

**PERBANDINGAN KADAR FRAKSI LEMAK
PADA PEMAKAIAN KONTRASEPSI SUNTIK
CYCLOFEM[®] DENGAN DEPO PROVERA[®]
DI KOTA SEMARANG**



Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

Ketut Sudhaberata
G4A002057

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

LPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	4402/7/1118/GA
Tgl.	31-7-06

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR FRAKSI LEMAK
PADA PEMAKAIAN KONTRASEPSI SUNTIK
CYCLOFEM® DENGAN DEPO PROVERA®
DI KOTA SEMARANG**

disusun oleh

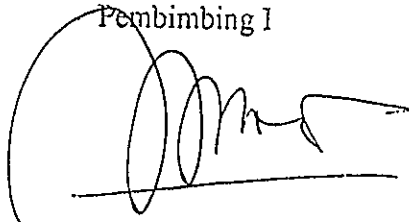
Ketut Sudhaberata

G4A002057

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 24 September 2005
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I



Dr. Fadjar Siswanto, SpOG(K)

NIP. 140 067 785

Pembimbing II



Dr. Hary Tjahjanto, SpOG(K)

NIP. 140 225 319



Prof. Dr. Soebowo, SpPA(K)

NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum/tidak diterbitkan, dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 24 September 2005

Ketut Sudhaberata

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : I Ketut Sudhaberata
Tempat/tanggal lahir : Mataram, 26 Desember 1969
Agama : Hindu
Jenis kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

SD : SD Negeri 1 Mataram, tamat tahun 1982
SMP : SMP Negeri 1 Mataram, tamat tahun 1985
SMA : SMA Negeri 1 Mataram, tamat tahun 1988
FK : FK.Univ.Brawijaya, tamat tahun 1994
PPDS-1 : Spesialis Obstetri dan Ginekologi, FK. UNDIP,
tamam tahun 2005
MAGISTER : Magister Ilmu Biomedik, FK. UNDIP, tamat
tahun 2005

C. RIWAYAT PEKERJAAN

Dokter PTT di RSUD Tarakan Kaltim, tahun 1995 – 1998
Dokter Kontrak Pertamina UPPDN VI Tarakan, tahun 1997 – 2000
Dokter Kontrak PT. Telkom Tarakan Kaltim, tahun 1997 – 2000
Dokter Honor Pemda di RSUD Tarakan Kaltim, tahun 1998-2000

D. RIWAYAT KELUARGA

Nama Ayah : Drs. Made Purna (alm.)
Nama Ibu : Ketut Sukarji
Nama Istri : dr. Gusti Ayu Raka Adnyani
Nama Anak : Ardhellia Gynesha Pradnyadevati

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat-Nya tesis berjudul “ **Perbandingan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dengan Depo Provera[®] di Kota Semarang**” ini dapat diselesaikan.

Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi dan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2. Direktur RS. Dr. Kariadi Semarang
3. dr. Suharsono, Sp.OG(K) sebagai ketua bagian/SMF Obsgin FK UNDIP yang tidak henti-hentinya memotivasi saya untuk sesegera mungkin menyelesaikan studi/tesis ini
4. dr. Hartono Hadisaputro, Sp.OG(K) sebagai KPS PPDS Obsgin FK UNDIP yang dengan arif dan bijaksana membina ketrampilan dan sikap mental di bidang ini.
5. Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, Sp.OG(K) yang telah dengan penuh perhatian membimbing saya dalam metodologi penelitian.
6. dr. Fadjar Siswanto, Sp.OG(K) dan dr. Hary Tjahjanto, Sp.OG selaku pembimbing, dengan sabar dan penuh perhatian mengarahkan dan memotivasi hingga terselesaikannya tesis ini.

7. Seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar di Bagian/SMF Obsgin FK. UNDIP/RS. dr. Kariadi Semarang yang telah dengan arif dan bijaksana membina saya sehingga terbentuk sikap mental dan ketrampilan yang baik dan terhormat di bidang ini.
8. Prof. Dr. Soebowo, SpPA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik beserta staf pengajar.
9. Kedua orang tua, Drs. Made Purna dan Ketut Sukarji, istri tercinta dr. Gusti Ayu Raka Adnyani yang dengan sabar membantu dan memberi dorongan selama pendidikan serta ananda tersayang Ardhellia Gynesha Pradnyadevati sebagai sumber semangat dalam penyelesaian studi ini.
10. Seluruh penderita di Poliklinik dan Bangsal Kebidanan dan Penyakit Kandungan RS. Dr. Kariadi Semarang dan Rumah Sakit lahan jaringan yang juga turut berperan besar membentuk kemampuan dan ketrampilan saya di bidang ini.
11. Bidan Istirokah, Bidan Margiyati, Bidan Samsiah, Bidan Endang, Bidan Yuli, Bidan Darwati, Bidan Suparmi, Zuster Rita dan para akseptor yang telah sukarela memberikan pasiennya dan mengikuti penelitian ini.
12. Sejawat Residen, Bidan, Paramedis dan karyawan-karyawati FK. UNDIP/RS. dr. Kariadi Semarang dan RS. lahan jaringan atas kerjasamanya yang baik selama ini.

Kami sadar, tulisan ini masih jauh dari sempurna, karenanya saran dan kritik sangat diharapkan guna perbaikan di masa yang akan datang.

Semarang, September 2005

Ketut Sudhaberata

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN	iii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR GRAFIK	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang masalah	1
1.2 Permasalahan penelitian	4
1.3 Keaslian penelitian	4
1.4 Tujuan penelitian	4
1.5 Manfaat penelitian	5
2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Metabolisme lipoprotein	6
2.2 Dislipidemia	22
2.3 Kontrasepsi suntik dan pengaruhnya pada kadar fraksi lemak darah	27
2.4 Faktor lain yang berpengaruh terhadap fraksi lemak darah	32
2.5 Kerangka teori	37
2.6 Kerangka konsep	37
3. HIPOTESIS	39

4. METODE PENELITIAN	40
4.1 Ruang lingkup penelitian	40
4.2 Tempat dan waktu penelitian	40
4.3 Rancangan penelitian	40
4.4 Populasi dan sampel penelitian	40
4.5 Besar sampel penelitian	41
4.6 Metode pengambilan sampel	43
4.7 Variabel penelitian	44
4.8 Pengumpulan data	44
4.9 Analisis data	46
4.10 Etika penelitian	46
4.11 Definisi operasional	47
4.12 Alur penelitian	50
5. HASIL PENELITIAN	51
5.1 Karakteristik Akseptor	51
5.2 Indeks massa tubuh dan asupan zat gizi	53
5.3 Perbandingan kadar fraksi lemak darah awal	55
5.4 Perbandingan kadar fraksi lemak darah akhir	56
5.5 Perbandingan kadar fraksi lemak darah awal dan akhir pada kelompok Cyclofem [®]	57
5.6 Perbandingan kadar fraksi lemak darah awal dan akhir pada kelompok Depo Provera [®]	58
5.7 Perbandingan perubahan kadar fraksi lemak darah pada kedua kelompok	59
5.8 Analisis multivariat	61
6. PEMBAHASAN	63
7. SIMPULAN DAN SARAN	71
DAFTAR PUSTAKA	72

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Macam lipoprotein	9
2. Klasifikasi hiperlipidemia menurut WHO	22
3. Batasan kadar fraksi lemak dalam tiga katagori	25
4. Karakteristik subyek penelitian secara keseluruhan	51
5. Perbandingan karakteristik subyek pada kedua kelompok	52
6. Indeks massa tubuh dan asupan gizi subyek secara keseluruhan	53
7. Perbandingan Indeks massa tubuh dan asupan gizi subyek pada kedua kelompok	54
8. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak darah sebelum pemakaian kontrasepsi	55
9. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak darah sesudah pemakaian kontrasepsi	56
10. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian Cyclofem [®]	57
11. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian Depo Provera [®]	58
12. Perbandingan rerata perubahan kadar fraksi lemak kedua kelompok selama pemakaian 6 bulan	60
13. Analisa multivariat.....	62

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Metabolisme lipoprotein	7
2. Macam lipoprotein berdasarkan densitas dan ukuran	8
3. Metabolisme kilomikron	11
4. Metabolisme lipoprotein VLDL, IDL dan LDL	15
5. Metabolisme kolesterol HDL	18
6. Mekanisme kerja reseptor LDL	20
7. Struktur kimia Depomedroksi progesterone asetat dan estradiol sipionat	30

DAFTAR GRAFIK

Nomor	Halaman
1. Diagram batang perbandingan kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian kontrasepsi suntik	59
2. Diagram batang perbandingan perubahan kadar fraksi lemak pada kedua Kelompok	60

LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Persetujuan mengikuti penelitian	75
2. Seleksi penderita	76
3. Data peserta penelitian	77
4. Formulir anamnesis gizi peserta penelitian	79

ABSTRAK

Menurut WHO, metode kontrasepsi suntikan merupakan salah satu metode kontrasepsi hormonal yang efektif dan sangat populer di Indonesia. Cyclofem[®] merupakan preparat kontrasepsi suntik terbaru dengan formulasi kombinasi DMPA dan estradiol sipionat diharapkan dapat memberikan siklus haid sealamiah mungkin yang tidak didapatkan pada pemakaian Depo Provera[®] yang hanya mengandung DMPA. Disamping efek kontrasepsi ternyata kedua kontrasepsi ini juga memiliki pengaruh terhadap metabolisme lemak khususnya lipoprotein sehingga dapat mempengaruhi kadar fraksi lemak dalam darah.

Tujuan : membandingkan perubahan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dan Depo Provera[®] selama 6 bulan.

Rancangan penelitian : merupakan penelitian analitik observasional secara *cohort*, dimana 50 peserta yang memenuhi kriteria inklusi dikelompokkan ke dalam kelompok Cyclofem[®] 25 orang dan Depo Provera[®] 25 orang. Sebelum dan 6 bulan sesudah penyuntikan kontrasepsi, kadar fraksi lemak darah diperiksa lalu dibandingkan

Hasil : dengan bantuan program SPSS versi 11.0 diperoleh hasil bahwa pada pemakaian Cyclofem[®] selama 6 bulan didapatkan perubahan bermakna dalam hal rerata kadar kolesterol HDL ($p = 0.000$), kolesterol LDL ($p = 0.048$) dan rasio kolesterol total/HDL ($p = 0.007$). Sedangkan pada pemakaian Depo Provera[®] terjadi perubahan bermakna dalam hal rerata kadar trigliserida ($p = 0.002$) dan kolesterol LDL ($p = 0.009$). Uji beda antara kedua kelompok setelah pemakaian kontrasepsi selama 6 bulan memperlihatkan perbedaan bermakna dalam hal perubahan rerata kadar trigliserida ($p = 0.000$). Dari analisa regresi berganda didapatkan bahwa perubahan kadar trigliserida tersebut selain dipengaruhi oleh kandungan hormonal juga oleh kadar trigliserida awal dan asupan lemak.

Kesimpulan : selama pemakaian 6 bulan, pada Cyclofem[®] terjadi perubahan fraksi lemak darah, yaitu peningkatan kadar kolesterol HDL dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL, serta penurunan kadar kolesterol LDL. Pada pemakaian Depo Provera[®] terjadi perubahan kadar fraksi lemak darah yaitu peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar trigliserida. Setelah pemakaian selama 6 bulan terdapat perbedaan pada rerata besarnya perubahan kadar trigliserida antara kedua kelompok yang dalam penelitian ini tampaknya dipengaruhi oleh kadar trigliserida sebelum pemakaian kontrasepsi, dan rerata asupan lemak per hari.

Kata kunci : Cyclofem[®], Depo Provera[®], perubahan kadar fraksi lemak darah.

ABSTRACT

According to WHO, injection contraception method is one of effective and most popular hormonal method in Indonesia. Cyclofem[®] is the new preparation that formulated by combination of DMPA and estradiol cypionate, hopping get menstruation cycle naturally. Depo Provera[®] is DMPA only preparation. Beside contraception effect, both contraception also have lipid metabolic effect especially in lipoprotein metabolism that influence blood lipid fraction level.

Objective : to compare blood lipid fraction level change in six months using of Cyclofem[®] and Depo Provera[®]

Design : analytic observational by *cohort*, where 50 participants collected by inclusion criteria divided into Cyclofem[®] and Depo Provera[®] groups. Before and six months after contraception injection, blood lipid fraction level measured and than compare.

Result : by SPSS versi 11.0 result, it is found that in Cyclofem[®] use, the significant change are increasing of HDL cholesterol level mean ($p = 0.000$), decreasing of LDL cholesterol level mean ($p = 0.048$) and total cholesterol/HDL ratio ($p = 0.007$). In Depo Provera[®] use the significant change are decreasing of triglycerida level mean ($p = 0.002$) and increasing of LDL cholesterol level mean ($p = 0.009$). There is significant difference in triglyceride level change ($p = 0.000$), that by multiple regression analytic found the change is influenced beside by hormonal content, also by triglycerida level before injection and lipid intake.

Conclution : Cyclofem[®] use cause increasing of HDL cholesterol level, total cholesterol/HDL cholesterol level ratio, and decreasing of LDL cholesterol level. Depo Provera[®] use cause increasing of LDL cholesterol level, and triglyceride level. There is differentiation of mean of absolute level change in triglyceride between both groups that influenced by triglycerida level before injection and mean of daily lipid intake.

Key words : Cyclofem[®], Depo Provera[®], blood lipid fraction level

BAB 1.

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Metode kontrasepsi suntik merupakan salah satu metode kontrasepsi hormonal yang efektif dan sangat populer di Indonesia. Prevalensi pemakaian metode kontrasepsi suntik menurut WHO tahun 2001 di seluruh dunia adalah 2%, sedangkan di Indonesia sebesar 10%¹.

Preparat kontrasepsi suntik *Depo-Provera*[®] yang hanya mengandung depomedroksi progesteron asetat (DMPA) dan *Cyclofem*[®] yang mengandung kombinasi DMPA dan Estradiol sipionat (ES) merupakan yang paling banyak digunakan di Indonesia karena memiliki beberapa kelebihan antara lain : angka kegagalan kurang dari 1%, kemungkinan lupa suntik kecil, jangka waktu pemakaian cukup lama (*long-acting contraceptive steroids*), reversibilitas tinggi, dapat dilakukan di luar klinik, tidak mengganggu senggama dan sebagian masyarakat masih menganggap pemberian obat secara suntik merupakan cara yang paling mujarab^{2,3,4}.

Hasil penelitian di Eropa, Amerika Serikat dan yang dilakukan WHO menggolongkan kedua kontrasepsi suntik ini sebagai kontrasepsi dengan efektivitas sangat tinggi¹. *Cyclofem*[®] merupakan preparat kontrasepsi suntik terbaru dengan formulasi kombinasi DMPA dan estradiol sipionat diharapkan dapat memberikan siklus haid sealamiah mungkin yang tidak didapatkan pada pemakaian *Depo Provera*^{®2}.

Disamping memiliki efek kontrasepsi ternyata kontrasepsi suntik juga memiliki pengaruh terhadap metabolisme lemak, khususnya lipoprotein^{5,6,7}. Perubahan metabolisme lemak yang terjadi karena adanya pengaruh hormonal sehingga menyebabkan gangguan keseimbangan fraksi lemak darah dalam tubuh, yang pada pemakaian jangka panjang dapat menjadi faktor risiko terjadinya penyakit atherosklerosis. Saat ini telah diketahui bahwa fraksi lemak spesifik dapat menjadi petanda bagi risiko penyakit atherosklerosis. Penyakit jantung atherosklerosis pada pemakai kontrasepsi hormonal dahulu diduga disebabkan oleh faktor estrogen, namun pada wanita menopause yang mendapat terapi sulih hormon ternyata diketahui bahwa sebaliknya estrogen menurunkan kejadian penyakit jantung atherosklerosis. Penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan peningkatan kadar kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) merupakan risiko tinggi terjadinya penyakit atherosklerosis dan penyakit jantung iskemia^{8,9,10,11}. Estrogen baik endogen maupun eksogen menyebabkan peningkatan kadar fraksi kolesterol HDL dan penurunan kolesterol LDL, sehingga memberikan efek proteksi terhadap terjadinya penyakit atherosklerosis, sebaliknya dengan progesteron. Fraksi lemak pada pemakaian Depo Provera[®] memperlihatkan peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL^{12,13,14,15}. Penelitian multisenter yang dilakukan WHO pada pemakaian Depo Provera[®] didapatkan bahwa perubahan sementara pada fraksi lemak darah tersebut mulai tampak dalam beberapa minggu setelah penyuntikan, sehingga disarankan untuk melakukan pemeriksaan kadar fraksi lemak darah tahunan pada pemakaian jangka panjang¹¹. Uji klinik di Yogyakarta tahun 2001

mendapatkan bahwa pada pemakaian kontrasepsi depo progesteron selama tiga bulan terjadi penurunan kadar kolesterol HDL, peningkatan kolesterol LDL, kolesterol total dan trigliserida yang tidak bermakna¹⁶. Barbieri pada tahun 1999 menyatakan bahwa secara umum hormon steroid wanita akan memperlihatkan efek perubahan fraksi lemak darah relatif menetap setelah pemakaian minimal selama enam bulan¹⁷. Pengaruh preparat kontrasepsi suntik kombinasi terhadap fraksi lemak darah tergantung imbalan dosis antara progesteron dan estrogen yang dikandungnya. Pada formulasi dengan dosis tinggi dikatakan akan terjadi perubahan fraksi lemak yang berisiko untuk terjadinya atherosklerosis, sedangkan dalam dosis kecil memperlihatkan efek yang saling meniadakan terhadap kadar kolesterol HDL dan LDL^{18,19}. Beberapa peneliti mendapatkan hasil yang berbeda dalam fraksi lemak darah pada pemakaian kombinasi DMPA dan ES yaitu beberapa penelitian melaporkan bahwa tidak terjadi perubahan bermakna pada fraksi lemak darah akibat efek kerja yang saling meniadakan antara estrogen dan progesteron, Penelitian di New Britain tahun 2001, menyatakan bahwa penambahan MPA pada estrogen akan disertai oleh penurunan yang bermakna pada kadar kolesterol dan trigliserida total plasma pada pemakaian selama 3-6 bulan dan pada penelitian multisenter yang dilakukan oleh WHO tahun 1997 didapatkan adanya perubahan ringan yaitu peningkatan HDL dan penurunan LDL yang secara klinis tidak bermakna setelah pemakaian satu tahun dan segera akan kembali ke kadar basal setelah penghentian pemakaian kontrasepsi suntikan kombinasi^{20,28}. Uji klinik di Yogyakarta tahun 2001 mendapatkan bahwa pada

pemakaian kontrasepsi kombinasi selama tiga bulan terjadi penurunan kolesterol total yang bermakna secara statistik²⁹.

