

## 1,25 dihydroxyvitamin D dan kalsium pada akseptor depot medroxyprogesteron asetat (DMPA) berdasarkan lama pemakaian

*1,25 dihydroxyvitamin D and calcium on acceptor of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) based on long usage*

Netti Meilani Simanjuntak<sup>1</sup>, Eti Yerizel<sup>2</sup>, Yusrawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi S2 Ilmu Kebidanan, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

<sup>2</sup> Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

<sup>3</sup> Bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang

### ABSTRACT

**Background:** Long – term usage of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) may suppress estrogen levels causing the body to undergo hypoestrogenic. The hormone estrogen affects the metabolism of calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D in the body. Calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D are bone forming vitamin and minerals. **Objective:** This study aimed to analyzed the relationship between 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium on acceptor of DMPA based on long usage. **Method:** This is an observational study with cross sectional design. A total of 70 acceptor sample was chosen by consecutive sampling and divided into 2 groups. 35 acceptor received DMPA for 1-2 years (group 1) and 35 acceptor received DMPA for 2-4 years (group 2). Serum 1,25 dihydroxyvitamin D levels examined by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA) method and serum calcium was quantified using Calcium Arsenazo method. The research was conducted in Puskesmas Andalas and Lubuk Buaya Kota Padang between July 2017 and September 2017. The data normality was checked using Kolmogorov Smirnov and then the data were analyzed using Spearman test. **Results:** The average of 1,25 dihydroxyvitamin D in group 1 is 351.16 pg/ml and in group 2 is 289.84 pg/ml. The median concentration of calcium on samples in group 1 is 9.30 mg/dl and in Group 2 is 9.13 mg/dl. **Conclusion:** There were negative significant correlations between 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium in group 1 and group 2.

**KEY WORD:** 1,25 dihydroxyvitamin D; calcium; DMPA; length of use

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Penggunaan kontrasepsi DMPA dalam waktu jangka panjang dapat menekan pembentukan hormon estrogen sehingga tubuh mengalami hypoestrogenik. Hormon estrogen memengaruhi metabolisme kalsium dan 1,25 dihydroxyvitamin D dalam tubuh. Kalsium dan 1,25 dihydroxyvitamin D ini merupakan vitamin dan mineral pembentuk tulang. **Tujuan:** Studi ini menganalisis hubungan 1,25 dihydroxyvitamin D dengan kalsium berdasarkan lama pemakaian kontrasepsi DMP pada akseptor DMPA. **Metode:** Penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan *cross-sectional* terhadap 70 akseptor DMPA. Sampel dipilih secara *consecutive sampling* dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu 35 akseptor dengan lama pemakaian 1-2 tahun (grup 1) dan lama pemakaian 2-4 tahun (grup 2). Kadar serum 1,25 dihydroxyvitamin D diperiksa dengan metode *enzyme linked immunoabsorbent assay* (ELISA) dan kadar serum kalsium diperiksa dengan metode *Calcium Arsenazo*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli-September 2017 di wilayah kerja Puskesmas Lubuk Buaya dan Andalas Kota Padang. Uji normalitas data menggunakan Kolmogorov Smirnov dan analisis data dengan menggunakan uji *Spearman*. **Hasil:** Rerata kadar 1,25 dihydroxyvitamin D pada grup 1 sebesar 351,16 pg/ml dan pada grup 2 sebesar 289,84 pg/ml. Median kadar kalsium grup 1 adalah 9,30 mg/dl dan pada grup 2 adalah 9,13 mg/dl. **Simpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan dengan arah hubungan negatif antara kadar 1,25 dihydroxyvitamin D dengan kalsium pada grup 1 dan grup 2.

