

PENGARUH SUPLEMEN KALSIMUM TERHADAP KADAR KALSIMUM DARAH DAN BONE MINERAL DENSITY (BMD) PADA WANITA PENGGUNA KONTRASEPSI DEPO MEDROKSI PROGESTERON ASETAT (DMPA)

Robitah Asfur¹, M. Thamrin Tanjung², Mutiara Indah Sari³

¹ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

² SMF Obstetri gynecology, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

³ Departemen Biokimia, Universitas Sumatera Utara

Abstract:

Nowadays osteoporosis has become a global issue since the prevalence increased with lifestyle. Osteoporosis is a metabolic bone disease that can be seen by reduction in bone mass, than bone microarchitecture and the increment of bone fragility, so there will be a greater risk of fracture. Osteoporosis occurs with increasing aging population. One of the side effects of contraceptive depot medroksi progesterone acetate is osteoporosis, the use of contraceptive depot medroksi progesterone acetate which might inhibit the production of ovarian estradiol, theoretically increasing the risk of osteopenia and osteoporosis aftermenopause. Calcium is also a mineral most often given to treat osteoporosis because of the effects of calcium on bone is directly related to bone formation. The research objective was to determine the effect of calcium supplementation on blood calcium levels and bone mineral density (BMD) in women on contraceptive depot medroksi progesterone acetate.

This study is an experimental study with pre and post test design only with a simple randomization. Subjects were reproductive women around 21 years – 44 years old as many as 30 persons that were divided into 3 groups : normal group, osteopenia and osteoporosis. BMD and blood calcium of each group was examined and measured after given calcium supplement in 30 days, 60 to 90 days.

The results showed that the given sample with calcium supplements for 30 days, 60 days and 90 days showed a significant increase in blood calcium levels and BMD ($p \leq 0,05$).

Keyword: calcium supplements, blood calcium levels, Bone Mineral Density (BMD), Depo Medroksi Progesterone Acetate (DMPA), and osteoporosis.

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan penyakit metabolisme tulang yang ditandai pengurangan massa tulang, kemunduran mikroarsitektur tulang dan fragilitas tulang yang meningkat, sehingga resiko fraktur menjadi lebih besar. Insiden osteoporosis meningkat sejalan dengan meningkatnya populasi usia lanjut.

Di Amerika terdapat 44 juta jiwa penduduk kejadiannya osteoporosis. Di Asia seperti dilaporkan oleh WHO. Patah tulang yang disebabkan oleh osteoporosis akan mengalami peningkatan yaitu dari 84.000 orang pada tahun 1986 menjadi 6,26 juta orang pada tahun 2050, dan 71 % patah tulang akan terjadi dinegara berkembang.

Di Indonesia para ahli rematologi mengatakan bahwa dengan meningkatnya harapan hidup rakyat Indonesia penyakit kerapuhan tulang atau osteoporosis akan sering dijumpai. Sejak tahun 1990 sampai 2025 akan terjadi kenaikan jumlah penduduk Indonesia sampai 41,4 % dan osteoporosis selalu menyertai usia lanjut baik perempuan maupun laki-laki. Pada kondisi patologis kerapuhan tulang atau osteoporosis disebabkan oleh beberapa hal yaitu kegagalan mencapai massa tulang puncak optimal, resorpsi tulang berlebihan menyebabkan berkurangnya massa tulang, kerusakan mikroarsitektur sistem skeleton dan berkurangnya aktivitas osteoblas dalam merespon peningkatan resorpsi selama remodeling tulang.

¹ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

² SMF Obstetri gynecology, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

³ Departemen Biokimia, Universitas Sumatera Utara

Sekitar 99 % kalsium didalam tubuh berada dalam bentuk Kristal ditulang dan gigi. Dari sisa 1% sekitar 0,9 % ditemukan didalam sel jaringan lunak, kurang dari 0,1 % terdapat dicairan ekstraselluler. Kalsium merupakan mineral yang sangat penting. Kalsium berperan utama dalam banyak proses fisiologis, yang meliputi kontraksi otot rangka, jantung, otot polos, pembekuan darah, transmisi impuls saraf, yang hanya beberapa dari sejumlah proses fisiologis. Sel yang dapat tereksitasi, seperti neuron, sangat sentif terhadap perubahan konsentrasi ion kalsium, dan peningkatan konsentrasi ion kalsium melebihi normal (hiperkalsemia) menyebabkan depresi progressif pada sistem saraf pusat sebaliknya penurunan konsentrasi kalsium (hipokalsemia) menyebabkan system saraf menjadi lebih mudah dirangsang.

Mekanisme yang tepat tentang penurunan penyerapan kalsium dengan usia belum diketahui. Di Amerika dilakukan sebuah penelitian yang membandingkan antara penyerapan kalsium pada wanita muda dan wanita lansia. Sampel pada penelitian ini 59 wanita muda usia 25-35 tahun dibandingkan dengan 41 wanita lansia 65-83 tahun yang sudah mengalami menopause. Hasilnya dari penelitian ini menunjukkan bahwa penyerapan kalsium diususan wanita lansia lebih rendah dibandingkan wanita yang muda.

DMPA mulai dikenal sejak pertengahan tahun 1960 sampai sekarang yang cukup efektif terhadap mencegah ovulasi. DMPA juga memberikan keragaman efek salah satunya adalah kehilangan densitas mineral tulang. Peranan kontrasepsi hormonal sebagai suatu cara dalam pengendalian proses kehamilan ternyata memberikan pengaruh terhadap tulang.

Hal ini dijumpai dalam penelitian potong lintang pada 30 wanita yang menggunakan DMPA selama lebih dari 10 tahun diperoleh hasil bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi ini mengalami penurunan densitas mineral tulang dibandingkan dengan kelompok pembanding.

Penelitian di Universitas Kairo Mesir, yang membandingkan penggunaan DMPA 60 wanita antara usia 21–44 tahun, dimana 40 orang dengan DMPA terbagi menjadi : DMPA < 1 tahun (20 orang), DMPA 1 - 2 tahun (10 orang) dan DMPA > 5 tahun (10 orang), dibandingkan dengan 20 orang non hormonal sebagai kontrol. Didapatkan hasil biomarker formasi tulang Osteokalsin secara signifikan meningkat pada pengguna DMPA dibandingkan kontrol, dengan rata-rata peningkatan secara presentasi yaitu : 70 % DMPA < 1 tahun, 133 % DMPA 1 – 2 tahun, dan 224 % DMPA > 5 tahun. Sehingga disimpulkan bahwa penggunaan DMPA secara signifikan menurunkan BMD, serta memicu peningkatan formasi tulang dan resorpsi tulang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah jenis penelitian *eksperimental* dengan menggunakan rancangan *pre dan post only grub control*, menggunakan randomisasi sederhana. Sampel yang digunakan adalah wanita yang menggunakan kontrasepsi DMPA di daerah Pengilar V Amplas Medan.

Pemeriksaan BMD dilakukan di Pos Pelayanan Terpadu Pengilar V Amplas Medan dan pemeriksaan kadar kalsium darah di Laboratorium Prodia. Waktu Penelitian bulan November 2011 – Juli 2012.

Subjek Penelitian

Wanita usia produktif yang memakai kontrasepsi DMPA yang datang membawa anaknya ke POSYANDU di Pengilar V Medan Amplas Medan.

Besar sampel sejumlah 30 orang, dengan menggunakan total sampling (berdasarkan observasi awal) maka semua ibu-ibu yang membawa anaknya ke POSYANDU Pengilar V dan yang menggunakan DMPA akan menjadi sampel.