Seperti telah disebutkan di atas bahwa kolesterol HDL dan LDL merupakan fraksi lemak yang berperan terhadap kesehatan kardiovaskuler. HDL bersifat proteksi terhadap kejadian atherosklerosis karena perannya mengangkut kolesterol dari darah dan jaringan ekstrahepatik ke hati untuk dikatabolisme, sebaliknya dengan kolesterol LDL. Kadar kolesterol HDL dan LDL plasma disamping dipengaruhi hormon kontrasepsi juga dapat dipengaruhi oleh pola diet, aktivitas fisik dan indeks massa tubuh^{30,31,32}.

1.2 Permasalahan

Dari uraian di atas, diketahui bahwa perubahan fraksi lemak pada pemakaian kontrasepsi suntik baik Depo Provera[®] maupun Cyclofem[®] masih kontradiktif, padahal secara patofisiologi jelas berbeda dimana Depo Provera[®] berefek negatif sedangkan Cyclofem[®] berefek netral atau positif terhadap fraksi lemak, sehingga pada penelitian ini kami ingin menganalisis **“bagaimanakah perbandingan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dan Depo Provera[®]?”**

1.3 Keaslian penelitian

Penelitian mengenai perbandingan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian preparat kontrasepsi suntik yang pernah dilakukan antara lain :

- Penelitian di Jakarta tahun 1995 mengamati perubahan kolesterol HDL dan LDL pada pemakaian kontrasepsi suntik DMPA selama 4 tahun.
- WHO, pada penelitian uji klinis selama setahun secara multisenter tahun 1997, membandingkan perubahan fraksi lemak pada pemakaian Depo Provera[®] dan Lunele[®].
- Penelitian uji klinis di Yogyakarta tahun 2001 mengenai perubahan profil lemak pada pemakaian Depo Provera selama 3 bulan dengan jumlah sampel 30 orang.
- Penelitian uji klinis di Yogyakarta tahun 2001 mengenai perubahan profil lemak pada pemakaian preparat suntik kombinasi kombinasi selama 3 bulan.
- Penelitian uji klinik secara acak dan buta ganda di New Britain tahun 2001 mengenai kadar lipoprotein serum pada pemakaian kombinasi DMPA dan estron sulfat.

Peneliti belum pernah mendapatkan penelitian yang membandingkan antara kontrasepsi suntik yang mengandung DMPA saja dan kombinasi DMPA – estradiol sipionat di Indonesia.

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Membandingkan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dan Depo Provera[®] pada pemakaian selama 6 bulan.

1.4.2 Tujuan khusus

- Membandingkan kadar fraksi lemak darah sebelum dan sesudah pemakaian Cyclofem[®] selama 6 bulan
- Membandingkan kadar fraksi lemak darah sebelum dan sesudah pemakaian Depo Provera[®] selama 6 bulan
- Membandingkan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kontrasepsi Cyclofem[®] dan Depo Provera[®] selama 6 bulan.

1.5 Manfaat penelitian

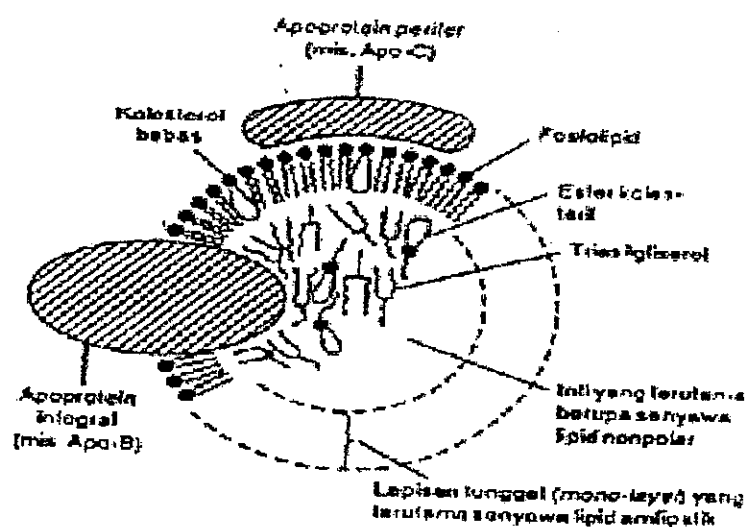
Dari hasil penelitian diharapkan akan diketahui perbandingan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kedua jenis kontrasepsi suntik, sehingga nantinya dapat dipertimbangkan besar kecil risikonya terhadap penyakit atherosklerosis kardiovaskuler. Disamping itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pada ilmu pengetahuan mengenai bagaimana pola perubahan dan perbandingan kadar fraksi lemak pada pemakaian kedua kontrasepsi suntik ini.

BAB 2.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolisme lipoprotein

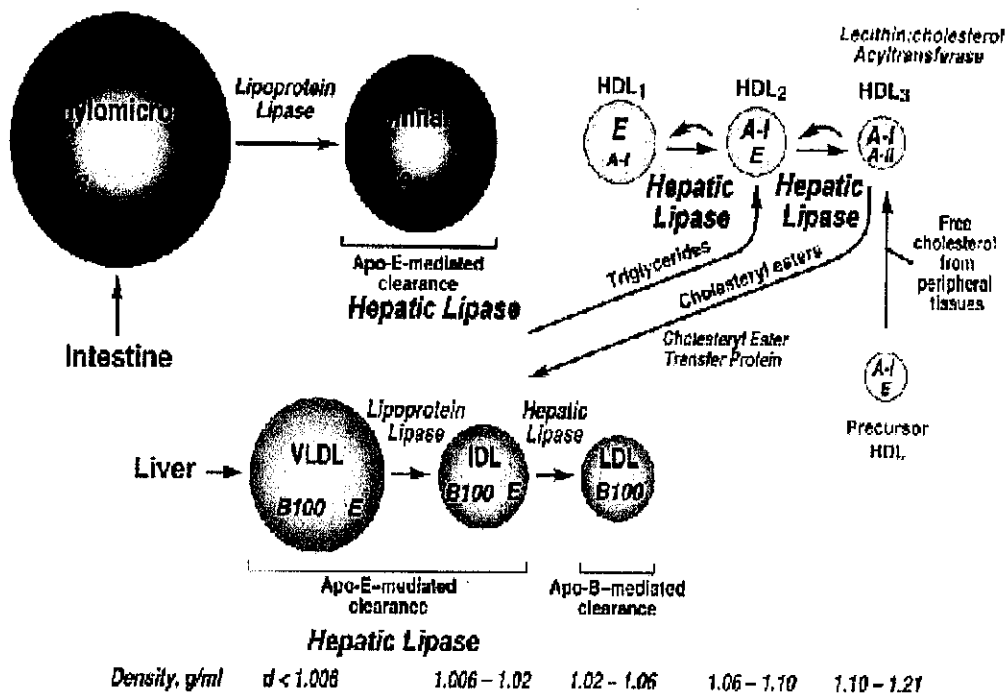
Lemak pada umumnya tidak larut dalam air, agar dapat diangkut dalam peredaran darah maka dibentuk kompleks molekul globuler (mikroemulsi) yang dikenal dengan lipoprotein (LP). Lipoprotein adalah suatu ikatan yang larut dalam air dengan berat molekul tinggi, terdiri atas lipid (kolesterol, trigliserida dan fosfolipid) dan protein khusus yang dapat mengikat lipid (apo-protein). Di dalam sirkulasi darah LP merupakan kompleks yang disebut partikel lipoprotein yang mengandung 2 bagian yaitu bagian inti yang tidak larut dalam air terdiri atas trigliserida dan (TG) kolesterol ester (Kol-E), sedang bagian luar yang lebih larut terdiri atas kolesterol bebas, fosfolipid dan apo-protein (Gambar 1)^{3,6}.



Gambar 1. Struktur umum lipoprotein plasma⁶.

Apolipoprotein (Apo) yang dibedakan berdasarkan fungsinya, yaitu sebagai elemen struktural (Apo-AII dan Apo-B48), sebagai ligan (Apo-B100 dan Apo-E), dan sebagai aktivator enzim (Apo-AI dan Apo-CII) ^{5,7}.

Lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan asalnya, seperti terlihat pada gambar di bawah. Berdasarkan densitasnya LP dibagi menjadi kilomikron, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan HDL (*High Density Lipoprotein*) (Gambar 2).



Gambar 2. Macam lipoprotein berdasarkan densitas dan ukuran. A-I = apolipoprotein A-I, A-II=apolipoprotein A-II, B48=apolipoprotein B48, B100=apolipoprotein B100, E=apolipoprotein E ⁸.

Tabel 1. Macam lipoprotein⁸.

Lipoprotein	Prosentase TG	Chol	Apolipoprotein	Pembentukan	Fungsi transport
Chylomicrone	90	3	AI, B48, CII&III, E	Usus	Usus ke perifer
VLDL	65	15	BI00, CII&III, E	Hati	Hati ke perifer
LDL	10	45	B100	dari IDL	ke hati dan perifer
HDL	5	20	AI,III,IV, CIII, D	Hati	perifer ke Hati

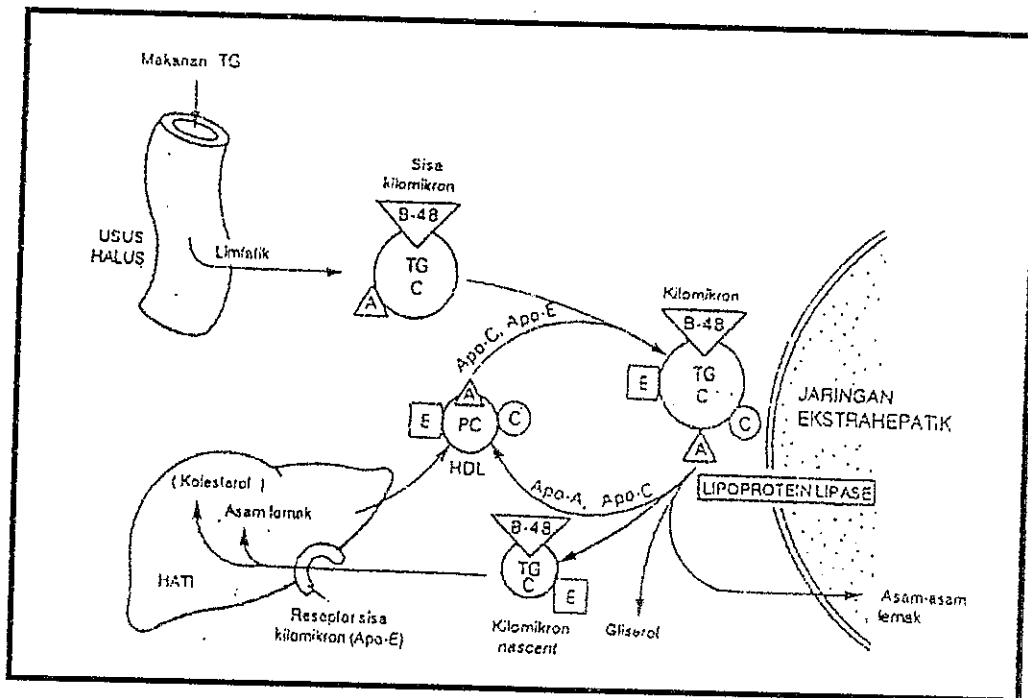
Seringkali terjadi perubahan secara cepat di antara bentuk LP di atas yang disebabkan oleh interaksi antara LP dengan enzim dalam sirkulasi darah antara lain LPL (*lipoprotein lipase*), LCAT (*Lecitin Cholesterol Acyl Transferase*), dan HTGL (*Hepatic Triglyceride Lipase*).

Dikenal dua jalur transpor lipid pada manusia yaitu jalur eksogen yang merupakan transpor lipid dari makanan yang masuk melalui saluran cerna, dan jalur endogen yang dimulai dari sintesis VLDL di hepar. Termasuk jalur eksogen adalah absorpsi kolesterol, TG, derivat asam lemak bebas dari makanan oleh usus dan transportasinya ke hepar dan jaringan perifer^{5,7}.

KILOMOKRON

Kilomikron dibentuk di usus dan berfungsi mengangkut TG yang diserap oleh usus dari pencernaan lemak makanan. TG dari makanan dihidrolisis dalam lumen usus halus, menjadi asam lemak dan monogliserida yang selanjutnya diabsorpsi oleh mukosa usus. Di dalam mukosa usus terjadi reesterifikasi asam lemak menjadi TG dan kolesterol menjadi kolesterol ester. Kedua lemak tadi menjadi inti kilomikron sedangkan bagian luarnya terdiri atas kolesterol bebas, fosfolipid

dan apo B48. Kemudian kilomikron tersebut masuk ke dalam saluran limfe dalam bentuk tidak komplit (*nascent*) dan hanya mengandung apo A dan Apo B48, selanjutnya masuk ke duktus thoraksikus dan akhirnya masuk ke sirkulasi darah lewat vena kava superior. Di dalam sirkulasi kilomikron berinteraksi dengan HDL sirkulasi dan menerima tambahan apoprotein C dan E, sebaliknya HDL menerima apoprotein AI dan AII. Hidrolisis TG kilomikron oleh LPL menghasilkan asam lemak bebas dalam sirkulasi bersamaan dengan terjadinya reduksi progresif ukuran kilomikron. Protein dan fosfolipid di permukaan melimpah dan memisahkan diri secara spontan kemudian membentuk partikel HDL baru. Mengecilnya kilomikron disertai kembalinya apoprotein C dan E ke HDL. Bila semua apoprotein C lepas dari kilomikron maka terjadilah kilomikron sisa yang hanya mengandung apoprotein B48 dan E pada permukaannya. Kilomikron sisa ini kaya dengan kolesterol ester berikatan dengan reseptor spesifik hepar dan pindah dari sirkulasi masuk ke dalam hepar. Kilomikron ini merupakan molekul lipoprotein yang paling besar dan mempunyai densitas paling rendah, hampir tidak bermigrasi pada elektroforesis karena tidak bermuatan listrik. Dalam sirkulasi darah kilomikron mengalami lipolisis dan pecah menjadi asam lemak dan kilomikron sisa yang mengalami metabolisme di hati. Komposisi kilomikron adalah : protein 1-2% (apo AI dan AII, apo B, apo CI, CII dan CIII, apo E), lipid 98-99% (TG 88%, fosfolipid 8%, kolesterol ester 3%, kolesterol bebas 1% (Gambar 3)^{5,7}.



Gambar 3. Metabolisme kilomikron. A=apolipoprotein A, B 48=apolipoprotein B 48, C=apolipoprotein C, E=apolipoprotein E, TG=trigliserida, C=kolesterol dan kolesterol ester, P=fosfolipid⁷.

VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN

Dibentuk terutama di hati dan berguna untuk mengangkut TG dan lemak lain dari hati ke jaringan ekstrahepatik. Pembentukan VLDL lebih konstan dan tetap dibentuk walaupun dalam keadaan puasa. TG dibentuk dari asam lemak dan gliserol dengan rangsangan insulin. Komposisi VLDL adalah protein 7-10% (apo AI, apo B, apo CI, CII dan CIII, apo E), lipid 90-94% (terdiri dari TG 56%, fosfolipid 20%, kolesterol ester 15%, kolesterol bebas 8% dan asam lemak bebas 1%). VLDL tidak sebesar kilomikron, densitasnya lebih besar dan bermigrasi pada daerah prabeta pada elektroforesis^{5,6,7}.

Partikel VLDL mengandung apoprotein C, E dan B100. VLDL juga berinteraksi dengan HDL dalam sirkulasi, sehingga banyak persamaan dengan kilomikron. HDL menambahkan apoprotein C dan E ke VLDL *nascent* untuk membentuk VLDL matur⁵. VLDL dimetabolisme oleh LPL pada permukaan sel endotel kapiler, akibatnya ukuran partikel menjadi kecil secara progresif dan akhirnya menjadi IDL yang hanya mengandung apoprotein B100 dan E pada permukaannya dan mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptor LDL hati dan jaringan lainnya. Selama hidrolisis VLDL menjadi IDL, fosfolipid, apoprotein C dan beberapa apoprotein E kembali ke HDL. IDL dapat diambil oleh hati atau berubah menjadi LDL. Setengah dari IDL yang terbentuk akan kembali ke hati dengan berikatan dengan reseptor LDL melalui Apo-E untuk mengisi kembali lemak segar dan kembali sebagai VLDL, sedangkan setengahnya lagi akan mengalami transformasi menjadi LDL melalui kontak dengan enzim lipase hepatic dimana pada transformasi ini IDL akan kehilangan Apo-E nya dan mengekspresikan Apo-B100 nya. Apoprotein B mempunyai peran penting dalam ekspresi permukaan partikel terhadap reseptor LDL. Enzim HTGL (*Hepatic triglyceride lipase*) terdapat pada endotel vaskuler hepar dan menyebabkan bertambahnya pelepasan trigliserida dan apoprotein E dari IDL^{5,7}.