**KATA KUNCI:** 1,25 dihydroxyvitamin D; kalsium; DMPA; lama pemakaian

## PENDAHULUAN

Keluarga berencana (KB) merupakan salah satu program pemerintah untuk mengendalikan laju pertumbuhan penduduk. Program ini diupayakan dapat menimbulkan kesejahteraan masyarakat Indonesia dan mendukung sistem pembangunan *Sustainable Development Goals* (SDGs). Undang – undang (UU) Nomor 52 Tahun 2009 tentang perkembangan kependudukan dan pembangunan keluarga menyatakan bahwa pembangunan keluarga adalah upaya untuk mewujudkan keluarga yang berkualitas yang hidup dalam lingkungan sehat (1). *World Population Data Sheet* tahun 2013 menyatakan bahwa Indonesia merupakan negara urutan kelima dengan populasi terbanyak yaitu 249 juta jiwa. Indonesia sebagai salah satu negara anggota *Association of Southeast Asian Nations* (ASEAN) juga merupakan negara dengan pencapaian kontrasepsinya melebihi rerata penggunaan kontrasepsi di ASEAN (2).

Persentase penggunaan KB di Indonesia yang tertinggi ditemukan di Provinsi Kalimantan Tengah yaitu 65,5% sedangkan terendah adalah di Papua yaitu 17,8% (3). Sementara itu, data dari Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) Provinsi Sumatera Barat tahun 2016, Kota Padang adalah pengguna KB tertinggi yaitu sebesar 126,59% dan terendah adalah Kota Solok yaitu 84,42%. Berdasarkan jenis alat kontrasepsi yang dipakai, tercatat persentase terbanyak secara berurutan adalah suntikan (37%); pil (13%); IUD (9,2%); implan (4,1%); metode operasi wanita atau MOW (3,09%); kondom (2,6%); dan metode operasi pria atau MOP (0,37%). Persentase ini menunjukkan bahwa kontrasepsi suntikan merupakan kontrasepsi yang paling diminati oleh wanita usia subur (4).

Depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) merupakan metode kontrasepsi suntikan yang paling luas digunakan karena memiliki efektivitas yang tinggi untuk mencegah kehamilan (5). Mekanisme disrupsi aksis hipotalamus-hipofisis – ovarium-adrenal menimbulkan hipoestrogenik pada pemakainya (6). Adanya efek tersebut maka *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan peringatan kepada pengguna kontrasepsi suntikan bahwa DMPA dapat menimbulkan penurunan densitas mineral tulang (7). Penelitian sebelumnya di

Iran pada 125 responden akseptor DMPA menemukan bahwa 30 orang diantaranya yang mengalami gangguan nyeri tulang atau *bone pain* (8). Bahkan, hasil studi tahun 2015 di Malang menemukan 17 responden yang memakai DMPA lebih dari atau sama dengan 3 tahun semua mengalami osteoporosis (9).

Sekitar 99% kalsium tersimpan dalam tulang dan gigi sedangkan 1% lagi sisanya beredar dalam darah dan jaringan lunak. Namun, jika tubuh tidak mampu mencukupi kalsium yang 1% ini, maka tubuh akan mengambil kalsium yang tersimpan dalam tulang (10). Penelitian sebelumnya pada 15 akseptor DMPA, ditemukan 6 orang diantaranya mengalami penurunan densitas mineral tulang sebesar 5% dan ditemukan 1 orang yang mengalami penurunan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* (11). Penurunan kadar hormon estrogen pada tikus pascaovariektomi dapat menjadi penyebab turunnya absorpsi kalsium di usus sehingga mengakibatkan hipereksresi kalsium melalui ginjal dan massa tulang semakin mudah hilang (12,13).

Hormon estrogen berperan langsung dalam mereabsorpsi kalsium di tubulus ginjal dan meregulasi ekspresi *ephitel calsium channel* (ECaC1) atau TRPV5 sebagai saluran tempat masuknya kalsium dalam epitel tubulus ginjal (12). Pembentukan 1,25 *dihydroxyvitamin D* di dalam hati dibantu oleh hormon estrogen dengan meningkatkan produksi vitamin D *binding* protein (protein spesifik pengikat vitamin D). Fungsi khusus dari vitamin D adalah membantu pengerasan tulang dengan cara mengatur agar kalsium dan fosfor tersedia di dalam darah untuk diendapkan pada proses pengerasan tulang (14).

