

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pengertian *Dysmenorrhea*

*Dysmenorrhea* didefinisikan sebagai menstruasi yang menyakitkan pada wanita. *Dysmenorrhea* sering dijumpai pada wanita muda sekitar remaja dan mempengaruhi kualitas hidup sebagian besar wanita selama usia produktif. *Dysmenorrhea* merupakan tanda penting untuk mengetahui gangguan fungsional pada *hypothalamic-pituitary-ovarian axis* dan peradangan lokal di rongga panggul, yang juga merupakan parameter yang sangat baik yang bisa mencerminkan status *psychophysiological* perempuan. *Dysmenorrhea* dimulai dalam waktu 6-12 bulan dari *menarche* dan ditandai dengan nyeri terlokalisasi pada perut bagian bawah. (Fujiwara *et.al*, 2007 dan Okoro *et.al*, 2013). Sekitar 40-70% wanita usia produktif menderita *dysmenorrhea* dan hal ini berhubungan secara signifikan dengan psikologi, fisik, perilaku dan tekanan sosial yang menjadi penyebab utama ketidakhadiran. *Dysmenorrhea* umumnya diklasifikasikan menjadi *dysmenorrhea* primer ketika tidak ditemukan patologis yang jelas dan *dysmenorrhea* sekunder ketika ada kondisi patologis yang dapat diidentifikasi (Deb, 2008).

#### 2.1.1 Klasifikasi *Dysmenorrhea*

##### 2.1.1.1 *Dysmenorrhea* Primer

*Dysmenorrhea* primer adalah nyeri kram (tegang) pada daerah perut yang mulai terjadi pada 24 jam sebelum terjadinya perdarahan haid dan dapat bertahan selama 24-36 jam. Kram tersebut terutama dirasakan di daerah

perut bagian bawah, tetapi dapat menjalar ke punggung atau ke permukaan dalam paha. *Dysmenorrhea* primer biasanya dimulai pada saat seorang wanita berumur 2-3 tahun setelah *menarche* dan mencapai maksimalnya pada usia 15 dan 25 tahun dan tidak berkaitan dengan penyebab fisik yang nyata. Frekuensinya menurun sesuai dengan penambahan usia dan biasanya berhenti setelah melahirkan (Hendrik, 2006 dan Morgan *et.al*, 2009).

Lapisan rahim secara alami menghasilkan prostaglandin, yang merupakan bahan kimia yang menyebabkan otot rahim berkontraksi. Wanita dengan *dysmenorrhea* primer memproduksi lebih banyak prostaglandin yang menyebabkan kontraksi uterus yang abnormal dan kuat. Pada kasus berat, nyeri pada *dysmenorrhea* primer dapat disertai mual, muntah, sakit kepala dan diare (Harada, 2013).

#### 2.1.1.2 *Dysmenorrhea* Sekunder

*Dysmenorrhea* sekunder bisa terjadi kapan saja setelah *menarche* tetapi paling sering ditemukan pada perempuan di dekade ketiga dan keempat selama masa produktif di asosiasi dengan kondisi yang ada. Rasa nyeri pada *dysmenorrhea* sekunder disebut sebagai nyeri kongensif yang digambarkan dengan rasa kaku pada panggul dan sakit punggung yang meningkat secara progresif selama fase luteal akhir dan akan memuncak dengan timbulnya menstruasi. Rasa sakit pada *dysmenorrhea* sekunder berhubungan dengan gejala ginekologi lain seperti siklus menstruasi yang tidak teratur, *dyspareunia*, *vaginal discharge*, perdarahan *intermenstrual*, dan perdarahan *post-coital*. Penyebab dari *dysmenorrhea* sekunder yang

paling umum adalah endometriosis. Selain itu juga bisa disebabkan oleh radang panggul, fibroids, adenomiosis, polip endometrium, kista ovarium, perangkat kontrasepsi intra-uterus, adhesi intra-uterine, *pelvic congestion syndrome* dan stenosis serviks (Deb, 2008).