Sampel Penelitian

Kriteria inklusi

Cara pemilihan sampel pada penelitian dengan teknik acak sederhana dan memenuhi kriteria inklusi yaitu :

1. Wanita berusia 21 – 44 tahun.
2. Menggunakan kontrasepsi *depo medroksiprogesteron asetat*.
3. Bersedia ikut dalam penelitian dan mengisi " *informed consent* " .

Kriteria eksklusi

Dari sampel penelitian ini dikeluarkan apabila dijumpai kriteria eksklusi :

1. Mengidap penyakit yang dapat mempengaruhi dan yang berhubungan dengan kadar kalsium. misalnya adanya riwayat gastrektomi, dan mengalami kelainan tulang sejak lahir.
2. Sedang mendapat terapi hormone, contohnya hormone esterogen.
3. Adanya defisiensi kalsium, contohnya diet tinggi kalsium
4. Riwayat peminum alkohol, merokok
5. BMI dinyatakan obesitas atau underweight
6. Mendapat pengobatan dari kelompok steroid, anti konvulsan, anti koagulan, furosemid, heparin.

Identifikasi sampel

1. Variabel bebas : Pengguna kontrasepsi hormonal injeksi *Depo Medroksi Progesteron Asetat* (DMPA).
2. Variabel terikat : Kadar kalsium darah dan *Bone Mineral Dencity* (BMD).

Prosedur Pemeriksaan

Penelitian dilakukan dengan mengukur kadar kalsium darah dan BMD sampel yang diperoleh dari prosedur pemeriksaan dilakukan dengan cara :

Prosedur pemeriksaan kalsium darah

1. Pengambilan darah vena

Daerah lengan atas dibendung dengan *tourniquet* dalam posisi perextensi dan tangan dikepal. Daerah yang akan disuntik dibersihkan dengan kapas alkohol 70%, jarum diarahkan kedalam vena, penghisapan darah dilakukan perlahan-lahan sampai didapatkan 5 cc, dihindari pembentukan busa, bendungan dilepas sebelum jarum ditarik, bekas fungsi ditekan dengan kapas alkohol beberapa menit, jarum dilepas dari semprit dan darah dimasukkan kedalam tabung reaksi disimpan dalam termos yang sudah diberi es dan di tandai dan diberi nama masing-masing tabung, kemudian dibawa ke laboratorium Prodia. Dimana kadar kalsium darah normal 9,0 mg/dL.

2. Cara pembuatan serum

Sampel darah dalam tabung disentrifuge dengan kecepatan 3600 rpm selama 15 menit dipisahkan dengan bagian yang bening dari jendalannya, lalu pisahkan serum dengan plasma. Kemudian sampel/serum tersebut dimasukkan dalam tabung yang bersih dan kering, kemudian diperiksa dengan menggunakan alat *Sphera* (alat automatic) yang didalamnya terdapat reagen *Diasis* tunggu 5 menit dan hasil akan terbaca.

3. Pembuatan reagen warna *diasis*

Reagen warna terdiri dua reagen yaitu R1 dan R2. Pencampuran dilakukan dengan perbandingan 4 bagian R1 + bagian R2.

4. Pemeriksaan kadar kalsium darah

Metode : Fotometrik

Prinsip : Ion kalsium bereaksi dengan O-cresolphthalein komplekson dalam suasana basa dan membentuk warna ungu kompleks.

1. Etanolamine detergen (pH 10,7) 0,8 mol/l (R1)
2. 8-hidroxyquinoline 7 mmol/l (R2)
2 cresolphthalein-complekson 0,06 mmol/l
Hydrochloric acid pH 1,1 20 mol/l
3. Standart 10 mg/dl (2,5 mmol/l)

Prosedur kerja kalsium darah

	Sampel	Standart	Blangko
Serum	20 µl	-	-
Standart	-	20 µl	-
Aquabidest	-	-	20 µl
Reagen warna	1000 µl	1000 µl	1000 µl

Menginkubasi masing – masing tabung pada suhu 37 C selama 5-10 menit, membaca absorban sampel dan standart dengan panjang gelombang 578 nm, factor 10, program C/St dibaca absorban sampel dan standart terhadap blangko dengan photometer 4010.

Test Densitometri

Tes densitometry menggunakan Alat Sahara yang mengukur kepadatan tulang tumit (*calcaneus*), menghasilkan hasil taksiran BMD (gr/cm^3) yang diperoleh dari quantitative ultrasound index (QUI) dan nilai T-score.

Kategori Osteoporosis menurut T-score berdasarkan WHO (1994) :

Kategori Osteoporosis	T-Score
Normal	Lebih besar dari - 1,0
Massa tualng rendah (Osteopeni)	-1 sampai -2,5
Osteoporosis	Lebih rendah dari - 2,5

Setelah hasil diperoleh, nilai hasil BMD dan kadar kalsium darah, akan dikelompokkan kedalam kelompok : normal, osteopeni dan osteoporosis hasil ini dipakai sebagai control.

Semua sampel diberi suplemen kalsium tinggi pagi dan malam hari, pagi hari saat sarapan 500 mg (pagi), dan malam hari 500 mg. Perlakuan ini direncanakan selama 90 hari. Suplemen kalsium yang diberikan mengandung vitamin D, sehingga dapat membantu absorpsi kalsium.

Sehingga setiap 30 hari, responden diambil kembali darah 5 cc untuk melihat / menilai kadar kalsium darah, dan diukur BMD, hasil nya dibandingkan dengan kontrol, dilihat apakah sudah ada pengaruh suplemen kalsium terhadap kadar kalsium darah dan BMD selama perlakuan 30 hari, 60 hari dan 90 hari.

Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini berdasarkan data kadar kalsium darah dan BMD. Data dipresentasikan dalam bentuk rerata \pm simpangan baku (rerata \pm SD). Dilakukan uji *normalitas dan homogenitas* data. Data berdistribusi normal dan homogeny maka dilakukan uji *One Way Anova*. Bila terdapat perbedaan dilakukan uji *Post Hoc* untuk melihat perbedaan antara kelompok perlakuan. Jika distribusi data tidak normal atau tidak *homogeny*, maka dilakukan *trensformasi* data. Kemudian diuji lagi normalitas dan homogenitas data. Apabila data masih tidak normal distribusinya atau tidak homogeny maka diuji Kruskal-Wallis. Untuk melihat perbedaan antara kelompok perlakuan menggunakan uji Mann Whitney. Semua analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 19,0. Dalam penelitian ini, hanya perbedaan rerata pada $\alpha \leq 0,05$ yang dianggap nyata (bermakna/signifikan).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian *eksperimental* terhadap 30 sukarelawan wanita yang menggunakan kontrasepsi *depo medroksiprogesteron aasetat*, berusia antara 21 sampai 44 tahun. Penelitian berlangsung selama 3 bulan (November 2011 – Juli 2012) dan dilakukan di Pengilar V Medan Amplas. Seluruh subjek terpilih memenuhi kriteria inklusi, mengikuti penelitian ini dengan sukarela dan menanda tangani pernyataan

persetujuan (*Informed Consent*) setelah dijelaskan tujuan, prosedur dan resiko dari penelitian ini. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Bidang Kesehatan Universitas Sumatera Utara.

