Jurnal Proteksi Kesehatan
Vol.12, No.1, Mei 2023, pp. 58 - 63
ISSN 2715-1115 (Online), ISSN 2302 – 8610 (Print)

Correlation of Estradiol Concentration and Body Mass Index in Progestin Contraceptive User

Korelasi Konsentrasi Estradiol dan Indeks Massa Tubuh pada Akseptor KB Progestin

Ari Susanti[1], Eryati Darwin[2], Rauza Sukma Rita[3]
[1]Poltekkes Kemenkes Riau, Pekanbaru, Indonesia
[2,3]Prodi Ilmu Biomedik, Universitas Andalas, Padang, Indonesia
Email: ari@pkr.ac.id

Article Info

Article history
Received date: 2023-02-20
Revised date: 2023-07-12
Accepted date: 2023-07-22

CC BY SA

Abstract

One method of contraception that has high effectiveness is progestin contraception. One type of progestin, namely depot medroxyprogesterone acetate, can stimulate the appetite control center in the hypothalamus, causing an increase in appetite and body weight. The number that becomes the standard assessment to determine whether a body weight is classified as normal, underweight, overweight, or obese is the body mass index (BMI). This research aims to identify the relationship between estradiol levels and body mass index. This type of research is analytic. The research sample was 45 DMPA user. Data analysis used discriminant analysis. The results showed that estradiol levels of 56.4 ± 19.3 pg/mL tended to have normal BMI. Estradiol levels of 73.3 ± 47.7 pg/mL tend to be overweight. It can be concluded that there is no relationship between estradiol levels and body mass index.

Keywords:
Estradiol, Body Mass index, DMPA User

Abstrak

Salah satu metode kontrasepsi yang memiliki efektifitas tinggi yaitu kontrasepsi progestin. Salah satu tipe progestin yaitu depot medroksiprogesteron asetat yang dapat merangsang pusat pengendalian nafsu makan di hypothalamus sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan nafsu makan dan berat badan. Angka yang menjadi penilaian standar untuk menentukan apakah berat badan tergolong normal, kurang, berlebih, atau obesitas adalah indeks massa tubuh (IMT). Riset ini bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan kadar estradiol dengan indeks massa tubuh. Jenis penelitian ini adalah analitik. Sampel penelitian sebanyak 45 orang akse ptor DMPA. Analisis data menggunakan analisis diskriminan. Hasil penelitian menunjukkan kadar estradiol 56,4±19,3 pg/mL cenderung memiliki IMT normal. Kadar estradiol 73,3±47,7 pg/mL cenderung overweight. Dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar estradiol dengan indeks massa tubuh.

Kata Kunci:
Estradiol; Indeks Massa Tubuh; Akseptor DMPA

PENDAHULUAN

Kontrasepsi hormonal merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi. Kebanyakan jenis hormon yang terkandung dalam kontrasepsi hormonal adalah jenis hormon sintetik, termasuk yang terkandung dalam Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA)[1].

Salah satu efek yang sering terjadi adalah peningkatan berat badan (kegemukan).Sekitar 54% akseptor DMPA mengalami masalah ini. Kegemukan adalah kondisi berat badan tubuh melebihi berat tubuh normal. Berat badan

adalah salah satu parameter yang memberikan gambaran massa tubuh.[2] Hormon adalah suatu substansi yang diproduksi pada suatu jaringan khusus, yang kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah, dan kemudian menuju ke sel yang responsif yang jaraknya cukup jauh, dimana hormon tersebut mengeluarkan efeknya yang khas [3].

Pada saat DMPA disuntikkan dan berdifusi ke sel sel target, menjadi umpan balik negatif terhadap pulsasi GnRH, sehingga menekan pulsasi GnRH. yang berakibat pada berkurangnya estrogen. Estrogen terlibat dalam homeostasis energi, salah satunya efek terhadap *hormone-sensitive lipase* yang berpengaruh pada perubahan distribusi lemak tubuh. Penurunan kadar estradiol mengakibatkan penurunan kadar HSL di *white adipose tissue* sehingga menyebabkan peningkatan lipogenesis dengan demikian *white adipose tissue* bertambah banyak [3].