INTERMEDIATE DENSITY LIPOPROTERIN

Molekul IDL lebih kecil dari VLDL, dengan densitas sedikit lebih besar. Biasanya IDL ini akan dengan cepat dihilangkan dari plasma. IDL akan bermigrasi pada daerah antara prebeta dan beta pada elektroforesis, sehingga IDL ini juga dinamai-

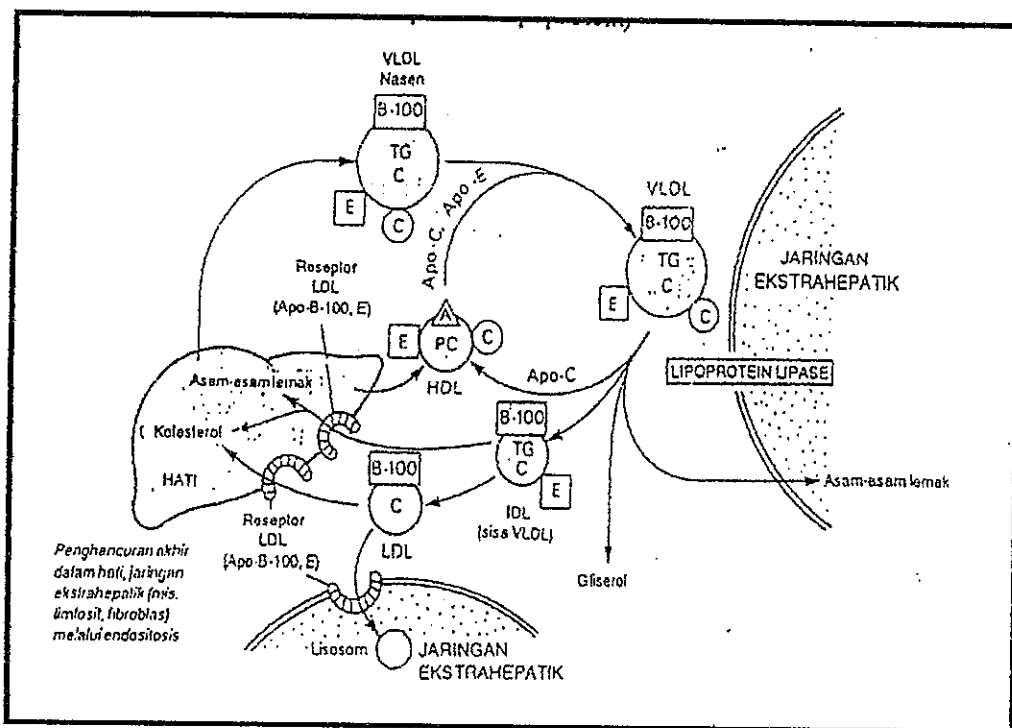
kan beta VLDL. Komposisi dari IDL adalah protein 11% (apo B), lipid 89% (TG 29%, fosfolipid 26%, kolesterol ester 34%, kolesterol bebas 9% dan asam lemak bebas 1%)^{5,6,7}.

LOW DENSITY LIPOPROTEIN

Dibentuk di luar hati, LDL berasal dari degradasi VLDL oleh LPL dan terbentuk setelah TG berkurang dari IDL sehingga mempunyai lebih banyak kandungan kolesterolnya. Pada elektroforesis LDL akan bermigrasi pada daerah beta sehingga disebut lipoprotein beta. LDL berfungsi mengangkut kolesterol ke sel-sel perifer. Berbeda dengan VLDL dan IDL, umur paruh LDL relatif lebih panjang. Akibatnya konsentrasi LDL dan kolesterol dalam sirkulasi relatif stabil dan tidak benar-benar dipengaruhi oleh keadaan pasca prandial. Hal ini merupakan alasan mengapa kolesterol dapat diperiksa dalam keadaan tanpa puasa. Banyaknya tempat pengikatan LDL di permukaan sel diatur oleh kebutuhan seluler terhadap kolesterol, untuk keperluan struktur dan metabolisme sel. Sekitar 50% LDL didegradasi di jaringan ekstrahepatik dan 50% lagi intrahepatik. LDL terdiri atas protein 21% (apo B), lipid 79% (TG 13%, fosfolipid 28%, kolesterol ester 48%, kolesterol bebas 10% dan asam lemak bebas 1%). Partikel LDL membawa kira-kira 1500 molekul kolesterol ester sedangkan VLDL 7000 molekul. Partikel LDL mengadakan ikatan dengan reseptor di permukaan sel yang disebut reseptor LDL, dimana reseptor ini hanya mengenal apoprotein E atau B100. Apoprotein B100 inilah yang mengadakan ikatan antara LDL dan reseptor LDL. Setelah reseptor LDL saling berikatan, keduanya masuk ke dalam sel dan

mengalami hidrolisis di lisosom. Reseptor LDL kembali ke permukaan dan dipakai kembali ke dalam transpor LDL, sebaliknya partikel LDL dipecah di dalam sel dan mengeluarkan asam amino serta kolesterol. Kira-kira 2/3 dari sirkulasi LDL diubah pada jalur ini, 70% terjadi hepar dan 30% terjadi di dalam jaringan ekstrahepatik. Sisa 1/3 dari sirkulasi LDL diubah oleh jalur non spesifik termasuk reseptor *scavenger*. Dua pertiga LDL akan melepaskan kolesterol dan kolesterol-E nya ke hati, dan sepertiganya akan dilepaskan ke jaringan ekstrahepatik. Kedua proses ini membutuhkan ikatan antara Apo-B100 dengan reseptor LDL, dimana setelah terjadi endositosis apolipoprotein akan dicerna sedangkan kolesterol-E akan dipisahkan sehingga kolesterol bebas akan mencapai sitosol. Akibat peningkatan kadar kolesterol intraseluler maka akan terjadi penghambatan kerja enzim sintesa kolesterol (3-HMG-CoA reduktase), esterifikasi kolesterol melalui aktivasi ACAT (*acyl-CoA-cholesterol-acyl transferase*) dan penghambatan sintesa reseptor LDL^{5,7}.

Bukti epidemiologik menunjukkan bahwa LDL adalah lipoprotein yang paling penting pada timbulnya atherosklerosis.



Gambar 4. Metabolisme lipoprotein VLDL, IDL dan LDL. A=apolipoprotein A, B-100=apolipoprotein B-100, C= apolipoprotein C, E= apolipoprotein E.⁷

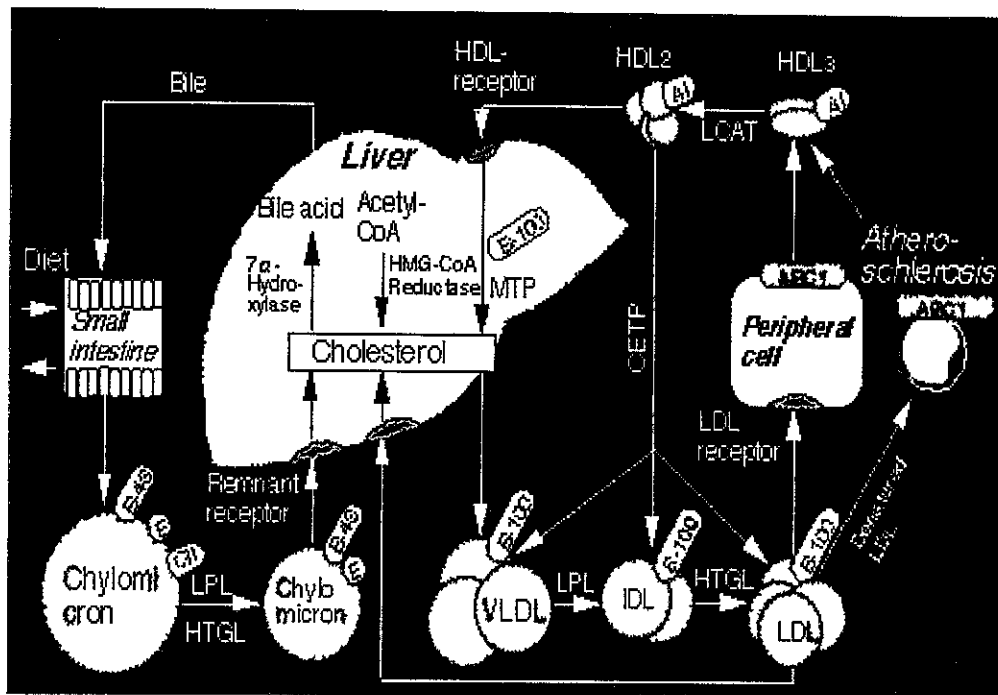
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN

HDL terbentuk dari beberapa sumber, dari sintesis *de novo* di dalam usus dan hati, juga merupakan produk dari katabolisme VLDL dan kilomikron. HDL merupakan molekul lipoprotein yang paling kecil dengan diameter berkisar antara 75 – 100 Å, tetapi mempunyai densitas yang paling tinggi, dan mempunyai kandungan protein dan fosfolipid yang paling besar. Migrasinya pada elektroforesis terletak pada daerah alfa sehingga dinamakan lipoprotein alfa.

HDL dari usus hanya mengandung apoprotein A sedangkan yang dari hati selain apo A juga mengandung apo C dan E. Ada tiga macam HDL yaitu HDL1 (jumlah sedikit), HDL2 dan HDL3. Komposisi HDL2 adalah protein 33% (apo A, C dan

E), lipid 67% (TG 16%, fosfolipid 43%, kolesterol ester 31% dan kolesterol bebas 10%). HDL₃ terdiri atas protein 57% (apo A, C dan E), lipid 43% (TG 13%, fosfolipid 46%, kolesterol ester 29%, kolesterol bebas 6% dan asam lemak bebas 6%). Seperti disebutkan di atas bahwa HDL melayani cadangan untuk apoprotein C dan E serta mentransfernya ke kilomikron dan VLDL membentuk HDL *nascent*. Apoprotein tersebut diperoleh dari kilomikron dan VLDL serta hasil dari sekresi langsung hati dan usus. HDL tampak seperti potongan fosfolipid bilamiler mengandung apoprotein AI, AII dan bisa juga E. Bentuk HDL baru dengan cepat menerima kolesterol tak teresterifikasi. Selama kolesterol bebas pada membran HDL diesterifikasi, maka kolesterol tersebut akan pindah ke tengah partikel dan diganti oleh molekul kolesterol bebas yang lain (mengubah partikel bentuk diskus menjadi sferis). Proses terjadi demikian cepat dan beberapa diskus dapat dijumpai dalam sirkulasi pada waktu tertentu^{5,7}. Semua esterifikasi kolesterol pada HDL dikatalisis oleh enzim LCAT (*Lechitin Cholesterol acyltransferase*). Enzim ini disintesis di hepar dan dikeluarkan ke dalam sirkulasi darah. Aktivitas optimum LCAT memerlukan interaksi dengan apo AI. HDL₃ berbentuk sferis paling kecil dan miskin kolesterol dan mengganbarkan bentuk HDL terbaru. Pada bentuk ini HDL sanggup mendapatkan kolesterol yang tidak teresterifikasi dan mengubahnya menjadi bentuk teresterifikasi. Saat esterifikasi HDL optimal, HDL₃ ditransformasi menjadi HDL₁ yang kemudian dikonversi menjadi HDL₂. Konversi HDL₁ menjadi HDL₂ terjadi dengan bantuan CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) yang merupakan mediator untuk mengubah lipoprotein menjadi kaya TG. Akhirnya konversi HDL₂ menjadi HDL₃ kembali terjadi dengan menghidrolisis TG oleh HTGL. Dalam keadaan ini partikel HDL₃ melebihi HDL₂ dengan perbandingan kurang lebih 2:1. Tingginya kadar HDL₁ di dalam darah dihubungkan dengan rendahnya risiko terjadinya penyakit jantung

koroner. Mekanisme efek protektif ini belum diketahui secara jelas, kecuali keikutsertaannya dalam proses transportasi kembali kolesterol dari jaringan perifer ke hati, dengan demikian memudahkan ekskresi kolesterol dari tubuh^{5,7}. Diduga mekanisme pengembalian kolesterol dari jaringan perifer tersebut melibatkan transfer kolesterol bebas yang tak teresterifikasi dari membran sel ke HDL *nascent*. Proses ini mungkin dipermudah oleh adanya reseptor HDL. LCAT merupakan mediator dalam proses esterifikasi dari kolesterol bebas, awalnya membentuk HDL3 kemudian HDL1. Partikel HDL1 ini mentransfer kolesterol ester ke IDL, LDL dan VLDL melalui CETP. Dalam perubahan ini HDL memperoleh TG sehingga terbentuk HDL2 yang selanjutnya dihidrolisis oleh HTGL menjadi HDL3 baru. HDL3 kemudian dapat dipakai ulang dan prosesnya kembali dari awal. Partikel lipoprotein yang diperkaya kolesterol ester (VLDL, IDL, LDL) mengembalikan kolesterol ester ke hati dengan mengikat reseptor lipoprotein yang sesuai. HDL juga mengirimkan kolesterol ester secara langsung ke hati. Partikel HDL yang berisi apo E secara langsung masuk ke hati karena apo E dikenali oleh reseptor hati. Kolesterol hepar kemudian diekskresikan melalui empedu atau diubah menjadi asam empedu, beberapa kolesterol ester akan ditranspor kembali ke sel jaringan perifer oleh LDL. Penelitian terakhir pada hewan menunjukkan bahwa pengaturan HDL secara intermiten mencegah terjadinya atherosklerosis tanpa mengubah kadar kolesterol HDL atau LDL, alasan yang sederhana adalah karena HDL menghambat *uptake* LDL oleh jaringan dan faktor utama yang paling menentukan metabolisme TG adalah tersedianya apo CII untuk kilomikron dan VLDL untuk mengaktivasi LPL. Pengurangan kemampuan HDL dihubungkan dengan hipertrigliseridemia yang disebabkan oleh berkurangnya simpanan apo C (Gambar 5)^{5,7}.



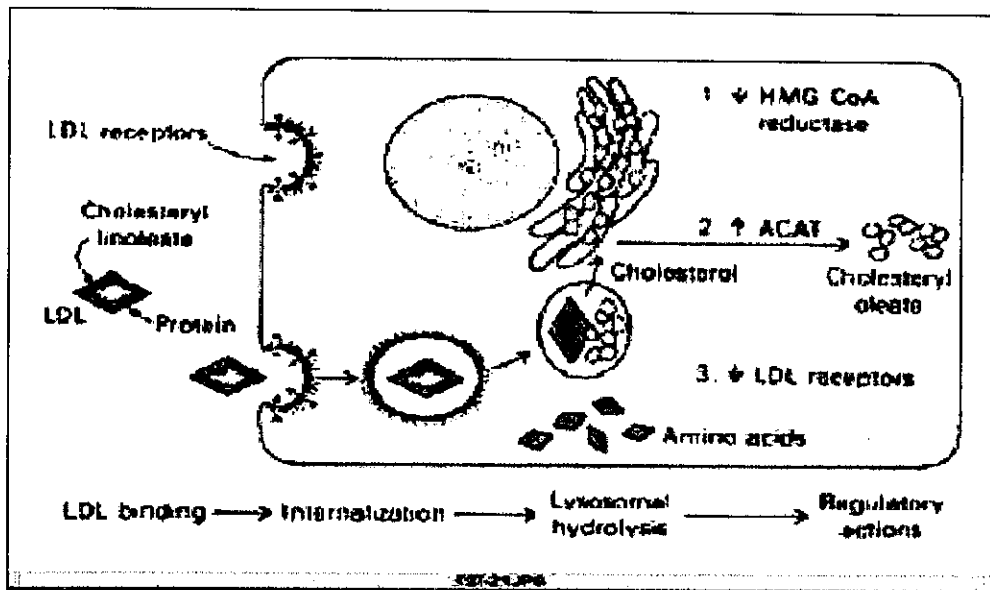
Gambar 5. Metabolisme lipoprotein. CETP= *Cholesteryl Ester Transfer Protein*, LCAT= *Lechitin Cholesterol acyltransferase*, HTGL= *Hepatic triglyceride lipase*, LPL= *lipoprotein lipase*.⁸

Pengikatan HDL pada jaringan diperkirakan melalui reseptor HDL yang berbeda dengan reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL di dalam sel meningkatkan *uptake* dari kolesterol dan akan mengurangi jumlah reseptor HDL yang berguna untuk memindahkan kolesterol dari dalam sel. Bila sel berusaha membersihkan diri dari kolesterol maka aktifitas reseptor LDL harus diturunkan dan aktivitas reseptor HDL harus ditingkatkan. Hal ini berhubungan positif dengan esterifikasi kolesterol dalam sel dan berhubungan terbalik dengan sintesis kolesterol, hal tersebut mungkin diatur oleh hormon insulin dan hormon pertumbuhan^{5,7}

RESEPTOR LIPOPROTEIN

Membran plasma sel tertentu mengandung reseptor-reseptor lipoprotein. Reseptor LDL terdapat pada hati dan banyak jaringan ekstrahepatik. Struktur reseptor LDL dibagi menjadi bagian daerah ikatan ligan yang terletak pada permukaan membran sel. Bagian ini kaya akan sistein sehingga bermuatan negatif dan berikatan dengan struktur dasar asam amino dari apo E dan B. Bagian ini bersifat hidrofobik dan tertanam pada membran sel. Reseptor LDL di permukaan sel berada pada region khusus yang disebut *coated pits*. Pemusatan reseptor LDL pada daerah ini penting untuk keberhasilan dalam pemindahan partikel LDL ke dalam sel. Reseptor LDL mengikat LDL atau VLDL sisa dan membentuk suatu kompleks ligan – reseptor yang masuk ke dalam sel secara endositosis. Setelah LDL terikat, bagian membran yang mengandung kompleks tersebut mencekung, kemudian lepas dan bermigrasi lewat sitoplasma sel dan berfusi dengan lisosom. Reseptor LDL selanjutnya dipakai kembali dan mengalami perputaran 18 siklus dalam waktu 10 menit selama hidupnya. Reseptor LDL mengikat LDL dengan afinitas tinggi dan hanya mempunyai kapasitas rendah, sebatas seperti reseptor hormon polipeptida. Bila LDL banyak masuk ke sel hati maka akan menghambat sintesis kolesterol dalam hati. Terdapat kira-kira 15.000 reseptor LDL pada setiap selnya. Dengan bertambahnya usia (20-70 tahun) terjadi pengurangan secara progresif pada jumlah reseptor LDL sehingga terjadi peningkatan konsentrasi LDL di dalam sirkulasi darah. Selanjutnya LDL dipecah di dalam lisosom sehingga kolesterol ester berada di dalam sitoplasma sel, hal ini berpengaruh pada kecepatan sintesis kolesterol. Ketika kadar kolesterol bebas dan kolesterol ester di dalam sel tinggi,

maka akan menghambat sintesis reseptor LDL dan sintesis kolesterol oleh enzim HMG koA reduktase.



