

EFEK PAPARAN DEPO PROGESTIN TERHADAP HORMON PENGATUR NAFSU MAKAN (LEPTIN) DAN BERAT BADAN PADA TIKUS PUTIH BETINA

Oleh

Endang Sri Wahyuni
Dosen STIKES 'Aisyiyah Surakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: Banyak wanita pengguna kontrasepsi Depo Progestin mengeluh menjadi bertambah berat badannya atau menjadi gemuk setelah menggunakan kontrasepsi tersebut. Penambahan berat badan bisa dipicu oleh menurunnya kadar hormon estrogen yang berimbas pada perubahan nafsu makan. Hormon yang berperan dalam pengaturan energi dan berat badan melalui pengaturan nafsu makan adalah hormon leptin. Peningkatan nafsu makan dapat beresiko menyebabkan obesitas dan memicu permasalahan kesehatan dan penyakit degeneratif seperti: gangguan metabolik, hipertensi, penyakit jantung, DM tipe 2, bahkan kematian usia dini. Jaringan lemak yang menumpuk pada obesitas, akan mempengaruhi produksi hormon leptin. Penelitian ini bertujuan membuktikan efek paparan kontrasepsi hormonal Depo Progestin terhadap hormon pengatur nafsu makan atau hormon leptin dan berat badan pada rattus norvegicus wistar (tikus putih betina).

Metode: Tikus putih betina (*Rattus norvegicus* Wistar) dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan dipapar kontrasepsi hormonal dengan suntikan Depo Progestin 2,7 mg secara IM perminggu selama 28 hari. Kadar hormon leptin serum diperiksa dengan metode Elisa. Berat badan tikus diukur dengan timbangan sonic

Hasil: Analisis hormon leptin dengan menggunakan uji Mann Whitney, didapatkan p -value sebesar 0.600, lebih besar dari 0.05 ($p > 0.05$). Analisis berat badan dengan menggunakan uji t , didapatkan p -value 0.497 lebih besar dari 0.05 ($p > 0.05$).

Kesimpulan: Paparan Depo Progestin tidak berpengaruh secara signifikan terhadap hormon leptin dan berat badan tikus putih betina yang dipapar Depo Progestin.

Kata Kunci:

Depo Progestin, leptin, berat badan.

Pendahuluan

Penduduk Indonesia merupakan negara yang mempunyai penduduk terbesar keempat di dunia, sehingga pemerintah mengeluarkan program Keluarga Berencana (KB) sebagai upaya pengendalian laju pertumbuhan penduduk (1). Berdasarkan data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, metode KB yang paling banyak dipilih adalah suntik hormonal yaitu sebesar 46,84 %. Jenis suntikan yang paling sering digunakan adalah Depo Progestin. Kelebihan Depo Progestin yaitu memiliki angka kegagalan yang rendah (0,7%),

tidak berpengaruh pada hubungan suami istri, lebih murah, praktis dan aman untuk ibu menyusui (2, 3).

Depo Progestin berisi progesteron sintetik dengan dosis pemberian 150 mg, diberikan setiap 3 bulan (4). Cara kerja Depo Progestin adalah mencegah terjadinya ovulasi. Progesteron dari kontrasepsi menyebabkan terjadinya umpan balik negatif pada *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH), sehingga pelepasan hormon gonadotropin dihambat. Inhibisi pelepasan GnRH akan menstimulasi pelepasan *Follicle Stimulating Hormon* (FSH) dan *Luteinizing Hormon* (LH) dari *hipofisis anterior* dalam kadar yang rendah. FSH rendah menyebabkan terhambatnya perkembangan follikel, sehingga produksi estrogen pada level rendah yang mengakibatkan tidak terjadi lonjakan LH (*LH surge*) (2, 5, 6).

Depo Progestin 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 Depo Progestin adalah 50 hari setelah suntikan. Kadar Depo Progestin tetap konsisten karena mempunyai sifat lipofit yang rendah. Kadar estradiol serum rata-rata 50 pg/nL pada fase mid follikuler dini, dan akan mulai meningkat kadarnya 4 bulan setelah penyuntikan pertama. Namun jika wanita telah menggunakan Depo Progestin selama beberapa tahun, kadar serum estradiol bisa mencapai level terendah hingga 10 pg/ml (3, 7).

