Kerusakan oksidatif pada DNA merupakan pemicu utama terjadinya proses penuaan dan proses terjadinya penyakit (Raharjo, 2006, Pratama, 2014). ROS dapat menimbulkan berbagai perubahan pada DNA seperti hidrosilasi basa timin dan sitosin, pembukaan inti purin dan pirimidin, serta terputusnya rantai fosfodiester DNA. Kerusakan ringan dapat diperbaiki dengan DNA-repair, namun bila kerusakannya berat maka akan sulit diperbaiki dan mengakibatkan replikasi sel terganggu (Winarsi, 2007).

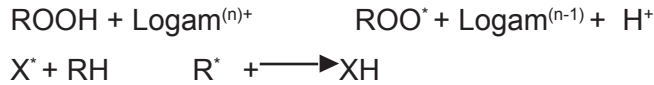
2. Kerusakan Lipid

Berbagai spesies radikal bebas dapat merusak lipid di dalam membran sel cukup rentan terhadap kerusakan oksidatif karena radikal bebas cenderung untuk terakumulasi di membran sel. Proses ini disebut dengan peroksidasi lipid, atau juga sering disingkat dengan LOO. Ketika membran sel teroksidasi oleh ROS, membran sel akan menjadi rapuh dan bocor dan selanjutnya dapat terjadi nekrosis. Peroksidasi (auto-oksidasi) lipid adalah suatu reaksi berantai yang menghasilkan radikal bebas secara terus menerus dan peroksidasi lebih lanjut. Peroksidasi lipid yang terpajan oleh oksigen dan mengandung asam lemak tidak jenuh berganda (Poly Unsaturated Fatty Acid/PUFA), menghasilkan radikal bebas penyebab kerusakan jaringan, serta menimbulkan penyakit, salah

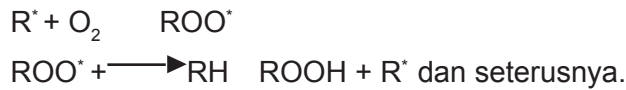
satunya adalah aterosklerosis (Murray et al., 2012).

Proses peroksidasi lipid menurut (Clarkson and Thompson, 2000, Murray et al., 2012) meliputi:

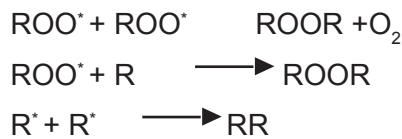
a. Inisiasi



b. Propagasi



c. Terminasi



3. Kerusakan Protein

ROS dapat menyerang protein menghasilkan karbonil dan asam amino termodifikasi, termasuk metionin sulfoksida, 2-oksohistidin dan peroksidasi protein. Modifikasi protein disebabkan oleh radikal hidroksil yang utamanya mengoksidasi rantai samping asam-asam amino, menghasilkan ikatan silang (cross linkage) antara protein dan menyebabkan protein terfragmentasi. Oksidasi protein dapat menyebabkan perubahan mekanisme transduksi sinyal, sistem transport, aktivitas enzim-enzim, aterosklerosis dan ischemia reperfusi (Muchtadi, 2013).

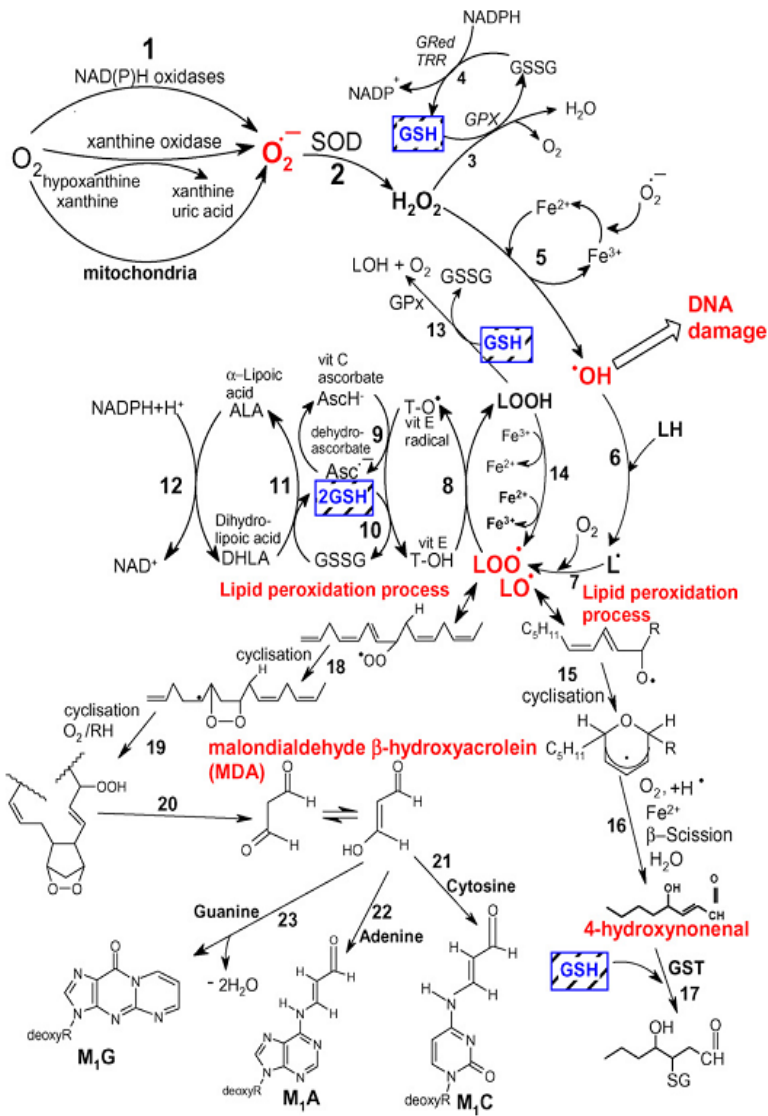
Proses protein yang teroksidasi dipercepat oleh kofaktor logam (Fe), karena Fe mampu melakukan siklus redoks. Logam mengikat kation divalen pada protein, kemudian bereaksi dengan hidrogen peroksida pada reaksi fenton yang menghasilkan hidroksil. Radikal hidroksil dengan cepat mengoksidasi gugus asam amino yang terletak pada dekat tempat terikatnya kation pada protein. Mekanisme ini menyebabkan berubahnya spesifikasi asam amino dan menyebabkan enzim menjadi non aktif karena tempat ikatan

kationnya hancur (Winarsi, 2007).

E. Antioksidan sebagai Penangkal Radikal Bebas

Antioksidan dapat didefinisikan sebagai zat yang dapat mencegah, mengurangi, atau memperbaiki kerusakan akibat ROS/RNS yang diinduksi dari biomolekul target. Dalam biomedis radikal bebas, molekul target biasanya termasuk protein, lipid, dan asam nukleat (Li, 2012). Senyawa ROS dapat berefek merugikan jika keseimbangan oksidan dan antioksidan terganggu. Keseimbangan tersebut tergantung pada konsumsi pangan yang mengandung asam-asam amino esensial dalam jumlah yang diperlukan untuk sintesis protein (termasuk enzim antioksidan), serta zat gizi lain yang diperlukan untuk sintesis berbagai cofaktor seperti *glutathion* tereduksi, antioksidan oligo-elemen (Cu, Zn dan Se) yang merupakan kofaktor enzim-enzim dan dapat melawan senyawa ROS serta vitamin antioksidan (vitamin A, C, E dan B₂) (Muchtadi, 2013).

Proses peroksidasi yang dapat memproduksi radikal bebas senantiasa terjadi didalam tubuh secara terus menerus, namun tubuh mempunyai sistem untuk menangkal efek negatif yang ditimbulkan ROS. Sistem pertahanan tersebut adalah antioksidan yang berfungsi mengendalikan dan mengurangi kerusakan akibat ROS. Pertahanan antioksidan harus mampu mengimbangi konsentrasi ROS agar tidak terjadi kerusakan sel dan jaringan yang lebih lanjut. Antioksidan terbagi menjadi dua kelas yaitu: (1) Antioksidan preventif yang bekerja mengurangi laju inisiasi reaksi berantai; (2) Antioksidan pemutus rantai yang mengganggu propagasi reaksi berantai peroksidasi lipid. Antioksidan preventif meliputi katalase (CAT), glutathion peroksidase (GPx), sedang antioksidan pemutus rantai meliputi superoksida dismutase (SOD) dan vitamin E. Vitamin E bekerja sebagai pembersih (scavenger) radikal bebas dan mengurangi toksisitas oksigen (Murray et al., 2012, Muchtadi, 2013).

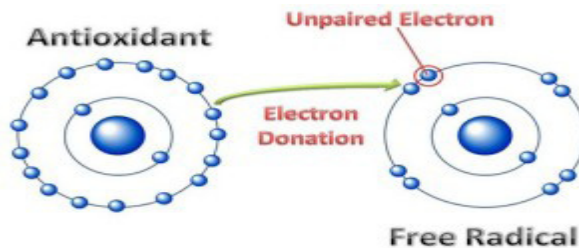


Gambar 3.1: Proses terbentuknya ROS dan kerja vitamin E dan C sebagai antioksidan (Valko et al., 2007)

Keterangan: Proses metabolisme dan respirasi pada mitochondria menghasilkan anion superoksida, yang akan diubah oleh SOD menjadi H_2O_2 . Enzim GSH akan mengurai H_2O_2 menjadi H_2O dan

O₂. Logam transisi seperti Fe²⁺ dan Cu⁺ melalui reaksi fenton dapat merubah H₂O₂ menjadi radikal hidroksil (OH[•]) yang reaktif dan mampu merusak DNA. OH[•] bila bereaksi dengan PUFA (LH) menjadi radikal lipid (L[•]). Proses lipid peroksidase (LOO[•]) terjadi apabila bereaksi dengan oksigen (O₂). Vitamin E (T-OH) bekerja sebagai antioksidan dengan menyumbangkan atom hidrogen untuk menstabilkan radikal lipid menjadi LOOH. Setelah atom hidrogen pada vitamin E berkurang, maka berubah menjadi vitamin E radikal (tocopheroxil/T-O[•]), yang akan diregenerasi oleh vitamin C menjadi vitamin E yang stabil. Vitamin C yang telah meregenerasi vitamin E akan menjadi dehydro ascorbat, dan akan diubah menjadi asam askorbat oleh enzim GSH.

Mekanisme sistem pertahanan antioksidan dalam mengatur senyawa reaktif yaitu: mengubah senyawa menjadi bentuk yang kurang reaktif, mencegah senyawa reaktif menjadi senyawa yang lebih reaktif, mengurangi availability pro-oksidan seperti besi dan copper melalui protein pengikat logam, *scavenging* ROS, *recycling* antioksidan (Winarsi, 2007).



Gambar 3.2: Mekanisme kerja antioksidan

Keterangan: Antioksidan mereduksi ROS dengan dengan mendonorkan elektronnya pada radikal bebas.

Berdasarkan mekanisme kerja antioksidan dapat digolongkan menjadi 3 kelompok yaitu antioksidan primer, sekunder dan tersier. Antioksidan primer (antioksidan enzimatik) yaitu enzim superoksida dismutase (SOD) berkerja mendismutasi superoksida menjadi hydrogen peroksida dan oksigen, katalase (CAT) berkerja mengkatalisa pemecahan hydrogen peroksida menjadi air dan oksigen, glutathione peroksidase (GSH-Px) berkerja mengkatalisa reduksi hydrogen peroksida atau hidropersida dengan menggunakan glutathione

tereduksi (GSH), menjadi air dan GSSH (glutathione disulfide). GSSG akan direduksi kembali menjadi GSH dengan bantuan glutathione reductase dan NADPH. Dikatakan antioksidan primer karena mampu memberikan atom hidrogen secara cepat kepada ROS, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera berubah menjadi senyawa yang lebih stabil (Agarwal et al., 2012, Muchtadi, 2013, Winarsi, 2007).

Tabel 3.1

Macam-macam Enzim Antioksidan (Rodrigo, 2009)

Enzim Antioksidan	Nama kimia	Penangkap Agen Oksidant	Karakteristik umum
GHS-Px	Glutathione peroxidase	H_2O_2	Antioksidan endogen yang utama
SOD	Superoxide dismutasi	$O_2^{\cdot -}$	Mengkatalisasi konversi $O_2^{\cdot -}$ menjadi O_2 dan mengurangi senyawa reaktif seperti H_2O_2 Diperlukan untuk pelepasan biologis NO aktif Melindungi NO dari inaktivasi
CAT	Catalase	H_2O_2	Mengkatalisasi kerusakan H_2O_2 menjadi air dan molekul oksigen

Antioksidan sekunder disebut juga antioksidan eksogen atau antioksidan non enzim (*nonenzymatic antioxidant*). Kerja antioksidan non enzim yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya sehingga ROS tidak bereaksi dengan komponen selulernya. Kelompok antioksidan sekunder menurut Winarsi (2007) dan Rohmawati (2014) meliputi:

1. GSH

Glutathione adalah suatu tripeptida, thiol non protein yang paling banyak ditemukan di sel. Diproduksi terutama di liver dan ditranspor ke jaringan-jaringan melalui sirkulasi darah. GSH mampu bereaksi langsung dengan banyak macam radikal dengan

mendonorkan atom hidrogennya. GSH juga mereduksi antioksidan lain, seperti vitamin E dan C, sehingga dapat memelihara vitamin tersebut dalam kondisi tereduksi .

2. Alpha lipoic acid (α -lipoic acid): berperan dalam recycling vitamin C.

3. Asam urat

Asam urat merupakan hasil dari metabolisme purin. Merupakan powerful scavenger untuk radikal peroksil, hidroksil, dan singlet oksigen. Asam urat juga dapat mendonorkan elektron pada molekul lain, juga *chelating* ion metal seperti besi dan tembaga, mencegah mereka membentuk radikal hidroksil melalui reaksi Fenton.

4. Bilirubin

Produk akhir dari katabolisme protein heme. Heme oksigenase memecah cincin heme utk membentuk biliverdin, biliverdin kemudian tereduksi oleh biliverdin reductase membentuk bilirubin. Bilirubin punya potensi sebagai antioksidan kuat melawan radikal peroksil dan memproteksi sel dari kerusakan akibat hydrogen peroksida.

5. Ubiquinone (coenzyme Q10)

Disintesis di sel, penting untuk transport elektron di mitokondria, terdapat di membran sel. In vitro, ubiquinone berperan untuk *scavenging* radikal RO_2^- dan mencegah lipid peroksidasi.

6. Antioksidan dari Makanan

Antioksidan yang berasal dari makanan atau suplemen yang dikonsumsi yaitu Vitamin E (α -tocopherol). Vitamin C yang bekerja sebagai *scavenging* radikal superoksida, hidroksil, dan lipid hidroksiperoksida, recycling vitamin E. Karotenoid (beta karoten): terletak di membran jaringan berperan dalam *scavenging* superoksida dan radikal peroksil, mencegah lipid peroksidasi.

Antioksidan tersier meliputi sistem enzim DNA-repair dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas (Winarsi, 2007).

F. Malondialdehyde (MDA) Sebagai Penanda Stres Oksidatif

MDA merupakan produk akhir yang stabil dari radikal bebas yang disebabkan oleh peroksidasi lipid. MDA berfungsi sebagai penanda yang dapat diandalkan untuk penilaian radikal bebas. Meningkatnya produksi ROS secara langsung menyebabkan peningkatan kadar MDA, karena MDA merupakan salah satu marker terbaik untuk menilai adanya stres oksidatif dalam tubuh. MDA merupakan produk hasil dari peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah proses dimana asam lemak tak jenuh ganda hadir dalam membran sel dipecah menjadi berbagai produk seperti gas hydrocarbon, aldehida sitotoksik dan oksigen bebas radikal (Faddah et al., 2005a, Ayala et al., 2014).

Malondialdehyde (MDA) hanya dibentuk oleh asam lemak dengan tiga atau lebih ikatan rangkap dan digunakan sebagai ukuran peroksidasi lipid bersama dengan etana dari dua karbon terminal asam lemak C₁₃ dan pentana dari lima karbon terminal asam lemak C₁₆ (Murray et al., 2012). Target utama peroksidasi oleh ROS adalah asam lemak tak jenuh majemuk (PUFA) dalam lipid membran. PUFA didegradasi oleh radikal-radikal bebas membentuk MDA. Pemeriksaan kadar MDA dalam serum berfungsi sebagai sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas. Peroksidasi lipid dapat menghasilkan oksigen tunggal, hidroperoksida dan epoksida lipid. MDA adalah metabolit utama pada asam lemak arakidonat yang merupakan aldehida hasil peroksidasi lipid.