Hasil penelitian menunjukkan DMPA berhubungan dengan peningkatan berat badan pada hampir banyak wanita [4]. Peningkatan berat badan pada akseptor DMPA terjadi akibat bertambahnya massa lemak. Mekanisme bagaimana DMPA meningkatkan berat badan dan massa lemak masih belum jelas [5]. Menurut penelitian MK Clark tahun 2005, DMPA mengakibatkan hypoestrogenemia yang berhubungan dengan akumulasi lemak viseral dan peningkatan berat badan pada manusia [6]. Penelitian pada hewan juga menunjukkan bahwa minimnya jumlah estrogen akan menyebabkan kenaikan berat badan yang berlebihan [7].

Salah satu metode pengukuran yang dapat digunakan untuk menilai peningkatan berat badan adalah pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT). IMT telah digunakan secara luas dalam studi epidemiologi dan dimasukkan ke dalam praktik klinis karena bersifat sederhana (perhitungan BMI dilakukan dengan caramenghitung pembagian antara berat badan (BB) dalam kilogram dan kuadrat tinggi badan (TB) dalam meter [8].

Berdasarkan penelitian- penelitian tersebut, diketahui bahwa estrogen turut terlibat dalam homeostasis energi.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik Populasi penelitian ini adalah seluruh wanita usia subur di wilayah kerja Puskesmas Lubuk Begalung dan Andalas. Sampel pada penelitian ini adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Analisa data yang digunakan adalah analisis diskriminan untuk mengetahui hubungan antara kadar estradiol dengan indeks massa tubuh

Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Nomor: 034/KEP/FK/2017.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut hasil karakteristik responden penelitian.

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

Variabel	Rerata±SD
Umur	37±6,5
Lama penggunaan	48,7±39,7
Berat badan sebelum menggunakan DMPA (Kg))	50,3±7,3
Berat badan saat pemeriksaan (Kg)	57,6±8,4
Tinggi badan saat pemeriksaan (m)	1,5±0,4

Source: secondary data processing

Tabel 1 menunjukkan rerata umur respondenadalah 37±6,5. Rerata lama penggunaan DMPA 48,7±39,7 bulan. Rerata berat badan akseptor sebelum penggunaan DMPA adalah 50,3±7,3 Kg, sedangkan rerata berat badan akseptor DMPA saat pemeriksaan adalah 57,6±8,4 Kg. Dapat diperkirakan rerata kenaikan berat badan responden sekitar 7 kg. Adapun rerata tinggi badan 1,5±0,4 m.

Jurnal Proteksi Kesehatan
Vol.12, No.1, Mei 2023, pp. 58 - 63
ISSN 2715-1115 (Online), ISSN 2302 – 8610 (Print)

Tabel 2. Rerata dan Standar Deviasi Kadar Estradiol

Variabel	Rerata±SD
Kadar Estradiol	63,9±35,5

Source: secondary data processing

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar estradiol akseptor DMPA adalah 63,9 pg/mL dengan standar deviasi 35,5 pg/mL.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar estradiol pada ibu akseptor DMPA tergolong normal, tapi berada pada nilai konsentrasi serum estradiol pada kisaran fase folikular dini yaitu 63,9 pg/ml dengan standar deviasi 35,5 pg/mL. Seperti diketahui nilai konsentrasi serum estradiol pada fase folikular dini adalah 40-200 pg/mL [9].

Pada saat DMPA disuntikkan dan berdifusi ke sel- sel target, menjadi umpan balik terhadap hipothalamus. Hipothalamus merilis FSHRH namun menekan LHRH.FSHRH merangsang hipofisis anterior untuk mengeluarkan FSH. *Follicle Stimulating Hormone* merangsang perkembangan folikel di ovarium. Karena tidak adanya LH yang dirilis oleh LHRH menyebabkan folikel de graf tidak terbentuk sehingga kadar estrogen yang dihasilkan berkisar pada fase folikular dini [10], [11].

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Torgrimson *et al*, (2011) yang menyatakan bahwa setelah injeksi DMPA, kadar serum estradiol berada pada kisaran folikular dini (50 pg/mL)[12]. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan Razali (2008) yang menyatakan bahwa rata- rata kadar estradiol pengguna KB DMPA 1-2 tahun yakni 78,69±29,76 pg/mL. Pada pengguna KB DMPA selama 3-5 tahun kadar estradiolnya adalah 54,23±21,07 pg/mL. Penurunan kadar estradiol masih berkisar dalam kadar fase folikular dini [13].