Mekanisme kerja Depo Progestin dapat menimbulkan efek samping yang dijadikan keluhan bagi para akseptor. Efek samping utama penggunaan Depo Progestin yaitu: *irregular bleeding* (93.60%), peningkatan berat badan (48%), *bone pain* (24%) dan sebesar (10.40%) adalah kering pada vagina (8). Sedangkan keluhan yang paling sering membuat akseptor berhenti menggunakan Depo Progestin adalah nyeri kepala (2,3%), peningkatan berat badan (2,1%), pusing (1,2%), nyeri perut (1,1%) dan sebesar (0,7%) adalah cemas (4, 9). Efek samping peningkatan berat badan adalah efek yang paling tidak disukai karena dapat menimbulkan perubahan body image dan mengganggu penampilan. Hasil penelitian menyebutkan bahwa, selama tahun pertama wanita pengguna Depo Progestin terjadi peningkatan berat badan sekitar 3 kg, dan bisa mencapai 6,1 kg dalam waktu 30 bulan. Resiko kelebihan berat badan dan obesitas pada pengguna Depo Progestin, merupakan efek samping yang dapat memicu masalah kesehatan (10, 11).

Penggunaan Depo Progestin jangka panjang berpengaruh pada berat badan dan hormon leptin, juga mengakibatkan kadar estrogen pada level terendah (3). Peningkatan berat badan manifestasi dari peningkatan jumlah dan pembesaran sel adiposa (sel lemak), karena mengalami penurunan kadar hormon estrogen. Peningkatan jumlah sel lemak yang matur pada obesitas, akan berpengaruh pada produksi hormon leptin (12, 13). Sel lemak (sel adiposa) memproduksi hormon leptin yang 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 hormon leptin meregulasi berat badan melalui kerja di hipotalamus dengan efek mengurangi nafsu makan (14). Leptin berperan sebagai regulator utama dalam pengaturan

energi dan berat badan. Terdapat hubungan antara derajat serum leptin dan jumlah lemak tubuh dengan mRNA leptin sel lemak, sehingga sekresi leptin adalah refleksi dari pembesaran dan peningkatan jumlah sel lemak (13, 14).

Penggunaan Depo Progestin dianjurkan dibatasi hanya 2 tahun saja. Setelah berhenti dari menggunakan Depo Progestin, diharapkan memberikan jeda waktu pada tubuh untuk mendapatkan siklus haid normal kembali. Setelah siklus haid normal, akseptor diperbolehkan kembali menggunakan Depo Progestin sebagai kontrasepsi pilihannya (15). Pemberian jeda waktu perlu dilakukan karena terdapat beberapa efek jika Depo Progestin digunakan secara terus menerus dalam jangka panjang. Selama menggunakan Depo Progestin, wanita harus dalam pengawasan tenaga medis untuk memantau perkembangan status kesehatannya. Konseling yang memadai mengenai gaya hidup sehat, serta diet yang tepat untuk mengantisipasi efek yang tidak diinginkan (16, 17).

Semakin lama menggunakan Depo Progestin 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 (18), sehingga penurunan kadar estrogen akan berpengaruh pada jumlah lemak tubuh. Penggunaan Depo Progestin jangka panjang dapat meningkatkan resiko terjadinya gangguan metabolik (3, 7, 19).

Design, Bahan dan Metode

Rancangan penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan pendekatan *post test only control group design*.

Hewan coba

Hewan coba yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar yang didapat dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Dinas Peternakan Kabupaten Malang. Sampel berjumlah 10 ekor tikus, terbagi dalam 2 kelompok. Kelompok kontrol, tikus diinjeksi aquades 0,2 ml perminggu, dan kelompok perlakuan diinjeksi Depo Progestin 2,7 mg perminggu. Tikus diadaptasi selama 7 hari dan diberi perlakuan selama 28 hari.

Pemberian Depo Progestin

Depo Progestin diberikan dengan disuntikkan secara IM pada otot guadricep dengan dosis 2,7 mg. Konversi dosis Depo Progestin 150 mg berdasarkan tabel konversi berat badan tubuh manusia 70 kg dengan tikus 200 gram, diperoleh dosis Depo Progestin sebesar 2,7 mg (16, 20, 21). Berdasarkan hasil penghitungan konversi tersebut juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bakry (2010). Depo Progestin diberikan perminggu selama 28 hari.