Penggunaan DMPA dengan efek peningkatan BB dapat beresiko terjadi produksi ROS dari mitokondria meningkat, yang dapat digambarkan bahwasemakin besar ukuran adiposit maka berakibat semakin besar pula ROS yang dihasilkannya. Penelitian Faddah, et al (2005) menunjukkan bahwa ada peningkatan yang signifikan dalam peroksidasi lipid serum produk (level MDA), mulai dari tahun pertama dan meningkat sesuai durasi pemberian. Erythrocytic membran peroksidasi lipid menunjukkan bahwa pemberian DMPA dikaitkan dengan ketidakseimbangan redoks plasma terhadap sisi oksidatif

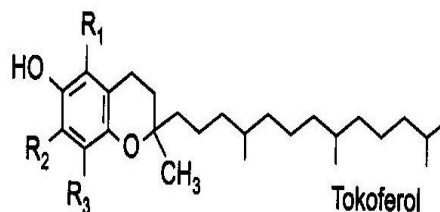
sehingga menurunkan jumlah antioksidan plasma dan meningkatkan peroksidasi lipid.

Salah satu hormon sex wanita yaitu estrogen, mempunyai kemampuan perlindungan pada peroksidasi lipid seperti antioksidan α tokoferol dan β karotenserta melindungi lipoprotein dari oksidasi. Namun pada penggunaan DMPA mengakibatkan penurunan kadar estrogen, sehingga menyebabkan meningkatnya peroksida lipid yang eksisnya dapat dilihat dengan meningkatnya kadar MDA serum (Cornelli, 2013).

G. Sumber Antioksidan

1. Vitamin E

Vitamin E diserap sehubungan dengan asam lemak dan trigliserida. Penyerapan vitamin E membutuhkan lemak dalam diet dan aktivitas asam empedu. Vitamin E akan didistribusikan dariintestin melalui limfe dan merupakan bagian dari kilomikron. Dari hati dan seterusnya distribusinya mengikuti trigliserida dan lipid lainnya melalui lipoprotein (VLDL dan LDL) ke jaringan lemak,membrandan ekstraseluler. Vitamin terekskresi bersama metabolit lain melalui urin (Linder, 2010).



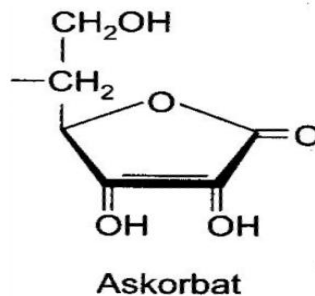
Gambar 3.3: Rumus bangun tokoferol(Murray et al., 2012).

Fungsi vitamin E yang paling nyata adalah sebagai antioksidan terutama untuk asam lemak tidak jenuh pada fosfolipid dalam membran sel. Vitamin E mencegah terjadinya oksidasi lipid pada peroksidasi lipid, mencegah cedera dinding sel, mencegah akumulasi granula pigmen seroid, menekan produksi mutagen feses. Kebutuhan vitamin E pada wanita dewasa adalah 30 IU

perhari atau ekuivalen dengan α tokoferol 20 mg perhari (Linder, 2010). Vitamin E adalah antioksidan larut dalam lemak yang mampu mempertahankan integritas membran (Clarkson and Thompson, 2000, Winarsi, 2007).

2. Vitamin C

Vitamin C murni berbentuk kristal putih dengan berat molekul 176,13 kdal dan rumus molekul $C_6H_8O_6$. Vitamin ini sangat cepat dan efisien diserap dari bahan makanan. Setelah penyerapan vitamin C cepat tereduksi dalam intra dan ekstraseluler. Konsumsi vitamin C dosis tinggi akan meningkatkan konsentrasi vitamin C dalam jaringan dan plasma. Kelebihan dosis vitamin C akan cepat dikeluarkan dari tubuh karena vitamin C tidak disimpan dalam tubuh. Vitamin C disekresikan dalam bentuk askorbat, dehidroaskorbat, diketogulonat, dan asam oksalik melalui urin. Kebutuhan konsumsi vitamin C 60 mg perhari, namun pada pemakaian kontrasepsi kebutuhannya bisa meningkat lebih dari dosis tersebut (Linder, 2010).



Gambar 3.4: Rumus bangun asam askorbat (Murray et al., 2012).

Vitamin C pada level molekuler, mempunyai sifat pereduksi (reducing agent). Vitamin C sebagai antioksidan mempengaruhi redoks-potensial tubuh. Fungsi vitamin C terlibat dalam reaksi hidroksilasi (dengan Fe^{++} dan Cu^{++}) seperti prolin dan lisin dalam sintesis prokolagen, triptofan dan dopa (untuk neurotransmitter, sebagai antioksidan umum dan transport atau penyerapan Fe^{++} dan $SO_4^{=}$) (Linder, 2010). Vitamin C merupakan antioksidan larut dalam air (aqueous antioxidant) yang mampu melindungi tubuh dari

akibat buruk ROS (Winarsi, 2007, Zal et al., 2012). Vitamin C dapat memutus reaksi radikal yang dihasilkan melalui lipoperoksidasi (Muchtadi, 2013).

3. Mekanisme Vitamin E dan C sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif. Suplementasi vitamin E dan C mampu menurunkan kadar MDA plasma dan menegaskan bahwa kombinasi vitamin ini merupakan antioksidan yang kuat (Evans, 2000).

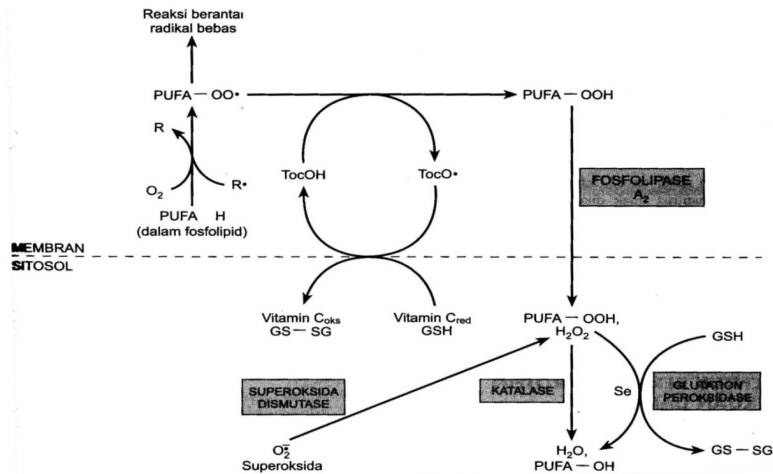
Antioksidan yang dikenal ada yang berupa enzim dan ada yang berupa mikronutrien. Enzim antioksidan dibentuk dalam tubuh, yaitu super oksida dismutase (SOD), glutathion peroksida, katalase, dan glutathion reduktase. Antioksidan yang berupa mikronutrien dikenal tiga yang utama, yaitu : β -karoten, vitamin C dan vitamin E. β -karoten merupakan scavengers (pemulung) oksigen tunggal (Muchtadi, 2013, Winarsi, 2007). Kombinasi vitamin E dan C dianggap antioksidan yang mempunyai daya kerja saling melengkapi. Vitamin E bekerja pada membran sel sedangkan vitamin C berkerja pada intraseluler dan sitosol. Vitamin C mampu merubah vitamin E radikal (tokoferoksil) menjadi vitamin E kembali.

Vitamin E melindungi sel dari peroksidasi lipid dan memutus rantai peroksida lemak pada membran sel. Vitamin E yang larut dalam lemak merupakan antioksidan yang melindungi Poly Unsaturated Fatty Acids (PUFAs) dan komponen sel serta membran sel dari oksidasi oleh radikal bebas. Suplementasi vitamin E dapat mengurangi risiko timbulnya penyakit jantung (Muchtadi, 2013). Vitamin E menghambat ROS yang dipicu oleh radikal peroksidasi lipid, sehingga melindungi sel dari peroksidasi asam lemak

takjenuh ganda (PUFA) pada membran fosfolipid. Kekurangan vitamin E dapat menurunkan aktifitas katalase, GPx dan GR yang memicu peroksidasi lipid dan menyebabkan gangguan saraf dan kardiovaskuler (Zal et al., 2012, Linder, 2010).

Vitamin E berfungsi sebagai donor ion hidrogen yang mampu mengubah radikal peroksil (hasil peroksida lipid) menjadi radikal tokoferol yang kurang reaktif, sehingga tidak mampu merusak rantai asam lemak. Suplemen vitamin E mampu menurunkan resiko penyakit aterosklerosis dengan cara melindungi LDL dari oksidasi dan menghambat peroksidasi lipid (Winarsi, 2007, Catalgol and Ozer, 2011).

Vitamin C sebagai antioksidan mempunyai sifat pereduksi (reducing agent) akan bereaksi dengan radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan tokoferoksil, yang akan membentuk reduksi berupa asam monodehidroaskorbat serta asam dehidroaskorbat (Winarsi, 2007, Clarkson and Thompson, 2000). Bentuk tereduksi Vitamin C dapat dirubah kembali menjadi vitamin C oleh enzim monodehidroaskorbat reduktase dan dehidroaskorbat reduktase, yang ekuivalen dengan NADPH atau glutation tereduksi (Winarsi, 2007). Vitamin C merupakan pemulung superoksida dan radikal bebas yang lainnya. Vitamin C mampu merubah vitamin E radikal (tokoferoksil) untuk menjadikannya vitamin E stabil (alfatokoferol) kembali. Vitamin C yang radikal juga dapat dirubah menjadi vitamin C yang stabil kembali oleh GSH (Linder, 2010).



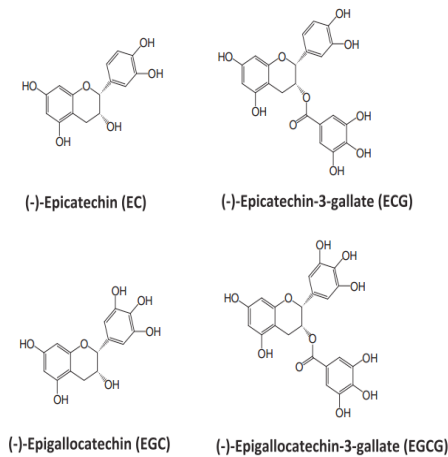
Gambar 3.5: Mekanisme kerja vitamin E dan C sebagai antioksidan (Murray et al., 2012)

Keterangan: Vitamin E berkerja sebagai antioksidan dengan mendonorkan salah satu ion atom hidrogennya untuk manghambat radikal bebas agar menjadi tidak radikal. Namun vitamin E menjadi radikal tocoferol yang akan distabilkan oleh vitamin C, sehingga tocoferol menjadi vitamin E kembali. Bentuk tereduksi vitamin C akan dirubah oleh enzim GSH untuk menjadi vitamin C kembali.

4. Teh Hijau sebagai Anti Oksidan

Teh hijau (*Camelia sinensis*) merupakan salah satu tanaman herbal yang berperan sebagai antioksidan dan fitoestrogen, melalui senyawa polifenol yang terkandung didalamnya. Teh hijau memiliki efek menguntungkan dalam meningkatkan kesehatan karena senyawa flavanoid yang terkandung didalamnya. Flavanoid yang dikelompokkan kedalam 6 sub kelas yaitu : Flavones, flavonols, flavanon, flavanols, isoflavones dan anthocyanins (Mladenka, et al., 2010). Pemberian ekstrak teh hijau lebih stabil bila dibandingkan dengan pemberian EGCG murni karena dalam ekstrak teh hijau mengandung antioksidan lainnya yang membentuk campuran kompleks dari senyawa yang berbeda-beda yang bekerja secara sinergis untuk memberikan efek yang menguntungkan (Chacko, et al., 2010 ; Mladenka, et al., 2010).

Polifenol yang terkandung dalam teh sekitar 30-40% dan sebagian besar dikenal sebagai katekin. Komponen daun teh tergantung pada tanah, iklim, dan usia daun teh ketika dipanen. Polifenol adalah antioksidan yang kuat, melebihi vitamin E, C dan β -karoten. Teh mengandung beberapa jenis katekin yaitu epikatekin EC, EGC, EGCG dan EGC. Kemampuan katekin teh hijau dapat menangkap radikal bebas seratus kali lebih efektif daripada vitamin C dan 25 kali lebih efektif dari vitamin E (Syah, 2006).



Gambar 3.6: Struktur Katekin Teh Hijau. Komposisi aktif teh hijau berasal dari grup polifenol yang disebut katekin. Empat katekin yang terdapat dalam teh hijau yaitu ECG, EG, EGC, EGCG (Lambert *and* Elias, 2010).

Teh hijau juga mengandung asam galat, dan asam fenolik lainnya seperti asam klorogenik, kafein dan flavonol seperti kaemferol, myriketin, kuerketin, asam quinic, karotenoid, trigallo glukosa, lignin, protein, klorofil, mineral dan sedikit metilxantin seperti teofilin, teobromin dan tanin (Cabrera, *et al.*, 2006). Senyawa alkaloid dan mineral (*flour*) juga terdapat dalam teh hijau yang bermanfaat untuk kesehatan gigi. Sementara itu terdapat juga kafein yang membantu memperlancar buang air kecil, vitamin C dan vitamin B-kompleks

yang berperan dalam metabolisme karbohidrat dan asam amino yang menurunkan tekanan darah (Syah, 2006).

Tabel 3.2
Komposisi Kandungan Zat Kimia Dalam Daun Teh Hijau
(*Camellia sinensis*) (Widyaningrum, 2013)

No	Komponen	% Berat Kering
1	Kafein	7,43
2	(-) Epicatechin	1,98
3	(-) Epicatechin gallat	5,20
4	(-) Epigallocatechin	8,42
5	(-) Epigallocatechin gallat	20,29
6	Flavonol	2,23
7	Theanin	4,70
8	Asam glutamat	0,50
9	Asam aspartat	0,50
10	Arginin	0,74
11	Asam amino lainnya	0,74
12	Gula	6,68
13	Kalium (potasium)	12,13
14	Bahan yang dapat mengendapkan alkohol	3,96

Berdasarkan penelitian, teh hijau dapat bermanfaat sebagai antikanker (kanker perut, kanker payudara, kanker kandung, kanker prostat, kanker rongga mulut), sebagai antimikroba dan bakteri, menghambat aterosklerosis, menjaga kesehatan jantung dan kardiovaskular, penyakit ginjal, antidiabetes, meningkatkan kekebalan tubuh, mencegah penyakit parkinson, menurunkan kadar kolesterol dan mencegah karies gigi (Syah, 2006; Babu, *et al.*, 2006; Chacko *et al.*, 2010; Sinha and Roy, 2010; Calo, *et al.*, 2014).

Mekanisme teh hijau mencegah penyakit vaskular adalah dengan menurunkan tekanan darah, meningkatkan dyslipidemia, meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan berat badan, efek antioksidan sebagai penangkap radikal bebas dan mencegah

peroksidasi lipid, protein dan DNA, efek anti inflamasi, meningkatkan fungsi endotel, menghambat *platelet*, dan menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos (Deka *and* Vita, 2011).

Teh hijau legam bermanfaat sebagai antiinflamasi dengan menghambat inflamasi oleh adhesi leukosit ke sel endotel pada aterosklerosis. Katekin menimbulkan efek antiinflamasi dengan menekan beberapa faktor inflamasi, termasuk *nuclear factor kappa B* (NF-Kb), sitokin molekul adhesi, ICAM-1 dan TNF- α dan juga menekan inflamasi pada miocardial (Bhardwaj *and* Khanna, 2013). Pemberian suplemen ekstrak teh hijau akan mempengaruhi tekanan darah, metabolisme karbohidrat, profil lipid, inflamasi dan stress oksidatif pada pasien *obese* dengan hipertensi (Bogdanski, *et al.*, 2012).

Teh hijau mampu menurunkan kadar angiotensin II yang dapat merusak organ pada pasien hipertensi melalui mekanisme pencegahan/menurunkan stress oksidatif (Calo, *et al.*, 2014). Polifenol teh hijau mampu mencegah penyakit alzheimer dengan mencegah gangguan memori, melawan *neurotoxicity* dan mengurangi fosforilasi yang berlebihan akibat *okadaic acid* yang bersifat racun (Li, *et al.*, 2014).