### 2.1.2 Perbedaan *Dysmenorrhea* Primer dan Sekunder

Perbedaan dari *dysmenorrhea* primer dan sekunder dijelaskan dalam Tabel 2.1

**Tabel 2.1 Perbedaan *Dysmenorrhea* Primer dan Sekunder**

<i>Dysmenorrhea</i> Primer	<i>Dysmenorrhea</i> Sekunder
Dialami oleh remaja atau dengan usia lebih muda	Dialami oleh orang dewasa
Timbul segera setelah siklus menstruasi yang teratur	Tidak tentu
Sering pada nulipara	Tidak berhubungan dengan paritas
Nyeri seperti kejang uterus atau spastic	Nyeri terus-menerus
Nyeri timbul mendahului menstruasi, meningkat pada hari pertama, dan kemudian hilang bersamaan dengan keluarnya darah.	Nyeri mulai pada saat menstruasi dan meningkat bersamaan dengan keluarnya darah
Sering memberi respon pada pengobatan medikamentosa	Sering memerlukan tindakan operatif
Sering disertai mual, muntah, diare, kelelahan, dan nyeri kepala	Tidak disertai

(Sumber : *Pengobatan Dismenorea secara Akupuntur. Cermin Dunia Kedokteran*. 133: 50-3, 2001)

### 2.1.3 Gejala *Dysmenorrhea* Primer

Gejala yang timbul pada remaja putri yang mengalami *dysmenorrhea* primer adalah sebagai berikut :

- a. Malaise dan kelelahan
- b. Nyeri pada perut bagian bawah
- c. Gangguan sistemik yaitu mual, muntah, diare, sakit kepala, kelelahan, cemas, dan pusing
- d. Pingsan
- e. Nyeri kejang yang berjangkit-jangkit pada perut bagian bawah dan menyebar ke pinggang dan paha

- f. Pusing
- g. Sakit kepala
- h. Sakit pada punggung bagian bawah
- i. Diare
- j. Mual dan muntah (Deb *et.al*, 2008 dan Dawood, 2006).

#### 2.1.4 Derajat *Dysmenorrhea*

*Dysmenorrhea* dibagi menjadi tiga derajat, yaitu :

a. *Dysmenorrhea* ringan

Rasa sakit atau nyeri masih bisa ditolerir dikarenakan masih berada pada ambang rangsang dan hanya berlangsung pada beberapa saat sehingga masih bisa melakukan aktifitas sehari-hari. *Dysmenorrhea* ringan digambarkan dengan skala nyeri pada tingkatan 1-4 (Howard, dalam Leppert, 2004).

b. *Dysmenorrhea* sedang

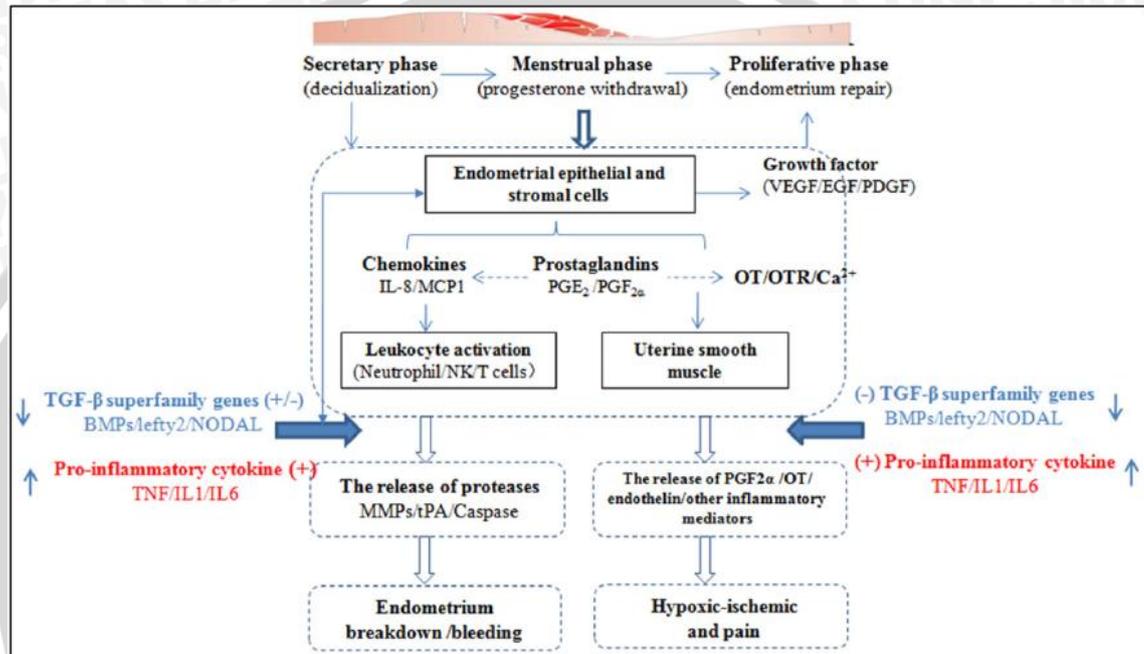
Rasa sakit atau nyeri mulai tidak bisa ditolerir yang direspon dengan rintihan dan menekan-nekan bagian yang nyeri. Pada derajat ini, diperlukan obat penghilang rasa nyeri untuk meredakan rasa nyeri sehingga aktifitas tetap berjalan seperti biasa. *Dysmenorrhea* sedang digambarkan dengan skala nyeri pada tingkatan 5-6 (Howard, dalam Leppert, 2004).

c. *Dysmenorrhea* berat

Pada derajat berat, seseorang akan mengeluh adanya rasa terbakar dan ada kemungkinan aktifitas akan terhambat bahkan membutuhkan istirahat beberapa hari dan biasanya disertai dengan sakit kepala, migrain, pingsan, diare, rasa tertekan, mual dan sakit perut.