Prosedur Pemeriksaan Hormon Leptin

Pengukuran kadar hormon leptin dengan teknik uji Elisa, menggunakan Kit Elisa dari Elabscience. Sampel didapatkan dari serum darah yang diambil dari jantung tikus, untuk prosedur pemeriksaan leptin serum adalah sebagai berikut: Tambahkan standar 100 μ L atau sampel untuk masing-masing well. Inkubasikan 90 menit pada suhu 37 °C. Aspirasi dan mencuci 3 kali. Tambahkan 100 μ L HRP Conjugate. Inkubasikan 60 menit pada suhu 37 °C. Aspirasi dan mencuci 5 kali. Tambahkan 90 μ L Reagent Substrat pada ruang gelap. Inkubasikan 15 menit pada 37°C. Tambahkan 50 μ L Stop Solution. Baca di 450 nm, penghitungan hasil.

Prosedur Pengukuran Berat Badan

Dilakukan penimbangan berat badan tikus menggunakan neraca sonic sebelum diberi perlakuan pada hari pertama. Dilakukan pengulangan penimbangan berat badan tikus setiap satu minggu (7 hari) pada pagi hari pukul 10.00 WIB, sebelum dilakukan penyuntikan Depo Progestin. Berat badan tikus ditimbang terakhir kalinya sebelum dilakukan terminasi.

Analisa Statistik

Semua data dihitung mean, SD dan dianalisa dengan menggunakan software SPSS. Data diuji normalitas, dilanjutkan dengan uji t jika data normal, atau uji Mann Whitney jika data tidak normal.

Hasil

Efek Paparan Depo Progestin Terhadap Hormon Pengatur Nafsu Makan (Kadar Hormon Leptin) Tikus Putih Betina

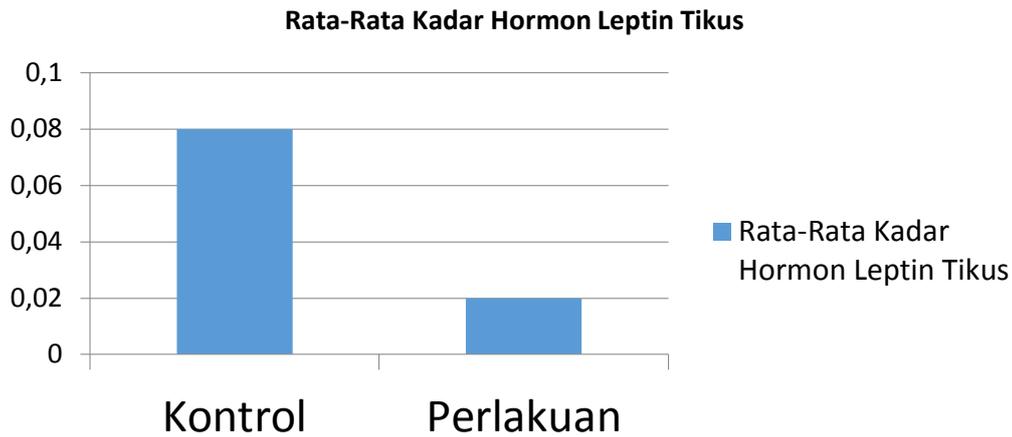
Hasil pengujian asumsi normalitas dan asumsi homogenitas ragam, variabel kadar hormon leptin tidak terpenuhi. Maka dilakukan pengujian secara nonparametrik dengan menggunakan uji Mann Whitney.

Tabel 1. Efek Paparan Depo Progestin terhadap Kadar Hormon Leptin Tikus Putih Betina

Kelompok	Mean \pm SD	p-value	Keterangan
K-	0.08 \pm 0.08	0.600	Tidak Signifikan
K+	0.02 \pm 0.01		

Keterangan: K- adalah kelompok kontrol, K+ adalah kelompok perlakuan dipapar DepoProgestin

Berdasarkan pada hasil analisis didapatkan p-value sebesar 0,600 lebih besar dari $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$). Hasil pengujian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan paparan Depo Progestin terhadap kadar hormon leptin .



Gambar 1. Rata-Rata Kadar Hormon Leptin Tikus Putih Betina

Gambar 1. Menunjukkan kadar hormon leptin pada kelompok tikus putih betina yang dipapar Depo Progestin mengalami penurunan bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar dengan Depo Progestin.