Daun teh hijau kering mengandung 36% polifenol dan teh hijau yang tidak mengalami fermentasi mengandung 80% flavonoid yang mempunyai kemampuan bioavailabilitas yang bagus dan didistribusikan ke jaringan. Salah satu polifenol penting adalah flavonoid yang terdiri dari *flavone*, *flavaonone*, *isoflavone*, *flavonol*, *flavanol* dan antosianin. Isoflavon atau fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor estrogen sebagai bagian dari aktivitas hormonal. Pada kondisi hipoestrogen, akan terdapat banyak kelebihan reseptor estrogen yang tidak terikat, walaupun afinitasnya rendah, isoflavon dapat berikatan dengan reseptor tersebut (Oseni, *et al.*, 2008; Finco, *et al.*, 2011). Teh hijau juga berfungsi sebagai antioksidan melalui peran antosianin dan senyawa flavanol golongan katekin seperti epikatekin (EC), epikatekin galat (EGC), epigalokatekin galat

(EGCG) dan apigalokatekin (EGC) yang terkandung didalamnya. Selain itu, teh hijau juga mengandung kafein, tanin, asam glutamat, asam aspartat, arginin, kalium dan asam amino lainnya (Dong, *et al.*, 2005; Bhardwaj *and* Khanna, 2013; Widyaningrum, 2013).

5. Mekanisme Kerja Teh Hijau sebagai Antioksidan

Peran antioksidan dari teh hijau adalah melalui mekanisme kerjanya sebagai penangkap radikal bebas aktif sebelum radikal tersebut menyerang molekul biologis penting dengan menyumbangkan atom hidrogen atau elektron diikuti oleh transfer proton untuk menstabilkan senyawa radikal bebas dan mentransfer sebuah atom hidrogen pada radikal bebas dan menghasilkan produk yang kurang reaktif. Polifenol teh juga berperan sebagai peredam radikal bebas pada kelompok radikal bebas dihidroksil dan trihidroksil (Lambert *and* Elias, 2010 ; Cirilo, *et al.*, 2012).

Teh hijau berperan sebagai antioksidan dengan melindungi sel dari kerusakan akibat ROS seperti singlet oksigen, superoksida, radikal peroksil, radikal hidroksil dan peroksinitrit. Katekin yang terdapat dalam teh akan melindungi tubuh dari penyakit yang diakibatkan karena ROS/RNS dengan cara bekerja sama dengan antioksidan endogen seperti vitamin C dan E serta enzim SOD dan katalase (Chacko, *et al.*, 2010). Sementara itu, komposisi mineral dan vitamin yang terkandung dalam teh hijau meningkatkan efek antioksidan dari teh hijau itu sendiri (Calo, *et al.*, 2014).

Polifenol berfungsi sebagai penangkap radikal bebas aktif sebelum radikal tersebut menyerang molekul biologis penting dengan menyumbangkan atom hidrogen atau elektron diikuti oleh transfer proton untuk menstabilkan senyawa radikal bebas dan mentransfer sebuah atom hidrogen pada radikal bebas dan menghasilkan produk yang kurang reaktif. Aksi antioksidan tergantung pada ikatan disosiasi entalpi ikatan ArO-H. Semakin rendah nilai obligasi disosiasi entalpi, semakin mudah bereaksi dengan radikal bebas. Polifenol teh juga berperan sebagai *chelators* logam terhadap kelompok radikal bebas dihidroksil dan trihidroksil (Lambert *and* Elias, 2010 ; Cirilo, *et al.*, 2012).

Teh hijau lebih efektif dalam mencegah peroksidasi lipid dibandingkan teh hitam. Teh hijau mencegah stress oksidatif pada ginjal tikus dengan mencegah peroksidasi lipid dengan menurunkan kadar MDA dan MDA+4-*hydroxynonenal* (4-HNE) pada serum, meningkatkan kerja enzim antioksidan endogen seperti CAT, SOD, GPx, GR, *gluthathione-s-transferse* (GST) dan GSH serta mencegah kerusakan DNA dan peroksidasi lipid pada jaringan hati mencit yang diinduksi dengan *arsenic* (Coimbra, *et al.*, 2005 ; Khan *et al.*, 2007; Sinha, *et al.*, 2010; Tsai, *et al.*, 2013).

Pemberian teh hijau tunggal atau kombinasi dengan polifenol lain akan meningkatkan kadar *glutathione* pada pasien diabetes tipe 2 dan hipertensi (Basu, *et al.*, 2013). Selain itu, teh hijau juga berperan sebagai antiapoptosis dan anti inflamasi pada keadaan stress oksidatif akibat gangguan fungsi liver dan menghambat ekspresi onkogenik dalam paru-paru (El-Beshbishy, *et al.*, 2011 ; Muchtadi, 2013).

Konsumsi teh hijau secara teratur setiap hari dengan dosis 0,6-1,5 liter dapat meningkatkan antioksidan plasma, menurunkan peroksidasi lipid dan mencegah penyakit vaskular pada manusia (Ellinger, *et al.*, 2011). Disamping itu teh hijau juga meningkatkan sistem imun, memperbaiki fungsi organ tubuh, meningkatkan aktivitas enzim dalam metabolisme karbohidrat, mengabsorpsi ion logam, menurunkan stress oksidatif pada sel endotel mikrovaskular dan berfungsi sebagai anti apoptosis serta anti inflamasi pada keadaan stress oksidatif (Dong, *et al.*, 2005; Syah, 2006; Khan, *et al.*, 2007; El-Beshbishy, *et al.*, 2011; Anindita, *et al.*, 2012). Teh hijau menjaga fungsi vaskular dengan mengregulasi ekspresi eNOS pada sel endotel yang mengakibatkan peningkatan produksi NO pada endotel (Adriantsitohaina,*et al.*, 2012). Melalui mekanisme diatas, diharapkan pemberian ekstrak teh hijau dapat mencegah dan menurunkan kejadian gangguan menstruasi sebagai efek samping dari penggunaan DMPA.



BAB 4

Hasil Penelitian Terapi Antioksidan pada Penggunaan DMPA

Hasil penelitian yang pernah dilakukan oleh penulis bersama tim tentang treatment penggunaan vitamin E dan C sebagai antioksidan untuk mencegah efek DMPA. Penelitian dilakukan pada tikus putih betina yang diberikan kontrasepsi hormonal DMPA dan diterapi dengan vitamin E dan C. penelitian penulis juga melakukan penelitian treatment ekstrak the hijau sebagai anti oksidan untuk mencegah efek DMPA. Penelitian tersebut dilakukan pada tikus putih betina yang diberikan kontrasepsi hormonal DMPA dan diterapi dengan ekstrak the hijau. Hasil dari kedua penelitian eksperimen tersebut akan dibahas pada bab ini sebagai wacana penambah khasanah ilmu pengetahuan tentang efek penggunaan kontrasepsi DMPA dan upaya pencegahan terhadap efek penggunaan DMPA.

A. Hasil Penelitian Pengaruh Kombinasi Vitamin E dan C terhadap Kadar Leptin Serum Tikus yang Dipapar DMPA

Hasil analisis didapatkan rata-rata kadar leptin serum pada kelompok yang hanya dipapar DMPA (kontrol positif) lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok tanpa dipapar DMPA (kontrol negatif). Rata-rata kadar leptin serum meningkat pada kelompok yang diterapi dengan vitamin E dan C (kelompok perlakuan) walau secara statistik tidak berbeda signifikan. Rata-rata kadar leptin serum pada kelompok perlakuan, tertinggi pada kelompok P1, kemudian menurun seiring

dengan peningkatan dosis kombinasi vitamin E dan C yang diberikan. Namun perbedaan kadar leptin antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan.

Tikus yang dipapar DMPA (kontrol positif) mempunyai rerata kadar leptin serum terendah atau menurun, bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar DMPA (Kontrol negatif), ataupun tikus yang diterapi dengan vitamin E dan C (kelompok perlakuan). Turunnya kadar leptin serum, diduga disebabkan oleh pemaparan DMPA selama perlakuan. Pemaparan DMPA dapat menyebabkan kondisi hipoestrogen seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Triawanti (2010) menyebutkan bahwa defisiensi estrogen dapat mempengaruhi regulasi berat badan pada tingkat pusat. Kondisi hipoestrogen memungkinkan mengubah berat badan dengan menurunkan jumlah leptin yang diproduksi oleh jaringan adiposa sehingga sinyal kenyang menjadi ditekan. Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang diovariectomi, yang menyebabkan kondisi hipoestrogen. Hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia (peningkatan nafsumakan) (Torto et al., 2006).

Kadar leptin dalam sirkulasi darah dipengaruhi oleh jumlah produksi leptin dari jaringan adiposa (lemak). Lemak subkutan memproduksi lebih banyak leptin dibanding lemak omental. Faktor hormonal mempengaruhi ekspresi dan sekresi leptin. Insulin, estrogens dan glucocorticoid meningkatkan kadar leptin. Isoproterenol, beta3-adrenergic receptor agonists, androgens, free fatty acids, GH dan PPAR-gamma agonists menurunkan ekspresi dan kadar Leptin.

Kerja leptin pada *central nervous system* (CNS) terutama *hypothalamus*, dengan efek menekan asupan makanan dan meningkatkan *energy expenditure*. Leptin merupakan mata rantai yang sangat penting antara jaringan lemak dengan *hypothalamus* sebagai pusat pengatur homeostasis energi. Leptin mengaktifkan reseptor-reseptornya, dan aktivasi dari Ob-Rb (*long leptin receptor isoform*) akan mengaktifkan JAK/STAT (*Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription*) serta mempengaruhi ekspresi dari beberapa

neuropeptida yang berasal dari *hypothalamus*. Neuropeptida yang paling banyak dipelajari adalah *Neuropeptide Y* (NPY) di *nucleus arcuatus*. *Neuropeptide Y* berperan dalam *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*, *thyrotropin* dan *corticotropin-releasing hormone* di *nucleus paraventricularis* yang mempengaruhi thyroid dan *adrenal axes*. NPY adalah stimulator kuat nafsu makan. *Down regulation* NPY oleh leptin menyebabkan penurunan nafsu makan, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, dan peningkatan energy expenditure. Target leptin yang lain di *hypothalamus* adalah neuropeptida lain pengendali nafsu makan yaitu *melanocyte-stimulating hormone*(MSH), *Agouti-Related Protein*, *Pro-opiomelanocortin*(AgRP), *Cocaine and Amphetamine-Regulated Peptide* (CARP).

Pengaturan keseimbangan energi diatur oleh peptida anabolik neuropeptida Y (NPY) dan *Agouti-Related Protein* (AgRP) yang berperan meningkatkan nafsu makan sehingga asupan makan meningkat dan pemakaian energi menurun. Sebagai peptida katabolik adalah α -*Melanocortin Stimulating Hormon* (α -MSH) dan *Cocain and Amphetamine-Regulated Transcript* (CART) yang berperan menekan atau menurunkan nafsu makan. Sistem peptida pada saraf pusat dikendalikan oleh sinyal metabolik yang diatur oleh leptin, insulin dan pankreas (Meutia, 2005).

Peningkatan dan penurunan kadar leptin akan mempengaruhi sistem peptida yang mengendalikan nafsu makan di hipotalamus. Peningkatan kadar leptin menyebabkan stimulasi terhadap neuron yang menghasilkan *Proopiomelanocortin* (POMC) dan CART, sebagai peptida anoreksigenik yang berfungsi menekan nafsu makan. Sedangkan penurunan kadar leptin menyebabkan peningkatan sekresi peptida oreksigenik, yaitu NPY dan AgRP yang mempengaruhi sekresi *Melanin Concentrating Hormon* (MCH) dan *orexin* di area lateral hipotalamus (pusat makan) sehingga meningkatkan nafsu makan (Meutia, 2005, Oswal and Yeo, 2010).

Neuron penghasil NPY pada nukleus arkuatus mensekresi NPY distimuli oleh konsentrasi leptin yang menurun. Kadar leptin yang rendah di terima sebagai sinyal kekurangan energi. Leptin mempengaruhi kerja

NPY dengan menghambat transmisi sinaptik pada neuron ARC yang mengandung NPY, sehingga menyebabkan terhalangnya sekresi NPY ke PVN. Apabila leptin menurun, hambatan tersebut dikurangi dan lebih banyak NPY yang bekerja di PVN atau area lainnya. Kemudian NPY berikatan dengan reseptor Y_1 dan Y_5 di PVN, DMH dan PFA area lateral hipotalamus. NPY yang terikat dengan reseptor Y_1 dan Y_5 di LHA mengakibatkan teraktivasinya neuron MCH dan orexin, hal tersebut menimbulkan efek peningkatan nafsu makan melalui pengaturan perilaku oleh tingkat pusat (Meutia, 2005, Oswal and Yeo, 2010). Hal tersebut yang mungkin mendasari mengapa para wanita mengalami peningkatan nafsu makan pada penggunaan kontrasepsi DMPA. Para wanita pengguna DMPA dimungkinkan mengalami penurunan kadar leptin serum yang dipicu oleh kadar estrogen yang turun. Kemudian kadar leptin yang rendah akan menekan sinyal kenyang yang berakibat terjadi peningkatan nafsu makan.

Hasil pengukuran leptin serum pada kelompok tikus yang diterapi dengan kombinasi vitamin E dan C dengan tiga level dosis, ternyata menunjukkan hasil yang berbeda antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan pertama dengan dosis vitamin E 0,04 IU/g BB dan vitamin C 0,2 mg/gBB perhari mempunyai kecenderungan kadar leptin yang meningkat bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan kedua dengan dosis vitamin E 0,04 IU/g BB dan vitamin C 0,4 mg/gBB perhari, mempunyai kecenderungan kadar leptin yang meningkat bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, namun lebih tinggi dari kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan ketiga dengan dosis vitamin E 0,04 IU/g BB dan vitamin C 0,8 mg/gBB perhari, mempunyai kecenderungan kadar leptin yang menurun bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, dan sama kadarnya dengan kelompok kontrol positif.

Berdasarkan pada hasil analisis uji Kruskal-Wallis, didapatkan p-value sebesar 0,390, lebih besar daripada $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$). Sehingga dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan pemberian vitamin E dan C terhadap kadar Leptin.

Perbedaan kadar leptin antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan, sehingga tidak diperlukan uji regresi. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan pemberian vitamin E dan C terhadap kadar Leptin, namun pemberian vitamin E dan C pada kelompok tikus yang diterapi, mengalami peningkatan jika dibandingkan dengan kelompok tikus yang hanya dipapar DMPA saja. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya oleh Landrier (2009). Penelitian kultur menggunakan sel preadiposit 3T3-Li dengan pemberian vitamin E sebagai antioksidan berpengaruh meningkatkan ekspresi mRNA leptin secara signifikan (Landrier et al., 2009).

B. Hasil Penelitian Pengaruh Kombinasi Vitamin E dan C terhadap Kadar MDA Lemak Viseral Tikus yang Dipapar DMPA

Pengukuran kadar MDA lemak viseral pada penelitian ini menggunakan metode TBA yaitu mengukur konsentrasi *Thioarbituric Acid Reactive*. Hasil pemeriksaan kadar MDA lemak viseral, menunjukkan bahwa pada tikus yang dipapar DMPA sebagai kontrol positif, menunjukkan kadar MDA lebih tinggi secara signifikan (p -value $<0,05$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak dipapar DMPA). Hal tersebut membuktikan penelitian sebelumnya yaitu Bakry (2010) dan Faddah (2005), bahwa penggunaan kontrasepsi DMPA dapat meningkatkan stres oksidatif, dan menurunkan kemampuan antioksidan endogen, yang salah satu indikatornya adalah penurunan kadar MDA.

Penggunaan DMPA jangka panjang dapat menyebabkan tubuh mengalami hipoestrogen. Semakin lama menggunakan DMPA berkorelasi positif dengan kadar estrogen yang semakin rendah. Kondisi hipoestrogen yang berlangsung lama akan menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Banyak peranan penting dari estrogen tidak berfungsi dengan baik disebabkan kadarnya yang selalu pada level terendah (Razali, 2008, Muljadi, 2011, Cornelli, 2013). Estrogen berfungsi sebagai hormon sex, dan juga dapat berfungsi sebagai

antioksidan(Andriantsitohaina et al., 2012).

Berdasarkan pada hasil analisis dengan menggunakan ANOVA, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian vitamin E dan C terhadap kadar MDA lemak viseral. Pada pemberian vitamin E dan C dengan dosis 0,2 dan 0,4 mg/gBB perhari (kelompok perlakuan 1 dan 2) mampu menurunkan kadar MDA hingga mendekati tikus dengan kondisi normal atau sehat. Hasil tersebut menguatkan hasil penelitian sebelumnya oleh Zal (2012), Ryan (2010), Traber (2011). Suplementasi vitamin E dan C secara signifikan menurunkan proses peroksidasi lipid dalam tubuh (Evans, 2000). Namun pemberian vitamin E dan vitamin C dengan dosis 0,8 mg/gBB perhari (kelompok perlakuan 3) tidak mampu menurunkan kadar MDA hingga mendekati tikus dengan kondisi normal. Penulis menduga dosis vitamin pada kelompok perlakuan 3 kurang tepat, karena vitamin E dan C pada dosis tinggi bisa meningkatkan resiko berubah sifat antioksidan menjadi pro-oksidan.