Kontrasepsi DMPA merupakan kontrasepsi hormonal yang banyak digunakan oleh wanita usia subur dengan jangka waktu yang lama. Pemakaian jangka panjang ini dapat menyebabkan banyak akseptor “enggan” beralih pada metode kontrasepsi jangka panjang (MKJP). Penggunaan KB DMPA lebih dari 2 tahun memengaruhi terhadap peningkatan penyerapan tulang sehingga hal ini menjadi faktor risiko terjadinya osteoporosis. Penurunan densitas mineral tulang ini berhubungan dengan penurunan kadar estradiol pada pengguna DMPA jangka panjang karena estradiol memengaruhi produksi protein pengikat vitamin D dan

kalbindin di usus (12,15). Penelitian sebelumnya belum ditemukan adanya data yang spesifik tentang kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dan kalsium pada pengguna DMPA sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dengan kalsium berdasarkan lama pemakaian DMPA pada akseptor DMPA. Penelitian ini penting karena dapat menambah data bagi tenaga kesehatan sebagai upaya pencegahan terjadinya penurunan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dan kalsium dalam darah. Apabila terjadi penurunan kadar vitamin dan mineral tersebut akan menimbulkan gangguan pada tubuh dan dapat meningkatkan risiko osteoporosis.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini bersifat observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui hubungan 1,25 *dihydroxyvitamin D* dengan kalsium berdasarkan lama pemakaian kontrasepsi DMPA dalam waktu yang bersamaan. Pengukuran 1,25 *dihydroxyvitamin D* ini menarik untuk diteliti karena zat ini yang mengatur penyerapan kalsium di sel epitel usus dengan cara meningkatkan pembentukan protein pengikat kalsium yang disebut sebagai kalbindin. Namun, timbulnya suasana hipoestrogenik pada tubuh sebagai akibat dari pemakaian jangka panjang DMPA memiliki dampak terhadap pembentukan 1,25 *dihydroxyvitamin D* di dalam tubuh. Hal ini karena hormon estrogen merupakan salah satu hormon yang bertugas untuk memodulasi pembentukan vitamin D *binding* protein (6,16). Batasan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* didalam tubuh berkisar >34,1 (pg/ml) tetapi pada hasil penelitian diperoleh peningkatan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D*. Hal ini karena banyaknya faktor yang memengaruhi terjadinya peningkatan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* seperti kadar hormon paratiroid, estrogen, dan proses penyimpanan serum (17,18).

Populasi dalam penelitian ini adalah semua akseptor DMPA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel adalah 70 akseptor yang dibagi menjadi 2 grup yaitu grup 1 sebanyak 35 akseptor dengan lama pemakaian 1-2 tahun dan grup 2 dengan lama pemakaian 2-4 tahun. Pengambilan sampel dengan menggunakan *consecutive sampling*. Variabel independen dalam penelitian ini adalah 1,25 *dihydroxyvitamin D*

dan variabel dependen adalah kalsium. Kriteria inklusi dari subjek penelitian ini meliputi: a) akseptor DMPA yang berumur 19-49 tahun; b) akseptor dengan lama pemakaian DMPA 1-2 tahun dan 2-4 tahun; c) mempunyai kartu peserta KB; d) bersedia menjadi responden; dan e) indeks massa tubuh (IMT) antara 18,5 – 27,0 kg/m<sup>2</sup> (status gizi normal dan *overweight*). Subjek dengan IMT yang normal dan *overweight* dipilih untuk menghindari subjek penelitian yang memiliki IMT obesitas. Hal ini dikaitkan dengan sekresi hormon estron melalui jaringan lemak. Indeks massa tubuh normal dan *overweight* masih dalam batas antara 18,5-27,0 kg/m<sup>2</sup> sehingga diharapkan timbunan jaringan lemaknya tidak banyak mensekresi hormon estrone (12). Sementara itu, kriteria eksklusi subjek yaitu: a) akseptor yang mengonsumsi suplemen kalsium, vitamin D, dan obat golongan kortikosteroid; b) mengonsumsi kafein sebanyak lebih dari 2 gelas/hari; c) ibu dengan jumlah paritas lebih dari 3 anak; d) mengonsumsi *softdrink* lebih dari 2 gelas/hari.