Efek Paparan Depo Progestin Terhadap Berat Badan Tikus Putih Betina

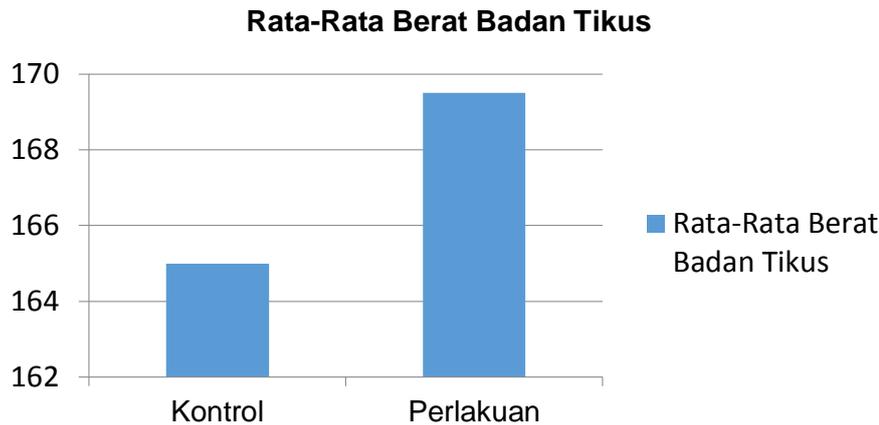
Hasil pengujian asumsi normalitas dan asumsi homogenitas ragam, variabel berat badan terpenuhi. Maka dilakukan pengujian secara parametrik dengan menggunakan uji t.

Tabel 2. Efek Paparan Depo Progestin terhadap Berat Badan Tikus Putih Betina

Kelompok	Mean \pm SD	p-value	Keterangan
K-	165 \pm 9.3	0.497	Tidak Signifikan
K+	169.6 \pm 14.19		

Keterangan: K- adalah kelompok kontrol, K+ adalah kelompok perlakuan dipapar DepoProgestin

Berdasarkan pada hasil analisis dengan menggunakan uji t, didapatkan p-value sebesar 0,497 lebih besar daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). Sehingga dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan paparan Depo Progestin terhadap berat badan.



Gambar 2. Rata-Rata Peningkatan Berat Badan Tikus Putih Betina

Gambar 2. Menunjukkan Rata-rata peningkatan berat badan pada kelompok tikus putih betina yang dipapar Depo Progestin mengalami peningkatan bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar dengan Depo Progestin.

Diskusi

Efek Paparan Depo Progestin terhadap Hormon Pengatur Nafsu Makan (Kadar Hormon Leptin) Tikus Putih Betina

Hasil analisis didapatkan rata-rata kadar hormon leptin serum pada kelompok yang dipapar Depo Progestin lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok tanpa dipapar Depo Progestin (kelompok kontrol). Namun perbedaan kadar hormon leptin antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan.

Tikus yang dipapar Depo Progestin mempunyai rerata kadar hormon leptin serum lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar Depo Progestin (Kelompok Kontrol). Turunnya kadar hormon leptin serum, diduga disebabkan oleh pemaparan Depo Progestin selama perlakuan. Pemaparan Depo Progestin dapat menyebabkan kondisi turunnya kadar hormon estrogen 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 nafsu makan 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 nafsu makan) (22).

Kadar hormon leptin dalam sirkulasi darah dipengaruhi oleh jumlah produksi leptin dari jaringan adiposa (lemak). 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) (13, 23, 24).

Peningkatan dan penurunan kadar hormon leptin akan mempengaruhi sistem peptida yang mengendalikan nafsu makan di hipotalamus. Peningkatan kadar hormon leptin menyebabkan stimulasi terhadap neuron yang menghasilkan *Proopiomelanocortin* (POMC) dan CART, sebagai peptida anoreksigenik yang berfungsi menekan nafsu makan. Sedangkan penurunan kadar hormon 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 (23, 25).

Neuron penghasil NPY pada nukleus arkuatus mensekresi NPY distimuli oleh konsentrasi leptin yang menurun. Kadar hormon 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 teraktivasi neuron MCH dan orexin, hal tersebut menimbulkan efek peningkatan nafsu makan melalui pengaturan perilaku oleh tingkat pusat (23, 25). Hal tersebut yang mungkin mendasari mengapa para wanita mengalami peningkatan nafsu makan pada penggunaan kontrasepsi Depo Progestin. Para wanita pengguna Depo Progestin dimungkinkan mengalami penurunan kadar hormon leptin serum yang dipicu oleh kadar estrogen yang turun. Kemudian kadar hormon leptin yang rendah akan menekan sinyal kenyang yang berakibat terjadi peningkatan nafsu makan.

