

## KOMBINASI VITAMIN E DAN C MENURUNKAN DIAMETER SELLEMAK PADA TIKUS PUTIH BETINAYANG PAPAR DEPO PROGESTIN

Endang Sri Wahyuni<sup>1)</sup>, Wahyu Purwaningsih<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Kebidanan, STIKES Aisyiyah Surakarta

email: endang\_sw46@yahoo.com

<sup>2)</sup>Program Studi Ilmu Keperawatan, STIKES Aisyiyah Surakarta

### ABSTRAK

Kombinasi Vitamin E dan C mempunyai daya kerja saling melengkapi. Vitamin E sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dan mempunyai efek perlindungan pada membran lipid. Vitamin C larut dalam air berada pada sitosol dan ekstraseluler. Penggunaan Depo Progestin mempunyai efek meningkatkan berat badan yang berakibat dengan akumulasi lemak dan meningkatnya ukuran sel lemak. **Tujuan** penelitian membuktikan pengaruh kombinasi vitamin E dan C terhadap diameter sel lemak pada rattus norvegicus wistar yang dipapar Depo Progestin. Rancangan penelitian adalah eksperimental laboratorik dengan pendekatan post test only control group design. Menggunakan sampel Rattus norvegicus galur Wistar betina berjumlah 25 tikus. Kelompok Kontrol negatif tikus disuntik Aquades sebanyak 0,2 ml secara IM perminggu. Kontrol positif tikus disuntik Depo Progestin 2,7 mg secara IM perminggu. Kelompok perlakuan diberi kombinasi vitamin E dan C dengan 3 dosis yang berbeda: vitamin E 0,04 IU/g BB dan Vitamin C 0,2 mg/g BB, vitamin E 0,04 IU/g BB dan Vitamin C 0,4 mg/g BB, vitamin E 0,04 IU/g BB dan Vitamin C 0,8 mg/g BB secara oral perhari selama 28 hari. Sel lemak dilakukan pewarnaan dengan metode Hematoksin Eosin dan diperiksa dengan pembesaran 20 kali. Analisis dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis, didapatkan p-value sebesar 0,000, lebih besar daripada  $\alpha=0,05$  ( $p>0,05$ ). Terdapat pengaruh yang signifikan pemberian Vitamin E dan C terhadap diameter sel lemak. Hasil uji lanjut  $|R_i-R_j|$  5%, perbandingan antara kelompok K- dengan K+, menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok K- dengan K+. Pada perbandingan antara kelompok kontrol positif (K+) dengan perlakuan, menunjukkan bahwa penurunan diameter sel lemak secara signifikan ditunjukkan pada semua kelompok perlakuan. Pada perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan perlakuan, menunjukkan bahwa pemberian Vitamin E dan Vitamin C dengan berbagai dosis tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Kombinasi vitamin E dan C mampu menurunkan diameter sel lemak pada tikus putih betina yang dipapar Depo Progestin

### ABSTRACT

The combination of Vitamin E and C have complementary working power. Vitamin E as an antioxidant fat-soluble and has a protective effect on the lipid membrane. Vitamin C is water soluble cytosolic and extracellular currently on. Use of Depo progestins have the effect of increasing weight resulting in the accumulation of fat and increasing the size of fat cells. studies have shown the influence of a combination of vitamin E and C to the diameter of fat cells in Rattus norvegicus Wistar exposed progestin Depo. The study design was laboratory experimental approach to post-test only control group design. Using a sample of Rattus norvegicus Wistar rat females totaled 25. The negative control group of mice injected by 0.2 ml distilled IM week. Positive control mice injected with 2.7 mg progestin Depo IM week. The treatment group was given a combination of vitamin E and C with 3 different dosages: vitamin E 0.04 IU / g Vitamin C and 0.2 mg / g, vitamin E 0.04 IU / g and 0.4 mg Vitamin C / g B, vitamin E 0.04 IU / g vitamin C and 0.8 mg / g orally per day for 28 days. Fat cells staining with hematoxylin eosin method and examined under magnification 20 times. Analysis using Kruskal-Wallis, obtained p-value of 0.000, more than  $\alpha = 0.05$  ( $p > 0.05$ ). There is a significant effect giving Vitamin E and C to the diameter of fat cells. Further test results  $|R_i-R_j|$  5%, the ratio between the K- group with K +, showed a significant difference between the groups with K +. In a comparison between the positive control group (K +) with the treatment, suggesting that the reduction in fat cell diameter was significantly shown in all treatment groups. In a comparison between the negative control group (K-) with the treatment, suggesting that administration of Vitamin E and Vitamin C with various doses did not differ significantly with the negative control group. The combination of vitamin E and C can lower the fat cell diameter on female white rats were exposed Depo Progestin