Gambar 6. Mekanisme kerja reseptor LDL. ACAT= *acyl-CoA-cholesterol-acyl transferase* ⁸.

Bila kadar kolesterol bebas di dalam sel hati rendah misalnya oleh karena diit, obat-obatan yang menghambat sintesis kolesterol atau yang memacu perubahan kolesterol menjadi asam empedu, hal ini akan menaikkan sintesis dan keberadaan reseptor LDL, sama halnya dengan meningkatnya aktivitas HMG koA reduktase (Gambar 6) ^{5,7}.

Sel yang memiliki reseptor LDL mempunyai kemampuan mengelola kolesterol. Jumlah kolesterol bebas di dalam sel menunjukkan keseimbangan antara sintesis kolesterol atau transpornya ke dalam sel. Kecepatan sintesis kolesterol ester diatur oleh enzim ACAT, demikian juga keluarnya dari sel. Kemampuan untuk mengesterifikasikan kolesterol dalam sel tinggi sehingga kolesterol bebas di

dalam sel dipertahankan rendah. Kolesterol sebagaimana reseptor LDL akan kontinyu dibentuk. Bila terjadi kerusakan ACAT, konsentrasi kolesterol bebas di dalam sel akan tinggi dengan demikian menghambat HMG koA reduktase^{5,7}.

2.2 Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lemak dalam plasma²⁰. Kelainan yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL⁹.

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi dislipidemia dibedakan berdasarkan fenotipik dan patogenik. Berdasarkan fenotipik, *European Atherosclerosis Society* menetapkan klasifikasi sederhana untuk pemilihan terapi, yaitu :

- Hiperkolesterolemia jika kolesterol yang meningkat
- Hipertrigliseridemia jika trigliserida yang meningkat
- Hiperlipidemia campuran jika keduanya meningkat

Sedangkan berdasarkan WHO 1970, klasifikasi hiperlipidemia adalah sebagai berikut^{9,10} :

Tabel 2. Klasifikasi hiperlipidemia menurut WHO, 1970¹⁰

Tipe	Trigliserida	Kolesterol total	Kolesterol LDL	Kolesterol lain
I	Tinggi	tinggi	rendah-normal	Kilomikron meningkat
IIa	Normal	Normal-tinggi	tinggi	LDL meningkat
IIb	Tinggi	tinggi	Tinggi	VLDL & LDL meningkat
III	Tinggi	tinggi	Rendah-normal	Kilomikron sisa & IDL meningkat
IV	Tinggi	Normal-tinggi	normal	VLDL meningkat
V	Tinggi	tinggi	normal	Kilomikron & VLDL meningkat

Berdasarkan patogenik dislipidemia dibedakan menjadi primer dan sekunder⁹.

2.2.2 Dislipidemia primer

Merupakan yang disebabkan karena kelainan genetik. Adapun yang termasuk dalam klasifikasi ini antara lain :

- **Hiperkolesterolemia poligenik**

Merupakan penyebab hiperkolesterolemia yang paling sering, yang disebabkan oleh interaksi kelainan gen multipel, nutrisi, faktor lingkungan lainnya serta mempunyai lebih dari satu dasar metabolik^{9,10}.

- **Hiperkolesterolemia familial**

Kelainan ini bersifat autosomal dominan, terdapat bentuk homozigot maupun heterozigot. Pada bentuk homozigot peningkatan kolesterol LDL disebabkan oleh kelainan fungsi dan jumlah reseptor LDL, kadar kolesterol total berkisar 600-1000 mg/dl, tidak bisa diobati dan

mempunyai risiko PJK 8-10x orang normal. Sedangkan pada yang heterozigot kadar kolesterol total berkisar 350-450 mg/dl, kadar trigliserida normal atau sedikit meningkat. Diagnosis dapat dibuat saat kelahiran dengan menggunakan darah umbilikus^{9,10}.

- **Dislipidemia remnan**

Kelainan ini ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida (dislipidemia kombinasi), beratnya bervariasi. Pada orang muda dan kurus, satu-satunya tanda yang mungkin adalah hipertrigliseridemia sedang^{9,10}.

- **Hiperlipidemia kombinasi familial**

Merupakan kelainan genetik metabolisme lipoprotein yang sering ditemukan berhubungan dengan PJK. Biasanya terjadi pada keluarga dengan riwayat PJK yang kuat. Kelainan ini bersifat menurun dan setiap generasi terkena, minimal satu anggota keluarga terkena dislipidemia kombinasi. Mayoritas pasien menunjukkan peningkatan apo B plasma^{9,10}.

- **Sindroma kilomikron**

Merupakan penyebab hipertrigliseridemia berat yang jarang ditemukan. Disebabkan oleh kelainan enzim lipoprotein lipase atau apo CII. Terdapat banyak xantoma eruptif, sering terdapat serangan nyeri perut berulang yang tidak jelas penyebabnya, dimulai dari masa kanak-kanak atau bayi^{9,10}.

- **Hipertrigliseridemia familial**

Merupakan keadaan klinis yang sama dengan sindroma kilomikron, dengan hipertrigliseridemia bisa berat atau ringan. Peningkatan TG yang ringan menunjukkan kenaikan kadar VLDL, sedang bentuk yang berat biasanya disertai kilomikronemia. Defek metabolik kelainan ini tidak diketahui dengan jelas. Tidak berpengaruh pada risiko PJK. Pankreatitis berulang karena trombosis vena merupakan manifestasi paling sering terjadi pada kelainan yang berat^{9,10}.

2.2.3 Dislipidemia sekunder

Dislipidemia ini disebabkan oleh penyakit atau keadaan lain. Penatalaksanaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Pankreatitis akut merupakan manifestasi umum hipertrigliseridemia yang berat. Adapun beberapa penyakit atau keadaan yang dapat menyebabkan dislipidemia sekunder antara lain^{9,10}:

- Diabetes mellitus : TG meningkat dan kolesterol HDL menurun
- Gagal ginjal kronis : TG meningkat
- Sindroma nefrotik : kolesterol total meningkat
- Hipotiroidisme : kolesterol total meningkat
- Alkoholisme : TG meningkat
- Kolestasis : kolesterol total meningkat
- Obat-obatan

- TG meningkat, dan/atau kolesterol total meningkat, kolesterol HDL menurun : diuretik, beta bloker, kortikosteroid, retinoid, progesterone.
- Kolesterol HDL meningkat : preparat estrogen, fenitoin, fenobarbital.

Dislipidemia merupakan diagnosis laboratoris. Pemeriksaan kadar fraksi lemak baru dilakukan jika ada indikasi tertentu dimana salah satunya adalah pemakaian kontrasepsi hormonal. Dari berbagai penelitian-penelitian yang dilakukan di negara-negara Barat, tampak adanya 3 kategori yang menghubungkan kadar fraksi lemak terhadap besarnya risiko terjadinya PJK, yaitu ⁹:

- Kadar yang diinginkan dan diharapkan masih aman (*desirable*)
- Kadar yang sudah mulai meningkat dan harus diwaspadai untuk mulai dikendalikan (*borderline high*)
- Kadar yang tinggi dan berbahaya bagi pasien (*high*)

Adapun angka-angka untuk tiap fraksi lemak dapat dilihat pada table 3 di bawah ini ¹⁰.

Tabel 3. Batasan kadar fraksi lemak dalam tiga kategori

Fraksi lemak	Diinginkan mg/dl	Diwaspadai mg/dl	Berbahaya mg/dl
Kolesterol total	< 200	200 - 239	> 240
Kolesterol LDL	< 160	160 - 189	> 190
Kolesterol HDL	> 45	35 - 45	< 35
Trigliserida	< 200	200 - 399	> 400

Seperti telah disebutkan di depan, jika ditinjau peranan masing-masing fraksi lemak terhadap atherosklerosis dan PJK, ada yang dapat bersifat sebagai faktor risiko ataupun protektif. Kolesterol LDL dalam banyak penelitian klinis, epidemiologis menunjukkan dengan jelas peranannya pada patogenesis atherosklerosis. Sebaliknya kolesterol HDL bersifat protektif^{11,12,13,15}. *Framingham Heart Study* mendapatkan bahwa terjadinya atherosklerosis berkorelasi positif dengan peningkatan kadar LDL serum. Kerusakan pada reseptor LDL menyebabkan timbulnya atherosklerosis sangat dini. LDL mengandung apolipoprotein (a) yang menyerupai plasminogen dan dapat berikatan dengan fibrin sehingga mempunyai efek antifibrinolitik atau efek trombogenik⁸. Kebalikan dari LDL, HDL bersifat protektif terhadap kejadian atherosklerosis. Beberapa peneliti menganggap rasio LDL/HDL atau kolesterol total/HDL lebih bermakna sebagai petanda risiko penyakit jantung koroner dibandingkan dengan kadar LDL dan HDL. *Framingham Heart Study* menyatakan bahwa semakin rendah rasio diatas, semakin rendah risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Batas normal rasio kolesterol total/HDL adalah 4,5 sedangkan kolesterol LDL/HDL adalah 3.0¹⁵. Dari hasil penelitian epidemiologis, peran trigliserida terhadap kejadian atherosklerosis masih kontroversi, tetapi umumnya diterima sebagai faktor risiko bila merupakan manifestasi hiperlipoproteinemia tipe III, sedangkan *Framingham study* mendapatkan bahwa trigliserida baru berperan sebagai faktor risiko bila disertai penurunan kadar HDL^{7,12,16}.

2.3 Kontrasepsi suntik dan pengaruhnya pada kadar fraksi lemak darah

Hormon steroid wanita, progesteron dan estrogen, merupakan kelompok hormon yang bersifat lipofilik dan berasal dari kolesterol. Kelompok hormon ini mempunyai reseptor intrasel dan mempengaruhi ekspresi gen. Jaringan yang berbeda seperti hati, uterus, lemak memberikan respon dengan cara yang hampir sama. Kerja hormon steroid pada reseptor dapat memberikan efek yang berlawanan, dapat sebagai pemicu ataupun penghambat tergantung target organ, cara pemberian dan kadarnya dalam plasma^{17,18}.

Perubahan fraksi lemak saat ini menjadi perhatian penting dalam pemakaian kontrasepsi hormonal mengingat efek hormon steroid terhadap metabolisme lemak yang secara tidak langsung berpengaruh terhadap kesehatan sistem kardiovaskular khususnya penyakit atherosclerosis¹⁵.

2.3.1 DEPO PROVERA[®]

Kontrasepsi ini mengandung bahan aktif hanya progesteron, yaitu medroksiprogesteron asetat (MPA). Seperti dijelaskan di atas, MPA merupakan progestin sintetik yaitu suatu 17 α -hydroxy-6 α -methyl progesterone acetate yang memiliki aktivitas progestogenik pada manusia. MPA merupakan derivat dari 17-hidroxyprogesterone yang tersubstitusi dengan gugus 17 α -alkil, yang menyebabkan terhindar dari metabolisme hepatic. Depo-medroksiprogesterone asetat (DMPA) merupakan formulasi suntikan tiga bulanan. Dalam tiap kemasan Depo Provera mengandung 3 cc suspensi kristalin dimana tiap cc-nya mengandung 50 mg MPA, 28,8 mg polyethylene glycil 400, sodium klorida 8,65

mg, methyl paraben 1,73 mg, propyl paraben 0,19 mg, dan aquadest. Dosis kontrasepsi efektif DMPA adalah 150 mg yang diberikan secara injeksi dalam pada otot gluteus atau deltoid, dimana setelah itu MPA akan dilepaskan secara perlahan kedalam sirkulasi sistemik. MPA dapat dideteksi dalam sirkulasi sistemik setelah 30 menit penyuntikan secara intramuskuler, dan mencapai kadar kontrasepsi efektif yang stabil setelah 24 jam penyuntikan, yaitu $> 0,5$ ng/ml. Kadar maksimum dalam plasma berbeda untuk setiap individu, namun puncaknya 1,0 ng/ml. Ortiz dkk. melaporkan bahwa kadar MPA dalam sirkulasi 3-4 bulan pertama adalah 1,0 – 1,5 ng/ml (C_{max}) kemudian menurun secara perlahan dengan waktu paruh 50 hari ($T_{1/2}$) dan mencapai kadar 0,2 ng/ml setelah 7 -9 bulan penyuntikan. Masa kerja yang lama dari preparat ini adalah akibat penyerapan yang lambat dari tempat penyuntikan. DMPA 90% terikat pada protein plasma. Hati merupakan tempat metabolisme utama DMPA dimana sitokrom P450 3A4 adalah enzim utama yang berperan. Metabolit utama MPA adalah 6-methyl-6,17,21-trihydroxy-4-pregnene-3,20-dione-17-acetate, yang diekskresikan lewat urine. Semakin gemuk akseptor, semakin lama obat dalam tubuh. Rata-rata kembalinya siklus menstruasi normal adalah 5,8 bulan setelah penyuntikan terakhir. Tidak ada hubungan antara frekuensi suntikan dengan lama kembalinya siklus menstruasi normal ¹⁹.

Mekanisme perubahan fraksi lemak akibat pengaruh MPA adalah karena kemampuan progesteron menghambat kerja estrogen endogen, sehingga aktivitas enzim lipase hepatic dalam pemecahan HDL meningkat dibandingkan LDL. Disamping itu MPA sendiri memiliki efek androgenik yang dapat meningkatkan kerja enzim lipase hepatic sehingga konversi IDL menjadi LDL meningkat ²⁹.

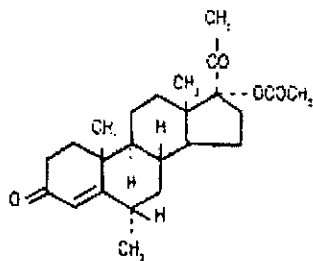
Meta analisis temuan dari 11 penelitian yang kebanyakan merupakan penelitian potong lintang di Afrika Selatan yang membandingkan kadar lemak antara kelompok Depo Provera[®] dengan kelompok tanpa kontrasepsi hormonal, mendapatkan bahwa pada pemakaian DMPA terdapat sedikit bahkan tanpa perubahan pada kadar rata-rata trigliserida dan kolesterol, penurunan kadar rata-rata HDL, dan peningkatan kadar rata-rata LDL²⁰. Penelitian di Thailand tahun 2000 menyatakan bahwa terdapat perubahan profil lemak minimal pada pemakaian Depo Provera[®], dimana terjadi penurunan kadar kolesterol dan trigliserida puasa setelah penyuntikan pertama, terjadi pula peningkatan ringan kadar LDL dan penurunan ringan kadar HDL²¹. Peneliti lain mendapatkan penurunan kadar HDL dan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL. Pada penelitian multisenter oleh WHO perubahan tersebut terjadi beberapa minggu setelah penyuntikan Depo Provera[®], sehingga disarankan untuk melakukan pemeriksaan kadar fraksi lemak darah tahunan pada pemakaian jangka panjang²².

2.3.2 CYCLOFEM[®]

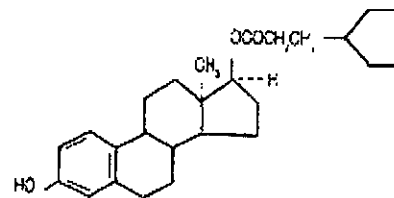
Merupakan kontrasepsi suntikan satu bulanan yang mengandung 25 mg MPA dan 5 mg estradiol sipionat (ES). Setiap kemasan mengandung 0,5 ml yang disuntikkan secara intramuskuler pada paha bagian depan, otot deltoid atau gluteus maksimus dengan kedalaman lebih-kurang 1,5 inchi^{23,24,25,26,27}. MPA merupakan progestin sintetik yaitu suatu 17 α -hydroxy-6 α -methyl progesterone acetate yang memiliki aktivitas progestogenik pada manusia. MPA merupakan derivat dari 17-hidroxyprogesterone yang tersubstitusi dengan gugus 17 α -alkil,

yang menyebabkan terhindar dari metabolisme hepatic. Oleh karena itu MPA tidak dimetabolisme secepat senyawa aslinya, progesteron, sehingga dapat diberikan dalam jumlah lebih kecil dari progesteron namun memberikan aktivitas yang sama ^{26,27}. Kadar plasma maksimum MPA dicapai setelah 1 – 10 hari suntikan sedangkan estradiol sipionat setelah 1 – 7 hari suntikan, dengan kadar puncak MPA 1,25 ng/ml dan ES 0,25 ng/ml. Dalam sirkulasi darah MPA terikat pada albumin sedangkan ES pada *sex hormone binding globulin* dan albumin. Jumlah ES bebas dalam plasma adalah sekitar 3%. Waktu paruh MPA adalah 15 hari sedangkan ES antara 7 – 8 hari. Kedua hormon tersebut dimetabolisme di hati dan diekskresikan terutama ke urine dan sebagian kecil ke tinja ²⁴.

Kadar efektif hormon kontrasepsi dalam darah secara teoritis dapat menurun akibat adanya interaksi dengan obat-obat antara lain asetaminofen, antibiotik, antikonvulsan, asam askorbat, asam klofibrat, morfin, dan rifampisin. Sebaliknya meningkat dengan obat-obatan siklosporin, prednisolon, arginin, takrin, dan teofilin ²⁴.



Medroxyprogesterone acetate



Estradiol cypionate

Gambar 7. Struktur kimia medroxyprogesteron acetat dan estradiol cypionat ³¹.

Estradiol sipionat akan menurunkan aktivitas enzim lipase hepatic dengan akibat pemecahan HDL-2 menurun sehingga kadar HDL total meningkat dibandingkan LDL yang menyebabkan rasio HDL/LDL meningkat disamping juga terjadi penurunan konversi IDL menjadi LDL⁷. Pengaruh perubahan fraksi lemak pada pemakaian kontrasepsi suntik kombinasi tergantung hormon mana yang bekerja lebih dominan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa tidak terjadi perubahan bermakna pada profil lemak darah akibat efek kerja yang saling meniadakan antara estrogen dan progesteron. Penelitian di New Britain tahun 2001, menyatakan bahwa penambahan MPA pada estrogen akan disertai oleh penurunan yang bermakna pada kadar kolesterol dan trigliserida total plasma pada pemakaian selama 3 – 6 bulan²⁸. Pada penelitian multisenter yang dilakukan oleh WHO tahun 1997 didapatkan bahwa pada pemakaian selama setahun terjadi perubahan ringan dan secara klinis tidak bermakna pada profil lemak yang akan segera kembali ke kadar basal setelah penghentian pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem®. Adapun perubahan yang didapatkan adalah peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL plasma¹¹. Penelitian uji klinik di Yogyakarta tahun 2001 mendapatkan bahwa pada pemakaian kontrasepsi kombinasi selama 3 bulan terjadi penurunan kolesterol total yang bermakna secara statistik namun tidak secara klinis²⁹.