Tabel 3. Distribusi Indeks Massa Tubuh

Variabel (kg/m)	**n**	**%**
Normal (≥18,5 -< 24,9)	25	55,6
Overweight (≥ 25)	20	44,4

Source : secondary data processing

Tabel 3 menunjukan akseptor DMPA sebagian besar memiliki nilai IMT normal (≥18,5 -< 24,9 kg/m) yaitu sebanyak 55, 6%. Namun 44,4 % responden memiliki nilai IMT ≥ 25 kg/m (*overweight*).

Peningkatan berat badan adalah fenomena yang umum pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal, khususnya DMPA [14],[15]. Penelitian oleh Dal' Ava *et al,* (2014) menjelaskan terjadi peningkatan berat badan yang signifikan pada pengguna DMPA pada satu tahun pertama penggunaan metode kontrasepsi [5]. Penelitian oleh Westhoff *et al*, (2007) mengemukakan bahwa DMPA berhubungan dengan peningkatan berat badan pada hampir banyak wanita.[4] Penelitian yang dilakukan oleh MK. Clark (2005) menunjukkan terjadi perubahan pada komposisi tubuh. Wanita pengguna DMPA mengalami peningkatan yang signifikan berdasarkan semua metode pengukuran kadar lemak [6].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas IMT akseptor DMPA adalah normal (≥18,5-<24,9 kg/m) yakni sebanyak 55,6%. Namun, akseptor yang mengalami *overweight*(≥ 25 kg/m)cukup tinggi yakni 44,4 %. Nilai rerata dan standar deviasi berat badan : 57,64±8,37 Kg, tinggi badan 1,5±0,44 m. Hampir seluruh responden mengalami kenaikan berat badan yang cukup bervariasi.

Tabel 4. Hubungan Kadar Estradiol dengan Indeks Massa Tubuh

IMT (Kg/m)	**n**	**Kadar Estradiol rerata± SD**	**P**
Normal (≥18,5 -< 24,9)	25	56,4±19,3	0,1
Overweight (≥ 25)	20	73,3±47,8	

Tabel 4 menunjukkan, rerata± SD kadar estradiol 56,4±19,3 pg/mL cenderung memiliki nilai IMT normal. Rerata± SD kadar estradiol 73,3±47,8pg/mL cenderung *overweight*.

Berdasarkan hasil analisis diskriminan, ditemukan bahwa tidak ada hubungan antara kadar estradiol dengan indeks massa tubuh dengan nilai p= 0.1.

Pada saat DMPA disuntikkan dan berdifusi ke sel sel target, merupakan sinyal bagi hipothalamus sehingga hipothalamus mengeluarkan FSHRH, yang merangsang hipofisis anterior untuk mensekresi FSH. Adapun LHRH ditekan akibat pemberian DMPA, sehingga LH tidak disekresi oleh hipofisis anterior. *Follicle stimulating hormone* merangsang perkembangan folikel di ovarium. Karena tidak adanya LH yang disekresi oleh LHRH menyebabkan folikel de graf tidak terbentuk sehingga kadar estrogen menurun/ kurang dari normal [10], [11].

Estrogen juga terlibat dalam homeostasis energi selain berperan dalam pertumbuhan, perkembangan dan fungsi reproduksi [7]. Estrogen bisa secara tidak langsung mengatur keseimbangan antara lipogenesis dan lipolisis pada jaringan adiposit. Estradiol mempengaruhi metabolisme jaringan adiposa secara tidak langsung oleh karena perubahan ketersediaan enzim substrat, yakni *Hormone-sensitive lipase* (HSL). Fungsi HSL adalah untuk menghidrolisis lipid, ikatan ester dari trigliserida untuk menghasilkan asam lemak esensial dan gliserol. Penurunan kadar estradiol mengakibatkan penurunan kadar HSL sehingga menyebabkan penurunan aktivitas lipolisis oleh HSL dengan demikian meningkatkan lipogenesis, WAT menjadi bertambah banyak [3].

Penelitian oleh MK Clark menyatakan bahwa DMPA mengakibatkan hypoestrogenemia yang berhubungan dengan akumulasi lemak viseral dan peningkatan berat badan pada manusia [6]. Penelitian yang dilakukan lima tahun belakangan ini menemukan bahwa estradiol mengatur metabolisme di tingkat hipotalamus. Salah satunya penelitian oleh Lopez and Tena-Sempere (2016) yang menyatakan bahwa estradiol mengatur metabolisme di tingkat sentral dan perifer. Estradiol mengatur asupan melalui neuron POMC di *Arcuate of the Hypothalamus* (ARC) dan memodulasi *thermogenic programme* di jaringan adiposit coklat melalui AMP-*activated protein kinase* (AMPK) di *Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus* (VMH) [16].