A. Tabel karakteristik Peserta Penelitian Berdasarkan Umur dan Lamanya Penggunaan DMPA

Umur (tahun)	N
19 – 29	9
30 – 34	15
35 – 39	5
40 – 44	1

Lamanya Penggunaan DMPA (tahun)	N
< 1 tahun	6
1-2 tahun	11
3-4 tahun	8
>5 tahun	5

B. Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Umur dan Lamanya Menggunakan DMPA

Tabel 4.1. Umur dan lamanya Menggunakan DMPA

Karakteristik Sampel	($\bar{x} \pm SD$)
Umur (tahun)	29,5 ± 0,27
Lama penggunaan DMPA (tahun)	2,3 ± 0,33

Penelitian berdasarkan umur dapat dilihat pada table 4.1. rerata umur peserta yang menggunakan DMPA adalah 29,5 tahun dengan standar deviasi 0,27. Dimana didapatkan umur 19-29 tahun yang menggunakan DMPA sebanyak 9 orang, umur 30-34 tahun sebanyak 15 orang, umur 35-39 tahun 5 orang dan 40-44 tahun sebanyak 1 orang. Pada penelitian juga didapatkan waktu lamanya penggunaan DMPA, dimana yang menggunakan DMPA <1 tahun sebanyak 6 orang, yang menggunakan 1-2 tahun sebanyak 11 orang, yang menggunakan 3-4 tahun sebanyak 8 orang dan yang menggunakan > 5 tahun sebanyak 5 orang.

C. Karakteristik Kadar Kalsium Darah dan BMD (pre/sebelum perlakuan)

D.

Tabel 4.2. Kadar Kalsium darah dan BMD sebelum perlakuan

Karakteristik Sampel Sebelum Perlakuan	(\bar{x} /rerata)
Kadar Kalsium	9,3 mg/dL
Nilai BMD	-0,92 gr/cm ³

Pada tabel diatas dapat dilihat rerata kadar kalsium sebelum perlakuan (pre) sebesar 9,3 mg/dL dan rerata nilai BMD sebelum diberi perlakuan sebesar -0,92 gr/cm³.

E. Distribusi Nilai BMD Subjek Penelitian Berdasarkan Lamanya Penggunaan DMPA (pre/ sebelum perlakuan)

F.

Tabel 4.3. BMD dan lama menggunakan DMPA sebelum perlakuan

Kelompok	N	\bar{x} NilaiBMD	\bar{x} lama Penggunaan DMPA
Normal	7	+ 0,64 gr/cm ³	12 bulan
Osteopeni	21	-1,29 gr/cm ³	1,5 tahun
Osteoporosis	2	-2,5 gr/cm ³	6,5 tahun

Pada tabel diatas dapat dilihat setelah dilakukan uji statistic dapat dikelompokkan 3 kelompok, yaitu kelompok normal yang berjumlah 7 orang dengan rerata nilai BMD +0,64 gr/cm³ dan rerata lama

penggunaan pada kelompok normal ini adalah 12 bulan, dan berikutnya kelompok osteopeni berjumlah 21 orang dengan rerata nilai BMD $-1,29 \text{ gr/cm}^3$ dengan lama penggunaan 1,5 tahun, dan selanjutnya kelompok osteoporosis berjumlah 2 orang dengan rerata nilai BMD $-2,5 \text{ gr/cm}^3$ dengan lama penggunaan 6,5 tahun.

G. Distribusi Kadar Kalsium Darah Subjek Penelitian Berdasarkan lamanya penggunaan DMPA (pre/ sebelum perlakuan)

Tabel 4.4. Kadar Kalsium Darah dan lama penggunaan DMPA sebelum perlakuan

Kelompok	N	\bar{x} NilaiKadar Kalsium	\bar{x} lama Penggunaan DMPA
Normal	7	9,76 mg/dL	12 bulan
Osteopeni	21	9,16 mg/dL	1,5 tahun
Osteoporosis	2	9,5 mg/dL	6,5 tahun

Pada tabel diatas juga dapat dilihat pada kelompok normal berjumlah 7 orang dengan nilai rerata kadar kalsium darah sampel sebesar 9,75 mg/dL dengan lama penggunaan DMPA 12 bulan, dan berikutnya pada kelompok osteopeni berjumlah 21 orang dengan nilai rerata kadar kalsium darah 9,1 mg/dL dengan waktu lama penggunaan DMPA 1,5 tahun dan selanjutnya pada kelompok osteoporosis berjumlah 2 orang dengan nilai rerata kadar kalsium darah 9,5 mg/dL dengan waktu lama penggunaan 6,5 tahun.

H. Karakteristik Peserta Penelitian Berdasarkan Kadar Kalsium Darah

Tabel 4.5. Kadar kalsium darah Kelompok Normal (mg/dL).

Kelompok Perlakuan	n	$\bar{x} \pm SD$
Sebelum	7	9,76 \pm 0,96
30 hari	7	10,01 \pm 0,91
60 hari	7	10,40 \pm 0,89
90 hari	7	11,16 \pm 0,88

Keterangan; \bar{x} = rerata, SD = standar deviasi

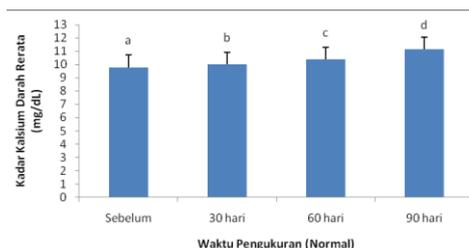
Sebelum = Sebelum perlakuan/sebelum diberi suplemen kalsium (kelompok Kontrol),

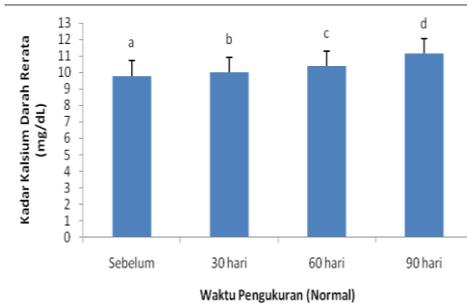
30 hari = Setelah 30 hari diberi perlakuan/diberi suplemen kalsium

60 hari = Setelah 60 hari diberi perlakuan/diberi suplemen kalsium

90 hari = Setelah 90 hari diberi perlakuan/diberi suplemen kalsium

Pada table 4.5. Penelitian ini dibagi atas tiga kelompok, yaitu kelompok yang setelah dinilai BMD nya didapat hasil : Kelompok Normal (7 orang), Osteopeni (21 orang) dan Osteoporosis (2 orang) . Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa kelompok yang hasil pemeriksaan kadar kalsium darah dengan Kelompok normal (7 orang) , sebelum/ diberi suplemen kalsium rerata 9,76 mg/dL, setelah diberi suplemen kalsium selama 30 hari mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu dengan rata-rata 10,01. Saat diberi suplemen kalsium selama 60 hari juga mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu dengan rerata 10,40. Setelah diberi suplemen kalsium selama dihari ke 90 dimana kadar kalsium darah pada sampel semakin meningkat yaitu sebesar 11,16.





Gambar 12. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan Kadar Kalsium Darah Pada Pemeriksaan Kelompok Normal Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

- a : sebelum perlakuan (sebelum diberi suplemen kalsium)**
- b : setelah diberi suplemen kalsium selama 30 hari**
- c : setelah diberi suplemen kalsium selama 60 hari**
- d : setelah diberi suplemen kalsium selama 90 hari**

Penelitian ini setelah didapatkan 30 wanita yang menggunakan kontrasepsi DMPA, selanjutnya diukur BMD nya setelah itu dilihat hasilnya, dimana dikelompokkan kepada kelompok yang normal, dimana dikatakan normal disini adalah mereka yang belum mengalami pengeroposan tulang (osteoporosis) atau yang belum mempunyai resiko pengeroposan tulang (osteopeni). Dikatakan normal jika hasil pemeriksaan BMD : -1 sampai 1, osteopeni : -1,0 sampai -2,5 dan osteoporosis : > -2,5.