Keywords: Vitamin E dan C, diameter sel lemak, depo progestin

## PENDAHULUAN

Indonesia termasuk negara berkembang dengan jumlah penduduk terbesar keempat di dunia. Diperlukan program Keluarga Berencana (KB) dengan kontrasepsi sebagai upaya pengendalian laju pertumbuhan penduduk. Kontrasepsi juga berperan dalam menurunkan resiko kematian Ibu melalui pencegahan, penundaan, menjarangkan serta membatasi kehamilan [1]. Hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, alat kontrasepsi yang paling banyak dipilih para akseptor adalah jenis kontrasepsi suntik hormonal yaitu sebesar 46,84%. Salah satu jenis yang sering digunakan adalah depo progestin, dengan kelebihan memiliki angka kegagalan yang rendah (0,7%), tidak mempengaruhi hubungan suami istri, murah, praktis dan aman untuk ibu menyusui. Suntikan 3 bulan atau *Depo Progestin* berisi progesteron sintetik dengan dosis pemberian 150 mg [2].

Mekanisme kerja *Depo Progestin* dapat menimbulkan efek samping yang dijadikan keluhan bagi para akseptor. Efek samping utama penggunaan *Depo Progestin* yaitu: *irregular bleeding* (93.60%), peningkatan berat badan (48%), *bone pain* (24%) dan sebesar (10.40%) adalah kering pada vagina [3]. Efek samping peningkatan berat badan adalah efek yang paling tidak disukai karena dapat menimbulkan perubahan body image dan mengganggu penampilan.

Peningkatan berat badan karena efek *Depo Progestin*, akan sejalan dengan akumulasi lemak dalam tubuh dan beresiko terhadap obesitas [4-6]. Peningkatan berat badan diartikan sebagai peningkatan jumlah lemak yang disimpan tubuh dan terakumulasi pada lapisan subkutan atau lapisan viseral.

Peningkatan akumulasi lemak diikuti oleh perubahan struktur histopatologi sel lemak, seperti terjadinya hiperplasi dan hipertrofi sel [7, 8].

Jaringan lemak merupakan sumber angiotensinogen yang penting, suatu substrat untuk renin-angiotensin system. Angiotensin II merupakan produk aktif dari angiotensinogen akan merangsang produksi dan pelepasan prostacyclin, yang merupakan sinyal untuk diferensiasi preadiposit menjadi adiposit pada jaringan lemak. Kadar angiotensinogen meningkat pada obesitas, dan ini menggambarkan adanya peningkatan massa jaringan lemak [9]. Pada penggunaan kontrasepsi hormonal *Depo progestin*, banyak dikeluhkan oleh akseptor bahwa terjadi peningkatan berat badan yang cukup signifikan. Kemungkinan hal tersebut disebabkan karena adanya perubahan nafsu makan akibat perubahan hormon, dan peningkatan diferensiasi sel preadiposit menjadi adiposit serta terjadi hyperplasia sel lemak ditandai dengan peningkatan diameter sel yang dipicu oleh turunnya kadar hormon estrogen akibat penggunaan *Depo Progestin*.

Diameter sel lemak yang meningkat dan turunnya kadar estrogen akibat penggunaan kontrasepsi *Depo Progestin*, dapat menyebabkan meningkatnya produksi radikal bebas dalam tubuh. Diperlukan suplemen antioksidan eksogen untuk mengantisipasi kondisi negatif akibat efek samping penggunaan *Depo Progestin*. Antioksidan diperlukan untuk mengaktifkan kembali antioksidan endogen dan mencegah kerusakan akibat radikal bebas. Salah satu antioksidan yang bisa didapat dari suplemen adalah vitamin E dan vitamin C [10-12]. Vitamin E dan C merupakan antioksidan yang mampu mereduksi stres oksidatif dalam tubuh, serta mempunyai cara kerja

saling melengkapi. Vitamin E mencegah reaksi berantai peroksidasi lipid pada membran sel dan mencegah penyebaran radikal lipid. Vitamin C berada pada sitosol dan ekstraseluler yang dapat berinteraksi dengan radikal bebas untuk mencegah kerusakan oksidatif [11, 13]. Vitamin C melakukan pembersihan radikal larut air dan regenerasi alfa tokoferol dari radikal tokoferoksil [12, 14].