Berdasarkan pada hasil analisis uji Mann Whitney, didapatkan p-value sebesar 0,600, lebih besar daripada $\alpha = 0,05$ ($p > 0,05$), dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan paparan Depo Progestin terhadap kadar hormon leptin. Meskipun secara statistik kadar hormon leptin kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan, namun rata-rata kadar hormon leptin menurun bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar hormon leptin yang rendah akan menekan sinyal kenyang yang berakibat memicu terjadi peningkatan nafsu makan pada tikus yang di paparkan Depo Progesteron.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang mengalami kondisi hipoestrogen, hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia (peningkatan nafsu makan) disertai dengan peningkatan yang stabil dalam berat yang mengarah ke obesitas (22). Pada hasil penelitian kelompok tikus yang dipapar Depo Progesteron juga mengalami penurunan kadar hormon leptin yang memicu terjadinya peningkatan nafsu makan. Penelitian (26) memaparkan bahwa tikus yang mengalami hipoestrogen (diorektomi) cenderung mengalami hyperfagi 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 thermogenesis dalam jaringan adiposa coklat (BAT) melalui sistem saraf simpatik.

Efek Paparan Depo Progestin Terhadap Berat Badan pada Tikus Putih Betina

Berdasarkan hasil analisis uji t, didapatkan p-value sebesar 0,497 lebih besar daripada $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$). Sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan paparan Depo Progestin terhadap berat badan. Namun jika dilihat rata-rata berat badan tikus yang dipapar Depo Progestin (kelompok perlakuan) lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar Depo Progestin (kelompok kontrol). Hal tersebut menggambarkan bahwa, pemaparan Depo Progestin dapat menyebabkan perubahan dalam berat badan seperti dalam penelitian Bakry (2009), Bakry (2010), Ava (2014), dan membuktikan teori yang dikemukakan oleh Goldberg (2012). Salah satu pemicu terjadinya peningkatan berat badan adalah karena menurunnya kadar hormon estrogen setelah menggunakan kontrasepsi Depo Progestin seperti pada penelitian Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Paparan Depo Progestin meningkatkan resiko terjadinya peningkatan berat badan (27).

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian percobaan tikus yang diorektomi, yang menyebabkan kondisi hipoestrogen. Hal tersebut memungkinkan terjadinya hyperphagia (peningkatan nafsu makan) disertai dengan peningkatan yang stabil dalam berat yang mengarah ke obesitas (22). Penelitian (26) memaparkan bahwa tikus yang mengalami hipoestrogen (diorektomi) cenderung mengalami hyperfagi dan lebih berat dibandingkan tikus normal.

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 (28). 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 viseral, toleransi glukosa, dan penekanan thermogenesis dalam sel adiposit serta mengkonfersi Rald menjadi RA (29).

Simpulan dan Saran

Simpulan

Paparan Depo Progestin tidak berpengaruh terhadap hormon pengatur nafsu makan (hormon leptin) dan berat badan tikus putih betina. Namun paparan depo progestin mempunyai kecenderungan meningkatkan nafsu makan dan meningkatkan berat badan melalui efek menurunkan kadar hormon leptin.

Saran

- a. Penelitian berikutnya disarankan untuk menambah waktu perlakuan pemaparan Depo Progestin untuk mengetahui efek jangka panjang terhadap proses terjadinya perubahan hormon leptin dan berat badan.
- b. Disarankan mengukur sisa makan tikus yang diberikan untuk membuktikan peningkatan nafsu makan akibat penurunan kadar leptin sehubungan dengan paparan Depo Progestin.