Dysmenorrhea berat digambarkan dengan skala nyeri pada tingkatan 7-10 (Howard, dalam Leppert, 2004).

### 2.1.5 Patofisiologi Dysmenorrhea Primer



Gambar 2.1. Patofisiologi Dysmenorrhea

(Sumber : *Primary Dysmenorrhea: An Urgent Mandate*. International Assosiation for the Study of Pain Vol XXI No 3)

Menstruasi merupakan respon terhadap penarikan progesteron dan tergantung pada interaksi yang kompleks antara hormon ovarium dan sistem kekebalan tubuh. Berbagai faktor kekebalan tidak hanya mengatur peradangan dan nyeri pada menstruasi, tetapi juga mempengaruhi desidualisasi, kerusakan jaringan, dan perbaikan awal dalam proses menstruasi (Berkley, 2013).

Nyeri/kram saat menstruasi disebabkan oleh kelebihan produksi prostaglandin (PG) dalam endometrium. PG adalah modulator inflamasi

yang diketahui menyebabkan kontraksi dan vasokonstriksi miometrium. Secara lokal, PG menyebabkan kontraksi rahim dan iskemia yang mengarah ke nyeri kram klasik *dysmenorrhea*. Melalui sirkulasi sistemik, PG dapat mencapai ujung organ yang lain, menyebabkan mual, muntah, kembung, dan sakit kepala. Produksi biokimia PG secara langsung terkait ke siklus ovulasi menstruasi. Sebelum masing-masing siklus ovulasi, seperti penarikan progesteron, asam arakhidonat, asam lemak omega - 6, dilepaskan dari fosfolipid dinding sel endometrium. Asam arakidonat bebas kemudian masuk ke dalam siklus *cyclo - oxygenase (COX)* dan *lipooxygenase cascades* inflamasi yang mengarah untuk produksi PG dan leukotrien. Wanita dengan *dysmenorrhea* sering memiliki tingkat PG yang lebih tinggi dalam cairan menstruasi mereka bila dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami nyeri saat menstruasi (Doty *et.al*, 2006).

### 2.1.6 Prostaglandin

Prostaglandin (PG) adalah senyawa hormon yang berfungsi sebagai mediator dari berbagai respon fisiologis seperti peradangan, kontraksi otot, pelebaran pembuluh darah, dan agregasi platelet. Prostaglandin dimodifikasi dari bentuk asam lemak tak jenuh yang disintesis di hampir semua sel tubuh. Penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai tingkat PG pada saluran reproduksi wanita mempengaruhi regresi siklik korpus luteum dan penumpahan endometrium. PG juga dapat memediasi pengaruh LH (*Luteinizing Hormone*) pada ovulasi (Mayo, 1997).

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) yang disebut juga sebagai “stimulan menstruasi” karena bisa menyebabkan tekanan intra-uterin hingga melebihi

400 mmHg.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  meningkat pada ekstrak cairan menstruasi wanita dengan *dysmenorrhea* primer dibandingkan dengan wanita *eumenorrheic*, mengakibatkan peningkatan kontraktilitas abnormal uterus, mirip dengan kontraktilitas uterus yang diinduksi prostaglandin atau analognya untuk persalinan atau aborsi. Selama fase menstruasi, pelepasan prostaglandin ke dalam cairan menstruasi adalah proses terputus terus menerus, yaitu, jumlah cairan menstruasi dan prostaglandin bervariasi sepanjang setiap fase. Intensitas kram menstruasi dan gejala yang berhubungan dengan *dysmenorrhea* secara langsung sebanding dengan jumlah perilsan  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (Dawood, 2006).