Penelitian pemberian terapi vitamin E dan C oleh: pemberian terapi vitamin E dan C mampu menurunkan stres oksidatif dan peroksidasi lipid pada sel [15]. Michael (2010) menyebutkan pemberian vitamin E dan C mampu meningkatkan kemampuan enzim antioksidan endogen. Thornton (2011) menyatakan bahwa pemberian terapi phytosterol dan vitamin C mampu menurunkan akumulasi lemak dalam tubuh. Terapi vitamin E mampu meningkatkan tingkat mRNA adiponectin dan mRNA leptin melalui mekanisme mandiri PPAR $\alpha$  [16]. Terapi vitamin A dan E yang diberikan pada tikus obesitas selama 2 bulan dapat menurunkan BB, menormalkan profil lipid dan memodulasi ekspresi gen metabolisme karbohidrat dan lipid [17]. Penggunaan vitamin E dan C mampu memperbaiki atau mengurangi efek samping dari penggunaan kontrasepsi hormonal [11].

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan pengaruh kombinasi vitamin E dan C terhadap penurunan ukuran diameter sel lemak pada *rattus norvegicus* wistar yang dipapar Depo Progestin.

## METODE

Metode penelitian ini adalah eksperimen laboratorium dengan pendekatan *post test only control group design*.

## Bahan dan Alat Penelitian

### Bahan Penelitian

- a. Bahan perlakuan untuk hewan coba
  - 1) Depo Progestin
  - 2) Vitamin C dari TCI
  - 3) Vitamin E dari Natur E
  - 4) Minyak wijen ABC
  - 5) aquades
- b. Bahan untuk pemeriksaan sel lemak
  - 1) Cat utama Harris Hematoksin
  - 2) Alkohol asam 1 %
  - 3) Amonia air
  - 4) Cat pembanding Eosin 1%
  - 5) Alkohol 70%
  - 6) Alkohol 80%
  - 7) Alkohol 96%
  - 8) Alkohol Absolut
  - 9) Xylol
  - 10) Entelan
  - 11) Deckglass.
  - 12) Lemak yang diambil dari daerah intraperitoneal, mencakup lemak dalam rongga perut, sekitar saluran pencernaan dan yang mengelilingi ren.

### Hewan coba

Hewan coba yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar yang didapat dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Dinas Peternakan Kabupaten Malang. Sampel berjumlah 25 ekor tikus, terbagi dalam 5 kelompok. Kelompok kontrol negatif injeksi aquades 0,2ml, kontrol positif (dipapar Depo Progestin 2,7 mg), kelompok perlakuan I (Depo Progestin 2,7 mg + kombinasi vitamin E 0,4 IU/gram BB, dan vitamin C 0,2 mg/gram BB), kelompok perlakuan II (Depo Progestin 2,7mg + kombinasi vitamin E 0,4 IU/gram BB, dan vitamin C 0,4 mg/gram BB), kelompok perlakuan III (Depo Progestin 2,7 mg + kombinasi vitamin E 0,4 IU/gram BB, dan vitamin C 0,8 mg/gram BB). Tikus diadaptasi selama 7 hari dan diberi perlakuan selama 28 hari, di Laboratorium Faal

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

**Pemberian Depo Progestin**

Depo Progestin diberikan dengan disuntikkan secara IM pada otot guadricep menggunakan dosis 2,7 mg. Konversi dosis Depo Progestin 150 mg diperoleh dosis sebesar 2,7 mg [5, 18, 19]. Dosis yang digunakan juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bakry (2010). Depo Progestin diberikan perminggu selama 28 hari.