Vitamin E dosis tinggi dapat berubah sifat menjadi pro-oksidan(Nugrahenny et al., 2013).Vitamin C dosis tinggi juga dapat berubah sifatnya menjadi pro-oksidan, yang berpotensi berkontribusi terhadap kerusakan oksidatif. Secara in vitro vitaminC juga dapat menghasilkan sifat prooksidan (Indra et al.). Radikal askorbat yang terbentuk setelah menetralkan radikal bebas, akan mengalami transfer elektron dan membentuk askorbat dianion. Selanjutnya setelah mengalami auto-oksidasi, askorbat dianion tersebut akan menjadi radikal askorbat dan radikal anion superoksid. Dari reaksi tersebut menunjukkan bahwa vitamin C mampu menghasilkan anion superoksid meskipun dalam jumlah sangat rendah. Pemberian dosis kombinasi vitamin E 0,04 IU/mg BB dan vitamin C 0.08 mg/g BB perhari pada pada tikus yang dipapar DMPA, dimungkinkan lebih banyak menghasilkan radikal anion superoksid karena vitamin C bisa berubah sifat menjadi pro-oksidan (Winarto, 2010). Hal tersebut menggambarkan bahwa pemberian dosis vitamin jika tidak sesuai dosis yang dibutuhkan justru berefek sebaliknya dari fungsinya. Pada dosis tertinggi pemberian

kombinasi vitamin E dan C terjadi peningkatan kadar MDA lemak viseral, diduga vitamin tersebut dapat berubah menjadi prooksidan dalam tubuh.

Pengaruh pemberian vitamin E dan C terhadap penurunan kadar MDA diketahui dengan melakukan uji analisis regresi polinomial. Hasil menunjukkan bahwa nilai R-square sebesar 0,6118 atau 61,18%. Pemberian vitamin E dan vitamin C mampu mempengaruhi perubahan kadar MDA sebesar 61,18%. Sisanya sebesar 38,82% dijelaskan oleh faktor lain yang tidak terlibat dalam penelitian. Pendugaan atau prediksi titik minimum kadar MDA dilakukan proses penghitungan dengan mengubah bentuk persamaan regresi polinomial, ke dalam bentuk turunan pertama dengan bantuan software Wolfram Alpha. Didapatkan dosis vitamin C yang mampu menurunkan kadar MDA hingga titik minimum adalah sebesar 0,279 mg/gBB. Dengan kombinasi vitamin E 0,04 IU/g BB dan dosis vitamin C 0,279 diprediksi mampu menurunkan kadar MDA hingga pada titik 0.847.

Alasan penggunaan vitamin E dan C yaitu, vitamin E bersifat larut dalam lemak mencegah reaksi berantai peroksidasi lipid pada membran sel dan mencegah penyebaran radikal lipid dengan mendonorkan satu atau lebih elektronnya pada radikal bebas yang akan menghasilkan tokoferoksil (Niki, 2014). Tokoferoksil adalah radikal non reaktif yang dapat di nonaktifkan oleh vitamin C sehingga tokoferoksil dapat dirubah menjadi vitamin E kembali. Vitamin C berada pada sitosol dan ekstraseluler yang juga dapat berinteraksi dengan radikal bebas untuk mencegah kerusakan oksidatif. Vitamin C adalah antioksidan yang larut dalam air dan berada dalam cairan sitosol dan ekstraseluler. Lokasi subseluler dan mekanisme kerja yang berbeda namun saling melengkapi itulah yang menjadikan kombinasi vitamin E dan C memiliki efek antioksidan yang lebih baik bila dibandingkan diberikan secara terpisah (Rohmawati et al., 2014, Winarsi, 2007, Linder, 2010). Suplementasi vitamin E dan C bisa digunakan sebagai terapi pencegahan efek buruk yang diakibatkan oleh stres oksidatif yang diakibatkan karena peningkatan radikal bebas dalam tubuh (Bilbis et al., 2012).

C. Hasil Penelitian Pengaruh Kombinasi Vitamin E dan C terhadap Berat Lemak Viseral Tikus yang Dipapar DMPA

Berdasarkan hasil analisis ANOVA, didapatkan p-value sebesar 0,009, lebih kecil daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). **Sehingga disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian vitamin E dan vitamin C terhadap jumlah lemak viseral.** Rerata berat lemak viseral tikus yang dipapar DMPA (kontrol positif) lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar DMPA (kontrol negatif). Hal tersebut membuktikan bahwa, paparan DMPA dapat menyebabkan perubahan dalam berat badan, dan komposisi lemak dalam tubuh seperti dalam penelitian Bakry (2009), Bakry (2010), Ava (2014), dan membuktikan teori yang dikemukakan oleh Goldberg (2012). Salah satu pemicu terjadinya peningkatan berat badan dengan indikasi peningkatan jumlah lemak viseral adalah karena hipoestrogen setelah menggunakan kontrasepsi DMPA seperti pada penelitian Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Paparan DMPA meningkatkan resiko terjadinya peningkatan berat badan dan akumulasi lemak viseral (Clark et al., 2005).

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang diovarektomi, yang menyebabkan kondisi hipoestrogen. Hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia (peningkatan nafsu makan) disertai dengan peningkatan yang stabil dalam berat yang mengarah keobesitas (Torto et al., 2006). Pada hasil penelitian kelompok tikus yang dipapar DMPA juga mengalami penurunan kadar leptin yang memicu terjadinya peningkatan nafsu makan. Penelitian (Morentin et al., 2014) memaparkan bahwa tikus yang mengalami hipoestrogen (diavarektomi) cenderung mengalami hyperfagi dan lebih berat dibandingkan tikus normal. Estrogen memainkan peran utama dalam modulasikeseimbangan energi melalui aksi di pusat dan perifer. Pada tingkat pusat estradiol (E2) menghambat AMP-activated protein kinase (AMPK) melalui alpha reseptor estrogen (ERa) secara selektif dalam inti ventromedial hipotalamus (VMH), yang menyebabkan aktivasi thermogenesis dalam jaringan adiposa coklat (BAT) melaluisistem saraf simpatik.

Estrogen sebagai hormon seks memiliki efek pada metabolisme jaringan adiposit. Penurunan estrogen endogen berkorelasi dengan munculnya perubahan distribusi lemak tubuh, termasuk peningkatan total massa lemak dan obesitas sentral (Yi et al., 2008). Estrogen juga mempunyai kemampuan menekan ALDH1A 2 dan ALDH1A 3 yang secara tidak langsung berpengaruh pada kadar ALDH1A 1 yang berfungsi mengatur adipogenesis, pembentukan lemak visceral, toleransi glukosa, dan penekanan thermogenesis dalam sel adiposit serta mengkonfersi Rald menjadi RA. Estrogen berperan dalam pengaturan Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) melalui penekanan Aldehyde Dehidrogenase 1 (ALDH1) dan membatasi konversi retinald (Rald) ke Retinoic Acid/RA (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).

Penggunaan DMPA terjadi penurunan kadar estrogen yang akan mengurangi kemampuan penekanan pada ALDH 1 sehingga terjadi peningkatan jumlah Rald yang dikonversi menjadi RA (Retinoic Acid). ALDH1 adalah enzim yang mengatur Rald menginduksi tingkat ATGL melalui mekanisme nongenomic. Rald memediasi lipolisis sedangkan Uncoupling protein 1 (UCP 1) dalam adiposit visceral digantikan oleh RA yang memediasi akumulasi lemak RA yang diproduksi ALDH 1A1 dapat mengaktifkan transkripsi kompleks RAR/RXR yang mampu mengaktifkan SREBP-1c (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).

Pengukuran rerata berat lemak visceral pada kelompok yang diterapi dengan kombinasi vitamin E dan C kelompok perlakuan 1,2 dan 3 didapatkan hanya kelompok perlakuan 2 yang mampu menurunkan lemak visceral hampir sama dengan kelompok tikus normal atau tikus tanpa dipapar DMPA (kontrol negatif). Namun jika dilihat rata-rata jumlah lemak visceral pada kelompok perlakuan 2 masih lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Pada kelompok perlakuan 1 dan 3 justru menaikkan berat lemak visceral seperti pada kelompok tikus yang dipapar DMPA (kontrol positif).

Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin E dan vitamin C terhadap penurunan berat lemak visceral dilakukan analisis regresi polinomial. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai R-square sebesar

0,2883 atau 28.83% sehingga pemberian vitamin E dan C mampu mempengaruhi perubahan berat lemak viseral sebesar 28.83%. Sisanya sebesar 71.17% dijelaskan oleh faktor lain yang tidak terlibat dalam penelitian. Hal tersebut menunjukkan pemberian terapi kombinasi vitamin E dan C tidak banyak berpengaruh dalam menurunkan jumlah lemak viseral, sehingga dibutuhkan alternatif terapi lain dalam upaya menurunkan jumlah lemak viseral.

Pendugaan atau prediksi titik minimum dan maksimum dosis, dilakukan proses penghitungan dengan mengubah bentuk persamaan regresi polinomial ke dalam bentuk turunan pertama dengan bantuan software Wolfram Alpha. Didapatkan hasil dosis vitamin C yang mampu menurunkan kadar lemak viseral hingga titik minimum adalah sebesar 0,556 mg/gBB. Dengan dosis kombinasi vitamin E 0,04 IU/g Bbdan vitamin C 0,556 mg/g BB, diprediksi mampu menurunkan kadar lemak viseral hingga pada titik terendah yaitu 2.366.

Penggunaan terapi vitamin E dan C dalam penelitian ini menguatkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thornton (2011) tentang pemberian terapi pytosterol dan vitamin C sebagai antioksidan untuk menurunkan akumulasi lemak tubuh. Suplementasi vitamin E dan C mempunyai kemampuan memodulasi metabolisme glukosa dan lipid (Shargorodsky et al., 2010). Mengenai bagaimana jalur peran vitamin E dan C sebagai antioksidan dalam proses penurunan lemak viseral belum sepenuhnya dimengerti, namun pemberian antioksidan mampu menghambat efek radikal bebas yang disebabkan oleh peningkatan akumulasi lemak dalam tubuh karena penggunaan kontrasepsi hormonal (Zal et al., 2012). Vitamin E dan C merupakan antioksidan yang mampu mereduksi stres oksidatif dalam tubuh. Vitamin E sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dan mempunyai efek perlindungan pada membran lipid dan asam lemak tak jenuh. Vitamin C berada pada sitosol dan ekstraseluler yang dapat berinteraksi dengan radikal bebas untuk mencegah kerusakan oksidatif (Zulfi et al., 2013).

Berdasarkan penelitian Garcia et al. (2013) menyebutkan bahwa konsentrasi vitamin E dan C dalam tubuh manusia juga berpengaruh

terhadap profil lipid dan terjadinya obesitas. Konsentrasi vitamin E dan C dalam darah yang rendah, berhubungan dengan lipid dan kejadian obesitas. Konsentrasi vitamin C yang rendah dikaitkan dengan lemak tubuh dan lemak viseral yang lebih tinggi. Vitamin C dapat mengurangi adipositas melalui sejumlah mekanisme yang berbeda. Vitamin C mampu memodulasi lipolisis adiposit, menghambat respons inflamasi dan menghambat konsentrasi leptin. Pada penelitian tikus dengan suplementasi vitamin C, mampu memodulasi tingkat sirkulasi leptin dan penurunan berat badan dan adipositas. Serupa dengan konsentrasi vitamin C, bahwa konsentrasi vitamin E berpengaruh pada lipid dan berbanding terbalik dengan penanda obesitas. Menurunnya konsentrasi vitamin E dikaitkan dengan obesitas pada penelitian manusia. Konsentrasi vitamin E dan C berhubungan dengan obesitas yang disebabkan oleh perannya dalam metabolisme dan metabolisme glukosa leptin pada eksperimen tikus (Garcia et al., 2013).

D. Hasil Penelitian Pengaruh Kombinasi Vitamin E dan C terhadap diameter sel Lemak Viseral Tikus yang Dipapar DMPA

Berdasarkan hasil analisis Kruskal-Wallis, didapatkan p-value sebesar 0,000, lebih kecil daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). **Sehingga disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian vitamin E dan vitamin C terhadap luas sel lemak.** Rerata luas sel lemak tikus yang dipapar depo progestin (kontrol positif) lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar depo progestin (kontrol negatif). Hal tersebut membuktikan bahwa, pemaparan depo progestin dapat menyebabkan perubahan dalam berat badan, dan komposisi lemak dalam tubuh seperti dalam penelitian Bakry (2009), Bakry (2010), Ava (2014), dan membuktikan teori yang dikemukakan oleh Goldberg (2012). Salah satu pemicu terjadinya peningkatan berat badan dengan indikasi peningkatan luas sel lemak adalah karena hipoestrogen setelah menggunakan kontrasepsi depo progestin seperti pada penelitian Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Paparan depo progestin meningkatkan resiko terjadinya peningkatan berat badan dan akumulasi lemak (Clark et al., 2005).

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang diovarektomi, yang menyebabkan kondisi hipoestrogen. Hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia (peningkatan nafsu makan) disertai dengan peningkatan yang stabil dalam berat yang mengarah keobesitas (Torto et al., 2006). Pada hasil penelitian kelompok tikus yang dipapar depo progestin juga mengalami penurunan kadar leptin yang memicu terjadinya peningkatan nafsu makan. Penelitian (Morentin et al., 2014) memaparkan bahwa tikus yang mengalami hipoestrogen (diovarektomi) cenderung mengalami hyperfagi dan lebih berat dibandingkan tikus normal. Estrogen memainkan peran utama dalam modulasikeseimbangan energi melalui aksi di pusat dan perifer. Pada tingkat pusatestradiol (E2) menghambat AMP-activated protein kinase (AMPK) melalui alpha reseptor estrogen (ER α) secara selektif dalam inti ventromedial hipotalamus (VMH), yang menyebabkan aktivasi thermogenesis dalam jaringan adiposa coklat (BAT) melalui sistem saraf simpatik.

Estrogen sebagai hormon seks memiliki efek pada metabolisme jaringan adiposit. Penurunan estrogen endogen berkorelasi dengan munculnya perubahan distribusi lemak tubuh, termasuk peningkatan total massa lemak dan obesitas sentral (Yi et al., 2008). Estrogen juga mempunyai kemampuan menekan ALDH1A 2 dan ALDH1A 3 yang secara tidak langsung berpengaruh pada kadar ALDH1A 1 yang berfungsi mengatur adipogenesis, pembentukan lemak, toleransi glukosa, dan penekanan thermogenesis dalam sel adiposit serta mengkonfersi Rald menjadi RA. Estrogen berperan dalam pengaturan Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) melalui penekanan Aldehyde Dehidrogenase 1 (ALDH1) dan membatasi konversi retinald (Rald) ke Retinoic Acid/RA (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).

Penggunaan depo progestin terjadi penurunan kadar estrogen yang akan mengurangi kemampuan penekanan pada ALDH 1 sehingga terjadi peningkatan jumlah Rald yang dikonversi menjadi RA (Retinoic Acid). ALDH1 adalah enzim yang mengatur Rald menginduksi tingkat ATGL melalui mekanisme nongenomic. Rald memediasi lipolisis sedangkan

Uncoupling protein 1 (UCP 1) dalam adiposit viseral digantikan oleh RA yang memediasi akumulasi lemak RA yang diproduksi ALDH 1A1 dapat mengaktifkan transkripsi kompleks RAR/RXR yang mampu mengaktifkan SREBP-1c (Petrosino et al., 2014, Yasmeeen et al., 2013).

Pengukuran rerata luas sel lemak pada kelompok yang diterapi dengan kombinasi vitamin E dan C kelompok perlakuan 1,2 dan 3 didapatkan semua kelompok perlakuan mampu menurunkan luas sel lemak hampir sama dengan kelompok tikus normal atau tikus tanpa dipapar depo progestin (kontrol negatif). Namun jika dilihat rata-rata penurunan luas sel lemak pada semua kelompok perlakuan, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada setiap dosis pemberian vitamin E dan C.