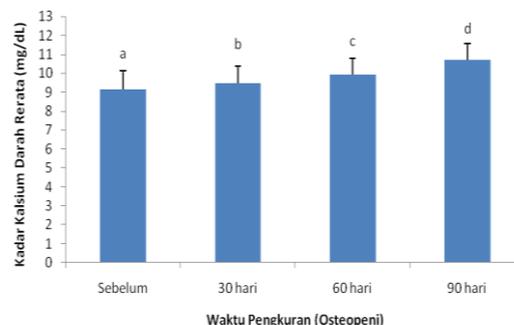
Hasil penelitian menunjukkan perbedaan nyata antara kelompok yang normal, dimana sebelum perlakuan dan setelah diberi perlakuan selama 30 hari, 60 hari hingga 90 hari menunjukkan perbedaan yang nyata dimana terjadi peningkatan kadar kalsium darah setelah perlakuan.

I. Karakteristik Peserta Berdasarkan Kadar Kalsium pada Kelompok Osteopeni

Tabel 4.6. Kadar kalsium darah Kelompok Osteopeni (mg/dL) (osteopeni BMD : -1,0 sampai -2,5).

Kelompok Perlakuan	n	$\bar{x} \pm SD$
Sebelum	21	9,16 ± 0,59
30 hari	21	9,47 ± 0,56
60 hari	21	9,91 ± 0,50
90 hari	21	10,71 ± 0,48

Pada Tabel 4.6. Dengan melihat tabel setelah diperiksa BMD didapat sebanyak 21 orang yang mengalami osteopeni, dimana sebelum perlakuan didapatkan hasil kadar kalsium darah dengan rata-rata sebesar 9,16. Setelah mendapat perlakuan yaitu diberi suplemen kalsium selama 30 hari ternyata mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu sebesar 9,47. Begitu juga setelah diberi suplemen kalsium selama 60 hari dan 90 hari juga mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu dengan rata-rata 9,91 dan 10,71.



Gambar 13. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan Kadar Kalsium Darah Pada Pemeriksaan Kelompok Osteopeni Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

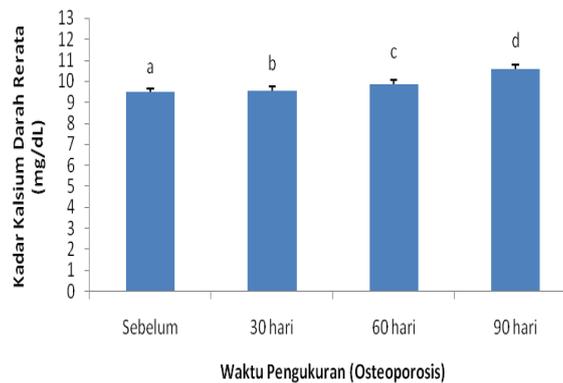
Hasil penelitian yang kelompok osteopeni, menunjukkan perbedaan yang nyata jika $p < 0,05$ setelah perlakuan. Dimana kadar kalsium darah mengalami peningkatan secara nyata setelah diberi suplemen kalsium selama 30 hari, 60 hari hingga 90 hari.

J. Karakteristik Pesereta Berdasarkan Kadar kalsium pada Kelompok Osteoporosis

Tabel 4.7. Kadar kalsium darah Kelompok Osteoporosis (mg/dL). (Osteoporosis BMD $> -2,5$)

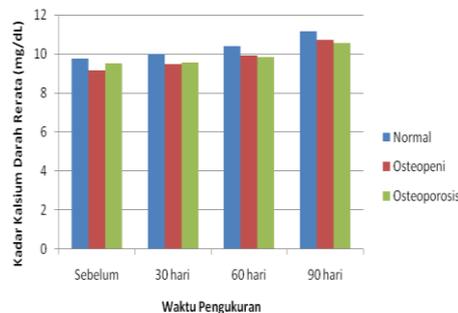
Kelompok Perlakuan	N	\pm SD)
Sebelum	2	9,50 \pm 0,14
30 hari	2	9,55 \pm 0,21
60 hari	2	9,85 \pm 0,21
90 hari	2	10,55 \pm 0,21

Pada table 4.7. Dari hasil pengukuran BMD ternyata yang sudah mengalami osteoporosis sebanyak 2 orang. Dimana kadar kalsium darah sebelum diberi suplemen kalsium dengan rata-rata 9,50. Tetapi setelah mendapat perlakuan selama 30 hari kadar kalsium darah juga mengalami peningkatan dengan rata-rata 9,55. Begitu juga selanjutnya setelah diberi perlakuan selama 60 hari dan 90 hari ternyata kadar kalsium darah juga meningkat dengan rata-rata 8,85 dan 10,55.



Gambar 14. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan Kadar Kalsium Darah Pada Pemeriksaan Kelompok Osteoporosis Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

Hasil penelitian dengan kelompok osteoporosis, menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata jika $p < 0,05$. Sehingga uji statistic menyatakan tidak terdapat perbedaan secara nyata setelah diberi perlakuan. Pada kelompok osteoporosis sangat bermanfaat suplemen kalsium karena kadar kalsium didalam darah ada peningkatan tetapi karena sampel kurang banyak sehingga saat uji statistic menyatakan tidak bermakna dikarenakan sampel yang mengalami osteoporosis hanya 2 orang.



Pada grafik diatas dapat disimpulkan bahwa sebelum perlakuan hingga setelah diberi perlakuan pada kelompok normal dan osteopeni terdapat peningkatan kadar kalsium darah atau terjadi perbedaan yang

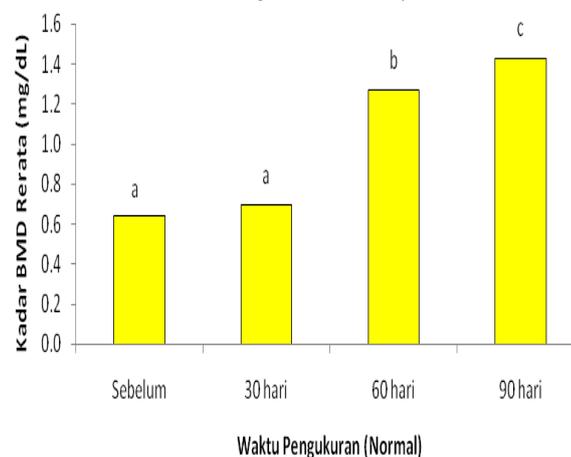
nyata $p < 0,05$ setelah diberi perlakuan selama 30 hari, 60 hari hingga 90 hari. Tetapi pada kelompok osteoporosis tidak menunjukkan perbedaan secara nyata, ini kemungkinan disebabkan sampel yang sangat minimal.