Penelitian ini dilaksanakan di wilayah kerja Puskesmas Andalasa dan Lubuk Buaya Kota Padang Sumatera Barat pada bulan Juli - September 2017. Lama pemakaian DMPA adalah rentang waktu atau lamanya wanita usia subur yang berusia 19-49 menggunakan DMPA sebagai alat kontrasepsinya (grup 1 selama 1-2 tahun sedangkan grup 2 selama 2-4 tahun) dengan skala ordinal. Kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* adalah kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dalam serum pada pengguna kontrasepsi DMPA dengan satuan pg/ml dan skala rasio. Alat ukur yang digunakan adalah *human 1,25 dihydroxyvitamin D* ELISA kit. Pengujian validasi dan reliabilitas metode ELISA dikerjakan sesuai protokol *Elabscience Kit* yang terlebih dahulu dilakukan percobaan pendahuluan untuk mengukur standar terhadap serum. Angka *coefficient of variabilites* (CVs) inter-assay dari ELISA kit dibagi menjadi tiga bagian yaitu rendah, medium, dan tinggi. Adapun angka intra-assay *coefficient of variabilitys* adalah  $standard\ deviation/mean \times 100\% = 1,47/26,85 \times 100\% = 5,47$ . Pada intra-assay kedua  $standard\ deviation/mean \times 100\% = 1,93/42,69 \times 100\% = 4,52$  dan  $8,12/171,01 \times 100\% = 4,75$ . Angka inter-assay *coefficient of variabilitys* adalah  $standard\ deviation/mean \times 100\% = 1,29/25,28 \times 100\% = 5,1$ .  $Standard\ deviation/mean \times 100\% = 2,28/43,72 \times 100\% = 5,22$

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jumlah paritas dan riwayat kontrasepsi**

Karakteristik	Grup 1 (n=35)		Grup 2 (n=35)	
	n	%	n	%
Jumlah paritas				
Primipara	5	14	3	9
Multipara	30	86	32	91
Riwayat kontrasepsi				
Pil	1	3	2	6
Implant	2	6	0	0
KB alami	29	83	33	94
Suntikan 1 bulan	3	8	0	0

**Tabel 2. Analisis deskriptif variabel penelitian**

Variabel	Grup 1		Grup 2	
	Rerata±SD	Median	Rerata±SD	Median
1,25 dihydroxyvitamin D (pg/ml)	351,16±162,91	324,89	289,89±119,67	252,55
Kalsium (mg/dl)	8,83±1,17	9,30	9,47±0,75	9,13

dan  $4,92/154,82 \times 100\% = 3,18$ . Kalsium adalah kadar kalsium dalam serum akseptor DMPA yang diukur menggunakan *calcium arsenazo* dengan satuan mg/dl dan skala ukur rasio.

Bahan penelitian ini adalah 3 ml darah vena dari subjek penelitian yang diambil oleh petugas kesehatan kemudian darah dimasukkan ke dalam *vacutainer* yang berisi *gel separator*. Darah disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm dan serum dimasukkan ke dalam *microtube* kemudian diantar ke laboratorium biomedik untuk diperiksa kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* sedangkan kalsium serum dilakukan di laboratorium biokimia dengan menggunakan spektrofotometer. Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov Smirnov* dan uji hubungan menggunakan analisis *Spearman*. *Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Setiap subjek penelitian diberikan penjelasan tentang tujuan, manfaat, dan perlakuan yang diberikan. Apabila subjek sudah memahami dan setuju maka diminta untuk menandatangani surat persetujuan dan berhak mendapatkan informasi tentang hasil pemeriksaan.