### 2.1.7 Faktor Risiko *Dysmenorrhea* Primer

#### 2.1.7.1 Usia *Menarche*

*Menarche* atau menstruasi pertama pada umumnya dialami remaja putri pada usia 13-14 tahun, tapi pada beberapa kasus bisa terjadi pada usia  $\leq 12$  tahun (Manuaba, 2001 dalam Sophia, 2013). Usia *menarche* yang cepat bisa disebabkan oleh 2 faktor yaitu faktor internal seperti genetik yang diturunkan dari orang tua/ibu dan faktor eksternal seperti makanan, pola hidup dan status gizi (Santrock, 2003 dalam Sophia, 2013). Usia *menarche* dari seorang remaja putri dapat meningkatkan kejadian *dysmenorrhea* primer. Apabila *menarche* terjadi pada usia yang lebih awal dari normal, akan terjadi perubahan alat reproduksi yang belum matang sehingga terjadi penyempitan pada leher rahim yang pada akhirnya menimbulkan rasa sakit ketika menstruasi (Widjanarko dan Wijayakusuma, 2006 dalam Novia, 2008).

### 2.1.7.2 Merokok

Penelitian membuktikan bahwa nikotin pada wanita secara signifikan mengurangi efek pada darah endometrium yang mengalir, dan peningkatan pengeluaran prostaglandin  $F_{2\alpha}$  sering terjadi pada wanita dengan *dysmenorrhea*. Hal ini mungkin menjelaskan hubungan antara perokok pasif dan *dysmenorrhea* primer. Mekanisme pengaruh rokok pada kejadian *dysmenorrhea* primer masih perlu dipelajari. Namun seperti diketahui bahwa rokok mengandung nikotin yang merupakan vasokonstriktor yang bisa menyebabkan penurunan aliran darah endometrium hingga 30%-40%. Vasokonstriksi dari pembuluh darah akan menyebabkan iskemia, dimana akan menstimulasi pengeluaran prostaglandin untuk mempertahankan keadaan homeostatis (Suginoto, 2007 dalam Amini, 2011).

### 2.1.7.3 Aktifitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan salah satu teknik relaksasi yang bisa digunakan untuk mengurangi rasa nyeri pada saat menstruasi. Pada saat kita melakukan aktivitas fisik, otak dan syaraf tulang belakang akan menghasilkan hormon endorfin. Seperti teori *Endorfin-Enkefalin* mengenai mekanisme nyeri yaitu ditemukannya reseptor *opiate* di membran sinaps dan *komudorsalin medula spinalis*. Terdapat tiga golongan utama *peptide opioid endogen*, yaitu golongan enkefalin, beta-endorfin, dan dinorfin. Beta-endorfin yang dikeluarkan saat olahraga sangat efektif untuk mengurangi rasa nyeri (Sylvia, 2006 dalam Sophi, 2013).

#### 2.1.7.4 Lama Menstruasi

Lamanya waktu menstruasi berpengaruh pada kontraksi uterus. Semakin lama menstruasi itu terjadi, maka semakin sering uterus berkontraksi. Hal ini mengakibatkan semakin banyak pula prostaglandin yang dikeluarkan. Banyaknya prostaglandin yang dikeluarkan mengakibatkan timbulnya rasa nyeri ketika menstruasi (Pilliteri, 2003 dalam Sophi, 2013).

#### 2.1.7.5 Status Gizi

Status gizi merupakan salah satu faktor risiko dari *dysmenorrhea* primer. Pada remaja dengan status gizi kurang (Underweight) memiliki risiko mengalami *dysmenorrhea* 1,2 kali lebih besar dibandingkan dengan remaja putri dengan status gizi normal. Hal ini salah satunya dikarenakan pada remaja putri memiliki asupan makanan yang kurang, termasuk kekurangan zat besi yang bisa menimbulkan anemia. Anemia adalah salah satu faktor konstitusi yang bisa menyebabkan kurangnya daya tahan tubuh terhadap rasa nyeri sehingga saat menstruasi mengalami *dysmenorrhea* (Sylvia, 2006 dalam Sophi, 2013).

Sedangkan pada remaja putri dengan status gizi lebih (Overweight) memiliki risiko mengalami *dysmenorrhea* primer 1,1 lebih besar dibandingkan dengan remaja putri yang memiliki status gizi normal. Hal ini dikarenakan pada remaja putri dengan status gizi lebih terdapat jaringan lemak yang berlebihan. Jaringan lemak yang berlebihan ini kemudian akan mengakibatkan hiperplasi pembuluh darah atau terdesaknya pembuluh darah oleh jaringan lemak pada organ reproduksi wanita sehingga darah

yang seharusnya bisa mengalir normal akan terganggu dan mengakibatkan nyeri pada saat menstruasi (Ehrenthal, 2006 dalam Sophi, 2013).