K. Karakteristik Peserta Berdasarkan Nilai BMD pada Kelompok Normal

Tabel 4.8. Kadar BMD (gr/cm^3) Kelompok Normal (BMD : $-1 \text{ s/d } +1$)

Kelompok Perlakuan	N	$\bar{x} \pm \text{SD}$)
Sebelum	7	$0,64 \pm 0,40$
30 hari	7	$0,70 \pm 0,77$
60 hari	7	$1,27 \pm 0,21$
90 hari	7	$1,43 \pm 0,13$

Pada table 4.8. Dengan kelompok normal sebanyak 7 orang, sebelum diberi suplemen kalsium hasil rata-rata BMD yaitu $0,64 \text{ gr}/\text{cm}^3$. Setelah diberi suplemen kalsium selama 30 hari hasil BMD : $0,70 \text{ gr}/\text{cm}^3$, 60 hari hasil BMD : $1,27 \text{ gr}/\text{cm}^3$ dan 90 hari hasil BMD : $1,43 \text{ gr}/\text{cm}^3$. $1,43$ (90 hari perlakuan).



Gambar 16. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan BMD pada Pemeriksaan Kelompok Normal Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

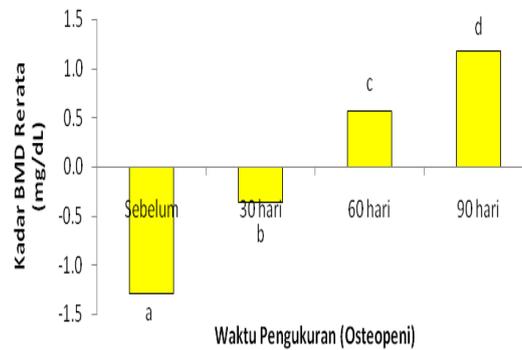
Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok yang normal yaitu terjadi perbedaan secara nyata, dimana setelah diberi perlakuan nilai BMD meningkat. Ini menggambarkan setelah diberi suplemen kalsium ternyata nilai BMD menjadi lebih baik.

L. Karakteristik Peserta Berdasarkan Nilai BMD pada Kelompok Osteopeni

Tabel 4.9. Kadar BMD Kelompok osteopeni (gr/cm^3). (BMD : $-1,0 \text{ s/d } -2,5 \text{ gr}/\text{cm}^3$)

Kelompok Perlakuan	N	$\bar{x} \pm \text{SD}$)
Sebelum	21	$-1,29 \pm 0,40$
30 hari	21	$-0,36 \pm 0,96$
60 hari	21	$0,58 \pm 0,73$
90 hari	21	$1,18 \pm 0,30$

Pada table 4.9. Dapat dilihat bahwa yang mengalami osteopeni sebanyak 21 orang sebelum perlakuan hasil pengukuran BMD dengan hasil rata-rata $-1,29$. Tetapi setelah diberi suplemen kalsium hasil pengukuran BMD mengalami peningkatan yaitu dengan hasil rata-rata $-0,36$ (30 hari perlakuan), $0,58$ (60 hari perlakuan) dan $1,18$ (90 hari perlakuan)



Gambar 17. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan BMD pada Pemeriksaan Kelompok Osteopeni Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

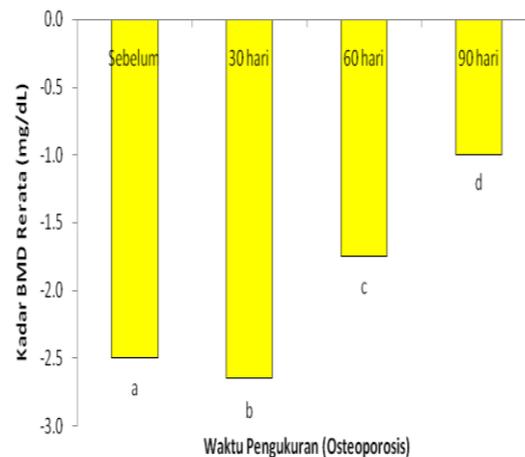
Pada grafik diatas menunjukkan kelompok osteopeni, setelah diberi suplemen kalsium atau setelah diberi perlakuan ternyata menunjukkan perbedaan secara nyata sebelum diberi perlakuan menunjukkan kelompok osteopeni, tetapi setelah diberi perlakuan 30 hari, 60 hari hingga 90 hari resiko osteopeni berkurang dikarenakan hasilnya menunjukkan nilai BMD mendekati nilai normal.

M. Karakteristik Peserta Berdasarkan Nilai BMD pada Kelompok Osteoporosis

Tabel 5.0. Kadar BMD (gr/cm³) Kelompok osteoporosis (BMD : > -2,5 gr/cm³)

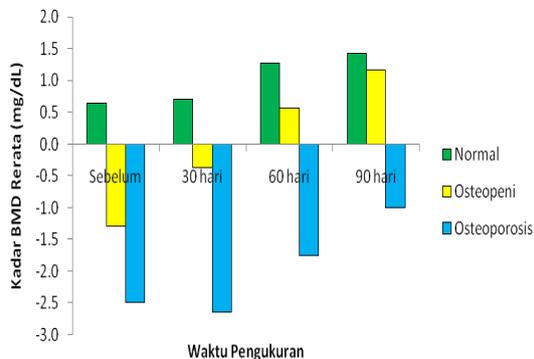
Kelompok Perlakuan	N	$\bar{x} \pm SD$
Sebelum	2	-2,50 \pm 0,00
30 hari	2	-0,65 \pm 0,64
60 hari	2	-1,75 \pm 0,35
90 hari	2	-1,00 \pm 0,00

Pada tabel 5.0. Kelompok yang mengalami osteoporosis sebanyak 2 orang, dengan hasil rata-rata sebelum perlakuan sebesar -2,50. Setelah mendapat perlakuan 30 hari mulai mengalami penurunan yaitu dengan nilai rata-rata -0,65. Perlakuan selama 60 hari ternyata resiko osteoporosis mulai menurun dengan nilai rata-rata -1,75 dan setelah perlakuan selama 90 hari resiko terjadinya osteoporosis semakin menurun yaitu dengan nilai rata-rata -1,00.



Gambar 18. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan BMD pada Pemeriksaan Kelompok Osteoporosis Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

Pada kelompok osteoporosis, hasil penelitian tidak terjadi perbedaan secara nyata. Dimana hasil sebelum perlakuan hingga setelah perlakuan nilai BMD tidak menunjukkan perbedaan secara nyata.



Gambar 10. Distribusi penelitian berdasarkan Pengguna DMPA dengan BMD pada Pemeriksaan Kelompok Normal, Osteopeni dan Osteoporosis Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

Pada grafik diatas dapat dilihat bahwa pada kelompok normal hasilnya BMD menjadi lebih baik dan osteopeni hasil BMD setelah diberi perlakuan mengalami penurunan atau sudah mendekati kelompok normal. Hal ini terjadi perbedaan secara nyata saat hasil sebelum diberi perlakuan hingga setelah diberi perlakuan. Pada kelompok osteoporosis tidak terjadi perbedaan secara nyata setelah diberi perlakuan.

Pembahasan

Pada penelitian ini rerata umur sampel yang menggunakan DMPA adalah 29,5 tahun dengan jumlah sampel 30 orang, hal ini mungkin disebabkan karena masih banyak wanita muda yang menggunakan DMPA sebagai alat kontrasepsi yang aman, praktis dan ekonomis bagi masyarakat, sehingga masih banyak yang menggunakan KB DMPA dimana penyuntikan hanya 3 bulan sekali, inilah yang membuat masih banyak sampel yang menggunakan KB ini dan cukup murah atau terjangkau bagi masyarakat. Juga mendapatkan tidak ada perbedaan densitas tulang pada wanita kelompok umur 25-30 tahun dan 30-35 tahun yang memakai KB DMPA dan KB kombinasi.