**HASIL**

Rerata usia subjek pada grup 1 adalah 30 tahun (30,66±6,39) sedangkan grup 2 adalah 35 tahun (35,46±5,73). Nilai median IMT pada grup 1 sebesar

**Tabel 3. Analisis bivariat hubungan kadar 1,25 dihydroxyvitamin D dengan kalsium berdasarkan lama pemakaian DMPA**

Variabel	Kalsium			
	Grup 1		Grup 2	
	r	p	r	p
1,25 dihydroxyvitamin D (pg/ml)	-0,594	0,000	-0,342	0,044

22,06 kg/m<sup>2</sup> sedangkan pada grup 2 sebesar 24,03 kg/m<sup>2</sup>. Hasil analisis deskriptif pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa sebagian besar jumlah paritas pada grup 1 dan grup 2 adalah multiparitas (memiliki 2-3 orang anak). Berdasarkan riwayat kontrasepsi yang pernah dipakai, diketahui bahwa mayoritas subjek penelitian pada grup 1 dan grup 2 menggunakan KB alami.

Hasil analisis deskriptif pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa variabel 1,25 *dihydroxyvitamin D* terdistribusi normal sehingga rerata kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* pada grup 1 sebesar 351,16±162,91 pg/ml sedangkan pada grup 2 sebesar 289,89±119,67pg/ml. Nilai median variabel kalsium grup 1 sebesar 9,30 mg/dl sedangkan pada grup 2 sebesar 9,13 mg/dl.

Hasil uji statistik pada **Tabel 3** menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dan kalsium pada grup 1 dengan koefisien korelasi hubungan sebesar -0,594 maka kekuatan hubungan tergolong sedang. Demikian

juga pada grup 2 yang menunjukkan adanya hubungan signifikan antara kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dan kalsium dengan kekuatan korelasi hubungan sebesar -0,342 maka kekuatan korelasinya tergolong lemah.

## BAHASAN

Semua subjek pada penelitian ini adalah wanita usia subur yang menggunakan kontrasepsi suntikan DMPA dengan lama pemakaian 1-2 tahun dan 2-4 tahun. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya hubungan negatif yang signifikan antara 1,25 *dihydroxyvitamin D* dengan kalsium pada akseptor KB DMPA lama pemakaian 1-2 tahun. Demikian juga pada kelompok pemakaian DMPA 2-4 tahun ditemukan hubungan negatif yang signifikan. Artinya, semakin besar kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* maka semakin rendah kadar kalsium, dan sebaliknya. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan terhadap faktor lain penyebab arah hubungan terbalik ini sehingga mungkin dapat memengaruhi hasil penelitian ini.

Tinggi rendahnya kadar kalsium dalam tubuh dipengaruhi oleh banyak faktor. Regulasi penyerapan kalsium tidak hanya diatur oleh 1,25 *Dihydroxyvitamin D*. Namun, efisiensi reabsorpsi kalsium diatur ketat oleh hormon paratiroid, kadar fosfat, protein, dan status asupan kalsium harian yang kurang sehingga tubuh juga mengalami gangguan dalam penyerapan kalsium. Kadar protein, fosfat, dan hormon paratiroid dalam tubuh dapat menurunkan kadar kalsium, tetapi pada studi ini peneliti hanya menghubungkan kadar 1,25 *Dihidroksivitamin D* dengan kalsium.

Korelasi yang lemah antara 1,25 *dihydroxyvitamin D* dengan kalsium pada akseptor DMPA lama pemakaian lebih dari 2 - 4 tahun dikaitkan dengan kadar hormon estrogen pada akseptor DMPA tersebut. Hasil studi sebelumnya terhadap akseptor DMPA menemukan adanya penurunan kadar hormon estradiol pada akseptor DMPA dengan lama pemakaian 3-4 tahun (15). Penurunan sekresi hormon estrogen ini akan memberikan suasana hipoestrogen pada tubuh sebagai akibat dari pemakaian jangka panjang DMPA. Tingginya kadar progestin mampu menghambat lonjakan *luteinizing hormone (LH)* pada pertengahan siklus yaitu pada masa pra-ovulasi sehingga ovulasi tertekan. Namun, LH dan *follicle*

*stimulating hormone (FSH)* tetap dalam kadar yang sama pada fase luteal. Jika penekanan ovulasi ini berlangsung lama, maka kemungkinan dapat terjadi penurunan pada hormon estrogen (6,19).