Daftar Pustaka

1. Pinem S. Kesehatan Reproduksi dan Kontrasepsi. Jakarta: trans Info Media; 2009.
2. Baziad A. Kontrasepsi Hormonal. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohadjo 2008.
3. Razali RR. Kadar Estradiol Serum pada Pemakaian KB DMPA 1 tahun dan 3 tahun. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2008.
4. A.Fritz M, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility: Lippincott Williams&Wilkins, Wolters kluwer; 2011.
5. Anwar M, Baziad A, Prabowo RP. Ilmu Kandungan. Ketiga ed. Jakarta: Yayasan Sarwono Prawirohardjo; 2011.
6. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology 2011.
7. Muljadi E. Profil Lipid Pada Pemakaian KB Depo Medroksi Progesteron Asetat Selama 1 Tahun. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2011.
8. Veisi F, Zangeneh M. Comparison of two different injectable contraceptive methods: Depo-medroxy progesterone acetate (DMPA) and cyclofem. Journal of family & reproductive health. 2013;7(3):109.
9. Speroff L, Darney P. Pedoman Klinis Kontrasepsi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2005.
10. Pantoja M, Medeiros T, Baccarin MC, Morais SS, Bahamondes L, Fernandes AMdS. Variation in Body Mass Index of Users of Depot-medroxyprogesterone Acetate as a Contraception. Contraception. 2010;81:107-11.
11. Ava ND, Bahamondes L, Bahamondes MV, Bottura BF, Monteiro I. Body Weight and Body Composition of Depot Medroxyprogesterone Acetate Users. Contraception. 2014;xx:xxx-xxx.
12. Ayala A, Munoz MF, Argueles S. Lipid Peroxidation: Production Metabolism, and Signaling Mechanism of Malondialdehyde and 4-

- Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1-31.
13. Limanan D, Prijanti AR. Hantaran Sinyal Leptin dan Obesitas: Hubungannya dengan Penyakit kardiovaskuler. *eJKI*. 2013;1(2):149-56.
 14. Rosita R, Indra MR, Widjajanto E. Keseimbangan Sitokin Th1/Th2 Berperan dalam Proliferasi Mastosit Jaringan Paru Pasca Pemberian Diet Tinggi Lemak pada Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2009;XXV(1):10-6.
 15. Reifsnider E, Mendias N, Davila Y, Babendure JB. Contraception and the Obese Woman. *Journal of The American Association of Nurse Practitioners* 2013;25:223-33.
 16. Bakry S, Abdullah A. 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*. 2009;27(N.1):17-30.
 17. Bakry S, Abu-Shaeir W. Electrophoretic and Histopathological on Adult Female Rats Treated With Depo-Provera (DMPA). *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2010;4(1):61-70.
 18. Oosthuysen T, Bosch AN. Oestrogen's Regulation of Fat Metabolism During Exercise and Gender Specific Effects. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12:363-71.
 19. Cornelli U, inventor; Antioxidant Composition for Reducing Oxidative Stress Ascribable to The Treatment with Hormonal Contraceptive Drugs. 2013.
 20. Syamsudin, Darmono. *Farmakologi Eksperimental*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 2011.
 21. Kusumawati D. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2004.
 22. Torto R, Boghossian S, Dube MG, Kalra PS, Kalra SP. Central Leptin Gene Therapy Blocks Ovariectomy-Induced Adiposity. *Obesity*. 2006;14(8):1312-9.
 23. Meutia N. *Peran Neuropeptida Y dalam Meningkatkan Nafsu Makan*. Medan: Universitas Sumatera Utara, 2005.
 24. Triawanti. *Potensi Pasak Bumi sebagai Terapi Obesitas melalui Mekanisme Lipolisis dan antioksidan*. 2010.
 25. Oswal A, Yeo G. Leptin and the Control of Body Weight: a Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity. *Obesity*. 2010;18(10):221-9.
 26. Morentin PBMnd, 1ez-Garci'a IG, Martins Ls, Lage R, Ferna'ndez-Mallo D, 1nchez NMn-S, et al. Estradiol Regulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis via Hypothalamic AMPK. *Cell Metabolism*. 2014;20(1):41-53.
 27. Clark M, Dillon J, Sowers M, Nichols S. Weight, Fat Mass, and Central Distribution of Fat Increase when Woman Use Depot-Medroxyprogesteron Acetate for Contraception. *International journal of Obesity*. 2005;29:1252-8.

28. Yi KW, Shin J-H, Seo HS, Lee JK, Oh M-J, Kim T, et al. Role of Estrogen Receptor- α and - β in Regulating Leptin Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Obesity*. 2008;16(11):2393-9.
29. Yasmeeen R, Reichert B, DeJulius J, Yang F, Lynch A, Meyers J, et al. Autocrine function of aldehyde dehydrogenase 1 as a determinant of diet- and sex-specific differences in visceral adiposity. *Diabetes*. 2013;62(1):124-36.