2.4 Faktor lain yang berpengaruh terhadap fraksi lemak darah

2.4.1 Zat gizi

Pola diet merupakan hasil budaya masyarakat yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan faktor manusia itu sendiri, seperti kebiasaan makan, pendapatan keluarga, pengetahuan gizi dan berat-ringannya aktivitas seseorang. Pada orang dewasa makanan tidak lagi berfungsi untuk pertumbuhan tubuh, tetapi semata-mata untuk mempertahankan keseimbangan gizi yang sudah didapat atau menjadi lebih baik^{30,31,32}.

Fraksi lemak yang ada dalam darah merupakan hasil dari sintesis di dalam tubuh dan pengaruh asupan zat-zat gizi yang terkandung dalam makanan yang dimakan sehari-hari. Bagaimana zat gizi tersebut mempengaruhi fraksi lemak dalam darah adalah sebagai berikut³⁰:

➤ Karbohidrat

Makanan yang terlalu tinggi kandungan karbohidrat sederhana berhubungan dengan hiperlipidemia, sedangkan karbohidrat kompleks seperti zat tepung kurang atherogenik dibandingkan dengan bentuk yang lain (mono dan disakarida). Kuo dan Baised melaporkan bahwa penggantian tepung dengan gula pada pasien hiperlipidemia dapat meningkatkan trigliserida, kolesterol dan fosfolipid. Little dkk. tidak mendapatkan bukti hubungan sukrosa dengan PJK. Makanan yang mengandung serat kasar berupa selulosa, pectin, amilum, hemiselulosa digolongkan sebagai karbohidrat. Bahan makanan yang mengandung serat yang larut dalam air seperti beras, jagung, gandum, apel

dan sayuran hijau, mengandung sitosterol dan niasin sebagai faktor hipokolesterolemik. Adapun efek hipokolesterolemik yang ditimbulkan adalah meningkatkan konversi kolesterol menjadi asam dan garam empedu yang kemudian diekskresikan melalui tinja^{30,31,32}.

➤ Protein

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa protein nabati dapat mencegah hiperlipidemia, sebaliknya dengan protein hewani. Baynen dalam penelitiannya pada kelinci mendapatkan bahwa pemberian protein kedelai dapat mencegah hiperlipidemia dan atherosclerosis, sedangkan protein susu sebaliknya. Percobaan lain mendapatkan bahwa protein nabati akan meningkatkan absorpsi kolesterol dalam usus halus dan mengurangi reabsorpsi asam empedu^{30,31,32}.

➤ Lemak

Lemak tersusun oleh beberapa asam lemak yaitu asam lemak jenuh dan tak jenuh. Makanan yang mengandung lemak jenuh cenderung menaikkan kadar kolesterol dan trigliserida darah, antara lain lemak hewan, susu, mentega, keju, krem, santan, minyak kelapa, margarin. Sebaliknya dengan makanan yang mengandung lemak tidak jenuh seperti minyak kedelai, minyak zaitun, dan minyak ikan. Minyak ikan sendiri mengandung omega-3 yang dapat menurunkan kadar lemak darah dan mencegah agregasi trombosit. Lemak jenuh merupakan penyebab utama peningkatan kolesterol dan LDL darah dengan cara meningkatkan sintesisnya di hati dan menurunkan aktivitas reseptor LDL sehingga menurunkan klirens kolesterol dalam pembuluh darah.

Beberapa penelitian mendapatkan hubungan yang positif antara asupan lemak jenuh yang tinggi dengan morbiditas akibat PJK. Key dkk. dan Hudges dkk. dalam penelitiannya mendapatkan bahwa asam lemak tak jenuh tunggal tidak mempengaruhi kadar kolesterol dan LDL darah. Asam lemak tak jenuh ganda (polyunsaturated fatty acid/PUFA) juga menurunkan kolesterol darah. Schlierf dkk menyatakan bahwa PUFA yang terkandung dalam minyak jagung dan wijen dapat menurunkan kadar kolesterol darah sebesar 23% dan 16%.

Kolesterol darah disamping disintesis hati juga bersumber dari diet. Di Amerika, *Academy of Sciences* dalam penelitiannya mendapatkan bahwa yang menyebabkan peningkatan kadar kolesterol darah adalah kolesterol yang teroksidasi (ketika terkena panas, udara) dan bukan kolesterol itu sendiri^{31,32}.

➤ Vitamin A

Sumber vitamin A terdapat pada buah-buahan maupun sayuran berwarna. Adapun peranannya dalam menurunkan kolesterol darah disebabkan karena adanya gugus hidroksi yang berfungsi mencegah teroksidasinya lemak tak jenuh ganda. Kinley dan Krause, melaporkan terjadinya penurunan kadar kolesterol dalam darah penderita atherosklerosis yang diberikan vitamin A^{30,31,32}.

➤ *Vitamin C

Vitamin C banyak terdapat pada buah-buahan dan sayuran. Diperkirakan peran vitamin C adalah memecah kolesterol menjadi asam dan garam empedu dalam hati lalu diekskresikan ke dalam empedu yang selanjutnya ke usus lalu dikeluarkan bersama feses^{30,31,32}.

➤ Vitamin E

Lemak dan kolesterol dilindungi oleh vitamin E yang ada di dalam membran sel. Dalam proses oksidasi vitamin E akan dikorbankan terlebih dahulu. Vitamin E akan bereaksi dengan agen oksidatif (radikal bebas) membentuk vitamin E radikal yang relatif stabil dan oksidasi lebih lanjut dapat menghasilkan kuinon yang dapat dikeluarkan dari tubuh. Vitamin E juga merupakan inhibitor yang poten terhadap sintesis kolesterol di hepar, disamping itu dengan terlindunginya membran sel oleh vitamin E maka ACAT akan lebih aktif. Menurunnya sintesis kolesterol dan semakin aktifnya ACAT akibat pengaruh vitamin E tersebut akan menurunkan kadar kolesterol⁵.

2.4.2 Aktivitas fisik

Aktivitas fisik mempunyai pengaruh yang baik terhadap kadar kolestrol darah dan kejadian PJK. Semakin tinggi aktivitas fisik yang dilakukan maka semakin hebat proses katabolisme lemak terjadi di dalam tubuh dimana akan terjadi penurunan trigliserida VLDL dan LDL serta peningkatan kadar HDL darah. Pada aktivitas fisik akan terjadi peningkatan sekresi hormon katekolamin dan glukagon yang dapat meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase sehingga terjadi pemecahan TG pada kilomikron, VLDL maupun jaringan adipose yang memicu peningkatan sekresi HDL oleh hati. Pada aktivitas fisik yang membutuhkan kalori sebesar 800-1000 kalori akan meningkatkan kadar HDL sebesar 4,4 mg/dl³².

2.4.3 Merokok

Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah yang selanjutnya dapat meningkatkan sekresi VLDL oleh hati³⁰.

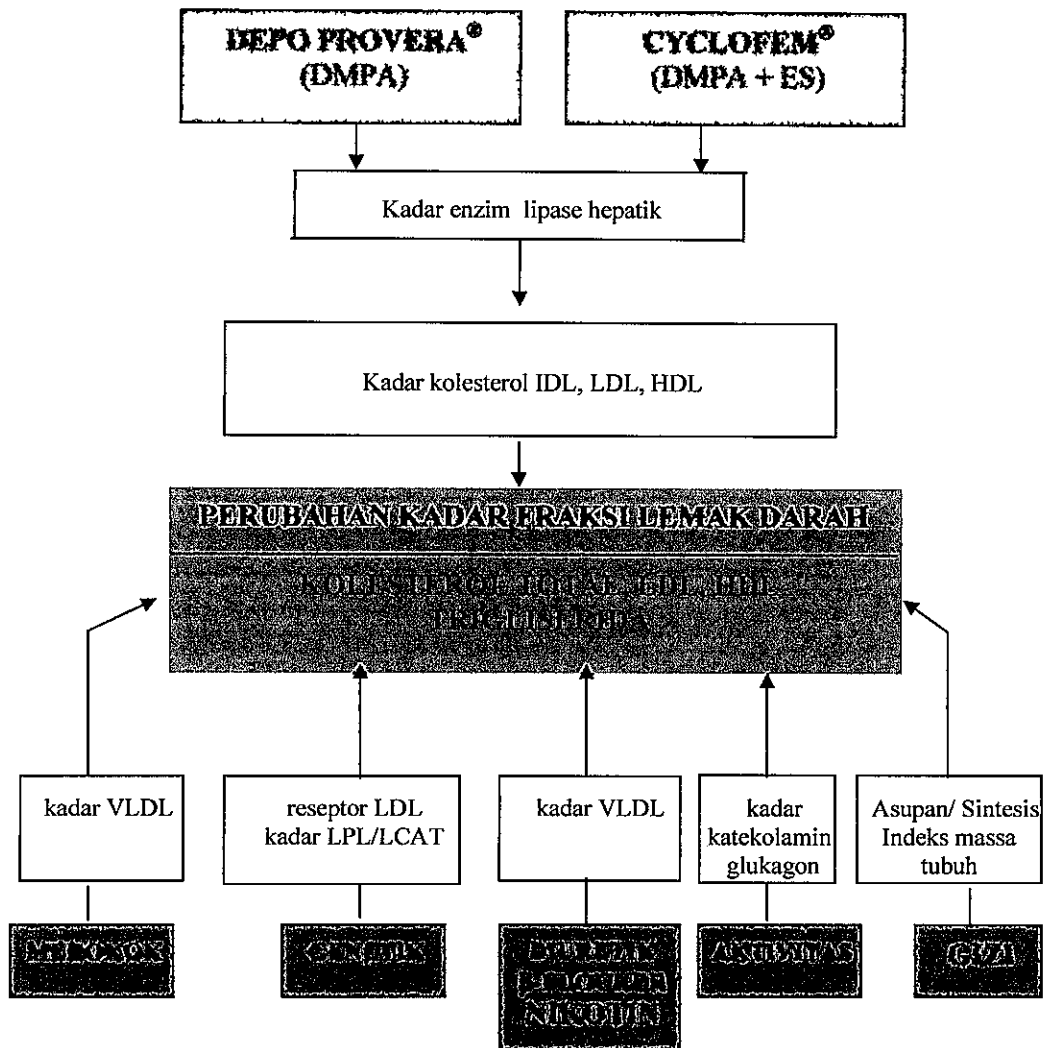
2.4.4 Obat-obatan

Ada beberapa obat-obatan yang dapat mempengaruhi kadar fraksi lemak dalam darah. Insulin, asam nikotinat dan prostaglandin E1 bekerja menghambat aktivitas enzim lipoprotein lipase sehingga mengurangi aliran asam lemak bebas akibat lipolisis jaringan adipose sehingga sekresi VLDL oleh hati menurun. Penyekat beta dapat menurunkan kepekaan reseptor LDL sehingga akan terjadi peningkatan kadar kolesterol LDL dalam darah. Diuretik seperti golongan tiazide akan menyebabkan gangguan konversi VLDL menjadi LDL serta merangsang sintesis VLDL oleh hati sehingga kadar kolesterol VLDL dalam darah akan meningkat^{33,34}.

2.4.5 Genetik

Seperti telah disebutkan diatas bahwa hiperlipidemia dapat terjadi primer akibat mutasi genetik baik bersifat mono maupun poligenik. Adapun mutasi genetik yang terjadi dapat pada gen apolipoprotein, reseptor ataupun enzim yang masing-masing dapat menimbulkan kelainan seperti disebutkan pada halaman depan³⁴.

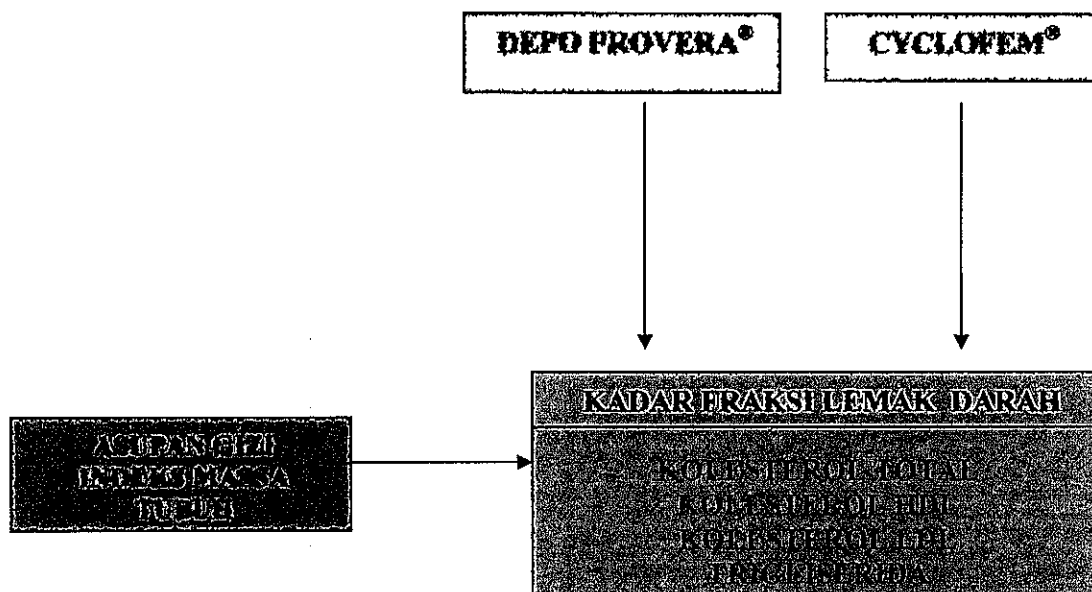
2.5 Kerangka teori



2.6 Kerangka konsep

Pada penelitian ini akan dinilai pengaruh kontrasepsi suntik Depo Provera® dan Cyclofem® terhadap kadar fraksi lemak darah dimana faktor lain yang

dipertimbangkan sebagai perancu adalah asupan diet dan indeks massa tubuh. Faktor lain seperti genetik, gangguan enzimatik diabaikan dalam penelitian ini karena keterbatasan kemampuan laboratorium yang ada. Sedangkan untuk aktivitas fisik terdapat kesulitan dalam mengkuantisasi seluruh aktivitas fisik dari subyek penelitian.



BAB 3.

HIPOTESIS

- 3.1 Tidak terdapat perbedaan rerata kadar fraksi lemak (kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida) pada kelompok akseptor Cyclofem[®] sebelum dibandingkan sesudah pemakaian.
- 3.2 Terdapat perbedaan rerata kadar fraksi lemak (kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida) pada kelompok akseptor Depo Provera[®] sebelum dibandingkan sesudah pemakaian.
- 3.3 Terdapat perbedaan rerata kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida pada kelompok akseptor kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dibandingkan dengan Depo Provera[®] setelah pemakaian selama 6 bulan.

BAB 4.

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah bidang Fertilisasi Endokrinologi dan Reproduksi.

4.2 Tempat dan waktu penelitian

Tempat penelitian dilakukan di Poliklinik Fertilisasi Endokrinologi dan Reproduksi RSUP. Dr. Kariadi Semarang dan di beberapa klinik Bidan dalam wilayah Kota Semarang. Waktu penelitian dikerjakan pada periode Agustus 2004 – Februari 2005.

4.3 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan suatu analitik observasional dengan desain *cohort*.

4.4 Populasi dan sampel penelitian

4.4.1 Populasi target

Wanita usia reproduksi akseptor kontrasepsi suntikan kombinasi.

4.4.2 Populasi terjangkau

Wanita usia reproduksi akseptor kontrasepsi suntik di Kota Semarang pada periode Agustus 2004- Februari 2005.

4.4.3 Sampel penelitian

Calon akseptor kontrasepsi suntikan kombinasi yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian serta melaksanakan pengamatan lanjut sesuai jadwal. Sebelum diikutsertakan dalam penelitian calon akseptor diberi penjelasan terlebih dahulu kemudian menandatangani surat pernyataan bersedia mengikuti penelitian.

4.4.3.1 Kriteria inklusi

Wanita usia reproduksi 20 – 40 tahun, berbadan sehat, berat badan ideal, tidak memakai kontrasepsi hormonal minimal dalam 6 bulan terakhir.

4.4.3.2 Kriteria eksklusi

Meninggal, menyatakan berhenti mengikuti penelitian, pindah alamat yang tidak memungkinkan untuk kontrol, hamil, kadar LDL > 180 mg/dl.

4.5 Besar sampel penelitian

Untuk menguji hipotesis bahwa terdapat perbedaan perubahan kadar fraksi lemak darah pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dan Depo Provera[®], maka diperhitungkan besar sampel berdasarkan masing-masing fraksi lemak dengan asumsi bahwa perbedaan nilai rerata antara kedua kelompok sebesar 20 mg/dl secara klinis bermakna untuk risiko penyakit jantung koroner, menggunakan kekuatan atau *power* sebesar 80% ($1-\beta$) dan tingkat kemaknaan (α) 0,05 berdasarkan rumus :

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta) \times SB}{d} \right]^2$$

Keterangan :

- n1 = n2 = besar sampel masing-masing
- SB = Simpang baku kedua kelompok dianggap sama. Dari penelitian Luciano dkk, 2001 didapat untuk kadar kolesterol total 24,5 mg/dl, TG 11,4 mg/dl, LDL 23,4 mg/dl, HDL 9,6 mg/dl.
- d = perbedaan nilai rerata antara kedua kelompok.
- α = batas kemaknaan.
- $z\alpha$ = untuk *2-tailed* adalah 1,960
- $z\beta$ = pada penelitian ini *power* ditetapkan 80%, maka $z\beta$ adalah 0,842

Dari rumus di atas, maka :

- Jika menggunakan nilai simpang baku kolesterol total yang diperoleh dari hasil penelitian Luciano dkk. tahun 2001, yaitu 24,40 mg/dl, maka hasil perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{(1,960 + 0,842) \times 24,50}{20} \right]^2 = 23$$

- Jika menggunakan nilai simpang baku kolesterol LDL yang diperoleh dari hasil penelitian Luciano dkk. tahun 2001, yaitu 23,50 mg/dl, maka hasil perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{(1,960 + 0,842) \times 23,50}{20} \right]^2 = 22$$

- Jika menggunakan nilai simpang baku trigliserida yang diperoleh dari hasil penelitian Luciano dkk. tahun 2001, yaitu 11,40 mg/dl, maka perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{(1,960 + 0,842) \times 11,40}{20} \right]^2 = 5$$

- Jika menggunakan nilai simpang baku kolesterol HDL yang diperoleh dari hasil penelitian Luciano dkk. tahun 2001, yaitu 9,60 mg/dl, maka hasil perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{(1,960 + 0,842) \times 9,60}{20} \right]^2 = 4$$

Pada penelitian ini ditetapkan jumlah sampel pada tiap kelompok adalah 23 orang, dengan perkiraan kejadian *drop out* sebesar 10%, maka besar sampel berdasarkan rumus :

$$N = n (1 + 0,1) = 23 (1 + 0,1) = 23 (1,1) = 25,3$$

Jadi besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah 25 orang sehingga besar sampel total menjadi 50 orang.