Penggunaan terapi vitamin E dan C dalam penelitian ini menguatkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thornton (2011) tentang pemberian terapi pytosterol dan vitamin C sebagai antioksidan untuk menurunkan akumulasi lemak tubuh. Suplementasi vitamin E dan C mempunyai kemampuan memodulasi metabolisme glukosa dan lipid (Shargorodsky et al., 2010). Mengenai bagaimana jalur peran vitamin E dan C sebagai antioksidan dalam proses penurunan luas sel lemak belum sepenuhnya dimengerti, namun pemberian antioksidan mampu menghambat efek radikal bebas yang disebabkan oleh peningkatan luas sel lemak dalam tubuh karena penggunaan kontrasepsi hormonal (Zal et al., 2012). Vitamin E dan C merupakan antioksidan yang mampu mereduksi stres oksidatif dalam tubuh. Vitamin E sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dan mempunyai efek perlindungan pada membran lipid dan asam lemak tak jenuh. Vitamin C berada pada sitosol dan ekstraseluler yang dapat berinteraksi dengan radikal bebas untuk mencegah kerusakan oksidatif (Zulfi et al., 2013).

Berdasarkan penelitian Garcia et al. (2013) menyebutkan bahwa konsentrasi vitamin E dan C dalam tubuh manusia juga berpengaruh terhadap profil lipid dan terjadinya obesitas. Konsentrasi vitamin E dan C dalam darah yang rendah, berhubungan dengan lipid dan kejadian obesitas. Konsentrasi vitamin C yang rendah dikaitkan dengan lemak

tubuh dan lemak viseral yang lebih tinggi. Vitamin C dapat mengurangi adipositas melalui sejumlah mekanisme yang berbeda. Vitamin C mampu memodulasi lipolisis adiposit, menghambat respons inflamasi. Pada penelitian tikus dengan suplementasi vitamin C, mampu memodulasi tingkat sirkulasi leptin dan penurunan berat badan dan adipositas. Serupa dengan konsentrasi vitamin C, bahwa konsentrasi vitamin E berpengaruh pada lipid dan berbanding terbalik dengan penanda obesitas. Menurunnya konsentrasi vitamin E dikaitkan dengan obesitas pada penelitian manusia. Konsentrasi vitamin E dan C berhubungan dengan obesitas yang disebabkan oleh perannya dalam metabolisme dan metabolisme glukosa leptin pada eksperimen tikus (Garcia et al., 2013).

E. Hasil Penelitian Pengaruh Ekstrak Teh Hijau terhadap Indeks Apoptosis pada Tikus yang Dipapar DMPA

Hasil penelitian Veri (2015) membuktikan bahwa pemaparan DMPA pada tikus putih betina akan meningkatkan apoptosis pada endometrium yang memicu terjadinya gangguan haid. Dalam penelitian Veri (2015) juga menyebutkan bahwa pemberian ekstrak teh hijau dapat menurunkan indeks apoptosis pada tikus yang dipapar DMPA.

Menurut hasil penelitian Krikun, *et al.*, (2010) pada *guinea pig*, penggunaan kontrasepsi progesteron jangka panjang dapat merubah struktur vaskular endometrium dan morfologi jaringan, seiring dengan terjadinya stress oksidatif dan apoptosis karena kekurangan hormon estrogen endogen. Stress oksidatif ditunjukkan dengan peningkatan kerusakan DNA (*7,8-dihydro-8-oxoguanine/8-oxoG*) pada kelompok yang dipapar DMPA. Menurut Faddah, *et al.*, (2005) penggunaan DMPA jangka panjang (lebih dari setahun) mengakibatkan stress oksidatif yang ditandai dengan perubahan profil lipid dan fungsi hati.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dari Jain, *et al.*, (2006) bahwa terjadi peningkatan apoptosis pada stroma endometrium secara signifikan pada hari ke 14 setelah diberi DMPA 150 mg, sedangkan

apoptosis pada kelenjar tidak mengalami perubahan yang signifikan. Kerusakan endometrium berhubungan dengan apoptosis yang terjadi pada jaringan tersebut. Nilsen, *et al.*, (2006) menyatakan bahwa penggunaan DMPA sebagai hormon terapi pada wanita akan memicu terjadinya apoptosis pada sel neuron. DMPA akan memperpendek usia hidup sel neuron dan mengakibatkan meningkatnya jumlah sel saraf otak yang mengalami apoptosis sampai 40%.

Paparan DMPA mempengaruhi dilatasi dan distribusi pembuluh darah pada permukaan endometrium. Dilatasi pembuluh darah akan mengakibatkan vaskular kekurangan komponen pada membran dan hal ini diduga menjadi penyebab meningkatnya kerapuhan pada vaskular yang pada akhirnya memicu *irregular bleeding* pada pengguna DMPA. Disamping itu, dengan adanya gangguan pada vaskular endometrium, maka akan menurunkan aliran darah ke endometrium dan meningkatkan stress oksidatif.

Ekstrak teh hijau yang digunakan dalam penelitian Veri (2015), yaitu dengan memberikan terapi ekstrak teh hijau pada tikus yang dipapar DMPA, berperan sebagai antioksidan dengan melindungi sel dari kerusakan akibat ROS seperti singlet oksigen, superoksida, radikal peroksil, radikal hidrosil dan peroksinitrit. Katekin yang terdapat dalam teh akan melindungi tubuh dari penyakit yang diakibatkan karena ROS/RNS dengan cara bekerja sama dengan antioksidan endogen seperti vitamin C dan E serta enzim SOD dan katalase (Chacko, *et al.*, 2010). Sementara itu, komposisi mineral dan vitamin yang terkandung dalam teh hijau meningkatkan efek antioksidan dari teh hijau itu sendiri (Calo, *et al.*, 2014).

Polifenol berfungsi sebagai penangkap radikal bebas aktif sebelum radikal tersebut menyerang molekul biologis penting dengan menyumbangkan atom hidrogen atau elektron diikuti oleh transfer proton untuk menstabilkan senyawa radikal bebas dan mentransfer sebuah atom hidrogen pada radikal bebas dan menghasilkan produk yang kurang reaktif. Aksi antioksidan tergantung pada ikatan disosiasi entalpi ikatan ArO-H. Semakin rendah nilai obligasi disosiasi entalpi,

semakin mudah bereaksi dengan radikal bebas. Polifenol teh juga berperan sebagai *chelators* logam terhadap kelompok radikal bebas dihidroksil dan trihidroksil (Lambert *and* Elias, 2010 ; Cirilo, *et al.*, 2012).

Teh hijau lebih efektif dalam mencegah peroksidasi lipid dibandingkan teh hitam. Teh hijau mencegah stress oksidatif pada ginjal tikus dengan mencegah peroksidasi lipid dengan menurunkan kadar MDA dan MDA+4-*hydroxynonenal* (4-HNE) pada serum, meningkatkan kerja enzim antioksidan endogen seperti CAT, SOD, GPx, GR, *glutathione-s-transferase* (GST) dan GSH serta mencegah kerusakan DNA dan peroksidasi lipid pada jaringan hati mencit yang diinduksi dengan *arsenic* (Coimbra, *et al.*, 2005 ; Khan *et al.*, 2007; Sinha, *et al.*, 2010; Tsai, *et al.*, 2013).

Pemberian teh hijau tunggal atau kombinasi dengan polifenol lain akan meningkatkan kadar *glutathione* pada pasien diabetes tipe 2 dan hipertensi (Basu, *et al.*, 2013). Selain itu, teh hijau juga berperan sebagai antiapoptosis dan anti inflamasi pada keadaan stress oksidatif akibat gangguan fungsi liver dan menghambat ekspresi onkogenik dalam paru-paru (El-Beshbishy, *et al.*, 2011 ; Muchtadi, 2013).

F. Hasil Penelitian Pengaruh ekstrak Teh Hijau terhadap kadar LDL dan HDL Tikus yang Dipapar DMPA

Kadar LDL dan kadar HDL darah merupakan prediktor kuat terjadinya penyakit kardiovaskuler dan penyakit degenerative lainnya. Tingginya kadar HDL dapat mengurangi penyerapan endotel vascular dari LDL melalui penghambatan dengan cara mengikat reseptor LDL. Selain itu LDL akan ditangkap oleh makrofag kemudian HDL mencegah terjadinya agregasi LDL, agar dapat mengurangimasuknyapembentukan selkolesterol dan *foam cell* (busa), inilah cara HDL dalam melindungi terhadap terjadinya aterosklerosis. Peningkatan LDI dan penurunan HDL merupakan dampak dari terjadinya proses aterogenik pada pembuluh darah wanita pengguna DMPA, karena penggunaan kontrasepsi ini menyebabkan peningkatan stress oksidatif yang ditandai dengan

perubahan peroksidasi lipid dan penurunan kadar GSH (Faddah, *et al*, 2005). Kontrasepsi DMPA mengandung hormon progesterone dan mengakibatkan penurunan hormon estrogen di dalam tubuh. Estrogen dapat meningkatkan kadar HDL serum di dalam darah, menurunkan kadar LDL dan total kolesterol didalam serum darah. DMPA yang mengandung progesterone inilah yang mempunyai efek bertentangan dengan estrogen (Yadav, *et al*, 2011).

Hasil penelitian Susilawati (2015) menggambarkan Nilai rata – rata kadar LDL serum pada kelompok kontrol positif adalah 276 mg/dl lebih besar dibanding dengan rerata LDL serum pada kelompok kontrol negative yang bernilai 72 mg/dl . Hal ini membuktikan bahwa terdapat pengaruh kadar LDL serum pada tikus yang diberikan suntikan DMPA. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan dimana nilai rerata kadar LDL serum pada kelompok perlakuan 1 adalah 168 mg/dl, kelompok perlakuan 2 adalah 134 mg/dl, dan kelompok perlakuan 3 adalah 64 mg/dl lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yaitu 276 mg/dl.

Adanya perbedaan kadar LDL serum pada kelompok kontrol positif dan kontrol negatif adalah dikarenakan pada kelompok kontrol positif diberikan suntikan DMPA sedangkan pada kelompok kontrol negative tidak. Pada penggunaan DMPA kadar estrogen khususnya estradiol akan mengalami penurunan. Estradiol mempunyai efek estrogenic yang tinggi terhadap sintesis protein antara lain terhadap sintesis reseptor LDL. Penurunan estrogen menyebabkan penurunan jumlah reseptor LDL, akibatnya LDL dari serum darah tidak tersalurkan ke jaringan perifer dan banyak terdapat di serum darah. Hal ini menyebabkan peningkatan LDL dalam serum darah (Suhargo, 2008).

Menurut Dasuki (2008), Kontrasepsi suntikan menyebabkan perubahan metabolisme lemak melalui perubahan kadar HDL dan LDL. Estrogen dan progesteron alami maupun sintetis dapat mempengaruhi proses biokimia dan fungsi fisiologik hepar. Kelainan fungsi hepar dapat dilihat dari peningkatan kadar enzim transaminase yang berhubungan dengan kerusakan sel hepar/ nekrosis hepatoseluler. Kerusakan

sel hepar dapat disebabkan oleh beban proses metabolisme hormon steroid yang berlebihan melalui proses reduksi, oksidasi, hidroksilasi, dan konjugasi. Gangguan ini umumnya terjadi pada penggunaan obat hormonal dalam dosis besar dan jangka panjang.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Faddah, et.al (2005) pada 80 wanita mesir usia 20- 30 tahun yang menggunakan injeksi DMPA jangka panjang 150mg IM selama 1 – 8 tahun, dilakukan pemeriksaan pada kadar LDL dan HDLnya dengan menggunakan metode Randox Kit didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan yang signifikan terhadap LDL dan terjadi penurunan yang signifikan pada kadar HDL, dan penggunaan jangka panjang DMPA tersebut dapat meningkatkan penyakit arteri Koroner yang diakibatkan oleh penurunan HDL dan meningkatnya jumlah LDL. Penelitian yang serupa dilakukan oleh Bakry, *et al* (2010), pemberian DMPA pada mencit betina secara IM selama empat dan enam minggu dengan dosis 0,39 dan 0,78 mg memberikan efek berupa perubahan pada peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL, peningkatan berat badan, perubahan dalam siklus estrus, menurunnya konsentrasi total protein, albumin dan globulin. Kenaikan berat badan selama penggunaan DMPA berkaitan dengan efek anabolic dan retensi cairan pada pusat kendali nafsu makan yang ada di hipotalamus. Hal ini didukung dengan pendapat Suhargo (2008), tikus yang telah dilakukan ovariektomi mengalami penurunan kadar estrogen dan menunjukkan penurunan kadar leptin dalam serum darah. Leptin merupakan suatu protein yang berperan untuk mengatur nafsu makan, peningkatan leptin akan dapat menurunkan nafsu makan dan sebaliknya penurunan leptin dapat meningkatkan nafsu makan. Peningkatan nafsu makan ini akan mengakibatkan peningkatan makanan yang terserap di dalam tubuh dan juga dapat meningkatkan cadangan lemak, antara lain meningkatkan cadangan kolesterol. Kolesterol yang terdapat dalam sirkulasi darah akan terikat dengan protein dan membentuk lipoprotein. lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol adalah LDL.

Beberapa studi epidemiologis mengindikasikan bahwa konsumsi polifenol teh hijau atau polifenol herbal lain dapat menurunkan

angka kejadian penyakit degeneratif khususnya penyakit Jantung Koroner. Risiko aterosklerosis lebih rendah ditemukan pada individu yang mengkonsumsi teh hijau antara 2 sampai 5 cangkir sehari. Secangkir teh tiap hari dapat mengurangi risiko serangan jantung sampai 44% (Soraya, 2007). Daun teh mengandung 30-40% polifenol yang sebagian besar dikenal sebagai katekin (katekin). Katekin adalah antioksidan yang kuat, lebih kuat dari pada vitamin E, C dan betakaroten. Berdasarkan proses pengolahannya, teh dibagi menjadi 3 jenis, yaitu teh hijau (tidak mengalami fermentasi), teh hitam (mengalami fermentasi penuh) dan teh oolong (semi fermentasi). Proses fermentasi pada pengolahan teh akan mengurangi kandungan katekin, oleh karena itu dari ketiga jenis teh tersebut, teh hijau mempunyai kandungan katekin yang paling tinggi (30-42%) (Syah, 2006).

EGCG dalam teh hijau telah terbukti dapat menghambat penyerapan kolesterol dan menurunkan konsentrasi plasma kolesterol, dengan cara meningkatkan pembersihan pada kolesterol dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL. Karena ekspresi reseptor LDL ini merupakan mekanisme utama dalam sirkulasi kolesterol (Lee, 2008). EGCG mampu meningkatkan ekspresi reseptor LDL dengan cara up-regulasi transkripsi gen reseptor LDL. Selain itu EGCG dapat mengikat reseptor LDL (Bursill, et al, 2007, Kuhn, et al 2004). Hal ini membuktikan bahwa EGCG mempunyai efek dalam mengatur konsentrasi kolesterol dengan cara meningkatkan aktivitas reseptor LDL. Pemberian ekstrak teh hijau dapat meningkatkan LDL reseptor di dalam hati yang fungsinya menangkap LDL bebas yang terdapat dalam sirkulasi kolesterol sehingga dapat menurunkan kadar LDL dalam darah, selain itu teh hijau juga menghambat absorbs lipid dalam tubuh sehingga menyebabkan penurunan kadar LDL dalam darah (Bursill, et al, 2007).

Hasil histogram rerata kadar LDL pada penelitian ini didapatkan terjadinya penurunan kadar LDL seiring dengan penambahan dosis teh hijau. Nilai rerata kadar LDL terendah berada pada kelompok perlakuan ke 3 dengan dosis pemberian teh hijau 43,2 mg. Dapat dikatakan bahwa dalam penelitian ini dosis teh hijau yang dianggap paling cepat

menurunkan kadar LDL pada tikus adalah 43,2 mg. selain itu rerata kadar LDL yang berdekatan dengan rerata kadar LDL kelompok kontrol negative adalah dosis teh hijau 43,2 mg, dengan kata lain dosis teh hijau 43,2 mg merupakan dosis optimum yang mampu menurunkan kadar LDL serum darah.

Dari pengujian ini ditunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak teh hijau mampu menurunkan kadar LDL serum tikus secara signifikan. Penurunan kadar LDL serum mencapai titik terendah dihasilkan oleh pemberian ekstrak teh hijau dengan dosis 43,2 mg. Berdasarkan hal tersebut maka rerata kadar LDL serum kelompok perlakuan 3 (dosis 43,2 mg) adalah rata-rata yang paling mendekati kadar normal LDL serum.

Sesuai dengan hasil penelitian Dewi (2008), pemberian ekstrak teh hijau pada tikus jantan galur wistar memberikan dampak dengan terjadinya penurunan yang sangat bermakna antara kadar kolesterol dan kadar trigliserida sebelum dan sesudah perlakuan. EGCG yang terdapat dalam teh hijau menghambat aktifitas asetil KoA karboksilase dalam siklus biosintesis asam lemak, sehingga dapat menurunkan akumulasi triasilgliserol (trigliserida) dan kolesterol pada jaringan lemak. EGCG mempunyai efek hipokolesterolemik, Karena EGCG menekan absorpsi kolesterol di dalam usus.

