

Perbandingan Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki Antara Kontrasepsi Suntik Tunggal dan Kombinasi di Kota Bengkulu

(Comparison of The Adverse Drug Reactions Between Single and Combined Injectable Contraception in Bengkulu City)

Yona Harianti Putri*, Retnosari Andrajati, and Arry Yanuar

Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRACT: Adverse Drug Reaction (ADR) is the cause of noncompliance contraceptive use and will increase the incidence of unintended pregnancies. This study aimed to compare the incidence of adverse drug reaction (ADR) between single injectable contraceptive acceptors (depo-medroxyprogesterone acetate) and a combination of injectable contraceptive acceptors (MPA/Estradiol Cypionate). The study design was a cross-sectional test of two populations. The samples consisted of 65 single injectable contraceptive acceptors and 62 combined of injectable contraceptives (CICs) acceptors. The ADRs were analyzed using *chi-square* and logistic regression multivariate tests. The results showed that ADR's incidence in single injectable contraceptive acceptors consist of menstrual disorder (89.2%), headache (56.9%), irritability (67.7%), and lack of sexual desire (56.9%), while the ADR's incidence in combination of injectable contraceptive acceptors consist of menstrual disorders (38.7%), headaches (50%), irritability (46.8%), and lack of sexual desire (37.1%). The incidence of ADR is more common in single injectable contraceptive acceptors than CICs acceptors. Menstrual disorders occur 13 times more in single injectable contraceptive acceptors than a combination of injectable contraceptives acceptors.

Keywords: Injectable Contraception; Adverse Drug Reaction; Depot Medroxyprogesterone Acetate; Estradiol Cypionate

ABSTRAK: Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) adalah penyebab ketidakpatuhan penggunaan kontrasepsi dan dapat meningkatkan terjadinya kehamilan yang tidak dikehendaki. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kejadian ROTD dari penggunaan kontrasepsi suntik tunggal (Depo Medroksi Progesteron Asetat) dan kontrasepsi suntik kombinasi (Medroksi Progesteron Asetat/Estradiol Sipionat). Desain penelitian adalah *cross sectional* uji dua populasi. Jumlah sampel sebanyak 65 akseptor kontrasepsi suntik tunggal dan 62 akseptor kontrasepsi suntik kombinasi. Kejadian ROTD dianalisis menggunakan *Chi-Square* dan uji regresi logistik multivariat. Hasil penelitian menunjukkan persentase kejadian ROTD pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal berupa gangguan menstruasi (89.2%), sakit kepala (56.9%), mudah marah (67.7%), dan kurang gairah seksual (56.9%), sementara persentase kejadian ROTD pada akseptor kontrasepsi kombinasi berupa gangguan menstruasi (38.7%), sakit kepala (50%), mudah marah (46.8%), dan kurang gairah seksual (37.1%). Kejadian ROTD lebih banyak terjadi pada penggunaan kontrasepsi suntik tunggal dibandingkan penggunaan kontrasepsi suntik kombinasi. Gangguan menstruasi 13 kali lebih banyak terjadi pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal dibanding kombinasi.

Kata kunci: Kontrasepsi suntik; Reaksi Obat Yang Tidak Dikehendaki; Depot Medroksi Progesteron Asetat; Estradiol Sipionat.

Pendahuluan

Efektivitas kontrasepsi tergantung dari kepatuhan akseptor dalam penggunaannya [1]. Ketidakpatuhan adalah penyebab utama dari kegagalan kontrasepsi dan terjadinya kasus kehamilan yang tidak diinginkan. Beberapa faktor yang menjadi penyebab ketidakpatuhan akseptor dalam menggunakan kontrasepsi diantaranya kendala keuangan, ketidaknyamanan, tidak puas dengan metode yang digunakan, pasangan yang tidak setuju, keterbatasan metode kontrasepsi yang tersedia, dan terjadi reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) [2].

Kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD)

yang ditimbulkan oleh penggunaan kontrasepsi suntik di Indonesia cukup banyak, antara lain amenore (2,9%), peningkatan berat badan (2,7%), sakit kepala (2,3%), pendarahan (0,3%), penurunan berat badan (0,2%), mual (0,2%), dan kelelahan (0,2%) [3]. Kejadian ROTD gangguan menstruasi, nyeri tulang, kenaikan berat badan, dan perut kembung lebih banyak terjadi pada akseptor kontrasepsi suntik zat tunggal depo medroksi progesteron asetat (DMPA) dibandingkan akseptor kontrasepsi suntik kombinasi estradiol sipionat [4].

Penelitian sebelumnya di Iran juga memperlihatkan bahwa kejadian ROTD yang paling

Access this article



*Corresponding Author: Yona Harianti Putri

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Gedung Pascasarjana Kampus UI Depok, Pondok Cina, Beji, Kota Depok, Jawa Barat 16424 | Email: yonahariantiputri@gmail.com

banyak terjadi pada akseptor kontrasepsi tunggal DMPA adalah amenore, diikuti kenaikan berat badan, dan nyeri tulang. Sedangkan akseptor kontrasepsi suntik kombinasi estradiol sipionat lebih banyak mengalami efek nyeri payudara dan sakit kepala [5]. Kejadian ROTD gangguan menstruasi, berkurangnya libido, dan peningkatan berat badan menyebabkan 15,3% akseptor depo medroksi progesteron asetat melakukan penghentian dalam 3-6 bulan pemakaian dan hanya 6,7% akseptor yang menghentikan penggunaan atas saran dari tenaga kesehatan [6].

Kejadian ROTD yang lebih banyak terjadi pada kontrasepsi suntik tunggal medroksi progesteron asetat dibandingkan kontrasepsi suntik kombinasi dengan estradiol sipionat dihubungkan dengan mekanisme kerja kedua hormon ini. Medroksi progesteron asetat merupakan progesteron sintesis yang bekerja dengan memblokir pelepasan luteinizing hormon sehingga menghambat proses ovulasi, mengurangi motilitas ovum pada tuba falopi, menipiskan endometrium sehingga mencegah terjadinya proses implantasi, dan mempertebal mukus pada serviks yang menghalangi penetrasi sperma [7]. Progesteron menekan sekresi gonadotropin yang menyebabkan rendahnya produksi estrogen dalam tubuh. Estrogen sendiri memiliki peranan penting dalam perkembangan dan pemeliharaan sistem organ reproduksi wanita dan karakteristik seks sekunder. Estrogen memacu perkembangan vagina, uterus, dan tuba falopi. Dengan adanya penambahan estrogen pada preparat progestin memperbaiki pola perdarahan pada pengguna dibanding penggunaan medroksi progesteron asetat tunggal [8]. Preparat estrogen pada sediaan kombinasi secara mekanisme kerja cenderung lebih menguntungkan, namun sediaan kombinasi tidak dapat digunakan pada beberapa kondisi seperti pada wanita yang tidak dapat menerima estrogen, wanita berusia lebih dari 35 tahun yang merokok, dan ibu menyusui [9].

Penggunaan kontrasepsi suntik di Indonesia lebih banyak dibandingkan metode kontrasepsi lain, yakni sebesar 29% [10]. Data BKKBN tahun 2016 menyebutkan bahwa sebanyak 51,53% peserta keluarga berencana baru lebih memilih jenis kontrasepsi suntik. Alasan kontrasepsi suntik banyak dipilih karena unggul dari segi efektivitas, keamanan, dan bersifat *reversible* [5].

Tingginya penggunaan kontrasepsi suntik di Indonesia menjadi pertimbangan penting dalam melakukan pemantauan terhadap kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) akibat penggunaan kontrasepsi suntik. Hal ini sejalan dengan program kependudukan, keluarga berencana, dan pembangunan keluarga (KKBPK) bahwa dalam pelaksanaannya diupayakan agar metode kontrasepsi yang ditawarkan kepada masyarakat memberikan manfaat optimal dengan meminimalkan efek samping dan keluhan yang ditimbulkan (Kemenkes, 2016).