**Pemberian Vitamin E dan C**

Kombinasi vitamin E dan vitamin C diberikan secara oral melalui sonde setiap hari selama 28 hari. Vitamin E dilarutkan pada 0,5 ml minyak wijen dengan dosis 0,04 IU/g BB tikus. Vitamin C diberikan dengan dosis yang berbeda pada tiap kelompok perlakuan yaitu 0,2 mg/g BB (perlakuan I), 0,4 mg/g BB (perlakuan II) dan 0,8 mg/g BB (perlakuan III). Vitamin C dilarutkan dengan aquades sebanyak 0,5 ml.

**Metode pengecatan sel lemak**

Sel lemak diproses di Laboratorium PA FKUB melewati proses pemotongan jaringan lemak dipilih yang terbaik, proses pengeblokan dengan parafin dan pemotongan dengan alat microtome ketebalan 3-5 mikron, dilanjutkan proses deparafinasi dan pewarnaan dengan HE, dehidrasi dengan alcohol, penjernihan dengan xyloldan diakhiri dengan proses mounting dengan entelan dan deckglass. Pembuatan preparat irisan histologis, pengamatan, dan pemotretan preparat dilakukan di lab PA FKUB Malang.

Teknik analisis data dilakukan dengan melalui beberapa tahapan penghitungan yaitu: (1) uji prasyarat parametrik yaitu uji normalitas data sampel dengan uji *Shaphiro-Wilk*, dan uji homogenitas variansi dengan uji *Levene*. (2) uji komparatif menggunakan *Anova*

*One Way* jika data normal dan homogen, atau *Kruskal Wallis* jika data tidak normal dan tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan uji perbandingan berganda yaitu *Least Significant Difference/LSD*.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil pengujian asumsi normalitas dan homogenitas ragam variabel diameter sel lemak didapatkan p-value lebih kecil daripada  $\alpha = 0,05$  ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan bahwa asumsi homogenitas ragam diameter sel lemak tidak terpenuhi. Sehingga dilakukan transformasi dengan transformasi logaritma natural ( $\ln(Y)$ ). Dari hasil transformasi data diperoleh hasil bahwa nilai p-value untuk uji asumsi normalitas kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ). Demikian juga pada pengujian asumsi homogenitas ragam didapatkan p-value kurang dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa asumsi normalitas dan homogenitas ragam pada variabel diameter sel lemak tidak terpenuhi. Oleh karena itu, pengujian pada variabel diameter sel lemak dilakukan secara nonparametrik dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Berikut hasil pengujian pengaruh pemberian Vitamin E dan vitamin C dengan beberapa level dosis terhadap luas sel lemak dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* :

**Tabel 3.1. Perbandingan diameter sel lemak dengan Uji *Kruskal-Wallis* dan  $|R_i - R_j|$  5%**

Perlakuan	Mean ± SD		P-value
K-	401 ± 20.42	ab	
K+	2396.83 ± 958.05	c	
P1	376.5 ± 18.44	a	0.000
P2	585 ± 254.79	ab	
P3	533 ± 59.5	b	

**Keterangan:**

Pada rata-rata  $\pm$  sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0.05$ ).

Berdasarkan pada hasil analisis dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis, didapatkan p-value sebesar 0,000, lebih besar daripada  $\alpha = 0,05$  ( $p > 0,05$ ). Sehingga dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian Vitamin E dan vitamin C terhadap Diameter sel lemak. Berdasarkan pada hasil uji lanjut |Ri-Rj| 5%, perbandingan antara kelompok K- dengan K+, ditunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok K- dengan K+. Hal ini ditunjukkan dari nilai rata-rata  $\pm$  sd yang memuat huruf yang berbeda. Perbedaan yang signifikan membuktikan bahwa paparan depo progestin terbukti berdampak pada peningkatan diameter sel lemak secara signifikan.

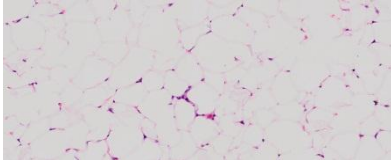
Tikus yang dipapar depo progestin (kontrol positif) mempunyai rerata diameter sel lemak meningkat, bila dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak dipapar DMPA (Kontrol negatif), ataupun tikus yang diterapi dengan vitamin E dan C (kelompok perlakuan). Meningkatnya diameter sel lemak, diduga disebabkan oleh paparan depo progestin selama perlakuan. Paparan depo progestin dapat menyebabkan kondisi hipoestrogen seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Bakry (2009), Faddah (2005) dan Reifsnider (2012). Triawanti (2010) menyebutkan bahwa defisiensi estrogen dapat mempengaruhi regulasi berat badan pada tingkat pusat. Kondisi hipoestrogen memungkinkan mengubah berat badan dan ukuran sel lemak,

sehingga mempengaruhi sekresi adiponektin.