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sriwahyuni, dkk (2007), pemberian teh hijau terhadap kadar kolesterol IDL dan HDL pada tikus putih didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan kadar LDL secara signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Aktivitas antioksidan teh hijau mampu melindungi terjadinya oksidasi LDL sehingga dapat mencegah atau menghambat terjadinya penyakit. Penurunan kadar LDL akibat dari teh hijau diduga karena EGCG dalam teh hijau mampu mencegah percepatan oksidasi kolesterol LDL sehingga dapat mencegah penyumbatan pembuluh darah (Syah, 2006).

Katekin teh hijau mempunyai kemampuan untuk menghambat penyerapan kolesterol dari usus. Katekin teh hijau tidak mengubah

aktivitas *acyl Co A:cholesterol acyl-transferase (ACAT)* enzim yang membatasi tingkat esterifikasi dan penyerapan kolesterol di usus. Katekin teh hijau lebih cenderung menghambat penyerapan kolesterol dengan mengganggu sistem misel pedunculidulus. Mekanisme penurunan kolesterol oleh teh hijau dengan cara meningkatkan aktivasi reseptor LDL (Bursill, *et al*, 2007).

Ekstrak teh hijau lebih stabil dari pada hanya salah satu kandungan murni dalam teh hijau. Misalnya epigallocatechin gallate, salah satu unsur utama teh hijau. Hal ini dikarenakan adanya antioksidan lainnya yang bekerja sama secara konstituen dalam ekstrak. Secara umum, obat-obatan herbal adalah campuran kompleks dari senyawa yang berbeda yang sering bertindak secara sinergis untuk mengerahkan efek yang menguntungkan secara penuh (Chacko, *et al*, 2010).

Mekanisme penghambatan oksidasi kolesterol oleh katekin teh hijau adalah sebagai berikut : 1) katekin teh berfungsi sebagai antioksidan primer dengan mendonorkan atom hidrogennya sehingga pembentukan radikal bebas dapat direduksi 2) menjaga dan meregenerasi α -tokoferol dan atau antioksidan lainnya 3) sebagai kelator ion logam yang menginisiasi terbentuknya radikal bebas. Seperti diketahui α -tokoferol adalah antioksidan utama yang melindungi LDL dari oksidasi. Interaksi antara flavonoid teh dengan α -tokoferol akan meningkatkan kapasitas antioksidan. Gabungan antara antioksidan larut air dan larut lemak akan lebih efektif dibandingkan antioksidan tunggal, karena gabungan kedua antioksidan tersebut akan mampu menangkal radikal bebas dalam fase cairan dan fase lemak sekaligus (Hartoyo dan Astuti, 2002).

Penelitian yang dilakukan Yusmiati, dkk (2012), untuk mengetahui peran antioksidan dalam teh hijau terhadap proses aterosclerosis (jumlah foam cell /kadar LDL) pada tikus yang diberi diet aterosklerogenik didapatkan hasil bahwa kadar LDL dan jumlah foam cell mengalami penurunan. LDL berperan dalam proses penimbunan kolesterol dalam makrofag, sel otot polos, serta matriks ekstra selular dalam pembuluh darah sehingga bersifat aterosklerogenik.

Penelitian yang sama dilakukan oleh Suliburska, *et al*, (2012), yang meneliti tentang pengaruh Teh hijau terhadap kadar kolesterol pada pasien dengan obesitas, didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan kadar LDL dan peningkatan kadar HDL pada pasien tersebut setelah mengkonsumsi teh hijau selama 3 bulan. Hasil yang sama juga didapat dari penelitian Bursill, *et al*, (2007), tentang bagaimana cara teh hijau meng-upregulasi reseptor LDL pada jaringan hati tikus, didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan kadar LDL dan peningkatan HDL. Peningkatan kadar Kolesterol HDL berpotensi sebagai atheroprotektif dari teh hijau. HDL terlibat dalam proses transportasi balik kolesterol dalam tubuh seperti transfer kolesterol dari jaringan ke arteri dan kembali ke hati. Dalam prosesnya meningkatkan kadar HDL katekin teh hijau meningkatkan aktifitas faktor-faktor yang terlibat dalam transfer kolesterol ke hati seperti sel, jaringan dan arteri.

Stres oksidatif yang dipicu oleh diet aterogenik menimbulkan peningkatan oksidasi lipid (ox-LDL) yang pada tahap berikutnya ox-LDL yang dianggap sebagai benda asing atau zat toksik oleh tubuh memicu reseptor scavenger makrofag untuk menangkap ox-LDL tersebut. Oksidasi LDL secara penuh (ox-LDL) merupakan tahap awal terbentuknya Foam cell, karena dalam bentuk demikian LDL dapat dikenali oleh reseptor scavenger makrofag. Semakin banyak ox-LDL yang ditangkap menyebabkan makrofag berkembang menjadi sel busa (Foam cell). Peran antioksidan dalam senyawa polifenol teh merah maupun teh hijau disini adalah memperbaiki keadaan stress oksidatif dengan mereduksi proses oksidasi terutama pada komponen lipoprotein dan meredam reaktivitas peroksida lipid yang telah berperilaku sebagai radikal bebas. Hal ini disebabkan karena kemampuan polifenol teh untuk meng-scavenger oksidan maupun radikal bebas akibat ikatan rangkap dan gugus hidroksil pada senyawa polifenol tersebut (Yusmiati, dkk , 2012).

G. Hasil penelitian Pengaruh Ekstrak Teh Hijau Terhadap Kadar Leptin

Hasil analisis didapatkan rata-rata kadar leptin serum pada kelompok yang hanya dipapar depo progestin (kontrol positif) lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tanpa dipapar depo progestin (kontrol negatif). Rata-rata kadar leptin serum menurun pada kelompok yang diterapi dengan ekstrak teh hijau (kelompok perlakuan) secara signifikan. Rata-rata kadar leptin serum pada kelompok perlakuan, tertinggi pada kelompok P1, kemudian menurun seiring dengan peningkatan dosis ekstrak teh hijau yang diberikan. Pemberian Ekstrak teh hijau dengan dosis 21,6 mg/hari (P2) dan 43,2 mg/hari (P3) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Hal tersebut menggambarkan bahwa pemberian Ekstrak teh hijau dengan dosis 21,6 mg/hari (P2) dan 43,2 mg/hari (P3) mampu menurunkan Kadar Leptin hingga mendekati tikus kondisi normal. Secara statistik, terbukti bahwa peningkatan dosis Ekstrak teh hijau berpengaruh signifikan terhadap penurunan Kadar Leptin.

Tikus yang dipapar depo progestin (kontrol positif) mempunyai rerata kadar leptin serum tertinggi, bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar depo progestin (Kontrol negatif), ataupun tikus yang diterapi dengan ekstrak teh hijau (kelompok perlakuan). Meningkatnya kadar leptin serum, diduga disebabkan oleh pemaparan depo progestin selama perlakuan. Pemaparan depo progestin dapat menyebabkan kondisi hipoestrogen seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Triawanti (2010) menyebutkan bahwa defisiensi estrogen dapat mempengaruhi regulasi berat badan pada tingkat pusat. Kondisi hipoestrogen memungkinkan mengubah berat badan dengan menurunkan jumlah leptin yang diproduksi oleh jaringan adiposa sehingga sinyal kenyang menjadi ditekan. Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang diovariectomi, yang menyebabkan kondisi hipoestrogen. Hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia atau peningkatan nafsu makan (Torto et al., 2006).

Kadar leptin dalam sirkulasi darah dipengaruhi oleh jumlah produksi leptin dari jaringan adiposa (lemak). Lemak subkutan memproduksi lebih banyak leptin dibanding lemak omental. Faktor hormonal mempengaruhi ekspresi dan sekresi leptin. Insulin, estrogens dan glucocorticoid meningkatkan kadar leptin. Isoproterenol, beta3-adrenergic receptor agonists, androgens, free fatty acids, GH dan PPAR-gamma agonists menurunkan ekspresi dan kadar Leptin.

Kerja leptin pada *central nervous system* (CNS) terutama *hypothalamus*, dengan efek menekan asupan makanan dan meningkatkan *energy expenditure*. Leptin merupakan mata rantai yang sangat penting antara jaringan lemak dengan *hypothalamus* sebagai pusat pengatur homeostasis energi. Leptin mengaktifkan reseptor-reseptornya, dan aktivasi dari Ob-Rb (*long leptin receptor isoform*) akan mengaktifkan JAK/STAT (*Janus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcription*) serta mempengaruhi ekspresi dari beberapa neuropeptida yang berasal dari *hypothalamus*. Neuropeptida yang paling banyak dipelajari adalah *Neuropeptide Y* (NPY) di *nucleus arcuatus*. *Neuropeptide Y* berperan dalam *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*, *thyrotropin* dan *corticotropin-releasing hormone* di *nucleus paraventricularis* yang mempengaruhi thyroid dan *adrenal axes*. NPY adalah stimulator kuat nafsu makan. Down *regulation* NPY oleh leptin menyebabkan penurunan nafsu makan, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, dan peningkatan *energy expenditure*. Target leptin yang lain di *hypothalamus* adalah neuropeptida lain pengendali nafsu makan yaitu *melanocyte-stimulating hormone* (MSH), *Agouti-Related Protein*, *Pro-opiomelanocortin* (AgRP), *Cocaine and Amphetamine-Regulated Peptide* (CARP).

Pengaturan keseimbangan energi diatur oleh peptida anabolik neuropeptida Y (NPY) dan *Agouti-Related Protein* (AgRP) yang berperan meningkatkan nafsu makan sehingga asupan makan meningkat dan pemakaian energi menurun. Sebagai peptida katabolik adalah α -*Melanocortin Stimulating Hormon* (α -MSH) dan *Cocain and Amphetamine-Regulated Transcript* (CART) yang berperan menekan

atau menurunkan nafsu makan. Sistem peptida pada saraf pusat dikendalikan oleh sinyal metabolik yang diatur oleh leptin, insulin dan pankreas (Meutia, 2005).

Peningkatan dan penurunan kadar leptin akan mempengaruhi sistem peptida yang mengendalikan nafsu makan di hipotalamus. Peningkatan kadar leptin menyebabkan stimulasi terhadap neuron yang menghasilkan *Proopiomelanocortin* (POMC) dan CART, sebagai peptida anoreksigenik yang berfungsi menekan nafsu makan. Sedangkan penurunan kadar leptin menyebabkan peningkatan sekresi peptida oreksigenik, yaitu NPY dan AgRP yang mempengaruhi sekresi Melanin Concentrating Hormon (MCH) dan orexin di area lateral hipotalamus (pusat makan) sehingga meningkatkan nafsu makan (Meutia, 2005, Oswal and Yeo, 2010).

Neuron penghasil NPY pada nukleus arkuatus mensekresi NPY distimuli oleh konsentrasi leptin yang menurun. Kadar leptin yang rendah di terima sebagai sinyal kekurangan energi. Leptin mempengaruhi kerja NPY dengan menghambat transmisi sinaptik pada neuron ARC yang mengandung NPY, sehingga menyebabkan terhalangnya sekresi NPY ke PVN. Apabila leptin menurun, hambatan tersebut dikurangi dan lebih banyak NPY yang bekerja di PVN atau area lainnya. Kemudian NPY berikatan dengan reseptor Y_1 dan Y_5 di PVN, DMH dan PFA area lateral hipotalamus. NPY yang terikat dengan reseptor Y_1 dan Y_5 di LHA mengakibatkan teraktivasinya neuron MCH dan orexin, hal tersebut menimbulkan efek peningkatan nafsu makan melalui pengaturan perilaku oleh tingkat pusat (Meutia, 2005, Oswal and Yeo, 2010).

Hal tersebut yang mungkin mendasari mengapa para wanita mengalami peningkatan nafsu makan pada penggunaan kontrasepsi depo progestin. Para wanita pengguna depo progestin dimungkinkan mengalami peningkatan kadar leptin serum yang dipicu oleh kadar estrogen yang turun. Kadar leptin yang meningkat dalam jangka waktu yang lama dapat memicu kondisi resisten leptin, dan jika resisten leptin terjadi dalam tubuh, maka tubuh tidak dapat merespon sinyal kenyang

dan lapar. Kondisi tersebut menyebabkan tubuh tetap merasa lapar meskipun energy tubuh telah tercukupi.

Hasil pengukuran leptin serum pada kelompok tikus yang diterapi dengan kombinasi ekstrak teh hijau dengan tiga level dosis, ternyata menunjukkan hasil yang berbeda antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan ekstrak teh hijau mempunyai kecenderungan menurun kadar leptinnya, dan kelompok perlakuan 2 dan 3 mampu mendekati kondisi tikus normal. Penelitian ini sejalur dengan penelitian Wardhana 2011 yang mengatakan bahwa teh hijau mampu mempengaruhi kadar leptin pada kultur sel preadiposit visceral tikus.

H. Hasil penelitian Pengaruh Ekstrak teh hijau Terhadap Berat Lemak Viseral

Pengukuran berat lemak visceral dilakukan pada masing – masing tikus yang telah di bedah dan diambil jaringan lemak dari area abdominal. Rerata berat lemak visceral tikus yang dipapar depo progestin (kontrol positif) lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar depo progestin (kontrol negatif). Hal tersebut membuktikan bahwa, pemaparan depo progestin dapat menyebabkan perubahan dalam berat badan, dan komposisi lemak dalam tubuh seperti dalam penelitian Bakry (2009), Bakry (2010), Ava (2014), dan membuktikan teori yang dikemukakan oleh Goldberg (2012). Salah satu pemicu terjadinya peningkatan berat badan dengan indikasi peningkatan jumlah lemak visceral adalah karena hipoestrogen setelah menggunakan kontrasepsi depo progestin seperti pada penelitian Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Paparan depo progestin meningkatkan resiko terjadinya peningkatan berat badan dan akumulasi lemak visceral (Clark et al., 2005).

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang di ovariectomi, yang menyebabkan kondisi hipoestrogen. Hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia (peningkatan nafsu makan)

disertai dengan peningkatan yang stabil dalam berat yang mengarah keobesitas (Torto et al., 2006). Pada hasil penelitian kelompok tikus yang dipapar depo progestin juga mengalami penurunan kadar leptin yang memicu terjadinya peningkatan nafsu makan. Penelitian (Morentin et al., 2014) memaparkan bahwa tikus yang mengalami hipoestrogen (di ovarektomi) cenderung mengalami hiperfagi dan lebih berat dibandingkan tikus normal. Estrogen memainkan peran utama dalam modulasi keseimbangan energi melalui aksi di pusat dan perifer. Pada tingkat pusat estradiol (E2) menghambat AMP-activated protein kinase (AMPK) melalui alpha reseptor estrogen (ER α) secara selektif dalam inti ventromedial hipotalamus (VMH), yang menyebabkan aktivasi termogenesis dalam jaringan adiposa coklat (BAT) melalui sistem saraf simpatik.

Estrogen sebagai hormon seks memiliki efek pada metabolisme jaringan adiposit. Penurunan estrogen endogen berkorelasi dengan munculnya perubahan distribusi lemak tubuh, termasuk peningkatan total massa lemak dan obesitas sentral (Yi et al., 2008). Estrogen juga mempunyai kemampuan menekan ALDH1A 2 dan ALDH1A 3 yang secara tidak langsung berpengaruh pada kadar ALDH1A 1 yang berfungsi mengatur adipogenesis, pembentukan lemak visceral, toleransi glukosa, dan penekanan termogenesis dalam sel adiposit serta mengkonversi Rald menjadi RA. Estrogen berperan dalam pengaturan Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) melalui penekanan Aldehyde Dehidrogenase 1 (ALDH1) dan membatasi konversi retinald (Rald) ke Retinoic Acid/RA (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).

Penggunaan depo progestin terjadi penurunan kadar estrogen yang akan mengurangi kemampuan penekanan pada ALDH 1 sehingga terjadi peningkatan jumlah Rald yang dikonversi menjadi RA (Retinoic Acid). ALDH1 adalah enzim yang mengatur Rald menginduksi tingkat ATGL melalui mekanisme nongenomic. Rald memediasi lipolisis sedangkan Uncoupling protein 1 (UCP 1) dalam adiposit visceral digantikan oleh RA yang memediasi akumulasi lemak RA yang diproduksi ALDH 1A1 dapat mengaktifkan transkripsi kompleks RAR/RXR yang mampu mengaktifkan SREBP-1c (Petrosino et al., 2014, Yasmeen et al., 2013).