Pada penelitian ini rerata lama waktu penggunaan DMPA adalah 2,3 tahun, ini menunjukkan waktu penggunaan yang begitu lama sehingga dapat dilihat dengan menggunakan DMPA sampel merasa aman dan cukup ekonomis.

Mendapatkan bahwa penggunaan kontrasepsi DMPA dapat menurunkan densitas mineral tulang dan dapat dicegah dengan pemberian suplemen esterogen.

Tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara lama pemakaian KB DMPA dengan densitas tulang. Mendapat penurunan DMT yang bermakna antara pemakai KB DMPA dengan yang bukan pemakai. Dan penurunan ini tampak menetap setelah pemakaian lebih dari 24 bulan. Tidak dijumpai perbedaan densitas tulang yang bermakna pada pemakaian KB DMPA 2 - 4 tahun dan ≥ 5 tahun.

Pada penelitian ini rerata kadar kalsium darah sebelum perlakuan sebesar 9,3 mg/dL ini menunjukkan masih dalam batas normal, dimana kalsium merupakan mineral yang sangat penting. Dimana nilai rerata BMD pada sampel sebelum perlakuan adalah $-0,92 \text{ gr/cm}^3$, ini menunjukkan sudah mengalami osteopeni dari rata - rata sampel penelitian ini. Kalsium berperan utama dalam banyak fisiologis, yang meliputi kontraksi otot rangka, jantung, otot polos, pembekuan darah, dan transmisi impuls saraf, yang hanya beberapa dari sejumlah proses fisiologis.

Kalsium bersifat esensial untuk pembentukan tulang, pembekuan darah, mempertahankan potensial transmembran, replikasi sel, koupling stimulus - kontraksi dan stimulus - sekresi, dan proses second messenger.

Fisiologi metabolisme kalsium dan fosfat, pembentukkan tulang dan gigi, dan pengaturan vitamin D, hormon paratiroid (PTH), dan kalsitonin, semuanya saling terkait. Contohnya, konsentrasi ion kalsium ekstrasel ditentukan oleh hubungan timbal balik antara absorpsi kalsium dari usus, ekskresi kalsium oleh ginjal, dan ambilan serta pelepasan kalsium oleh tulang. Setiap hal tersebut diatur oleh hormon paratiroid, hormon kalsitonin dan vitamin D.

Kekurangan kalsium pada masa pertumbuhan dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan. Tulang kurang kuat, tulang mudah bengkok dan rapuh. Osteoporosis lebih banyak terjadi pada wanita dari pada laki – laki dan lebih banyak pada kulit putih dari pada kulit berwarna. Disamping itu osteoporosis lebih banyak terjadi pada perokok dan peminum alkohol. Kekurangan kalsium dapat menyebabkan osteomalasia, yang dinamakan juga riketsia pada orang dewasa dan biasanya terjadi karena kekurangan vitamin D dan ketidakseimbangan konsumsi kalsium terhadap fosfor. Mineralisasi matriks tulang terganggu, sehingga kandungan kalsium didalam tulang menurun.

Kontrasepsi injeksi DMPA menyebabkan penurunan densitas tulang.

Pada penelitian ini dikelompokkan 3 kelompok, yaitu kelompok normal yang berjumlah 7 orang dengan rerata nilai BMD $+0,64 \text{ gr/cm}^3$ dan rerata lama penggunaan pada kelompok normal ini adalah 12 bulan, dan berikutnya kelompok osteopeni berjumlah 21 orang dengan rerata nilai BMD $-1,29 \text{ gr/cm}^3$ dengan lama penggunaan 1,5 tahun, dan selanjutnya kelompok osteoporosis berjumlah 2 orang dengan rerata nilai BMD $-2,5 \text{ gr/cm}^3$ dengan lama penggunaan 6,5 tahun. Ini dapat dilihat semakin lama penggunaan DMPA maka resiko osteoporosis semakin tinggi.

Kontrasepsi jenis injeksi yang hanya mengandung progesterone saja (DMPA) merupakan metode kontrasepsi yang paling banyak dipakai yaitu sebesar 94 % dari total semua pemakai kontrasepsi jenis injeksi.

Medroksy Progesterone Acetat (MPA) merupakan karbon 21 *17-acetocy progesterone*, sama dengan struktur progesteron alamiah. DMPA sediaan Kristal dari progestin sintetis. Dosis tunggal 150 mg/im akan menekan ovulasi pada kebanyakan wanita selama 14 minggu atau lebih.

DMPA akan bertahan dalam tubuh selama beberapa bulan pada wanita yang menggunakan kontrasepsi jangka panjang dan kembali fertile setelah dihentikan. Tetap pada penelitian yang besar, 70 % bekal pemakai yang menginginkan kehamilan akan hamil 12 bulan dan 90 % hamil setelah 24 bulan.

Dosis kontrasepsi dari DMPA dapat menekan estradiol, mungkin dapat menyebabkan osteopeni dan meningkatkan jangka panjang resiko fraktur. Tetapi penekanan FSH oleh DMPA tidak sekuat oral kontrasepsi kombinasi sehingga pertumbuhan folikel tetap cukup untuk memproduksi estrogen yang sebanding dengan fase awal folikuler siklus haid normal.

Esterogen merupakan hormone seks steroid memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi factor parakrin – parakrin utamanya oleh sel osteoblas.

Pada penelitian dapat dilihat pada kelompok normal berjumlah 7 orang dengan nilai rerata kadar kalsium darah sampel sebesar $9,75 \text{ mg/dL}$ dengan lama penggunaan DMPA 12 bulan, dan berikutnya pada kelompok osteopeni berjumlah 21 orang dengan nilai rerata kadar kalsium darah $9,1 \text{ mg/dL}$ dengan waktu lama penggunaan DMPA 1,5 tahun dan selanjutnya pada kelompok osteoporosis berjumlah 2 orang dengan nilai rerata kadar kalsium darah $9,5 \text{ mg/dL}$ dengan waktu lama penggunaan 6,5 tahun. Pada hasil yang didapat ternyata kadar kalsium sebelum perlakuan masih dalam batas normal ini mungkin disebabkan asupan makanan yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh atau gaya hidup saat ini dapat mempengaruhi kalsium dalam tubuh.

Penelitian yang dilakukan *Early Postmenopausal Intervention* membuktikan bahwa tidak efektif mencegah hilangnya densitas tulang pada awal menopause.

Dewasa ini makin banyak wanita, baik dinegara maju maupun dinegara berkembang, yang kurang melakukan olahraga dan mengkonsumsi makanan rendah kalsium, akibatnya massa tulangnya rendah.

Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa kelompok yang hasil pemeriksaan kadar kalsium darah dengan Kelompok normal (7 orang), sebelum/ diberi suplemen kalsium rerata $9,76 \text{ mg/dL}$, setelah diberi suplemen kalsium selama 30 hari mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu dengan rata-rata $10,01$. Saat diberi suplemen kalsium selama 60 hari juga mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu dengan rerata $10,40$. Setelah diberi suplemen kalsium selama dihari ke 90 dimana kadar kalsium darah pada sampel semakin meningkat yaitu sebesar $11,16$. Maka dari hasil dapat dilihat setelah diberi asupan suplemen kalsium selama 90 hari lamanya terjadi peningkatan yang bermakna, walaupun masih dalam batas normal hasilnya tetapi saat pemberian suplemen kalsium tetap harus dipantau oleh dokter karena tidak boleh dalam jangka waktu yang panjang memberikan suplemen kalsium.