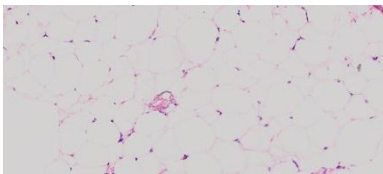
Faktor transkripsi yang berperan dalam mekanisme diferensiasi adiposit meliputi C/EBP ( $\beta$  dan  $\delta$ ) dan SREBP 1. Kedua faktor tersebut adalah protein yang aktif selama awal proses diferensiasi dan menginduksi ekspresi PPAR $\alpha$ . Ekspresi PPAR $\alpha$  mampu menginduksi sel preadiposit menjadi adiposit melalui proses adipogenesis [20]. Adipogenesis adalah proses pematangan sel adiposit menjadi adiposit yang matur. Peningkatan jumlah dan ukuran sel lemak akan diikuti oleh produksi sitokin proinflamasi seperti: leptin, resistin, tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ), interleukin (IL6), plasminogen activation inhibitor-1 (PAI-1). Sitokin antiinflamasi (adiponektin) juga mengalami peningkatan. Apabila mekanisme proliferasi dan diferensiasi preadiposit tidak diimbangi dengan program kematian sel terutama apoptosis maka akan terjadi akumulasi lemak sehingga sekresi sitokin (adipositokin) proinflamasi ke sirkulasi pembuluh darah semakin meningkat. Peningkatan adipositokin ini akan menstimulasi terjadinya resistensi leptin, resistensi insulin dan aterosklerosis [21].

Hasil perbandingan antara kelompok kontrol positif (K+) dengan perlakuan, ditunjukkan bahwa penurunan Diameter sel lemak secara signifikan ditunjukkan pada semua kelompok perlakuan. Hal ini ditunjukkan dari nilai rata-rata  $\pm$  sd semua kelompok perlakuan lebih rendah dan memuat huruf yang berbeda dengan kelompok kontrol positif. Perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan perlakuan, ditunjukkan bahwa pemberian Vitamin E dan C dengan berbagai dosis tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini ditunjukkan dari nilai rata-rata  $\pm$  sd

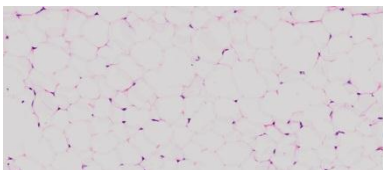
semua kelompok perlakuan memuat huruf yang sama dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian Vitamin E dan C dengan berbagai dosis mampu menurunkan Diameter sel lemak hingga mendekati tikus kondisi normal. Berikut adalah contoh gambar sel lemak dari setiap kelompok penelitian:



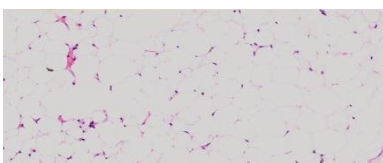
**Gambar 3.1** Gambaran sel lemak kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 20x dan pewarnaan HE menunjukkan ukuran diameter sel lemak yang normal



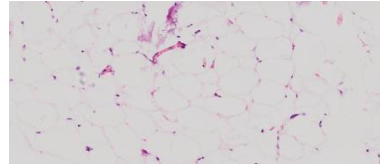
**Gambar 3.2** Gambaran sel lemak kelompok kontrol positif dengan pembesaran 20x dan pewarnaan HE menunjukkan ukuran diameter sel lemak yang lebih besar bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif



**Gambar 3.3** Gambaran sel lemak kelompok perlakuan 1 dengan pembesaran 20x dan pewarnaan HE menunjukkan ukuran diameter sel lemak lebih kecil bila dibandingkan dengan ukuran kelompok kontrol positif



**Gambar 3.4** Gambaran sel lemak kelompok perlakuan 2 dengan pembesaran 20x dan pewarnaan HE menunjukkan ukuran diameter sel lemak lebih kecil bila dibandingkan dengan ukuran kelompok kontrol positif