Hasil penelitian menunjukkan pengukuran rerata berat lemak visceral pada kelompok yang diterapi dengan kombinasi ekstrak teh hijau kelompok perlakuan 1,2 dan 3 didapatkan kelompok perlakuan 1 dan 3 mampu menurunkan lemak visceral hampir sama dengan kelompok tikus normal atau tikus tanpa dipapar depo progesterin (kontrol negatif). Meskipun secara angka statistic tidak bermakna secara signifikan, namun peningkatan lemak pada kelompok perlakuan 2 dan 3 mampu diturunkan mendekati tikus normal dengan diterapi ekstrak teh hijau.

Daun teh mengandung 30-40% polifenol yang sebagian besar dikenal sebagai katekin (katekin). Katekin adalah antioksidan yang kuat, lebih kuat dari pada vitamin E, C dan betakaroten. Berdasarkan proses pengolahannya, teh dibagi menjadi 3 jenis, yaitu teh hijau (tidak mengalami fermentasi), teh hitam (mengalami fermentasi penuh) dan teh oolong (semi fermentasi). Proses fermentasi pada pengolahan teh akan mengurangi kandungan katekin, oleh karena itu dari ketiga jenis teh tersebut, teh hijau mempunyai kandungan katekin yang paling tinggi (30-42%) (Syah, 2006).

EGCG dalam teh hijau telah terbukti dapat menghambat penyerapan kolesterol dan menurunkan konsentrasi plasma kolesterol, dengan cara meningkatkan pembersihan pada kolesterol dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL. Pemberian ekstrak teh hijau dapat menghambat penyerapan lemak dalam tubuh, serta meningkatkan LDL reseptor di dalam hati (Bursill, et al, 2007).

Sesuai dengan hasil penelitian Dewi (2008), pemberian ekstrak teh hijau pada tikus jantan galur wistar memberikan dampak dengan terjadinya penurunan berat badan sangat. EGCG yang terdapat dalam teh hijau menghambat aktifitas asetil KoA karboksilase dalam siklus biosintesis asam lemak, sehingga dapat menurunkan akumulasi triasilgliserol (trigliserida) dan kolesterol pada jaringan lemak. EGCG mempunyai efek hipokolesterolemik, Karena EGCG menekan absorpsi kolesterol dan lemak di dalam usus.



BAB 5

Kesimpulan

Penggunaan kontrasepsi DMPA secara benar banyak memiliki manfaat untuk mengatur kehamilan dan menjaga kesehatan wanita. Selain mendapatkan manfaat kontrasepsi, akseptor juga bisa mendapatkan manfaat non kontrasepsi. Untuk mendapatkan manfaat lebih dalam penggunaan kontrasepsi hormonal berisi progestin, yaitu dengan mematuhi anjuran penggunaan ideal selama dua tahun, dilanjutkan dengan jeda waktu dengan menggunakan kontrasepsi non hormonal sampai minimal mendapatkan haid normal selama tiga siklus haid berturut turut. Setelah masa jeda tersebut, akseptor dapat menggunakan kontrasepsi hormonal kembali selama tidak terdapat kontra indikasi penggunaan. Selama menggunakan kontrasepsi hormonal, harus dibawah pengawasan tenaga kesehatan untuk memantau perkembangan atau efek yang tidak diinginkan.

Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh penulis bersama tim menunjukkan

1. Kombinasi vitamin E dan C tidak berpengaruh terhadap peningkatan kadar leptin serum pada tikus yang dipapar DMPA.
2. Kombinasi vitamin E dan C berpengaruh terhadap penurunan berat lemak viseral pada tikus yang dipapar DMPA.
3. Kombinasi vitamin E dan C berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA lemak viseral pada tikus yang dipapar DMPA.
4. Kombinasi vitamin E dan C berpengaruh terhadap penurunan luas sel

lemak pada tikus yang dipapar depo progestin.

5. Ekstrak teh hijau tidak berpengaruh terhadap berat lemak viseral pada tikus putih (*Rattus norvegicus wistar*) yang dipapar Depo Progestin.
6. Ekstrak teh hijau berpengaruh menurunkan kadar leptin pada tikus putih (*Rattus norvegicus wistar*) yang dipapar Depo Progestin
7. Hasil penelitian Veri (2015) membuktikan bahwa pemaparan DMPA pada tikus putih betina akan meningkatkan apoptosis pada endometrium yang memicu terjadinya gangguan haid. Veri (2015) juga menyebutkan bahwa pemberian ekstrak teh hijau dapat menurunkan indeks apoptosis pada tikus yang dipapar DMPA.
8. Penelitian Susilawati (2015) menyatakan Pemberian Ekstrak teh hijau dapat menurunkan kadar LDL serum darah dan Pemberian Ekstrak teh hijau dapat meningkatkan kadar HDL serum darah pada tikus yang dipapar DMPA

Tenaga kesehatan dapat memberikan informasi yang tepat seputar penggunaan kontrasepsi hormonal, gaya hidup sehat untuk mengantisipasi efek samping yang tidak diinginkan. Gaya hidup sehat yang harus dilakukan oleh pengguna kontrasepsi hormonal yaitu: pengaturan diet makanan yang sehat, olah raga yang teratur, dan konsumsi makanan ataupun minuman yang banyak mengandung vitamin mineral dan anti oksidan seperti buah-buahan, sayur, dan minuman teh hijau.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Fritz, M. & Speroff, L. 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters kluwer.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A. & Gupta, S. 2012. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproduction: a Review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 10, 1-31.
- Agarwal, A., Gupta, S. & Sharma, R. K. 2005. Role of Oxidative Stress in Female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 1-21.
- Andriantsitohaina, R., Auger, C., Chataigneau, T., Étienne-Selloum, N., Li, H., Martínez, M. C., Schini-Kerth, V. B. & Laher, I. 2012. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *British Journal of Nutrition*, 108, 1532-1549.
- Anwar, M., Baziad, A. & Prabowo, R. P. 2011. *Ilmu Kandungan*, Jakarta, Yayasan Sarwono Prawirohardjo.
- Ardhie, A. M. 2011. Radikal Bebas dan Peran Antioksidan dalam Mencegah Penuaan. *Medicinus*, 24, 4-9.
- Ava, N. D., Bahamondes, L., Bahamondes, M. V., Bottura, B. F. & Monteiro, I. 2014. Body Weight and Body Composition of Depot Medroxyprogesterone Acetate Users. *Contraception*, xx, xxx-xxx.
- Ayala, A., Munoz, M. F. & Argueles, S. 2014. Lipid Peroxidation: Production Metabolism, and Signaling Mechanism of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-31.
- Bakry, S. & Abdullah, A. 2009. Effect of Depo Medroxyprogesteron Acetate (DMPA) on Body Weight and Serum Lipid Profile in Adult Female Rats. *The Egyptian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 27, 17-30.
- Bakry, S. & Abu-Shaair, W. 2010. Electrophoretic and Histopathological on Adult Female Rats Treated With Depo-Provera (DMPA). *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4, 61-70.
- Bakry, S., Hassan, A. M., Shahat, M. M. A. & Abdullah, A. 2010. Effect of Depo-Provera on Estrous Cyclicity, Serum Protein and Lipid Profile in Mice *World Applied Sciences Journal*, 8, 1042-1049.

- Bakry, S. & Wal 2009. Cytotoxicity and Genotoxicity of Depo Provera, Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) in Female Rats.
- Baziad, A. 2008. *Kontrasepsi Hormonal*, Jakarta, PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohadjo
- Berenson, A. B., Rahman, M. & Wilkinson, G. 2009. Effect of Injectable and Oral Contraceptives on Serum Lipids *Obstet Gynecol* 114, 786-794.
- Bilbis, L. S., Muhammad, S. A., Saidu, Y. & Adamu, Y. 2012. Effect of Vitamins A, C, and E Supplementation in the Treatment of Metabolic Syndrome in Albino Rats. *Biochemistry Research International*, 2012, 1-7.
- Borekci, B., Ingeç, M., Kumtepe, Y., Karaca, M., Koc, F., Salman, S., Gulaboglu, M. & Suleyman, H. 2009. Effect of Estrogen, Progesteron, LH, and FSH on Oxidant and antioxidant Parameters in Rat Uterine Tissue. *International journal of Fertility and Sterility*, 3, 119-128.
- Catalgol, B. & Ozer, N. K. 2011. Protective effects of vitamin E against hypercholesterolemia-induced age-related disease *Springer*, 10, 1-8.
- Clark, M., Dillon, J., Sowers, M. & Nichols, S. 2005. Weight, Fat Mass, and Central Distribution of Fat Increase when Woman Use Depot-Medroxyprogesteron Acetate for Contraception. *International journal of Obesity*, 29, 1252-1258.
- Clarkson, P. M. & Thompson, H. S. 2000. Antioxidant: What Role Do They Play in Physical Activity and Health? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 637S-646S.
- Cochrane, R. A., Gebbie, A. E. & Loudon, J. C. 2010. Contraception in Obese Older Women. *Maturitas*, 71, 240-247.
- Cornelli, U. 2013. *Antioxidant Composition for Reducing Oxidatives Stress Ascribable to The Treatment with Hormonal Contraceptive Drugs*. patent application US13/583,873.
- Dasuki, D., Sanger, O., Sudrajat, F. J. & Pamuji, E. S. 2008. Pengaruh Kontrasepsi Hormonal Planibu Versus Depo Progestin terhadap Fungsi Hepar dan Profil Lipid *Berita kedokteran Masyarakat*, 24, 156-161.
- Dewi, K., 2008. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis* var. *Assamica*) Terhadap Penurunan Berat Badan, Kadar Trigliserida

- dan Kolesterol Total Pada Tikus Jantan Galur Wistar, *JKM*. **7** (2): 1-8.
- Dong, K.R., Han, D., Hyun, S.B., Hyon, S., and Park, J., 2005. Prevention of Reactive Oxygen Species-induced Oxidative Stress in Human Microvascular Endothelial Cells by Green Tea Polyphenol, *Toxicology Letters*. **155**: 269-275.
- Evans, W. J. 2000. Vitamin E, Vitamin C and Exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **72**, 647S-651S.
- Faddah, L. M., Al-Rehany, M. A., Abdel-Hamid, N. M. & Bakeet, A. A. 2005b. Oxidative Stress, Lipid Profile and Liver Functions in Average Egyptian Long Term Depo Medroxy Progesterone Acetate (DMPA) Users. *Molecules* **10**, 1145-1152.
- Garcia, O. P., Ronquillo, D., Caamano, M. D. C., Martinez, G., Camacho, M., Lopes, V. & Rosado, J. L. 2013. Zinc, Iron and Vitamin A, C and E Are Associated with Obesity, Inflammation, Lipid Profile and Insulin Resistance in Mexican School-Aged Children. *Nutrients*, **5**, 5012-5030.
- Gaspersz, V. 1992. *Teknik Analisis dalam Penelitian Percobaan*, Tarsito Bandung.
- Goldberg, R. D., Cardamone, S. C. & Smurthy, A. 2012. Obesity and Contraception: Controversy? *Open Access Journal of Contraception*, **3**, 1-8.
- Hartanto, H. 2010. *Keluarga Berencana dan Kontrasepsi*. Jakarta: Pustaka Sinar Harapan.
- Indra, M. R. 2006. Dasar Genetik Obesitas Viseral. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **XXII**, 10-17.
- Indra, M. R., Tinny Endang, H. & Dedde Aditya, R. Efek Serbuk Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Varietas Nusa Tenggara Timur (NTT) terhadap Kadar Adiponektin Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar dengan Diet Aterogenik.
- Indra, R. 2007. Theaflavin Menghambat Diferensiasi Preadiposit Viseral Manusia melalui PPAR γ secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **XXIII**, 15-21.

- Irwin, R.W., Yao, J., Ahmed, S.S., Hamilton, R.T., Cadenas, E., and Brinton, R.D., 2011. Medroxyprogesterone Acetate Antagonizes Estrogen Up-Regulation of Brain Mitochondrial Function, *Journal Neuroendocrinology*. **152** (2): 556-567.
- JNPKKR/POGI, BKKBN, DEPKES & PROGRAM, J. S. 2004. *Buku Panduan Praktis Pelayanan Kontrasepsi*, Jakarta, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirihardjo.
- Khan, S.A., Priyamvada, S., Arivarasu, N., Khan, S., and Yusufi, A.N.K., 2007. Influence of Green Tea on Enzyme of Carbohydrate Metabolism, Antioxidant Defense and Plasma Membrane in Rat Tissue, *Journal Nutrition*. **23**: 687-695
- Krikun, G., Buhimschi, I. A., Hickey, M., Schatz, F., Buchwalder, L. & Lockwood, C. J. 2010. Long-term Progestin Contraceptives (LTPOC) Induce Aberrant Angiogenesis, Oxidative Stress and Apoptosis in The Guinea Pig Uterus: A model for Abnormal Uterine Bleeding in Humans. *Journal of Angiogenesis Research*, **2**, 1-7.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Yogyakarta, Gadjah Mada University Press.
- Lambert, J.D. and Elias, R.J., 2010. The Antioxidant and Pro-oxidant Activities of Green Tea Polyphenols : A role in Cancer Prevention. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **501**: 65-72
- Landrier, J.-F., Guoranton, E., Yazidi, C. E., Malezet, C., Balaguer, P., Borel, P. & Amiot, M.-J. 2009. Adiponectin Expression is Induced by Vitamin E via a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α -Dependent Mechanism. *Endocrinology*, **150**, 5318-5325.
- Limanan, D. & Prijanti, A. R. 2013. Hantaran Sinyal Leptin dan Obesitas: Hubungannya dengan Penyakit kardiovaskuler. *eJKI*, **1**, 149-156.
- Linder, M. C. 2010. *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme*, Jakarta, Penerbit Universitas Indonesia.
- Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R. & Kronenberg, H. M. 2011. Williams Textbook of Endocrinology. *Hormonal Contraception*. twelfth ed.
- Meutia, N. 2005. Peran Neuropeptida Y dalam Meningkatkan Nafsu Makan. Medan: Universitas Sumatera Utara.

- Mohebbi-kian, E., Charandabi, S.M.A., and Bekhradi, R., 2014. Efficacy of Fennel and Combined Oral Contraceptive on Depot Medroxy-Progesterone Acetate Induced Amenorrhea: A Randomized Placebo-Controlled Trial, *Journal Contraception*. **10** (14): 244-253.
- Morentin, P. B. M. N. D., 'Lez-Garcia, I. G., Martins, L. S., Lage, R., Fernandez-Mallo, D., 'Nchez, N. M. N.-S., Ruizpino, F., Liu, J., Morgan, D. A., Pinilla, L., Gallego, R. A., Saha, A. K., Kalsbeek, A., Fliers, E., Bisschop, P. H., Die'Guez, C., Nogueiras, R. N., Rahmouni, K., Tena-Sempere, M. & Lopez, M. 2014. Estradiol Regulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis via Hypothalamic AMPK. *Cell Metabolism*, **20**, 41-53.
- Muchtadi, D. 2013. *Antioksidan & Kiat Sehat di Usia Produktif*, Bandung, alfabeta.
- Mukhtar, D. 2012. Makrofag pada Jaringan Adiposa Obes sebagai Penanda Terjadinya Resistensi Insulin. *Kedokteran*, **28**, 29-34.
- Muljadi, E. 2011. *Profil Lipid Pada Pemakaian KB Depo Medroksi Progesteron Asetat Selama 1 Tahun*. Pascasarjana, Universitas Sumatera Utara.
- Murray, R. K., Granner, D. K. & Rodwell, V. W. 2012. *Biokimia Harper*, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Niemelä, S., Miettinen, S., Sarkanen, J. R. & Ashammakhi, N. 2008. Adipose Tissue and Adipocyte Differentiation: Molecular and Cellular Aspects and Tissue Engineering Applications *Topic and Tissue Engineering*, **4**, 1-26.
- Niki, E. 2014. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radical Biology and Medicine*, **66**, 3-12.
- Nugrahenny, D., Widodo, M. A. & Permatasari, N. 2013. Vitamin E Mempertahankan Kemampuan EPC yang Dipapar Glukosa Tinggi dalam Pelepasan NO dan Induksi Migrasi Sel Endotel. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, **27**, pp. 8-15.
- Olofson, L. 2007. *Molecular Mechanism In Obesity-Associated Metabolic Disease*. Göteborg University.