4.6 Metode pengambilan sampel

Subyek dalam penelitian ini dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling*.

4.7 Variabel penelitian

4.7.1 Variabel bebas : kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dan Depo Provera[®]

4.7.2 Variabel tergantung : kadar LDL dan HDL merupakan data dalam skala numerik.

4.7.3 Variabel perancu :

- Indeks massa tubuh merupakan data dalam skala numerik
- Asupan diet merupakan data dalam skala numerik yang menyatakan jumlah asupan karbohidrat, protein, lemak, kolesterol dalam satuan gram, vitamin C dalam satuan milligram persen dan vitamin A dalam satuan RE, vitamin E dalam satuan milligram persen berdasarkan hasil anamnesis gizi dengan metode frekuensi makanan (*food frequency*) yang kemudian dilakukan konversi dengan bantuan program *Nutrisoft*.

4.8 Pengumpulan data

Data dalam penelitian ini merupakan data primer yang diambil pada saat kunjungan.

4.8.1 Kunjungan pertama : seleksi calon akseptor (Formulir 1)

- Anamnesis mengenai : umur, paritas, pekerjaan, pendidikan, siklus haid, obat, kebiasaan merokok dan senam, riwayat penyakit calon

akseptor dan keluarga (hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, penyakit liver, tromboemboli, stroke)

- Pemeriksaan fisik : tinggi badan, berat badan, tanda vital, jantung, paru, abdomen.
- Pemeriksaan ginekologi untuk menyingkirkan infeksi panggul, tumor ginekologi
- Data dimasukkan kedalam Formulir 1, kemudian keesokan harinya diminta datang dimana minimal 10 jam sebelumnya puasa untuk diambil darah

4.8.2 Kunjungan kedua :

- Dilakukan pengambilan darah dan dikirim ke laboratorium.
- Diminta datang setelah ada hasil laboratorium.

4.8.3 Kunjungan ketiga : seleksi laboratorik (Formulir 1)

- Hasil laboratorium dimasukkan kedalam Formulir 1.
- Calon yang memenuhi kriteria inklusi diminta mengisi formulir persetujuan
- Dilakukan penyuntikan kontrasepsi sesuai hasil randomisasi.

4.8.4 Kunjungan selanjutnya

- Sesuai jadwal suntik yang telah ditetapkan
- Pada minggu ke-25 setelah penyuntikan pertama untuk pengambilan sampel darah.

4.8.5 Data mengenai jumlah asupan gizi dikumpulkan dengan melakukan anamnesis dengan metode frekuensi (*food frequency*) makanan yang kemudian dikonversikan dengan menggunakan program *Nutrisoft*.

4.9 Analisis data

Setelah dilakukan pembersihan, tabulasi dan pemasukan data, lalu dilakukan analisis menggunakan program SPSS versi 11.0, yang meliputi :

- Untuk data dalam skala numerik, apabila data berdistribusi normal maka uji beda dilakukan dengan *two independent t test*, sedangkan bila berdistribusi tidak normal dengan *Mann-WhitneyU test*. Pada masing-masing kelompok dilakukan uji beda sebelum dan sesudah 6 bulan pemakaian dengan menggunakan *paired sample t test* apabila distribusi data normal dan *Wilcoxon signed rank test* apabila distribusi data tidak normal.
- Untuk data nominal uji beda dilakukan dengan *Chi square* atau *Fisher exact test*.
- Jika perbedaan perubahan fraksi lemak antara kedua kelompok bermakna dan terdapat beberapa variabel perancu yang berkorelasi bermakna dengan perbedaan perubahan tersebut maka dilakukan analisis multivariat dengan analisis regresi berganda.

4.10 Etika penelitian

Penelitian ini dilakukan tanpa membahayakan kesehatan peserta penelitian dan dilakukan berdasarkan kesediaan secara sukarela, untuk itu setiap peserta diminta

untuk mengisi formulir persetujuan medis (*informed consent*) dan dijamin kerahasiaan datanya.

Cara pemberian suntikan kontrasepsi pada penelitian ini dilakukan sesuai standar yang berlaku secara internasional dan biaya yang diperlukan ditanggung oleh peneliti sehingga tidak membebani peserta dan institusi. Apabila terjadi efek samping pada peserta penelitian, biaya penanganan akan menjadi beban peneliti.

Penelitian ini juga dilaksanakan atas ijin dari Ketua Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK. Undip/RSUP Dr. Kariadi, Direktur RSUP Dr. Kariadi dan Dekan FK. Undip Semarang.

4.11 Definisi operasional

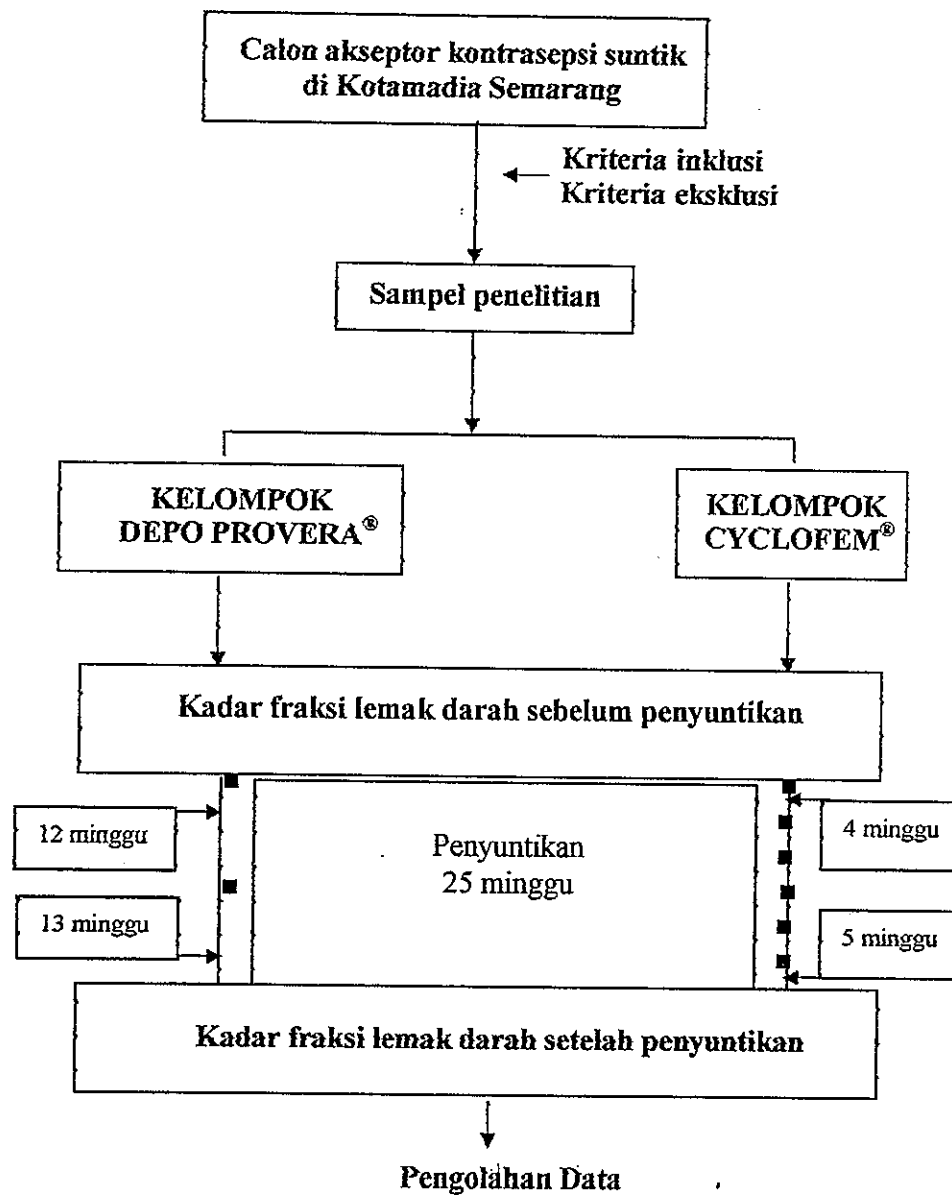
- **Dislipidemia** adalah kelainan metabolisme lemak yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lemak dalam plasma. Kenaikan fraksi lemak yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida, serta penurunan kadar kolesterol HDL.
- **Cyclofem[®]** adalah kontrasepsi suntik bulanan yang merupakan kombinasi depomedroksi progesterone asetat dan estradiol sipionat
- **Depo Provera[®]** adalah kontrasepsi suntik tiga bulanan yang hanya mengandung depomedroksi progesterone asetat.
- **Kadar fraksi lemak darah** adalah kadar lipoprotein LDL, HDL, Kolesterol total dan trigliserida darah dalam satuan mg/dl. Metode yang dipakai untuk pemeriksaan kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL adalah cara enzimatik dengan metode *CHOD Pap*, sedangkan trigliserida dengan metode

GPO Pap. Adapun nilai acuan normal untuk kolesterol total < 200 mg/dl, HDL > 40 mg/dl., LDL < 160 mg/dl, dan Trigliserida < 200 mg/dl.

- **Indeks massa tubuh** adalah hasil bagi antara berat badan dalam kilogram dengan kwadrat tinggi badan dalam satuan meter.
- **Asupan diet** adalah jumlah karbohidrat, protein, lemak, kolesterol, vitamin A dan C yang berasal dari makanan yang biasa dikonsumsi berdasarkan hasil anamnesis gizi dengan metode frekuensi makanan (*food frequency*) yang kemudian dilakukan konversi dengan bantuan program *Nutrisoft*.
- **Asupan karbohidrat** adalah jumlah karbohidrat yang berasal dari makanan yang biasa dikonsumsi dalam satuan gram berdasarkan hasil anamnesis gizi dengan metode frekuensi makanan (*food frequency*) yang kemudian dilakukan konversi dengan bantuan program *Nutrisoft*.
- **Asupan protein** adalah jumlah protein yang berasal dari makanan yang biasa dikonsumsi dalam satuan gram berdasarkan hasil anamnesis gizi dengan metode frekuensi makanan (*food frequency*) yang kemudian dilakukan konversi dengan bantuan program *Nutrisoft*.
- **Asupan lemak** adalah jumlah lemak yang berasal dari makanan yang biasa dikonsumsi dalam satuan gram berdasarkan hasil anamnesis gizi dengan metode frekuensi makanan (*food frequency*) yang kemudian dilakukan konversi dengan bantuan program *Nutrisoft*.
- **Asupan vitamin** adalah jumlah vitamin (A, C dan E) yang berasal dari makanan yang biasa dikonsumsi dalam satuan RE untuk vitamin A dan milligram persen untuk vitamin C dan E, berdasarkan hasil anamnesis gizi

dengan metode frekuensi makanan (*food frequency*) yang kemudian dilakukan konversi dengan bantuan program *Nutrisoft*.

4.12 Alur penelitian



Keterangan :

- Saat penyuntikan kontrasepsi

BAB 5.

HASIL PENELITIAN

Penelitian berlangsung sejak bulan Agustus 2004 sampai dengan Januari 2005, yang diikuti oleh 50 orang peserta, 25 orang adalah peserta kontrasepsi Cyclofem[®] dan 25 orang lainnya peserta kontrasepsi Depo Provera[®]. Adapun hasil dari penelitian ini meliputi :

5.1 Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek yang kami pertimbangkan pada penelitian ini meliputi umur, paritas, pendidikan, dan status pekerjaan.

Tabel 4. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Subyek penelitian (N = 50)	
	Rerata (SB)	n (%)
Umur (tahun)	28.76 (6.76)	
• 20 – 30 tahun		36 (72)
• 31 – 40 tahun		14 (28)
Paritas	1.74 (0.97)	
Pendidikan		
• SD/SLTP		19 (38)
• SLTA/PT		31 (62)
Status Pekerjaan		
• Tidak bekerja		22 (44)
• +Bekerja		28 (56)

SB = simpang baku

Tabel 4 menunjukkan karakteristik subyek penelitian kedua kelompok terhadap variabel umur, paritas, pendidikan, status pekerjaan, indeks massa tubuh dan asupan gizi per hari. Rerata umur seluruh subyek penelitian adalah 28.76 (6.76) tahun dengan indeks massa tubuh rata-rata masih ideal yaitu 22.56 (2.89). Akseptor dalam penelitian ini 56% merupakan wanita yang bekerja dengan paritas rata-rata 1.74 (0.97), dan tingkat pendidikan terbanyak adalah SLTA/PT (62%).

Tabel 5. Perbandingan karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	CYCLOFEM [®] (n = 25)		DEPO PROVERA [®] (n = 25)		P
	Rerata (SB)	n (%)	Rerata (SB)	n (%)	
Umur (tahun)	29.56 (6.33)		27.96 (7.09)		0.263*
• 20 – 30 tahun		17 (68)		19 (76)	
• 31 – 40 tahun		8 (32)		6 (24)	
Paritas	1.72 (0.98)		1.76 (0.97)		0.873*
Pendidikan					
• SD/SLTP		10 (40)		9 (36)	0.157†
• SLTA/PT		15 (60)		16 (64)	
Status Pekerjaan					
• Tidak kerja		11 (44)		11 (44%)	0.396†
• Bekerja		14 (56)		14 (56%)	

SB = simpang baku

*Independent t test, $p \leq .05$

†Chi square test, $p \leq .05$

Tabel 5 menunjukkan perbandingan karakteristik antar kelompok akseptor, dimana dengan analisis uji beda tampak bahwa kedua kelompok memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik dan dapat dianggap sama dalam rerata umur ($p = 0.263$) dan rerata paritas ($p = 0.873$), sedangkan untuk tingkat pendidikan dan status pekerjaan kelompok Depo Provera cenderung lebih banyak yang berpendidikan SLTA/PT ($p = 0.157$), dan status pekerjaan sama

($p = 0.396$), sehingga secara keseluruhan karakteristik kedua kelompok dapat dikatakan sama.

5.2 Indeks massa tubuh dan asupan gizi peserta penelitian

Pada penelitian ini indikator status gizi yang digunakan adalah indeks massa tubuh, sedangkan asupan zat gizi yang dipertimbangkan adalah karbohidrat, protein, lemak, kolesterol, vitamin A, C dan E.

Tabel 6. Asupan dan status gizi subyek penelitian

Status dan asupan gizi	Subyek penelitian (N = 50) Rerata (SB)
Indeks masa tubuh	22.56 (2.89)
Rerata asupan gizi/hari	
• Kolesterol	290.80 (133.34)
• Lemak	23.21 (9.18)
• Karbohidrat	253.53 (76.87)
• Protein	36.50 (12.36)
• Vitamin A (RE)	56.20 (36.04)
• Vitamin C (μg)	783.18 (420.45)
• Vitamin E (μg)	3.02 (1.71)

SB = simpang baku

Pada tabel 6 tampak secara keseluruhan rerata (simpang baku) indeks massa tubuh 22.56 (2.89) sedangkan asupan gizi akseptor adalah : kolesterol 290.80 (133.34) gram, lemak 23.21 (9.18) gram, karbohidrat 253.53 (76.87) gram, protein 36.50 (12.36) gram , vitamin A 783.18 (420.45) RE, vitamin C 56.20 (36.04) μg , vitamin E 3.02 (1.71) μg .

Dari tabel 7 tampak bahwa perbandingan indeks massa tubuh peserta pada kedua kelompok dengan analisis uji beda memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik sehingga dapat dianggap sama ($p = 0.117$).

Tabel 7. Perbandingan asupan dan status gizi subyek penelitian

Status dan asupan gizi	CYCLOFEM [®] (n = 25) Rerata (SB)	DEPO PROVERA [®] (n = 25) Rerata (SB)	<i>p</i>
Indeks masa tubuh	21.97 (2.49)	23.20 (3.17)	0.117*
Rerata asupan gizi/hari			
• Kolesterol	292.24 (93.32)	299.36 (164.31)	0.853†
• Lemak	26.72 (4.93)	19.71 (11.06)	0.007†
• Karbohidrat	307.47 (27.55)	199.60 (72.43)	0.000†
• Protein	38.07 (6.46)	34.92 (16.28)	0.375†
• Vitamin A	49.08 (16.05)	63.32 (47.84)	0.165†
• Vitamin C	762.88 (453.71)	803.48 (392.71)	0.737*
• Vitamin E	3.44 (1.87)	2.60 (1.44)	0.082†

SB = simpang baku

df: 48

*Independent *t* test, $p \leq .05$

†Mann Whitney *U* test, $p \leq .05$

Pada perbandingan asupan zat gizi dengan analisis uji beda memperlihatkan perbedaan yang bermakna dalam hal asupan karbohidrat ($p = 0.000$) dan lemak ($p = 0.007$) dimana rerata asupan zat gizi tersebut lebih besar pada kelompok Cyclofem[®], sedangkan untuk rerata asupan kolesterol ($p = 0.853$), protein ($p = 0.375$), vitamin A ($p = 0.165$), C ($p = 0.737$) dan E ($p = 0.082$) terdapat perbedaan yang tidak bermakna, dimana terlihat untuk rerata asupan protein, kolesterol, vitamin A dan E antara kedua kelompok dapat dianggap sama sedangkan untuk rerata asupan dan C kelompok cenderung lebih besar pada kelompok Depo Provera[®].