**Gambar 3.5** Gambaran sel lemak kelompok perlakuan 3 dengan pembesaran 20x dan pewarnaan HE menunjukkan ukuran diameter sel lemak lebih kecil bila dibandingkan dengan ukuran kelompok kontrol positif

Dengan dosis kombinasi vitamin E dan C pada kelompok perlakuan diprediksi mampu menurunkan ukuran diameter sel lemak. Penggunaan terapi vitamin E dan C dalam penelitian ini menguatkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thornton (2011) tentang pemberian terapi pytosterol dan vitamin C sebagai antioksidan untuk menurunkan akumulasi lemak tubuh. Suplementasi vitamin E dan C mempunyai kemampuan memodulasi metabolisme glukosa dan lipid [22]. Mengenai bagaimana jalur peran vitamin E dan C sebagai antioksidan dalam proses penurunan ukuran diameter sel lemak belum sepenuhnya dimengerti, namun pemberian antioksidan mampu menghambat efek radikal bebas yang disebabkan oleh peningkatan akumulasi lemak dan peningkatan ukuran diameter sel lemak dalam tubuh karena penggunaan kontrasepsi hormonal [11]. Vitamin E dan C merupakan antioksidan yang mampu mereduksi stres oksidatif dalam tubuh. Vitamin E sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dan mempunyai efek perlindungan pada membran lipid dan asam lemak tak jenuh.

Vitamin C berada pada sitosol dan ekstraseluler yang dapat berinteraksi dengan radikal bebas untuk mencegah kerusakan oksidatif [23].

Berdasarkan penelitian Garcia et al. (2013) menyebutkan bahwa konsentrasi vitamin E dan C dalam tubuh manusia juga berpengaruh terhadap profil lipid dan terjadinya obesitas. Konsentrasi vitamin E dan C dalam darah yang rendah, berhubungan dengan lipid dan kejadian obesitas. Konsentrasi vitamin C yang rendah dikaitkan dengan lemak tubuh yang lebih tinggi. Vitamin C dapat mengurangi adipositas melalui sejumlah mekanisme yang berbeda. Vitamin C mampu memodulasi lipolisis adiposit, menghambat respons inflamasi dan menghambat konsentrasi leptin. Pada penelitian tikus dengan suplementasi vitamin C, mampu memodulasi tingkat sirkulasi leptin dan penurunan berat badan dan adipositas. Serupa dengan konsentrasi vitamin C, bahwa konsentrasi vitamin E berpengaruh pada lipid dan berbanding terbalik dengan penanda obesitas. Menurunnya konsentrasi vitamin E dikaitkan dengan obesitas pada penelitian manusia. Konsentrasi vitamin E dan C berhubungan dengan obesitas yang disebabkan oleh perannya dalam metabolisme dan metabolisme glukosa leptin pada eksperimen tikus [24].

## SIMPULAN

Kombinasi vitamin E dan C berpengaruh terhadap penurunan diameter sel lemak pada tikus yang dipapar depo progestin.

Saran

- a. Penelitian berikutnya disarankan untuk menambah waktu perlakuan pemaparan depo progestin untuk mengetahui efek jangka panjang terhadap proses terjadinya obesitas.
- b. Disarankan untuk melakukan

pemeriksaan hormon estrogen, FSH dan LH pada tikus yang dipapar depo progestin.

- c. Disarankan untuk melakukan uji coba dengan dosis vitamin E dan C yang lebih rendah.

## DAFTAR PUSTAKA

- Pinem, S., *Kesehatan Reproduksi dan Kontrasepsi* 2009, Jakarta: trans Info Media.
- Wahyuni, E.S., *EFEK PAPARAN DEPO PROGESTIN TERHADAP HORMON PENGATUR NAFSU MAKAN (LEPTIN) DAN BERAT BADAN PADA TIKUS PUTIH BETINA*. Jurnal Kebidanan Indonesia, 2016. **7**(1).
- Veisi, F. and M. Zangeneh, *Comparison of two different injectable contraceptive methods: Depo-medroxy progesterone acetate (DMPA) and cyclofem*. Journal of family & reproductive health, 2013. **7**(3): p. 109.
- Ava, N.D., et al., *Body Weight and Body Composition of Depot Medroxyprogesterone Acetate Users*. Contraception, 2014. **xx**: p. xxx-xxx.
- Bakry, S. and A. Abdullah, *Effect of Depo Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) on Body Weight and Serum Lipid Profile in Adult Female Rats*. The Egyptian Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2009. **27**(N.1): p. 17-30.
- Pantoja, M., et al., *Variation in Body Mass Index of Users of Depot-medroxyprogesterone Acetate as a Contraception*. Contraception, 2010. **81**: p. 107-111.
- Rosita, R., M.R. Indra, and E. Widjajanto, *Keseimbangan Sitokin Th1/Th2 Berperan dalam*