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Razali (2008) yang menyatakan bahwa, tidak ada hubungan antara kadar estradiol dengan indeks massa tubuh dengan nilai p= 0,751[13]. Penelitian oleh MK Clark (2005) juga menyatakan tidak ada hubungan antara kadar estradiol dengan indeks massa tubuh dengan nilai p=0,08 [6].

Tidak terdapatnya hubungan antara kadar estradiol dan indeks massa tubuh dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pada wanita, kelenjar adrenal juga dapat mensintesis estrogen. P450 memediasi aromatisasi androgen menjadi estrogen bebas yang bekerja di kulit dan sel- sel lemak, sehingga estrogen tetap ada. Walaupun hanya sedikit estrogen yang diproduksi, tetapi bisa berkontribusi untuk fungsi estradiol di sirkulasi. Sehingga wanita yang gemuk (jaringan adiposit lebih banyak) memiliki kadarestradiol lebih banyak Adanya peran progesteron juga dapat menjadi faktor lain [17].

Kontrasepsi DMPA adalah kontrasepsi yang berisikan hanya progesteron. Pada saat DMPA masuk ke dalam tubuh, disampaikan sinyal ke hypothalamus, hypothalamus mensekresi *corticotrophin releasing hormone* (CRH) yang bersama dengan vasopressin bekerja sinergis untuk merangsang sel- sel kortikotropin agar mengeluarkan ACTH. Sebagai respon, sel- sel yang terdapat di korteks adrenal mensintesis dan mensekresi glukokortioid. Salah satu biosintesis steroid di korteks adrenal adalah 21 carbon steroid, progesteron sebagai prekursor dari steroid 21 carbon lainnya seperti aldosteron, kortisol dan deoksikortikosteron. Kortisol dihasilkan melalui hidroksilasi pada C-17 [18]. Glukokortikoid mempunyai efek utama, yakni glukoneogenesis (pembentukan glukosa dari protein dan beberapa zat lain oleh hati)

meningkatkan konsentrasi glukosa darah. Efek glukoneogenesis ini mengakibatkan peningkatan jumlah penyimpanan glikogen dalam sel hati.Kortisol juga dapat menyebabkan penurunan kecepatan pemakaian glukosa oleh sebagial besar sel tubuh. Dua efek tersebut dapat meningkatkan konsentrasi gula darah [11].

Selain hal tersebut, kortisol dapat mengaktivasi ghrelin dengan mempengaruhi nukleus lateral hipotalamus untuk meningkatkan nafsu makan (*appetite*) [11]. Beberapa peneliti menduga bahwa ada keterkaitan antara kortisol dengan ghrelin dan NPY. Peningkatan kadar ghrelin menstimulasi pelepasan NPY/AgRP yang menyebabkan peningkatan nafsu makan dan menurunkan pemakaian energi. Peningkatan nafsu makan akan meningkatkan asupan makanan, yang akan menyebabkan berat badan meningkat [19].

Selain hal tersebut, responden yang dilibatkan pada penelitian ini memiliki karakteristik yang cukup beragam dari faktor umur responden, lama penggunaan DMPA dan waktu pengambilan sampel darah. Umur minimum responden adalah 22 tahun, sedangkan umur maksimum 48 tahun. Adapun standar deviasi umur 6,5 tahun. Variasi umur didukung dengan lama penggunaan yang bervariasi pula diperkirakan turut mempengaruhi nilai kadar estradiol. Lama penggunaan minimum adalah 15 bulan dan lama penggunaan maksimum 192 bulan. Standar deviasi 39,7 bulan, terlihatcukup jauh jaraknya. Waktu pengambilan sampel darah pun tidak sama, karena keterbatasan waktu yang dimiliki peneliti. Sehingga *diurnal circadian* tidak diminimalisir. Pengambilan sampel darah ada yang dilakukan pada pukul 09.00 - 11.00 dan ada pula yang dilakukan di siang/ sore hari, yakni sekitar jam 14.00-17.30 WIB.