5.3 Perbandingan kadar fraksi lemak darah sebelum penyuntikan

Tabel 8 menunjukkan perbandingan kadar fraksi lemak kedua kelompok sebelum pemakaian kontrasepsi suntik. Dari tabel tersebut dapat dilihat rerata (simpang baku) kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, trigliserida, rasio kolesterol total/kolesterol HDL akseptor pada kelompok Cyclofem[®] dan kelompok Depo Provera[®], dimana dengan analisis uji beda diperoleh kesimpulan bahwa kedua kelompok akseptor memiliki perbedaan bermakna secara statistik dalam rerata kadar trigliserida ($p = 0.028$) dimana rerata pada kelompok Depo Provera[®] lebih besar daripada kelompok Cyclofem[®] namun tidak tampak perbedaan secara klinis. Sedangkan untuk rerata kadar kolesterol total ($p = 0.954$), kolesterol HDL ($p = 0.903$), kolesterol LDL ($p = 0.793$) dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL ($p = 0.923$) memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik, dimana untuk rerata kadar kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol HDL cenderung lebih tinggi pada kelompok Depo Provera[®] sedangkan untuk rerata kadar kolesterol LDL dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL cenderung lebih tinggi pada kelompok Cyclofem[®].

Tabel 8. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak awal

Fraksi lemak darah	CYCLOFEM [®] (n = 25) Rerata (SB)	DEPO PROVERA [®] (n = 25) Rerata (SB)	<i>p</i>
Kolesterol total	194.44 (48.76)	200.36 (66.93)	0.954†
Trigliserida	119.84 (92.02)	181.60 (106.23)	0.028†
Kolesterol HDL	41.24 (6.33)	53.32 (16.94)	0.903*
Kolesterol LDL	127.08 (31.86)	106.88 (26.39)	0.793†
Rasio	4.61 (1.31)	3.96 (1.39)	0.923†

SB = simpang baku

df: 48

*Independent *t* test, $p \leq .05$

†Mann Whitney U test, $p \leq .05$

5.4 Perbandingan kadar fraksi lemak darah setelah penyuntikan

Tabel 9 menunjukkan perbandingan kadar fraksi lemak kedua kelompok sesudah pemakaian kontrasepsi suntik selama 6 bulan. Dari tabel tersebut dapat dilihat rerata (simpang baku) kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, trigliserida dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL akseptor pada kelompok Cyclofem dan kelompok Depo Provera dimana dengan analisis uji beda diperoleh kesimpulan bahwa kedua kelompok akseptor memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna dalam kadar kolesterol total ($p = 0.687$), kolesterol HDL ($p = 0.694$), kolesterol LDL ($p = 0.773$), trigliserida ($p = 0.521$) maupun rasio kolesterol total/kolesterol HDL ($p = 0.922$), dimana untuk rerata kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL cenderung lebih tinggi pada kelompok Cyclofem[®] sedangkan rerata kadar kolesterol LDL cenderung lebih tinggi pada kelompok Depo Provera[®].

Tabel 9. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak akhir

Fraksi lemak darah	CYCLOFEM [®] (n = 25) Rerata (SB)	DEPO PROVERA [®] (n = 25) Rerata (SB)	p
Kolesterol total	187.68 (58.03)	173.20 (36.03)	0.687†
Trigliserida	146.00 (148.86)	119.00 (112.58)	0.521†
Kolesterol HDL	52.80 (12.59)	42.04 (7.89)	0.694*
Kolesterol LDL	120.12 (47.43)	131.20 (46.62)	0.773†
Rasio	4.61 (1.31)	4.25 (1.25)	0.922†

SB simpang baku

df: 48

*Independent t test, $p \leq .05$

†Mann Whitney test, $p \leq .05$

5.5 Perbandingan kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian Cyclofem®

Tabel 10 menunjukkan perbandingan kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem® selama 6 bulan. Dari tabel diatas dapat dilihat rerata (simpang baku) kadar kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, trigliserida dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL sebelum dan sesudah pemakaian Cyclofem® selama 6 bulan dimana dengan analisis uji beda disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dalam hal rerata kadar kolesterol HDL ($p = 0.000$), kolesterol LDL ($p = 0.048$) dimana untuk rerata kadar kolesterol HDL terjadi peningkatan sedang kolesterol LDL terjadi penurunan setelah pemakaian selama 6 bulan. Untuk rerata kadar kolesterol total ($p = 0.221$), trigliserida ($p = 0.179$) dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL ($p = 0.107$) tampak bahwa perbedaan tidak bermakna secara statistik, dimana untuk rerata kadar kolesterol total dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL sebelum dan sesudah pemakaian dapat dianggap sama sedangkan untuk rerata kadar trigliserida cenderung lebih tinggi (meningkat) setelah pemakaian selama 6 bulan.

Tabel 10. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian Cyclofem®

Fraksi lemak darah	SEBELUM (n = 25) Rerata (SB)	SESUDAH (n = 25) Rerata (SB)	p
Kolesterol total	194.44 (48.76)	187.68 (58.03)	0.221†
Trigliserida	119.84 (92.02)	146.00 (148.86)	0.179†
Kolesterol HDL	41.24 (6.33)	52.80 (12.59)	0.000*
Kolesterol LDL	127.08 (31.86)	120.12 (47.43)	0.048†
Rasio	4.61 (1.31)	3.81 (1.08)	0.107†

SB = simpang baku

df: 24

*Paired t test, $p \leq .05$

†Wilcoxon signed rank test, $p \leq .05$

5.6 Perbandingan kadar fraksi lemak darah sebelum dan sesudah pemakaian Depo Provera®

Tabel 11 menunjukkan perbandingan kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian kontrasepsi suntik Depo Provera® selama 6 bulan. Dengan analisis uji beda disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal kadar trigliserida ($p=0.002$) dan kolesterol LDL ($p=0.009$), dimana untuk rerata kadar trigliserida terjadi penurunan sedangkan rerata kadar kolesterol LDL terjadi peningkatan setelah pemakaian 6 bulan. Sedangkan dalam hal kadar kolesterol total ($p= 0.060$), kolesterol HDL ($p=0.005$) dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL ($p=0.397$) tidak bermakna dimana rerata kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL cenderung menurun pada pemeriksaan setelah penyuntikan, sedangkan rerata kadar kolesterol LDL dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL cenderung meningkat setelah pemakaian selama 6 bulan.

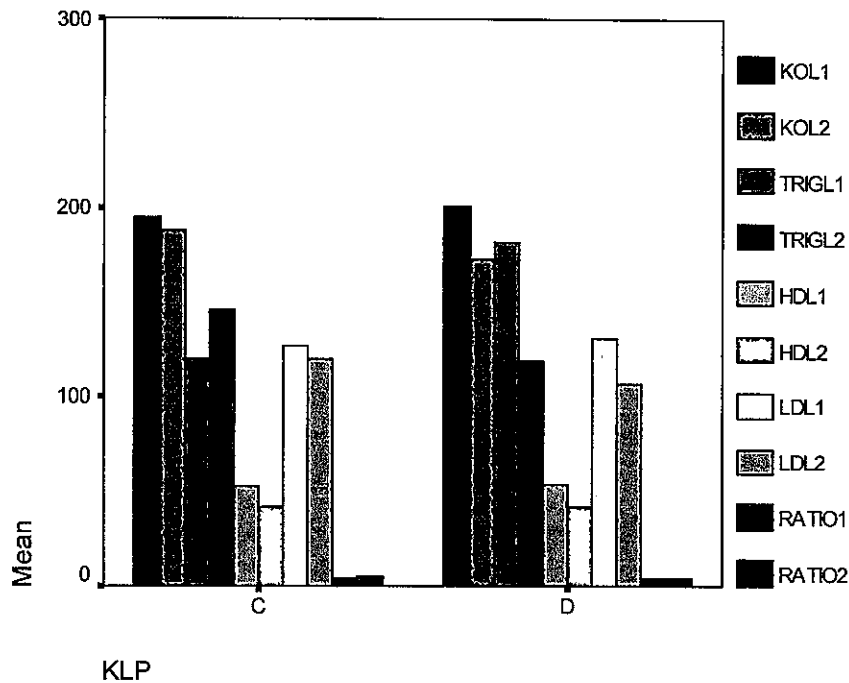
Tabel 11. Perbandingan rerata kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian Depo Provera®

Fraksi lemak darah	SEBELUM (n = 25) Rerata (SB)	SESUDAH (n = 25) Rerata (SB)	p
Kolesterol total	200.36 (66.93)	173.20 (36.03)	0.060†
Trigliserida	181.60 (106.23)	119.00 (112.58)	0.002†
Kolesterol HDL	53.32 (16.94)	42.04 (7.89)	0.005*
Kolesterol LDL	106.88 (26.39)	131.20 (46.62)	0.009†
Rasio	3.96 (1.39)	4.25 (1.25)	0.397†

SB = simpang baku df: 24

* Paired t test, $p \leq .05$

† Wilcoxon signed rank test, $p \leq .05$



Grafik 1. Diagram batang perbandingan kadar fraksi lemak sebelum dan sesudah pemakaian kontrasepsi suntik. Keterangan : mean=rerata, KLP=kelompok, C=Cyclofem, D=Depo Provera.

5.7 Perbandingan perubahan kadar fraksi lemak darah

Tabel 12 menunjukkan perbandingan rerata (simpang baku) perubahan kadar fraksi lemak selama 6 bulan pemakaian kontrasepsi suntik pada kedua kelompok akseptor. Dan dari uji beda disimpulkan bahwa rerata perubahan fraksi lemak antara kedua kelompok memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna dalam hal kadar kolesterol total ($p = 0.272$), kolesterol HDL ($p = 0.948$), kolesterol LDL ($p = 0.509$) dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL ($p = 0.091$), namun berbeda bermakna dalam hal kadar trigliserida ($p = 0.000$), dimana nilai mutlak rerata perubahan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL cenderung menurun lebih tinggi pada kelompok Depo Provera[®], untuk rerata kolesterol HDL penurunan

kadar dapat dianggap sama sedangkan untuk rasio kolesterol total/kolesterol HDL perubahannya cenderung lebih besar pada kelompok Cyclofem®.

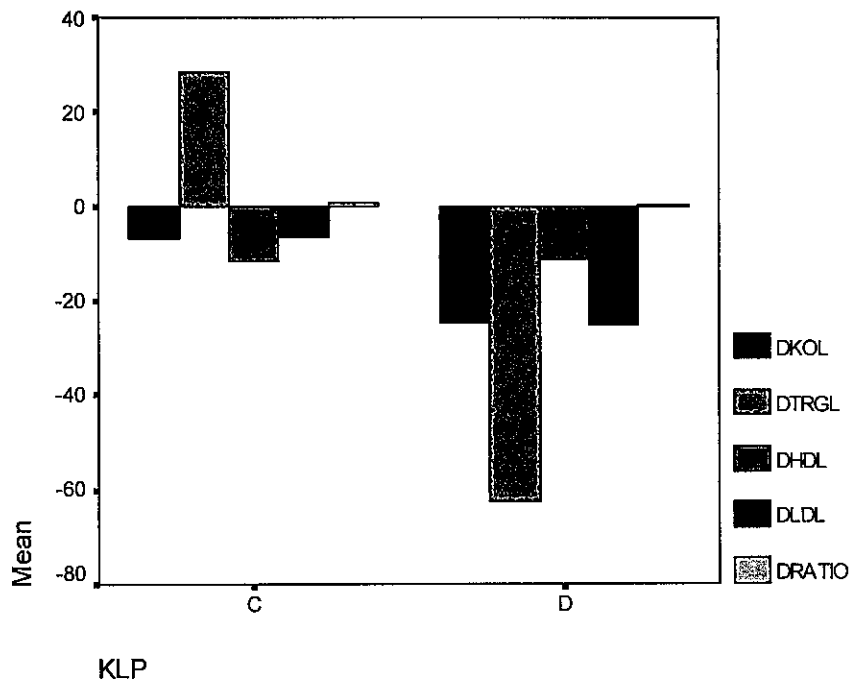
Tabel 12. Perbandingan rerata perubahan kadar fraksi lemak selama pemakaian 6 bulan

Fraksi lemak darah	CYCLOFEM®(n = 25) Rerata (SB)	DEPO PROVERA®(n = 25) Rerata (SB)	p
Kolesterol total	-7.04 (43.13)	-24.84 (67.32)	0.272*
Trigliserida	28.32 (92.43)	-62.60 (113.17)	0.000†
Kolesterol HDL	-11.56 (10.64)	-11.28 (18.47)	0.948*
Kolesterol LDL	-6.56 (51.36)	-25.04 (44.79)	0.509†
Rasio	0.81 (1.24)	0.29 (1.80)	0.091†

SB = simpang baku df: 48

*Independent t test, $p \leq .05$

†Mann Whitney U test, $p \leq .05$



Grafik 2. Perbandingan perubahan kadar fraksi lemak. Keterangan : Mean=rerata, KLP=kelompok, C=Cyclofem, D=Depo Provera

5.8. Analisis multivariat

Dari hasil analisis uji beda yang telah dilakukan, tampak bahwa terdapat perbedaan bermakna dalam rerata perubahan kadar trigliserida setelah pemakaian kontrasepsi selama 6 bulan. Adapun variabel-variabel yang dapat dipertimbangkan mempengaruhi perbedaan tersebut antara lain kadar trigliserida awal, asupan karbohidrat dan lemak. Karena terdapat satu variabel tergantung dan tiga variabel bebas dengan data dalam skala numerik, maka dilakukan analisis multivariat dengan regresi berganda.

Sebelum dilakukan analisis multivariat terlebih dahulu dilakukan uji korelasi dengan *Sperman rank test* antara ketiga variabel di atas masing-masing terhadap perubahan kadar trigliserida pada kedua kelompok akseptor didapatkan bahwa pada kelompok Cyclofem[®] tidak satupun dari ketiga variabel tersebut memperlihatkan korelasi yang bermakna sehingga tidak bisa dilakukan analisis multivariat. Namun secara berturut-turut koefisien korelasi terhadap perubahan kadar trigliserida pada kelompok Cyclofem[®] yaitu asupan lemak ($\tau = 0.456$), asupan karbohidrat ($\tau = 0.398$) dan kadar trigliserida awal ($\tau = 0.081$). Sedangkan untuk kelompok Depo Provera[®] tampak bahwa variabel kadar trigliserida awal ($p = 0.008$) dan asupan lemak ($p = 0.030$) memperlihatkan korelasi yang bermakna terhadap perubahan kadar trigliserida dengan koefisien korelasi dari yang terbesar berturut-turut yaitu kadar trigliserida awal ($\tau = - 0.475$), dan asupan lemak ($\tau = - 0.382$). Tanda negatif menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar trigliserida awal dan asupan lemak, semakin rendah perubahan kadar trigliserida.

Dengan demikian pengaruh variabel kadar trigliserida awal, asupan karbohidrat dan lemak terhadap perbedaan perubahan kadar trigliserida pada kelompok Cyclofem[®] dapat diabaikan dengan kata lain perbedaan tersebut murni dipengaruhi oleh kandungan hormonal yang ada pada Cyclofem[®]. Sedang pada kelompok Depo Provera[®], perubahan kadar trigliserida selain dipengaruhi oleh kandungan hormonal juga oleh kadar trigliserida awal dan asupan lemak. Dimana dari persamaan regresi berganda dapat diperkirakan perubahan trigliserida karena pengaruh variabel-variabel di atas. Adapun persamaan regresi tersebut adalah sebagai berikut :

$$Y = 100.43 - 2.053 X_1 - 0.451 X_2$$

Dimana :

Konstanta : 100.43

Y : Perubahan kadar trigliserida

X₁ : Asupan lemak

X₂ : Kadar trigliserida awal

Tabel 13. Analisis regresi berganda

Variabel	CYCLOFEM [®]		DEPO PROVERA [®]	
	(r) [*]	(p)	(r) [*]	(p)
Trigliserida awal	0.288	0.081	-0.475	0.008
Asupan karbohidrat	0.054	0.398	-0.280	0.088
Asupan lemak	0.023	0.456	-0.382	0.033

^{*}Sparman rank test

BAB 6.

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada akseptor kontrasepsi suntik, yang merupakan suatu uji klinik yang berbasis populasi untuk membandingkan perubahan kadar fraksi lemak pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem® dan Depo Provera® yang pemakaiannya cukup banyak di Indonesia. Sesuai penghitungan besar sampel, penelitian ini menyertakan 50 orang akseptor baru secara sukarela yang kemudian dibagi secara seimbang menjadi dua kelompok sesuai dengan kontrasepsi yang dikehendaki calon akseptor. Penelitian ini dapat merupakan suatu uji keamanan pemakaian kedua kontrasepsi tersebut mengingat efeknya terhadap perubahan fraksi lemak. Dalam penelitian ini tidak ada subyek penelitian yang *drop out* karena seluruh subyek pada setiap kunjungan suntik selalu diingatkan jadwal kontrol berikutnya baik secara lisan maupun tertulis, walaupun ada yang lupa mereka akan didatangi atau diingatkan melalui telepon.

Ada beberapa faktor perancu yang dipertimbangkan dalam penelitian ini antara lain karakteristik peserta, indeks massa tubuh dan rerata asupan zat gizi per hari. Pada penelitian ini tidak dilakukan randomisasi dengan alasan disamping untuk mengurangi keluhan dan ketidaktaatan peserta penelitian dalam pengamatan, juga dikarenakan jumlah calon akseptor yang tidak tersebar secara merata di seluruh wilayah kotamadia Semarang, mereka terpusat pada beberapa klinik-klinik bidan saja, walaupun demikian tetap diusahakan mengontrol faktor

perancu dengan sebisa mungkin melakukan *matching* terutama dalam hal karakteristik seperti umur, pendidikan pekerjaan dan indek massa tubuh. Faktor genetik dan kelainan enzimatik kami eksklusi karena keterbatasan kemampuan laboratorium yang ada, sedangkan untuk aktivitas fisik sulit dilakukan kuantisasi secara akurat hanya berdasarkan anamnesis.