Provinsi Bengkulu masuk ke dalam sepuluh besar provinsi dengan penggunaan kontrasepsi tertinggi sebanyak 79,64%. Kontrasepsi suntik merupakan metode kontrasepsi yang paling banyak dipilih oleh peserta KB baru, persentasenya mencapai 31,61%. Sementara peserta KB aktif yang sudah menggunakan kontrasepsi suntik di provinsi Bengkulu mencapai 59,84% [10]. Hal tersebut menjadi pertimbangan peneliti dalam melakukan penelitian mengenai kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan dari penggunaan kontrasepsi suntik pada akseptor KB di Kota Bengkulu.

Metode Penelitian

Desain penelitian

Desain penelitian kuantitatif dengan rancangan potong lintang (*cross sectional*) uji dua populasi yakni kelompok kontrasepsi suntik tunggal dan kelompok kontrasepsi suntik kombinasi. Penelitian dilaksanakan di Fasilitas Kesehatan di Kota Bengkulu. Waktu penelitian di mulai pada bulan Agustus – Oktober 2018.

Sampel Penelitian

Pengambilan data primer dengan melakukan wawancara terhadap akseptor. Teknik pengambilan sampel secara *consecutive sampling*. Sampel merupakan akseptor kontrasepsi suntik yang berusia 20 hingga 49 tahun yang bersedia untuk diikutsertakan sebagai sampel penelitian. Jumlah sampel ditentukan berdasarkan *Guideline Sample Size Determination In Health Studies* WHO untuk menguji hipotesis perbedaan dua populasi [11] dengan menggunakan nilai $p_1 =$ proporsi kejadian ROTD pada kelompok kontrasepsi suntik tunggal penelitian sebelumnya (40%) [12] dan nilai p_2 pada kelompok kontrasepsi suntik kombinasi penelitian sebelumnya (16%) didapatkan jumlah sampel minimal adalah 54 akseptor untuk masing-masing kelompok dengan *power test* 80% dan *level of significance* 5%.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI RSCM) dengan Nomor 0911/UN2.F1/ETIK/2018.

Analisis Data

Analisis data menggunakan chi-square test dan apabila variabel bebas dan variabel perancu berbeda bermakna antar kelompok, maka akan dilakukan uji regresi logistik multivariat.

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini melibatkan 127 akseptor kontrasepsi suntik dan rincian deskripsi tersaji pada [tabel 1](#). Akseptor kontrasepsi suntik pada penelitian ini didominasi oleh wanita produktif usia bermuda 20-35 tahun (72,4%), dengan lama penggunaan ≤ 3 tahun (80,3%), dan paritas ≤ 2 (65,4%). Data deskriptif yang tersedia menjadi keunggulan karena dapat melihat gambaran kejadian ROTD pada akseptor muda yang menggunakan kontrasepsi suntik dalam jangka waktu relatif pendek (kurang dari 3 tahun). Usia memiliki pengaruh dalam penggunaan kontrasepsi hormonal. Pengaruh tersebut berkaitan dengan faktor kesuburan dan efek peningkatan risiko gangguan kardiovaskular jika digunakan pada wanita berusia diatas 35 tahun [\[13\]](#). Jumlah paritas 3 atau lebih berhubungan dengan risiko kerusakan tulang [\[14\]](#) karena selama kehamilan terjadi transfer kalsium dari ibu kepada janin sebanyak 30 gram yang berfungsi untuk proses mineralisasi tulang. Proses transfer kalsium ini akan menyebabkan terjadinya penurunan formasi tulang pada ibu [\[15\]](#). Risiko osteoarthritis dan cedera lutut juga terjadi lebih tinggi pada wanita yang memiliki anak lebih dari empat [\[16\]](#). Lama penggunaan kontrasepsi hormonal lebih dari 3 tahun juga berhubungan dengan terjadinya

penurunan kepadatan tulang [\[17\]](#), peningkatan berat badan sekitar 12 kg, dan risiko dislipidemia [\[13\]](#).