Pada penelitian ini dilakukan penilaian asupan makanan responden menggunakan *semi quantitative- food frequency questioner* (sq-ffq). Berdasarkan perhitungan, asupan makan responden tergolong normal (sesuai Angka Kecukupan Gizi 2013). Dapat diasumsikan hormon ghrelin dan NPY tidak begitu berperan pada responden. Penilaian stress juga dilakukan pada sampel penelitian ini dengan menggunakan kuesioner DASS. Hasilnya seluruh responden dinyatakan dalam keadaan normal/ tidak stress.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar estradiol dengan Indeks Massa Tubuh dengan nilai p= 0,1. Rerata± SD kadar estradiol 56,4± 19,3 pg/mL cenderung memiliki nilai IMT normal. Rerata± SD kadar estradiol 73,3± 47,8 pg/mL cenderung *overweight*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih atas kontribusi dari semua pihak sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Jacobstein R, Polis CB. Progestin-Only Contraception: Injectables and Implants. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014, vol. 28, no. 6, pp. 795-806.

[2] Hawkesworth, S.*and* Prentice, A.M. *Obesity in the Tropics*. Philadelphia: Elsevier. 2014.A.

[3] G Hardman. *Dalam Cucu Aisyah dkk. Dasar farmakologi terapan Goodman dan Gillman*. Jakarta: EGC. 2008.

[4] Westhoff C, Jain JK, Milsom I, Ray A. Changes in Weight with Depot Medroxyprogesterone Acetate Sub Cutaneous Injection 104 mg/0,65 mL. Contraception, 2007, vol. 75, no.4, pp. 261-267.

[5] Dal'Ava N, Bahamondes L, Bahamondes MV, Bottura, BF, Monteiro. I. Body weight and Body Composition of Depot Medroxyprogesterone Acetate User. Contraception, 2014, vol. 90, no. 2, pp.182-187.

[6] Clark M.K, Dillon JS, Sowers M, Nichols S.

Weight, Fat Mass, and Central Distribution of Fat Mass Increase when Women Use Depot Medroxyprogesterone Acetate for Contraception. *International journal of obesity*, 2005, vol. 29, no. 10, pp. 1252-1258.

[7] F Weigt, C, Hertrampf T, Kluxen FM, Flenker U, Hulsemann F, Fritzemeier, *et al*. Molecular Effects of ER Alpha- and Beta-Selective Agonist on Regulation of Energy Homeostasis in Obese Female Wistar Rat. *Molecular and cellular endocrinology*, 2013, vol. 377, no. 1-2, pp.147- 158.

[8] Okorodudu, D.O, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, *et al*. Diagnostic Performance of Body Mass Index to Identify Obesity as Defined by Adiposity: a Systematic Review and Meta- Analysis. *International journal of Obesity,* 2010, vol. 34, no. 5, pp. 791-799.

[9] Gruber, C.J, Tschuggue W, Schneeberger C, Huber JC. Production and Actions of Estrogens. *N Engl J Med*, 2002, vol. 346, no. 5, pp. 340-352.

[10] Gardner D.G, Shoback D. Greenspan's and Clinical Endocronology. 8th edn. New York, 2011.

[11] Guyton A.C, Hall J.E. Dalam Irawati dkk, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke 11, Jakarta: EGC, 2012.

[12] Torgrimson BN, Meendering JR, Kaplan PF, Minson CT. DMPA and Endothelial function prior to and after acute oral, vagina and transdermal estradiol treatment. *J. Hypertension*, 2011, vol. 57, pp. 819-824

[13] Razali. R. Kadar Estradiol Serum pada pemakaian KB DMPA 1 tahun dan 3 tahun. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK USU.

[14] Bakry S, Merhi ZO, Scalise TJ, Mahmoud MS, Fadiel, A, Naftolin F. *Depot Medroxyprogesterone Acetate: an Update Archives of gynecology and obstetrics,* 2009, vol. 278, no.1, pp. 1-12.

[15] Vickery. Z, Madden T, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Peipert JF., Weight Change at 12 Months in User of Three Progestin-Only Oontraceptive Methods, *J. Contraception*, 2013, vol. 88, no. 4, pp. 503-508

[16] Lopez M, Tena-Sempere M., Estradiol and Brown Fat, *Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, vol. 30, no. 4, pp. 527-536.

[17] Melmed S, Polonsky, Kenneth S, Larsen P, Kronenberg H. Williams, *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier, 2016.

[18] Sherwood L. Dalam : Brahm U., *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*, Jakarta: EGC, 2011.

[19] Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL. The Distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS Demonstrates a novel hypothalamic circuit regulation energy homeostasis. Neuron, 2003, vol 37.

[20] Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Maymó, J., Dueñas, J.L., Varone, C. and Sánchez-Margalet, V. 'Role of leptin in female reproduction', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2015, vol. 53, no. 1.