Jika diperhatikan secara keseluruhan karakteristik, peserta yang mengikuti penelitian ini sebagian besar berumur antara 20 – 30 tahun dan berparitas rendah, sehingga berdasarkan tujuan pemakaian kontrasepsi, mereka berada pada fase menjarangkan kehamilan. Adapun sifat kontrasepsi untuk fase ini harus memiliki efektivitas dan reversibilitas tinggi dan salah satu pilihan utamanya adalah suntik. Kontrasepsi suntik pada fase ini memiliki keuntungan dan sering menjadi pilihan karena sangat efektif, tidak mudah lupa, dan tidak mengganggu senggama. Di Indonesia untuk kelompok umur yang sama dan berparitas rendah, jumlah pemakai kontrasepsi suntik ini berkisar 40%. Pada karakteristik peserta penelitian ini juga tampak sebagian besar peserta berstatus bekerja dan memiliki tingkat pendidikan SLTA dan Perguruan Tinggi, hal ini dapat dijelaskan karena dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi akan menyebabkan mereka akan memilih kontrasepsi dengan efektivitas yang tinggi dan karena bekerja secara finansial mereka tentunya lebih mampu membeli obat KB yang tidak terlalu mengandalkan memori mereka.

Jika karakteristik peserta dari kedua kelompok akseptor kontrasepsi suntik dalam penelitian ini dibandingkan maka dapat dikatakan bahwa kedua kelompok tersebut relatif sama atau berpasangan dalam hal umur, paritas, pendidikan dan pekerjaan, sehingga bias perancu yang dapat ditimbulkannya terhadap perubahan kadar fraksi lemak yang terjadi dapat diabaikan. Umur dapat mempengaruhi kadar

fraksi lemak darah dimana semakin tua umur maka risiko dislipidemia semakin tinggi. Hal tersebut karena semakin tua umur kemungkinan terpajan faktor risiko lebih besar dan lebih lama disamping fungsi regulasi yang semakin menurun. Tingkat pendidikan seharusnya berbanding lurus dengan penurunan kejadian dislipidemia karena semakin tinggi tingkat pendidikan seharusnya semakin sehat pola makan dan semakin baik asupan zat gizinya, namun kadang justru terjadi sebaliknya dimana dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi akan lebih mudah mendapatkan pekerjaan dengan penghasilan lebih tinggi sehingga lebih mudah untuk mengikuti perubahan gaya hidup yang mengarah pada pola makan makanan cepat saji yang justru tinggi kandungan lemak dan rendah serat. Demikian juga halnya dengan pekerjaan, bisa berpengaruh positif maupun negatif terhadap kejadian dislipidemia⁹.

Status gizi adalah ekspresi yang diakibatkan karena adanya keseimbangan antara pemasukan gizi dan pengeluaran yang terlihat melalui variabel-variabel tertentu yang dikenal sebagai indikator status gizi³⁰. Pada penelitian ini indikator status gizi yang digunakan adalah indeks massa tubuh (IMT). Dari penelitian epidemiologi di Jakarta didapatkan bahwa pada wanita indeks massa tubuh berbanding lurus dengan kejadian dislipidemia. Pada penelitian ini, secara keseluruhan peserta didapatkan rerata (simpang baku) indeks massa tubuh yang masih ideal yaitu 22.56 (ideal bagi wanita : 20.1 – 25.0) sedangkan asupan gizi berdasarkan Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi, untuk kolesterol dan lemak jenuh berlebih, protein sedang, karbohidrat, vitamin A dan C baik, dan vitamin E kurang. Jika dilihat perbandingan IMT dan asupan gizi antara kedua kelompok tampak bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna secara statistik pada

indeks massa tubuh, asupan kolesterol, protein nabati, vitamin A, C dan E per hari, sehingga pengaruhnya terhadap perubahan kadar fraksi lemak darah dapat diabaikan. Sedangkan untuk rerata asupan lemak jenuh dan karbohidrat per hari terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik namun tidak secara klinis, dimana kelompok akseptor Cyclofem[®] memperlihatkan rerata asupan lebih tinggi daripada kelompok Depo Provera[®].

Pada penelitian ini terjadi perubahan kadar trigliserida dimana sebelum pemakaian kontrasepsi tampak terdapat perbedaan bermakna, rerata kadar pada kelompok Depo Provera[®] lebih tinggi daripada Cyclofem[®] namun sesudah pemakaian selama 6 bulan perbedaan tersebut menjadi tidak bermakna. Perubahan ini dapat dijelaskan dengan hasil dari tabel 5, 6 dan 7 dimana setelah pemakaian selama 6 bulan terjadi peningkatan rerata kadar trigliserida pada kelompok Cyclofem[®] sedangkan pada kelompok Depo Provera[®] terjadi hal sebaliknya, dan jika dibandingkan ternyata rerata perubahan kadar trigliserida pada kedua kelompok memperlihatkan perbedaan bermakna. Perbedaan perubahan tersebut disebabkan disamping karena asupan lemak jenuh dan karbohidrat pada kelompok Cyclofem[®] yang lebih tinggi daripada kelompok Depo Provera[®], juga akibat kandungan estradiol sipionat pada Cyclofem[®]. Lemak jenuh merupakan penyebab utama peningkatan kolesterol total dan kolesterol LDL berikut trigliserida yang dikandungnya, sedangkan karbohidrat khususnya zat gula dapat meningkatkan trigliserida, kolesterol dan fosfolipid. Penelitian di New Britain tahun 2001 serta beberapa penelitian lain sebelumnya menyatakan bahwa penambahan estrogen

pada preparat progesteron akan menginduksi produksi trigliserida plasma dan memperkecil ukuran partikel kolesterol LDL²⁸.

Pemakaian Cyclofem[®] selama 6 bulan dalam penelitian ini menyebabkan perubahan kadar fraksi lemak, yaitu penurunan kadar kolesterol total dan peningkatan kadar trigliserida yang tak bermakna sedangkan penurunan kadar kolesterol LDL, dan peningkatan kolesterol HDL dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL bermakna. Seperti telah dijelaskan diatas, estradiol sipionat akan menurunkan aktivitas enzim lipase hepatic dengan akibat pemecahan kolesterol HDL-2 menurun sehingga kadar HDL total meningkat dibandingkan LDL disamping juga terjadi penurunan konversi IDL menjadi LDL²⁹. Pengaruh perubahan fraksi lemak pada pemakaian kontrasepsi suntik kombinasi tergantung hormon mana yang bekerja lebih dominan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa tidak terjadi perubahan bermakna pada profil lemak darah akibat efek kerja yang saling meniadakan antara estrogen dan progesteron. Penelitian di New Britain tahun 2001, menyatakan bahwa penambahan MPA pada estrogen akan disertai oleh penurunan yang bermakna pada kadar kolesterol dan trigliserida total plasma pada pemakaian selama 3-6 bulan²⁸. Pada tahun yang sama di New Britain mendapatkan bahwa penambahan preparat estrogen pada progesteron menyebabkan peningkatan kadar trigliserida plasma. Pada penelitian multisenter yang dilakukan oleh WHO tahun 1997 didapatkan perubahan ringan dan secara klinis tidak bermakna pada profil lemak yang akan segera kembali ke kadar basal setelah penghentian pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®]. Adapun perubahan yang didapatkan adalah peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar LDL

plasma¹¹. Penelitian uji klinik di Yogyakarta tahun 2001 mendapatkan bahwa pada pemakaian kontrasepsi kombinasi selama tiga bulan terjadi penurunan kolesterol total yang bermakna secara statistik²⁹.

Sedangkan pemakaian Depo Provera[®] pada penelitian ini memperlihatkan perubahan kadar fraksi lemak, yaitu peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar trigliserida yang bermakna, sedangkan penurunan kadar kolesterol total dan kolesterol HDL serta peningkatan rasio kolesterol total/kolesterol HDL tidak bermakna. Seperti dijelaskan di depan mekanisme perubahan fraksi lemak akibat pengaruh MPA adalah karena kemampuan progesteron menghambat kerja estrogen endogen, sehingga aktivitas enzim lipase hepatic dalam pemecahan HDL meningkat dibandingkan LDL, aktivitas LPL juga meningkat sehingga kadar trigliserida akan menurun. Disamping itu MPA sendiri memiliki efek androgenik yang dapat meningkatkan kerja enzim lipase hepatic sehingga konversi IDL menjadi LDL meningkat²⁹. Meta analisis temuan dari 11 penelitian di Afrika Selatan yang membandingkan kadar lemak antara kelompok Depo Provera[®] dengan kelompok tanpa kontrasepsi hormonal ini mendapatkan bahwa pada pemakaian DMPA terdapat sedikit bahkan tanpa perubahan pada kadar rata-rata trigliserida dan kolesterol, penurunan kadar rata-rata HDL, dan peningkatan kadar rata-rata LDL. Penelitian di Thailand menyatakan bahwa terdapat perubahan profil lemak minimal pada pemakaian Depo Provera[®], dimana terjadi penurunan kadar kolesterol dan trigliserida puasa setelah penyuntikan pertama, terjadi pula peningkatan ringan kadar LDL dan penurunan ringan kadar HDL. Peneliti lain mendapatkan penurunan kadar HDL dan peningkatan kadar

kolesterol total dan LDL. Pada penelitian multisenter oleh WHO perubahan tersebut terjadi beberapa minggu setelah penyuntikan Depo Provera[®], sehingga disarankan untuk melakukan pemeriksaan kadar fraksi lemak darah tahunan pada pemakaian jangka panjang.

Pada penelitian ini, setelah pemakaian kontrasepsi suntik selama 6 bulan, tampak bahwa rerata perubahan kadar trigliserida saja yang berbeda bermakna pada kedua kelompok. Adapun variabel yang dapat diduga mempengaruhi perbedaan tersebut antara lain asupan karbohidrat dan lemak jenuh serta kadar trigliserida awal karena dari analisis sebelumnya ketiga variabel tersebut memperlihatkan perbedaan yang bermakna.

Pada kelompok Cyclofem[®] pengaruh variabel kadar trigliserida awal, asupan karbohidrat dan lemak terhadap perbedaan perubahan kadar trigliserida dapat diabaikan dengan kata lain perbedaan tersebut murni dipengaruhi oleh kandungan hormonalnya, yaitu dengan penambahan estrogen pada DMPA akan menyebabkan peningkatan kadar trigliserida darah. Sedang pada kelompok Depo Provera[®], perubahan kadar trigliserida selain dipengaruhi oleh kandungan DMPA juga oleh kadar trigliserida awal dan asupan lemak. Seperti telah disebutkan di depan, DMPA dapat menyebabkan penurunan kadar trigliserida, sedangkan asupan lemak terutama lemak jenuh menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total termasuk trigliserida. Dengan demikian terdapat kesesuaian dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini bahwa DMPA menyebabkan penurunan rerata kadar trigliserida dan asupan lemak berbanding terbalik dengan penurunan kadar trigliserida.

Aktivitas fisik wanita terutama yang bersifat aerobik pada penelitian-penelitian mengenai fraksi lemak darah merupakan faktor yang ikut berpengaruh, namun pada penelitian ini tidak dianalisis karena sulitnya mengkuantisasi secara akurat aktivitas fisik sehari-hari subyek penelitian, belum adanya sistem konversi standar untuk berbagai aktivitas fisik ke dalam suatu ukuran tertentu dan khusus pada penelitian ini tidak satupun akseptor yang secara rutin melakukan olah raga yang terukur. Ini merupakan kelemahan penelitian ini yang harus dipertimbangkan pada penelitian-penelitian berikutnya. Hasil penelitian ini hanya dapat digeneralisasi sebatas populasi terjangkau saja, untuk dapat digeneralisasi lebih luas harus dilakukan penelitian pada wilayah yang lebih luas dan mempertimbangkan faktor-faktor karakteristik demografis, geografis dan budaya yang lebih kompleks.

BAB 7.

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 SIMPULAN

Dari penelitian tentang perbandingan kadar fraksi lemak pada pemakaian kontrasepsi suntik Cyclofem[®] dan Depo Provera[®] selama 6 bulan ini didapatkan bahwa :

- ◆ Pada pemakaian Cyclofem[®] terjadi perubahan fraksi lemak darah, yaitu peningkatan kadar kolesterol HDL dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL, serta penurunan kadar kolesterol LDL.
- ◆ Pada pemakaian Depo Provera[®] terjadi perubahan kadar fraksi lemak darah yaitu peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar trigliserida.
- ◆ Terdapat perbedaan pada rerata besarnya perubahan kadar trigliserida antara kedua kelompok yang dalam penelitian ini dipengaruhi oleh kadar trigliserida sebelum pemakaian kontrasepsi, dan rerata asupan lemak per hari.

7.2 SARAN

- ◆ Pemakaian Cyclofem[®] lebih aman bagi wanita terhadap risiko terjadinya penyakit jantung koroner.
- ◆ Pada pemakaian Depo Provera[®] sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar fraksi lemak darah secara berkala

DAFTAR PUSTAKA

1. Contraceptive technology and reproductive series. Injectable contraception. Family health international; 1994.
2. Sastrawinata S. Tehnik keluarga berencana. FK. Univ. Pajajaran. Bandung: Elstar offset; 1999. 64-70.
3. Saifuddin AB, Djajadilaga, Affandi B, Bimo. Buku acuan pelayanan keluarga berencana. Jakarta: NRC-POGI; 1996.10.1-21.
4. Wignjosastro H. dkk. Ilmu kebidanan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo; 1997. 921-22.
5. Kusmiyati DK. Lipid, digesti, absorpsi dan metabolisme. Bag. Biokimia FK. Univ. Diponegoro. Semarang; 2004.
6. Waspadji S, Suyono S, Sukardji K, Hartati B. Pengkajian status gizi. Pusat diabetes dan lipid RSCM/FKUI dan Instalasi gizi RSCM. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2003.
7. Nulph C, Vuong H, Ritchie M. The pharmacokinetics, cost, effectiveness, and reversibility of Depo Provera dan Lunelle. Contraception 2003; 21: 1-5.
8. Sibernagl and Lang. Pathophysiology.5th ed. New York: Thieme; 2000.p.236-49.
9. Adam JMF. Penuntun penatalaksanaan dislipidemia. Jakarta: Perkeni; 2003.
10. Suyono S. Hiperlipidemia, dalam A: Noer S, Waspadji S, Isbagio H, dkk. Bukuajar Ilmu Penyakit Dalam, edisi ketiga, Jakarta: Balai Penerbit FKUI ; 1996. 714-23.
11. Speroff L. Mechanisms for estrogens protection against cardiovascular disease. In : Hopkin DR, Peddle LJ. Womens health today. New York:The Parthenon publishing group; 1994.277-403.
12. Srimastuti, Rachman. Perubahan kadar HDL dan LDL pada akseptor kontrasepsi suntikan. Jakarta: Bag. Obstetri dan Ginekologi FKUI; 1989. 96-100.

13. Adam MR, Anthony MS, Manning JM, et al. Low-dose contraceptive estrogen-progestin and coronary artery atherosclerosis of monkeys. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96: 250-4.
14. Noerpramana NP. Fraksi lemak darah, efek samping dan kelangsungan pemakaian norplant. Kelompok studi biomedis dan reproduksi manusia FK. Undip-RSDK Semarang; 1996. 1-17.
15. Fuster V. et al. *The hearth*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.1131-53.
16. Heryuristiano. Perubahan profil lipid pada penggunaan Sino implant. RS. Dr. Sarjito/FK. UGM. Yogyakarta: 2001. 220-32.
17. Yen SC. Et al. *Reproductive endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders comp.; 1999. 693-98.
18. Speroff L. et al. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. 5th ed. Toronto: Williams & Wilkins; 1994. 765-73.
19. Nulph C, Vuong H, Ritchie M. The pharmacokinetics, cost, effectiveness, and reversibility of Depo Provera dan Lunelle. *Contraception* 2003; 21: 1-5.
20. Fathala MF. et al. *Family planning*. New York: The Parthenon publishing group; 1990.p.67-3.
21. Koetsawang S. Once-a month injectable contraceptives : efficacy and reason discontinuation. *Contraception* 1998; 49: 387-98.
22. Speroff L. *A Clinical guide for contraception*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. 175-85.
23. Noerpramana NP. *Teknologi kontrasepsi*. Satgas keluarga berencana PB. POGI.
24. Nulph C, Vuong H, Ritchie M. The pharmacokinetics, cost, effectiveness, and reversibility of Depo Provera dan Lunelle. *Contraception* 2003; 21: 1-5.
25. Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA. Comparative safety, efficacy, and cycle control of lunelle and orthonovumoral contraception. *Contraception* 1999; 60: 179-87.
26. Bartels and Dauenhauer. *Lunelle® monthly injectable contraceptive*. School of pharmacy and Allied health sciences 2001; 5: 7-8.

27. Gordon NF. The Cooper clinic and research institute fitness series. Jakarta: PT Rajagrafindo Persada ; 2002.71-95.
28. Luciano et al. Effect of estrone sulfate alone or with medroxyprogesterone acetate on serum lipoprotein levels in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97: 101-7.
29. Setyawan A. Perbandingan profil lipid kontrasepsi oral Harsen dengan Microgynon. RS. Dr. Sarjito/FK. UGM. Yogyakarta: 2001. 22-30.
30. Waspadji S, Suyono S, Sukardji K, Hartati B. Pengkajian status gizi. Pusat diabetes dan lipid RSCM/FKUI dan Instalasi gizi RSCM. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2003.
31. Santoso S, Ranti AL. Kesehatan gizi. Jakarta: Rineka cipta; 2004. 192-13.
32. Supariasa DN, Bakri B, Fajar I. Penilaian status gizi. Jakarta: EGC; 2002.
33. Bahamondes L, Lavin P, Ojeda G, et al. Return of fertility after discontinuation of the once-a month injectable contraceptive Cyclofem. *Contraception* 1997; 55: 307-10.
34. D'Arcangues, Snow. Injectable contraceptives. In : Rabe T, Runnebaum B. *Fertility control-update and trend*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. 121-49.