Perbandingan kejadian ROTD antara kontrasepsi suntik tunggal dan kontrasepsi suntik kombinasi pada tahun 2018 dapat dilihat pada [tabel 2](#). Pada penelitian ini ROTD gangguan menstruasi pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal sebesar 89,2% dan kontrasepsi suntik kombinasi sebesar 38,70% dengan perbandingan kejadian yang signifikan ($P\text{-value} < 0.001$). Data ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan gangguan menstruasi pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal lebih banyak terjadi dibandingkan pada akseptor kontrasepsi suntik kombinasi [\[18\]](#). Gangguan menstruasi yang terjadi pada akseptor dapat berupa amenore dan pendarahan berlebihan dengan siklus dan durasi abnormal. Pada penelitian ini ROTD yang paling banyak terjadi adalah amenore. Hal ini berkaitan dengan mekanisme kerja DMPA tunggal yang menghambat pelepasan *lutinizing hormone* dan mencegah terjadinya ovulasi, sementara sediaan kombinasi dengan estradiol sipionat dapat membantu memperbaiki pola pendarahan dengan memberikan perlindungan dan pemeliharaan terhadap sistem organ reproduksi dan karakteristik seks sekunder wanita [\[8\]](#). Pendarahan yang tidak teratur umumnya terjadi pada bulan awal penggunaan kontrasepsi suntik tunggal [\[18,19\]](#). Dalam penelitian lain

Tabel 1. Deskripsi akseptor kontrasepsi suntik di kota bengkulu

Karakteristik	F	(%)
Usia		
- 20-35 tahun	92	72,4%
- 36-49 tahun	35	27,6%
Pendidikan		
- SD	16	12,6%
- SMP	14	11%
- SMA	72	56,7%
- D3	4	3,1%
- S1	20	15,7%
- S2	1	0,8%
Pekerjaan		
- Ibu rumah tangga	105	82,7%
- PNS	5	3,9%
- Pegawai Swasta	5	3,9%
- Wiraswata	11	8,7%
- Lainnya	1	0,8%
Lama Penggunaan		
- ≤ 3 tahun	102	80,3%
- > 3 tahun	25	19,7%
Paritas		
- ≤ 2 tahun	83	65,4%
- > 2 tahun	44	34,6%

Tabel 2. Perbandingan kejadian ROTD antara kontrasepsi suntik tunggal dan kontrasepsi suntik kombinasi di kota Bengkulu tahun 2018

Kejadian ROTD	Tunggal (n=65)	Kombinasi (n=62)	P value
Gangguan menstruasi	89,2%	38,7%	<0,001
Sakit kepala	56,9%	50,0%	0,434
Mudah marah	67,7%	46,8%	0,017
Kurang gairah seksual	56,9%	37,1%	0,025

disebutkan pendarahan dapat terjadi secara berlebihan dan menyebabkan penurunan kadar hemoglobin darah akseptor [13].

Hasil uji regresi logistik multivariat dari ROTD gangguan menstruasi yang tersaji pada tabel 3 menunjukkan bahwa gangguan menstruasi terjadi 13 kali lebih banyak pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal dibandingkan akseptor kontrasepsi suntik kombinasi.

Pada penelitian ini kejadian ROTD sakit kepala (migrain) dialami oleh separuh akseptor kontrasepsi suntik. Tidak terdapat perbandingan yang signifikan antara kontrasepsi suntik tunggal dan kombinasi (*P-value* 0.434). Wanita usia reproduktif sering mengalami sakit kepala, terutama sakit kepala karena tegang. Penggunaan kontrasepsi kombinasi hormonal pada wanita dengan migrain (dengan dan tanpa aura) dapat menyebabkan penurunan atau peningkatan frekuensi sakit kepala atau migrain [13]. Beberapa penelitian menunjukkan risiko stroke yang lebih tinggi pada wanita yang mengalami migrain dengan aura dibandingkan dengan tanpa aura [13]. Penghentian penggunaan kontrasepsi jika pasien mengalami migrain dengan aura harus dilakukan dan diperlukan evaluasi terhadap pasien untuk meyakinkan bahwa sakit kepala dapat hilang [18].