Penurunan kadar estrogen tersebut memberikan dampak terhadap pembentukan 1,25(OH)D di dalam tubuh. Hormon estrogen merupakan salah satu hormon yang bertugas untuk memodulasi pembentukan vitamin D *binding protein* (16). Hasil studi menyatakan bahwa interaksi estrogen dan vitamin D secara endokrin yaitu estrogen dan 1,25 *dihydroxyvitamin D* saling memengaruhi biosintesis masing-masing (20). Penelitian pada remaja di Amerika menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara kalsium dengan serum 1,25 *dihydroxyvitamin D* dan hormon paratiroid pada perempuan pubertas (21).

Secara metabolit, bentuk aktif dari vitamin D ialah 1,25 *dihydroxyvitamin D*, tetapi secara klinis konsentrasi 25(OH)D dianggap lebih stabil untuk menentukan status klinis dan merupakan biomarker yang relevan terhadap kesehatan muskuloskeletal (22). Namun, studi Chen (2014) menyatakan bahwa 1,25 *dihydroxyvitamin D* berperan pada tulang untuk mengatur ekspresi gen pembentukan sel osteoblas (sel pembentuk tulang) pada proses remodeling tulang serta fisiologi utama untuk meningkatkan efisiensi sel usus dalam menyerap kalsium. Pengaturan kalsium yang dibentuk akan menunjang mineralisasi tulang sehingga 1,25 *dihydroxyvitamin D* masih dianggap penting oleh tubuh dalam proses pengendapan kalsium pada tulang (23).

Hasil pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dari kisaran normal. Tinggi rendahnya kadar 1,25 *dihydroxyvitamin D* dipengaruhi oleh banyak faktor. Pada saat tubuh mengalami penurunan kadar kalsium maka kelenjar paratiroid akan mengeluarkan hormon paratiroid untuk meningkatkan modulasi konversi 25(OH)D menjadi 1,25 (OH)D (18). Pembentukan kalsium dipengaruhi oleh 1,25 *dihydroxyvitamin D* di dalam usus yang berperan sebagai ligan untuk reseptor inti (VDR) yang mampu mengikat efisiensi usus halus dalam menyerap mineral dari makanan dan memodulasi pembentukan ECaC1 serta kalbindin yang mengangkut kalsium secara difusi terfasilitasi ke sitoplasma (14).

Kekurangan dari studi ini adalah peneliti menyimpan serum dalam freezer hingga sampel terpenuhi untuk dilakukan pemeriksaan ELISA secara serentak. Selain itu, peneliti juga tidak mengukur kadar 25(OH), hormon paratiroid, dan estrogen serta faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi kadar 1,25 *dihydroxyvitamin* D dan kalsium.

## SIMPULAN DAN SARAN

Adanya hubungan negatif yang signifikan antara kadar 1,25 *dihydroxyvitamin* D dengan kalsium pada akseptor DMPA pada pemakaian 1-2 tahun dan 2-4 tahun. Bagi akseptor DMPA, disarankan agar memperhatikan asupan kalsium harian dengan baik dan melakukan aktivitas fisik seperti olah raga rutin untuk mempertahankan kadar kalsium dalam tubuh tetap stabil sebagai upaya pencegahan kekurangan kalsium dalam darah dan tulang selama menggunakan kontrasepsi DMPA. Penelitian lebih lanjut tentang kadar hormon paratiroid, fosfat, dan 25(OH)D dalam tubuh perlu dilakukan. Pada peneliti selanjutnya, diharapkan penyimpanan serum tidak terlalu lama untuk menjaga stabilitas dan kualitas serum khususnya untuk variabel selanjutnya.