Terdapat perbedaan respon pemberian tambahan kalsium pada masa pertumbuhan terhadap tebal tulang trabekula antara kelompok kalsium dan kelompok aquadest. Tidak terdapat perbedaan respon pemberian tambahan kalsium pada masa pertumbuhan terhadap tulang kortikal antara kelompok kalsium dan kelompok aquadest.

Setelah diperiksa BMD didapat sebanyak 21 orang yang mengalami osteopeni, dimana sebelum perlakuan didapatkan hasil kadar kalsium darah dengan rata-rata sebesar 9,16. Setelah mendapat perlakuan yaitu diberi suplemen kalsium selama 30 hari ternyata mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu sebesar 9,47. Begitu juga setelah diberi suplemen kalsium selama 60 hari dan 90 hari juga mengalami peningkatan kadar kalsium darah yaitu dengan rata-rata 9,91 dan 10,71. Dari hasil diatas ternyata pada saat reproduktif proses penyerapan kalsium oleh tulang lebih baik, sehingga kalsium darah juga meningkat dikarenakan asupan suplemen kalsium selama 90 hari.

Faktor – faktor yang dapat menghambat penyerapan kalsium dalam usus, seperti : makanan yang memiliki serat tinggi (daging kambing, daging ayam, dan lain – lain), konsumsi fosfor yang berlebihan (melebihi 1500 mg, seperti : soft drink, ikan tuna, daging), garam, kebiasaan merokok, kopi dan alkohol.

Dari hasil pengukuran BMD ternyata yang sudah mengalami osteoporosis sebanyak 2 orang. Dimana kadar kalsium darah sebelum diberi suplemen kalsium dengan rata-rata 9,50. Tetapi setelah mendapat perlakuan selama 30 hari kadar kalsium darah juga mengamali peningkatan dengan rata-rata 9,55. Begitu juga selanjutnya setelah diberi perlakuan selama 60 hari dan 90 hari ternyata kadar kalsium darah juga meningkat dengan rata-rata 8,85 dan 10,55.

Menabung kalsium dimasa muda memperkuat tulang dan mengurangi resiko patah tulang saat terjadi penuaan. Dengan kelompok normal sebanyak 7 orang, sebelum diberi suplemen kalsium hasil rata-rata BMD yaitu 0,64 gr/cm³. Setelah diberi suplemen kalsium selama 30 hari hasil BMD : 0,70 gr/cm³, 60 hari hasil BMD :1,27 gr/cm³ dan 90 hari hasil BMD : 1,43 gr/cm³ . 1,43 (90 hari perlakuan). Disini tampak ada terjadi peningkatan setelah diberi suplemen kalsium sejak 30 hari, 60 hari dan 90 hari.

Pemeriksaan biomarker *bone turnover* pada wanita > 40 tahun yang menggunakan DMPA jangka panjang > 2 tahun. Dapat dilihat sebelum perlakuan hasil pengukuran BMD dengan hasil rata-rata -1,29. Tetapi setelah diberi suplemen kalsium hasil pengukuran BMD mengalami peningkatan yaitu dengan hasil rata-rata -0,36 (30 hari perlakuan), 0,58 (60 hari perlakuan) dan 1,18 (90 hari perlakuan), pada kelompok osteopeni juga terdapat peningkatan nilai BMD setelah diberi suplemen kalsium.

Mendapatkan tidak ada perbedaan densitas tulang pada wanita kelompok umur 16 – 19 tahun, 20 – 24 tahun dan 25 – 30 tahun yang memakai KB kombinasi dan KB DMPA.

Pada tabel 4.6. Kelompok yang mengalami osteoporosis sebanyak 2 orang, dengan hasil rata-rata sebelum perlakuan sebesar -2,50. Setelah mendapat perlakuan 30 hari mulai mengalami penurunan yaitu dengan nilai rata-rata -0,65. Perlakuan selama 60 hari ternyata resiko osteoporosis mulai menurun dengan nilai rata-rata -1,75 dan setelah perlakuan selama 90 hari resiko terjadinya osteoporosis semakin menurun yaitu dengan nilai rata-rata -1,00.

Mendapatkan bahwa penggunaan kontrasepsi DMPA dapat menurunkan densitas tulang dan dapat dicegah dengan pemberian suplemen kalsium.

Berdasarkan penelitian yaitu proses remodelling tulang, pada sebelas responden yang diteliti, tidak terdapat perubahan yang bermakna densitas tulang (DMT) lumbal 1 – 4 setelah pemberian DMPA selama 6 bulan dengan indeks massa tubuh, asupan kalsium dan aktivitas fisik.

Densitas mineral tulang tidak berbeda bermakna berdasarkan pada lamanya pemakaian, perbedaan umur peserta KB, BMI, kebiasaan dan pola reproduksi pada kedua kelompok.

Gambar 14. Distribusi Penelitian Berdasarkan Pengguna DMPA dengan Kadar Kalsium Darah Pada Pemeriksaan Kelompok Osteoporosis Berdasarkan Waktu Pemberian Suplemen Kalsium

Hasil penelitian dengan kelompok osteoporosis, menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata jika $p < 0,05$. Sehingga uji statistic menyatakan tidak terdapat perbedaan secara nyata setelah diberi perlakuan.

KESIMPULAN

Pada penelitian Pengaruh Suplemen Kalsium Terhadap Kadar Kalsium Darah Dan *Bone Mineral Dencity (BMD)* Pada Wanita Pengguna Kontrasepsi *Depo Medroksi Progesteron asetat (DMPA)*, berdasarkan analisa statistik dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

- a. Pada penelitian ini diperoleh kelompok normal , osteopeni dan osteoporosis setelah di ukur BMD pada masing-masing sampel.
- b. Sampel yang menggunakan DMPA diperoleh hasil yang normal berjumlah 7 orang, yang sudah mengalami osteopeni 21 orang dan yang sudah mengalami osteoporosis 2 orang.
- c. Pada kelompok normal yang berjumlah 7 orang tetap diberi perlakuan yaitu diberi suplemen kalsium 1.000 mg/hari selama 90 hari dan di ambil darah sampel dan pengukuran BMD setiap 30 hari. Dari perlakuan ini terjadi peningkatan kadar kalsium darah dan BMD pada masing-masing sampel.
- d. Begitu juga pada kelompok osteopeni yang jumlah sampel 21 orang tetap diberi suplemen kalsium 1.000 mg/hari selama 90 hari, ternyata setelah diukur kadar kalsium darah dan BMD setiap 30 hari sampai 90 hari ternyata juga menunjukkan peningkatan kadar kalsium darah pada sampel dan nilai BMD juga mengalami perubahan, dimana sudah mulai mendekati kelompok normal.
- e. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa wanita pengguna kontrasepsi medroksi progesteron asetat mempunyai resiko terjadinya osteoporosis.
- f. Dengan pemberian suplemen kalsium pada wanita pengguna kontrasepsi medroksi progesteron asetat dapat mengatasi pengeroposan tulang/osteoporosis.

SARAN

Saran untuk perbaikan penelitian ini mungkin sampel lebih diperbanyak jumlahnya, sehingga hasil yang didapat bisa mewakili populasi penelitian. Juga disarankan agar dilakukan penelitian lanjutan untuk memperluas ilmu penelitian.