ROTD mudah marah selama penggunaan kontrasepsi suntik lebih banyak terjadi pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal (67.7%) dibanding akseptor suntik kombinasi (46.8%) dengan perbedaan yang signifikan (*P-value* 0.017). Pada sebuah studi prospektif, penggunaan depo medroksi progesteron asetat dikaitkan dengan peningkatan kejadian depresi [18]. Efek androgenik dari sediaan progestin seperti DMPA adalah perubahan emosi [20]. Progestin berperan dalam pengendalian opioidergik, serotoninergik, dan sistem kolinergik. Agen opioidergik diketahui berperan dalam modulasi neuropeptida opioid dalam tubuh yang memberikan efek analgesia. Interaksi serotoninergik-kolinergik berperan dalam mediasi perilaku kognitif. Mekanisme kontrasepsi dalam mempengaruhi emosi sesungguhnya masih belum secara detail diketahui, namun diduga karena adanya efek penekanan terhadap beberapa steroid neuroaktif mempengaruhi ekspresi dan aktivitas reseptor *gamma aminobutyric acid* serta penurunan konsentrasi testosteron bebas [21].

Sediaan kontrasepsi kombinasi yang mengandung estrogen secara mekanisme kerja lebih menguntungkan dalam mengatasi ROTD mudah marah. Kadar estradiol yang tinggi pada wanita usia reproduksi berkorelasi positif dengan kadar serotonin. Estrogen akan bersaing dengan

Tabel 3. Pengaruh kontrasepsi suntik terhadap kejadian ROTD gangguan menstruasi

Variabel	Gangguan menstruasi	Odds ratio	P value
Kontrasepsi			
- Tunggal	89,2%	13,119	<0.001
- Kombinasi	38,7%	(5,145-33,452)	

Odds ratio (OR) adalah ukuran asosiasi paparan (faktor risiko) dengan kejadian penyakit (outcome); dalam kasus ini dihitung dari angka kejadian ROTD pada kelompok kontrasepsi tunggal dibandingkan dengan angka kejadian ROTD pada kelompok kontrasepsi kombinasi

triptofan dan prekursor serotonin guna mengikat situs pada albumin plasma sehingga menyebabkan triptofan lebih tersedia pada sistem saraf pusat. Estrogen menghambat kompetitif enzim yang menginaktivasi norepinefrin, menyebabkan terjadinya efek stimulasi seperti pada beberapa obat antidepresan. Estrogen menyebabkan konsentrasi katekolamin dan serotonin menjadi lebih tinggi di otak dengan jalan mengurangi aktivitas monoamine oxidase. Estrogen juga meningkatkan produksi opioid dan endorfin endogen oleh hipotalamus [22].

Berkurangnya libido atau gairah seksual adalah salah satu masalah yang terjadi dalam penggunaan kontrasepsi hormonal [13,18,20]. Pada penelitian ini kejadian ROTD kurang gairah seksual pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal (56.9%) lebih tinggi dibanding akseptor suntik kombinasi (37.1%) dengan perbandingan yang signifikan (P value 0.025). Progesterin sistemik yang terkandung pada sediaan kontrasepsi hormonal bekerja menekan fungsi ovarium dan produksi estrogen endogen. Penurunan kadar estrogen serta ketidakseimbangan hormon testosteron dalam tubuh wanita sejalan dengan penurunan fungsi seksual. Estrogen eksogen telah terbukti menjadi pengobatan yang efektif untuk libido rendah dan kurangnya gairah seksual [23].

Kelebihan penelitian terletak pada karakteristik sampel yang didominasi oleh akseptor wanita berusia muda dengan tingkat pendidikan tinggi. Mereka memiliki pemahaman yang baik terhadap pertanyaan yang diberikan sehingga peneliti lebih mudah berkomunikasi untuk mendapat jawaban yang lebih akurat. Keterbatasan dari penelitian adalah jumlah sampel yang minimal akan memengaruhi kebermaknaan dari kejadian ROTD.