### *Pernyataan konflik kepentingan*

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## RUJUKAN

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Situasi dan analisis keluarga berencana. [series online] 2014 [cited 2018 Jul 30]. Available from: URL: <http://www.depkes.go.id>
2. Population Reference Bureau. World population data sheet. [series online] 2016 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://assets.prb.org/pdf16/prb-wpds2016-web-2016.pdf>
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Riset kesehatan dasar (RISKESDAS). 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
4. Badan Koordinasi Kependudukan Keluarga Berencana Nasional. Jumlah total peserta KB aktif Provinsi Sumatera Barat tahun 2014-2016. Padang: BKKBN; 2016.
5. Saifuddin AB. Buku panduan praktis pelayanan kontrasepsi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirhardjo; 2014.
6. Astarto NW, Permadi W, Madjid TH, Bayuaji H, Djuwantono T, Ritonga MA. Kupas tuntas kelainan haid. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
7. World Health Organization (WHO). Technical consultation on the effects of contraceptive on bone health. Summary Report; 2005 June 20-21; Geneva, Switzerland.
8. Veisi F, Zangeneh M. Comparison of two different injectable contraceptive methods: depo medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cyclofem. J Family Reprod Health 2013;7(3):109-13.
9. Peni EM, Pipitcahyani TI. Lama pemakaian KB suntik DMPA dan densitas tulang. Jurnal Informasi Kesehatan Indonesia 2005;34-41.
10. Tandra H. Osteoporosis: mengenal, mengatasi, dan mencegah tulang keropos. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2009.
11. Harel Z, Wolter K, Gold MA, Cromer B, Bruner A, Bone H, et al. Inadequate vitamin D status in adolescents with substantial bone mineral density loss during the use of depot medroxyprogesterone acetate injectable contraceptive: a pilot study. J Pediatric Adolesc Gynecol 2010;23(4):209-14. doi: 10.1016/j.jpag.2009.11.004.
12. Van Abel M, Hoenderop JG, Dardenne O, St Arnaud R, Van Os CH, Bindels RJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3-independent stimulatory effect of estrogen on the expression of ECaC1 in the kidney. J Am Soc Nephrol 2002;13(8):2102-9. doi: 10.1097/01.asn.0000022423.34922.2a
13. Hartingsih AD, Widiyoni I, Wuryastuti H. Keterkaitan panhisterektomi dan suplemen 1,25 Dihydroxyvitamin D3 dengan risiko urolitiasis pada tikus. Jurnal Veteriner 2012;13:313-21.
14. Gropper SS, Smith LJ. Advanced nutrition and human metabolism sixth edition. USA: Wadsworth Cengage Learning; 2013.
15. Kencana T. Perbandingan kadar estradiol dan CTX-1 serum pada akseptor KB depot medroksiprogesteron asetat (DMPA) 1-2 tahun dan 3-4 tahun [Thesis]. Padang: Universitas Andalas; 2016.
16. Yousefzadeh P, Shapsess SA, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25 hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. Int J Endocrinol 2014;2014:981581. doi: 10.1155/2014/981581.
17. Ganong WF. Buku ajar fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2008.
18. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 9<sup>th</sup> edition. China: The Mc Graw-Hill Companies; 2011.
19. Pharmacia & UpJhon Company LLC. Depo-Provera. Product monograph including patient medication information. Canada: Pfizer Canada Inc; 2016.
20. Collin EM. Studies on the interaction between the estrogen and vitamin D endocrine system. [series online]

- 2002 [cited 2018 Jul 30]. Available from: URL: [https://repub.eur.nl/pub/32018/021023\\_Colin,%20Edgar%20Merfyn.pdf](https://repub.eur.nl/pub/32018/021023_Colin,%20Edgar%20Merfyn.pdf)
21. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5576-81.
  22. Gupta KA, Jamwal V, Sakul, Maholtra P. Hypervitaminosis D and systematic manifestations: a comprehensive review. *JIMSA* 2014;27(4):236-7.
  23. Chen LR, Wen YT, Kuo, Chen CL, KH. Calcium and vitamin D supplementation on bone health: current evidence and recommendations. *International Journal of Gerontology* 2014;8(4):183-8. doi: 10.1016/j.ijge.2014.06.001