- Oosthuysen, T. & Bosch, A. N. 2012. Oestrogen's Regulation of Fat Metabolism During Exercise and Gender Specific Effects. *Current Opinion in Pharmacology*, 12, 363-371.
- Oswal, A. & Yeo, G. 2010. Leptin and the Control of Body Weight: a Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity. *Obesity*, 18, 221-229.
- Pantoja, M., Medeiros, T., Baccarin, M. C., Morais, S. S., Bahamondes, L. & Fernandes, A. M. D. S. 2010. Variation in Body Mass Index of Users of Depot-medroxyprogesterone Acetate as a Contraception. *Contraception*, 81, 107-111.
- Perez., P., Moore-Carrasco, R., Gonzalez., D., Fuentes., E. & Palomo., I. 2012. Gene Expression of Adipose Tissue, Endothelial cells and Platelets in Subjects with Metabolic Syndrome. *Molecular Medicine Reports*. Talca, Chile: Faculty of Health Sciences Universidad de Talca Chile.
- Permana, H. 2007. Sel Adiposit sebagai Organ endokrin. *Fakultas Kedokteran*. Bandung: Universitas Padjadjaran.
- Petrosino, J. M., Disilvestro, D. & Ziouzenkova, O. 2014. Aldehyde Dehydrogenase 1A1: Friend or Foe to Female Metabolism? *Nutrients*, 6, 950-973.
- Pinem, S. 2009. *Kesehatan Reproduksi dan Kontrasepsi*, Jakarta, trans Info Media.
- Pratama, G. A. 2014. Antioksidan. *Perpustakaan.or.id* [Online]. Available from: <http://perpustakaan.or.id/antioksidan/1457/>.
- Raharjo, S. 2006. *Kerusakan Oksidatif pada Makanan*, Yogyakarta, Gadjah Mada University Press
- Ratnawati, R., Satuman, S. & Hernowati, T. E. 2014. Respon Proliferasi, Diferensiasi dan Ekspresi C/EBP α Akibat Paparan Quercetin pada Kultur Preadiposit Tikus (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar Secara In Vitro. *Research Journal of Life Science*, 1, 100-110.
- Razali, R. R. 2008. *Kadar Estradiol Serum pada Pemakaian KB DMPA 1 tahun dan 3 tahun*. Pasca Sarjana, Universitas Sumatera Utara.
- Reifsnider, E., Mendias, N., Davila, Y. & Babendure, J. B. 2013. Contraception and the Obese Woman. *Journal of The American Association of Nurse Practitioners* 25, 223-233.

- Rohmawati, W., Istiananingsih, Y., Nurdiana, Barlianto, W. & Dwijayasa, P. M. 2014. Vitamin C-E and Monosodium Glutamate-Induced Ovarian Toxicity *Cukurova Medical Journal*, 39, 517-524.
- Rosita, R., Indra, M. R. & Widjajanto, E. 2009. Keseimbangan Sitokin Th1/Th2 Berperan dalam Proliferasi Mastosit Jaringan Paru Pasca Pemberian Diet Tinggi Lemak pada Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, XXV, 10-16.
- Ryan, M. J., Dudash, H. J., Docherty, M., Geronilla, K. B., Baker, B. A., Haff, G. G., Cutlip, R. G. & Alway, S. E. 2010. Vitamin E and C Supplementation Reduces Oxidative Stres, Improves Antioxidant Enzymes and Positif Muscle Work in Chronically Loaded Muscles of Age Rats. *Exp Gerontol*, 45, 882-895.
- Saliman, M. M., Ahmed, M. M., EL-Shazly, S. A., Ismail, T. A., Attia, H. F. & Elkirdasy, A. F. 2014. Effect of Vitamin A and E on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Diet-induced Obese Wistars Rats. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 5, 4-11.
- Shargorodsky, M., Debby, O., Matas, Z. & Zlimlichman, R. 2010. Effect of Long-term Treatment with Antioxidants (Vitamin C, Vitamin E, Coenzyme Q10 and Selenium) on Arterial Compliance, Humoral Factors and Inflammatory Markers in Patients with Multiple Cardiovasculer Risk Factors. *Nutrition & Metabolism*, 7, 1-8.
- Sinha, D., Roy, S., and Roy, M., 2010. Antioxidant Potential of Tea Reduces Arsenite Induced Oxidative Stress in Swiss Albino Mice, *Journal Food and Chemical Toxicology*. **48**: 1032-1039
- Speroff, L. & Darney, P. 2005. *Pedoman Klinis Kontrasepsi*, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Susilawati, E., 2015. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau terhadap Kadar LDL dan HDL pada Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Di Papar Depo Medroksi Progesteron Asetat: Universitas Brawijaya
- Thornton, S. J., Wong, I. T., Neumann, R., Kozlowski, P. & Wasan, K. M. 2011. Dietary Supplementation with Phytosterol and Ascorbic Acid Reduces Body Mass Accumulation and Alters Food Transit Time in a Diet-induced Obesity Mouse Model. *Lipids In Health and disease* 10, 1-14.

- Torto, R., Boghossian, S., Dube, M. G., Kalra, P. S. & Kalra, S. P. 2006. Central Leptin Gene Therapy Blocks Ovariectomy-Induced Adiposity. *Obesity*, 14, 1312-1319.
- Traber, M. G. & F. Stevens, J. 2011. Vitamins C and E: Beneficial Effects from a Mechanistic Perspective. *Free Radic Biol Med*, 51, 1000-10013.
- Triawanti 2010. Potensi Pasak Bumi sebagai Terapi Obesitas melalui Mekanisme Lipolisis dan antioksidan. Malang: Program Pascasarjana Universitas Brawijaya
- Tsai, C., Hsu, Y., Ting, H., Huang, C., and Yen, C., 2013. The In Vivo Antioxidant and Antifibrotic Properties of Green Tea (*Camellia sinensis*, Theaceae), *Journal Food Chemistry*. **136**: 1337-1344.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M. & Telser, J. 2007. Free Radical and Antioxidant in Normal Physiological Functions and Human Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84.
- Veisi, F. & Zangeneh, M. 2013. Comparison of two different injectable contraceptive methods: Depo-medroxy progesterone acetate (DMPA) and cyclofem. *Journal of family & reproductive health*, 7, 109.
- Veri, N., 2015. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau terhadap Ekspresi eNos dan Indeks Apoptosis Endometrium Rattus norvegicus yang Di Papar Depo Medroksi Progesteron Asetat: Universitas Brawijaya
- Wardhana, A.W., Ratnawati, R., Suyuti. H., 2013. *Isolat EGCG Teh Hijau Klon GMB4 Menurunkan Ekspresi Protein Faktor Transkripsi C/EBP α dan Kadar Leptin pada Kultur Sel Preadiposit Viseral Tikus*, Jurnal Kedokteran Brawijaya, 27(4), 212-216
- Wahyuni, E.S., 2016. "Efek Paparan Depo Progestin terhadap Radikal Bebas Jaringan Lemak Tikus Putih Betina". *Proceeding Simposium Nasional*. <https://www.himadan.fk.uns.ac.id/wp-content/uploads/2016/09/upload-proceeding.pdf>
- Wahyuni, E.S., Purwaningsih, W., 2016. Kombinasi Vitamin E dan C menurunkan Diameter Sel Lemak pada Tikus Putih Betina yang Dipapar Depo Progestin. *Prosiding Temu Ilmiah Nasional "Kontribusi*

- Hasil Penelitian dan Pengabdian Masyarakat dalam Program Sustainable Development Goals (SDGs)*". <http://jurnal.unimus.ac.id/index.php/psn12012010/article/view/2080>
- Wahyuni, E.S., 2016. Efek Paparan Depo Progesterin terhadap Hormon Pengatur Nafsu Makan (Leptin) dan Berat Badan pada Tikus Putih Betina, *Jurnal Kebidanan Indonesia*. <http://jurnal.akbid-mu.ac.id/index.php/jurnalmus/article/view/134>
- Wahyuni, E.S., Wiyasa, I.W.A., Nurdiana., 2016. *Combined High Dose Vitamin C and E Increase Oxidative Stress and Visceral Fat Mass in Rats Treated by Depot-medroxyprogesterone Acetate*. *Middle East Fertility Society Journal*. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110569015301072>
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan alami dan Radikal Bebas*, Yogyakarta, Penerbit Kanisius.
- Winarto, D. 2010. Pemanfaatan Vitamin C Dan E sebagai Antioksidan Untuk Memperbaiki Kuantitas dan Kualitas Spermatozoa Available: <http://www.umpwr.ac.id/artikel/477-pemanfaatan-vitamin-c-dan-e-sebagai-antioksidan-untuk-memperbaiki-kuantitas-dan-kualitas-spermatozoa.html> [Accessed 21 January 2015].
- Yadav, B. K., Gupta, R. K., Gyawali, P., Shrestha, R., Poudel, B., Sigdel, M. & Jha, B. 2011. Effects of Long-term Use of Depo-medroxiprogesteron Acetate on Lipid Metabolism On Nepalese Women. *Korean J Lab Med* 31, 95-97.
- Yasmeen, R., Reichert, B., Deilliis, J., Yang, F., Lynch, A., Meyers, J., Sharlach, M., Shin, S., Volz, K. S. & Green, K. B. 2013. Autocrine function of aldehyde dehydrogenase 1 as a determinant of diet-and sex-specific differences in visceral adiposity. *Diabetes*, 62, 124-136.
- Yi, K. W., Shin, J.-H., Seo, H. S., Lee, J. K., Oh, M.-J., Kim, T., Saw, H. S., Kim, S.-H. & Hur, J.-Y. 2008. Role of Estrogen Receptor- α and - β in Regulating Leptin Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Obesity*, 16, 2393-2399.
- Zal, F., Mostafavi-Pour, Z., Amini, F. & Heidari, A. 2012. Effect of Vitamin E and C Supplements on Lipid Peroxidation and GSH-dependent

Antioxidant Enzyme Status in the Blood of Women Consuming Oral Contraceptives. *Contraception*, 86, 62-66.

Zulfi, Z., Ilyas, S. & Hutahaean, S. 2013. Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E terhadap Gambaran Histologi Ginjal Mencit (*Mus musculus L.*) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG). *Saintia Biologi*, 1, 1-6.

GLOSSARIUM

- Afinitas : adalah kecenderungan suatu unsur atau senyawa untuk membentuk ikatan kimia dengan unsur atau senyawa lain
- Akumulasi : adalah pengumpulan; penimbunan; terkumpul *dalam jangka panjang di dalam tubuh*
- Amenorrhea : adalah tidak mengalami haid
- Antioksidan : adalah zat kimia yang membantu melindungi terhadap kerusakan sel-sel oleh radikal bebas
- Aterosklerosis atau arteriosklerosis : adalah akumulasi kolesterol di dalam dinding pembuluh darah arteri, yang jika cukup parah dapat menghambat aliran darah ke berbagai organ. Aterosklerosis adalah proses umum yang melibatkan banyak pembuluh di tubuh, termasuk di jantung, otak, dan ginjal
- Eksogen : adalah zat-zat berasal dari atau disebabkan oleh faktor-faktor di bagian luar tubuh
- Endogen : adalah zat-zat berasal dari atau disebabkan oleh faktor-faktor dari dalam tubuh
- Enzim : adalah molekul protein yang kompleks yang dihasilkan oleh sel hidup dan bekerja sebagai katalisator dalam berbagai proses kimia di dalam tubuh makhluk hidup

- Hormon : adalah zat yang dibentuk oleh bagian tubuh tertentu (misalnya kelenjar gondok) dalam jumlah kecil dan dibawa ke jaringan tubuh lainnya serta mempunyai pengaruh khas (merangsang dan menggiatkan kerja alat-alat tubuh)
- Menopause : adalah penghentian tetap menstruasi, baik secara alamiah atau disebabkan oleh kegagalan ovarium atau akibat operasi pengangkatan indung telur.
- Neuron : adalah jenis tertentu dari sel yang khusus untuk menyimpan dan mengirimkan informasi. Neuron ditemukan dalam otak, batang otak dan sumsum tulang belakang serta sel-sel saraf yang mengirimkan informasi ke otot dan mengirim kembali informasi sensorik
- Obesitas : adalah kondisi kronis di mana terdapat jumlah lemak tubuh berlebihan; penumpukan lemak yang berlebihan di dalam badan; kegemukan yang berlebih
- Oksidasi : adalah penggabungan suatu zat dengan oksigen; pelepasan elektron dari suatu partikel (molekul); penguraian mineral yang mengandung logam oleh O_2 dan menimbulkan karat
- Ovarektomi : adalah operasi yang dilakukan untuk pengambilan ovarium dari dalam tubuh
- Perimenopause
juga disebut klimakterik : adalah periode transisi sebelum menopause, yang ditandai dengan penurunan produksi estrogen dan progesteron, peri-

ode menstruasi yang tidak teratur, dan perubahan psikologis sementara.

- Progesteron : adalah hormon yang dikeluarkan oleh korpus luteum (massa sel yang terbentuk di ovarium di tempat di mana sel telur dilepaskan) setelah ovulasi. Progesteron berperan menyiapkan rahim untuk kehamilan. Bila kehamilan terjadi, produksi progesteron pada akhirnya akan dilakukan oleh plasenta. Bila kehamilan tidak terjadi, korpus luteum akan terpecah dalam 12-16 hari dan berhenti memproduksi progesteron, sehingga memicu menstruasi.
- Radikal bebas : adalah atom atau molekul bermuatan listrik atau netral yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di orbital terluar mereka. Radikal bebas tidak stabil dan bereaksi cepat dengan atom dan molekul lainnya sehingga dapat menyebabkan kerusakan
- Reseptor : adalah Molekul khusus pada permukaan sel yang merespon sinyal eksternal. Ketika reseptor menerima utusan kimia atau obat pengikat reseptor, berbagai fungsi sel diaktifkan atau dihambat.
- Reseptor hormon : adalah protein dalam sel yang memungkinkan hormon untuk mengikat ke sel. Reseptor hormon mempengaruhi apakah pertumbuhan sel dipengaruhi oleh hormon.
- Resistensi : adalah ketahanan

- Resistensi insulin : adalah suatu kondisi di mana tubuh membutuhkan insulin lebih dari biasanya untuk mengontrol gula darah. Hal ini meningkatkan risiko seseorang terkena diabetes dan penyakit jantung. Kondisi ini biasanya berhubungan dengan obesitas.
- Sindrom metabolik : adalah kombinasi dari kondisi medis yang menempatkan seseorang pada risiko untuk penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2. Sindrom metabolik juga disebut sindrom metabolik X, sindrom X, dan sindrom resistensi insulin.
- Stres oksidatif : adalah kondisi yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi oksigen reaktif dengan kemampuan sistem biologi (misalnya tubuh manusia) untuk mendetoksifikasinya atau segera memperbaiki kerusakan yang ditimbulkannya. Stress oksidatif dapat menyebabkan kerusakan komponen sel-sel, termasuk protein, lipid, dan DNA melalui produksi peroksida dan radikal bebas yang berlebihan
- Suplementasi : adalah penambahan

INDEKS

A

Afinitas 10

Akumulasi 23, 25, 31, 32, 34, 56, 73, 74, 75, 76, 78, 85, 91, 92, 93

Amenorrhea 100

Aterosklerosis 29, 31, 37, 49, 59, 62, 63, 81, 84

E

Eksogen 28, 34, 47, 53

Endogen 27, 28, 29, 31, 34, 47, 53, 64, 65, 70, 74, 77, 79, 80, 81, 92

Enzim 15, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 34, 35, 36, 45, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 58,
59, 60, 64, 65, 74, 77, 80, 81, 82, 86, 92

Estrogen 11, 12, 13, 14, 15, 16, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38,
39, 43, 56, 63, 67, 69, 70, 73, 74, 77, 79, 82, 83, 88, 90, 92

H

Hormon 10, 26, 27, 32, 40, 42, 43, 68, 89, 90, 104

M

Menopause 14, 27

N

Neuron 12, 30, 42, 43, 68, 69, 80, 90

O

Obesitas 20, 31, 38, 40, 74, 76, 77, 78, 79, 87, 92

Oksidasi 28, 29, 34, 35, 36, 44, 45, 48, 53, 56, 58, 59, 71, 83, 85, 86, 87

P

Perimenopause 4, 16

Progesteron 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 21, 24, 29, 30, 34, 36, 79, 82

R

Radikal bebas 58

Reseptor 5, 9, 10, 12, 21, 27, 35, 37, 41, 42, 43, 63, 67, 69, 73, 77, 81, 82, 84,
86, 87, 89, 90, 92, 93

Reseptor hormon 35

Resistensi 25, 31, 33, 34, 41

Resistensi insulin 25, 31, 34

S

Sindrom 46

Stres oksidatif 20, 27, 28, 29, 30, 47, 55, 58, 70, 72, 75, 78

Suplementasi 58, 71, 72, 75, 78