Hasil penelitian ini menyajikan data mengenai perbandingan kejadian ROTD pada akseptor kontrasepsi suntik di Kota Bengkulu sehingga dapat menjadi referensi ilmiah bagi pemerintah untuk mengevaluasi penggunaan dan efek dari kontrasepsi hormonal secara terprogram dan berencana.

Kesimpulan

Kejadian ROTD lebih banyak terjadi pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal DMPA dibanding akseptor kontrasepsi suntik kombinasi MPA/Estradiol Cipionat. Perbandingan kejadian ROTD yang signifikan terjadi pada gangguan menstruasi, mudah marah, dan kurang gairah seksual. Gangguan menstruasi 13 kali lebih banyak terjadi pada akseptor kontrasepsi suntik tunggal dibanding kombinasi.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Puskesmas dan Bidan Praktik Mandiri di Kota Bengkulu atas izin dan kesediaannya sebagai tempat melakukan penelitian. Terimakasih kepada LPDP sebagai penyedia dana penelitian sehingga penelitian ini berjalan dengan baik dan lancar

Referensi

- [1] WHO. Task Sharing to Improve Access to Family Planning/Contraception. Geneva: World Health Organization; 2018.
- [2] Jenny L, Jennifer S, Nadia DS. Predictors of DMPA-SC continuation among urban nigerian women; The influence of counseling quality and side effect. *Contraception*. 2018; 98(5):430-7.
- [3] BPS, BKKBN, Kementerian Kesehatan, ICF International. Indonesia Demographic and Health Survey 2012. Indonesia: Jakarta; 2013.
- [4] Rahmawati NM, Andarjati R, Supardi S. Perbandingan Penggunaan kontrasepsi suntik zat tunggal dan kombinasinya terhadap kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki di satu bidan praktek kota Depok. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2017;7(1):46-54.
- [5] 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):109-13.
- [6] Sikolia ZW, William RS, Evan S. Health Related Quality of Life Changes among Users of Depot-Medroxyprogesterone Acetat for Contraception. *Contraception*. 2011;84:e7-22.
- [7] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*. New York: The McGraw-Hill; 2008. p. 1313-27.
- [8] IBM Micromedex. Estradiol Cypionate/Medroxyprogesterone Acetat [Internet]. Micromedex [diakses 6 Juli 2018]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
- [9] Philip DS, Lisa MS, Mark HE, Mindy AS, David P, Anthony JV. *Essentials of Family Medicine 6th Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 309-26.
- [10] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2016*. Indonesia: Jakarta; 2017.
- [11] Stanley L, David W.H.Jr, Janelle K, Stephen KL. *Adequacy of Sample Size in Health Study*. Geneva: WHO; 1990.p. 21-23.
- [12] Giti O, Zohre S, Mahrokh D, Masoumeh S, Maryam B, Malihe N. Comparison of sexual dysfunction in women using depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cyclofem. *J Reprod Infertil*. 2015;16(2):102-8.
- [13] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach 9th Edition*. New York: The McGraw-Hill; 2014. p. 1271-86
- [14] Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: Associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity*. 2009;17(5):1070-6.
- [15] Najam R, Huda N, Pant A, Chaudhry HH. Assessment of bone health in pregnant women: a clinical study. *international journal of contemporary surgery*. 2014;2(1):64-6.
- [16] Wise BL, Niu J, Zhang Y, Felson DT, Bradley LA, Segal N. The association of parity with osteoarthritis and knee replacement in the multicenter osteoarthritis study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(12):1849-54.
- [17] Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA. Effects of the long term use of depot medroxy progesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception*. 2006; 74(4):297-302.
- [18] Nancy GB. Managing adverse effect of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1499-506.

- [19] Sukhbir S, Carolyn B, Sheila D, Nicholas L, Wendy LW. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):391–415.
- [20] Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician.* 2000;62(8):1839-46.
- [21] Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Hormonal contraception and mental health: Results of a population-based study. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3085-93.
- [22] Shepherd JE. Effects of estrogen on cognition, mood, and degenerative brain diseases. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41(2):221-8.
- [23] Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: the comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav.* 2016;78:178-193



Copyright © 2018 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)