Disarankan kepada semua tim medis/bidan yang biasanya langsung berhubungan dengan wanita yang ingin berkonsultasi masalah kontrasepsi, alangkah baiknya memberitahu efek samping jangka panjang, salah satunya adalah kontrasepsi injeksi 3 bulan sekali (depo medroksi progesteron asetat) yaitu yang mempunyai efek samping jangka panjang pengeroposan tulang/osteoporosis. Oleh karena itu disarankan agar mengkonsumsusi susu yang berkalsium atau suplemen kalsium. Tetapi harus dalam pantauan dokter, jadi sebelum mengkonsumsusi susu berkalsium atau suplemen kalsium harus terlebih dahulu mengetahui kalsium darah dan Bone mineral dencity setelah mengetahui hasilnya yaitu mengalami osteopeni atau osteoporosis maka disarankan mengkonsumsusi susu berkalsium dengan suplemen kalsium setelah mengkonsumsusi sebaiknya 3 bulan berikutnya melakukan pemeriksaan kalsium darah dan bone mineral tulang untuk mencegah terjadinya gangguan ginjal.

Dengan kata lain susu berkalsium dan suplemen kalsium tidak dapat diminum dalam waktu yang panjang tanpa pengawasan dokter. Bagi yang mengalami gangguan fungsi ginjal disaran kan tidak mengkonsumsusi susu berkalsium dan suplemen kalsium tanpa pengawasan dokter.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adnan Z. Arifin, 2008. Osteoporosis biopatogenesis dan terapi. Dalam: Perkembangan biopatogenesis terkini dalam meningkatkan pelayanan prima. Editors. Guntur AH, Adnan Z.Arifin. Sebelas Maret University press. (6): hal. 78-85
2. Baldock PA, Eisman JA, 2004. Genetic determinants of bone mass. *Curr Opin Rheumatol* (16): p. 460-56
3. Baziad A (1), 2003. Menopause dan Andropause. 1st ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
4. Baziad A (2), 2003. Estrogen dan Progesteron. Dalam. *Endokrinologi Ginekologi*. Edisi ke-2. Media Aesculapius UI, Jakarta. (12): hal. 113-21
5. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, Talance ND, Ducet B, Jeandel C, 2002. Serum Leptin is a predictor of Bone Mineral Density in Postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* (87): p. 1030-35

6. Canalis E, 2005. The Fate of Circulating Osteoblast. *N Engl J Med* (35)2: p. 19
7. Compston JE, 2001. Sex Steroid and Bone. In: *Physiological reviews. The american physiology society*: p. 419-46
8. Cundy T, Reid OR, Roberts H, 1997. Bone loss and depotmedroxyprogesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 176: p.1116-7
9. Dahlan, M. S. (2004). *Statistik untuk Kedokteran: Uji hipotesis dengan menggunakan SPSS program 12 jam, Jakarta: Bina Mitra Press*
10. Dantas CM, Arce XE, Filho JF, Fernandes AM, Monteiro I, Bahamondes L, 2007. A three-year longitudinal evaluation of forearm bone density of users of etonogesterel and levonorgesterel releasing contraceptive implants. In: *Reproductive Health. Biomed Central*: p. 1-5 DeCherney A, 1996. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 174: p. 15-20
11. Djokomoeljanto R, 2003. Postmenopausal osteoporosis. *Patofisiologi dan dasar pengobatan. Simposium Osteoporosis Postmenopausal. Semarang*: p.1-12
12. Drajad RS, 2002. Struktur dan fungsi skeleton. In: *Kursus dasar metabolisme kalsium dan penyakit tulang. Editors. Soeatmadji DJokoW, Rudijanto A, Arsana PM. PERKENI, Malang. (III)*: p.1-9
13. Ganong, 2001. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi XX. Penerbit Buku Kedokteran EGC.*
14. Guyton AC, Hall JE, 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi IX. Penerbit Buku Kedokteran EGC*
15. Hammett, Stabler CA, 2004. Osteoporosis from pathophysiology to treatment. In: *Washington American Assosiation for Clinical Chemistry Press*. p. 1-86
16. Hoffbrand A.V, Pettit J.E, 1996. *Essential Haematology; alih bahasa, Iyan Darmawan. Ed.2. EGC Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta: hal. 180-5*
17. Kaunitz AM, 2001. Choosing an injectable contraceptive. *Contemporary Ob/Gyn.* (6): p. 29-48
18. Lane NE, 2001. *Lebih lengkap tentang osteoporosis rapuh tulang 1st ed. Jakarta: RajaGrafindo Persada.* 4-15
19. Lindsay R, 1996. The estrogen receptor in bone-evolution of knowledge. *Br J Obstet Gynecol.* 103 (13); p.16-9
20. Lo STT, Fan SYS, 2005. Bone loss associated with long-term use of depot medroxyprogesterone acetate. *Hongkong Med J*: p. 491-5
21. Mischell DR, 1995. Overview of Contraception. In: *Reproductive Medicine and Surgery. Editors. Wallach EE. Mosby.*(14): p. 289-15
22. Morgan SL, Saag KG, Julian BA, Blair H, 2001. Osteopenic bone disease. *Arthritis and allied condition 14th ed. Editors: Koopman WJ. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins.* (122): p. 2449-97
23. Pharmacia, 2003. In: *Depo Provera ® contraceptive injection, Pharmasia an upjhon company, Kalamazoo, USA. media. In http://www.pfizer.com/files/products/uspi_depo_provera_contraceptive.pdf*
24. Rachman IA, 2006. Osteoporosis primer (Post menopause osteoporosis). In: *Osteoporosis. edisi I. Editor: Suherman SK, Tobing S Dohar AL. Perhimpunan Osteoporosis Indonesia. Indomedika*: p. 1-16
25. Raisz LG, 2005. Pathogenesis of osteoporosis concepts, conflicts and prospects. *J.Clin Invest*; 115 (12): p. 3318-25
26. Rosenberg AE, 2005. Bones, joints and soft tissue tumors. In: *Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Contran Pathologic Basic of Disease 8th ed. Philadelphia: Elseiver Saunders.* (26) ; p. 1273-03
27. Scottish Intercollegiate Guideline Network, 2003. Management of osteoporosis, a national clinical guideline. [http:// www.SIGN.org](http://www.SIGN.org)
28. Sennang AN, Mutmainnah, Pakasi RDN, Hardjoeno, 2006. Analisis Kadar Osteokalsin Serum Osteopenia dan Osteoporosis. *Dalam Indonesian Journal of clinical pathology and medical laboratory, Vol.12, No.2: hal 49-52*

29. Soeatmadji Djoko W, 2002. Kendali hormonal metabolisme calcium dan skeletal. In: Kursus dasar metabolisme kalsium dan penyakit tulang. Editors. Soeatmadji Djoko W, Rudijanto A, Arsana PM. PERKENI, Malang. (IV)1-17
30. Shaarawy M, El-Mallah SM, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA. 2006. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception*; 74, p:297-302.
31. Speroff L, 2005. Hormon Biosynthesis, Metabolism, and Mechanical of action. In. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (2): p.39-57
32. Sudigdo SA, Ismael S, 2002. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi II. Sagung Seto, Jakarta.
33. Suamil R; Affandi B, 2009. Dalam : *Perkembangan Pelayanan Menopause di Indonesia*, Jakarta: hal : 2
34. Van Essen HW, Holzmann PJ, Blankenstein MA, Lips P, Bravenboer N,2007. Effect of Raloxifene Treatment on Osteocyte Apoptosis in Post Menopausal Women. *Calsif Tissue Int.*(81): p. 183-90