- Proliferasi Mastosit Jaringan Paru Pasca Pemberian Diet Tinggi Lemak pada Tikus. Jurnal Kedokteran Brawijaya, 2009. XXV(1): p. 10-16.*
- Limanan, D. and A.R. Prijanti, *Hantaran Sinyal Leptin dan Obesitas: Hubungannya dengan Penyakit kardiovaskuler. eJKI, 2013. 1(2): p. 149-156.*
- Adi, S. *Sel Lemak dan Fungsi Endokrin. 2011.*
- Cornelli, U., *Antioxidant Composition for Reducing Oxidatives Stress Ascribable to The Treatment with Hormonal Contraceptive Drugs, in Google2013: .*
- Zal, F., et al., *Effect of Vitamin E and C Supplements on Lipid Peroxidation and GSH-dependent Antioxidant Enzyme Status in the Blood of Women Consuming Oral Contraceptives. Contraception, 2012. 86: p. 62-66.*
- Muchtadi, D., *Antioksidan & Kiat Sehat di Usia Produktif2013, Bandung: Alfabeta.*
- Traber, M.G. and J. F.Stevens, *Vitamins C and E: Beneficial Effects from a Mechanistic Perspective. Free Radic Biol Med, 2011. 51(5): p. 1000-10013.*
- Ryan, M.J., et al., *Vitamin E and C Supplementation Reduces Oxidative Stres, Improves Antioxidant Enzymes and Positif Muscle Work in Chronically Loaded Muscles of Age Rats. Exp Gerontol, 2010. 45(11): p. 882-895.*
- Wahyuni, E.S., I.W.A. Wiyasa, and N. Nurdiana, *Combined high dose vitamin C and E increases oxidative stress and visceral fat mass in rats treated by depot-medroxyprogesterone acetate. Middle East Fertility Society Journal.*
- Landrier, J.-F., et al., *Adiponectin Expression is Induced by Vitamin E via a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ -Dependent Mechanism. Endocrinology, 2009. 150(12): p. 5318-5325.*
- Saliman, M.M., et al., *Effect of Vitamin A and E on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Diet-induced Obese Wistars Rats. Advances in Bioscience and Biotechnology, 2014. 5: p. 4-11.*
- Syamsudin and Darmono, *Farmakologi Eksperimental2011, Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.*
- Kusumawati, D., *Bersahabat dengan Hewan Coba2004, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.*
- Indra, R., *Theaflavin Menghambat Diferensiasi Preadiposit Viseral Manusia melalui PPAR  $\gamma$  secara In Vitro. Jurnal Kedokteran Brawijaya, 2007. XXIII(1): p. 15-21.*
- Ratnawati, R., S. Satuman, and T.E. Hernowati, *Respon Proliferasi, Diferensiasi dan Ekspresi C/EBP $\alpha$  Akibat Paparan Quercetin pada Kultur Preadiposit Tikus (Rattus Norvegicus) Strain Wistar Secara In Vitro. Research Journal of Life Science, 2014. 1(2): p. 100-110.*
- Shargorodsky, M., et al., *Effect of Long-term Treatment with Antioxidants (Vitamin C, Vitamin E, Coenzyme Q10 and Selenium) on Arterial Compliance, Humoral Factors and Inflammatory Markers in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. Nutrition & Metabolism, 2010. 7(55): p. 1-8.*



- Zulfi, Z., S. Ilyas, and S. Hutahaean, *Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E terhadap Gambaran Histologi Ginjal Mencit (Mus musculus L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG)*. Saintia Biologi, 2013. **1**(3): p. 1-6.
- Garcia, O.P., et al., *Zinc, Iron and Vitamin A, C and E Are Associated with Obesity, Inflammation, Lipid Profile and Insulin Resistance in Mexican School-Aged Children*. Nutrients, 2013. **5**: p. 5012-5030.