#### 2.1.7.6 Riwayat Keluarga

Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa remaja putri yang memiliki riwayat keluarga *dysmenorrhea* lebih berisiko 1,2 kali lebih besar mengalami *dysmenorrhea* dibandingkan dengan remaja yang keluarganya tidak memiliki riwayat *dysmenorrhea*. Hal ini dikarenakan kondisi anatomis dan fisiologis dari seseorang pada umumnya hampir sama dengan orang tua dan saudaranya (Sophi, 2013).

#### 2.1.7.7 Asupan Gizi

Asupan gizi yang kurang akan berpengaruh terhadap terjadinya *dysmenorrhea* primer pada remaja putri. Hal ini dikarenakan asupan akan mempengaruhi pertumbuhan, fungsi organ tubuh dan termasuk juga fungsi dari organ reproduksi. Apabila terdapat gangguan pada fungsi-fungsi organ tubuh, akan berdampak pada munculnya gangguan menstruasi. Gangguan menstruasi akan membaik apabila asupan nutrisinya juga baik. Asupan gizi yang baik sangat diperlukan untuk remaja putri yang sedang menstruasi dengan cara mengonsumsi makanan seimbang. Apabila nutrisinya tidak terpenuhi maka akan timbul keluhan-keluhan yang menimbulkan rasa tidak nyaman selama siklus menstruasi. Asupan gizi terdiri dari asupan makro dan mikro (Paath, 2004 dalam Mulastin, 2013).

## 2.2 Makronutrien

### 2.2.1 Hubungan Karbohidrat dengan *Dysmenorrhea* Primer

Sebuah penelitian menyatakan bahwa konsumsi karbohidrat refinasi (dari sumber karbohidrat yang telah diproses dan dimasak dengan baik) dan konsumsi *hard fat* dapat meningkatkan kadar estrogen pada wanita sebanyak dua kali lipat dari angka normalnya. Kadar estrogen yang berlebihan dapat menyebabkan meningkatnya kadar prostaglandin sehingga akan timbul kontraksi miometrium. Selain itu kadar esterogen yang berlebihan juga dapat menyebabkan efek lain seperti aliran darah tidak lancar, migrain, peningkatan resiko penggumpalan darah, serta peningkatan resiko endometriosis (Mayo, 1997, O'Shea, 2002; Lefebvre, 2005). Tetapi penelitian terbaru tahun 2013 dengan menggunakan karbohidrat sederhana berupa madu murni menyebutkan bahwa konsumsi madu murni dapat menurunkan nyeri akibat *dysmenorrhea* primer serta jumlah darah yang keluar selama menstruasi karena kandungan anti-prostaglandinnya. Masih dalam jurnal yang sama, konsumsi karbohidrat sederhana berupa gula pasir diketahui tidak menimbulkan efek terhadap penurunan nyeri akibat *dysmenorrhea* primer (Mirbagher dan Aghajani, 2013).

### 2.2.2 Hubungan Lemak dengan *Dysmenorrhea* Primer

Asam lemak tidak jenuh dilaporkan berpengaruh terhadap ke-tidak normal-an periode menstruasi. Asam lemak omega 6 (seperti minyak sayur, telur dan margarin) berkontribusi dalam pembentukan *proinflammatory eicosanoid*, sedangkan asam lemak omega 3 (seperti ikan, minyak kanola dan gandum) berkontribusi dalam pembentukan *less inflammatory*

*eicasanoid*. Mengingat prostaglandin berasal dari asam lemak tidak jenuh ganda seperti ini yang biasanya tidak agresif, konsumsinya dapat mengurangi gejala *dysmenorrhea* pada wanita. Disebutkan juga dalam penelitian yang sama bahwa konsumsi dalam jumlah sedikit dari ikan dan telur yang mengandung asam lemak omega 3 dapat menjadi faktor resiko periode menstruasi yang panjang dan berat karena *dysmenorrhea*, sehingga disimpulkan bahwa konsumsi asam lemak tidak jenuh ganda dapat mengurangi nyeri dari *dysmenorrhea* primer serta mengurangi durasi menstruasinya (Fujiwara *et.al*, 2007).

### 2.3 Mikronutrien

Mikronutrien terdapat dalam jumlah sangat kecil di dalam tubuh, namun memiliki peranan esensial untuk kehidupan, kesehatan, dan reproduksi (Almatsier, 2009). Jika kekurangan mikronutrien, akan banyak penyakit yang menyerang sistem imun bahkan manusia bisa punah jika mikronutrien tidak ada sama sekali. Sumber mikronutrien bisa berasal dari makanan dan bukan makanan seperti suplementasi. Sumber mikronutrien bisa berasal dari hewani maupun nabati. Pada sumber makanan dengan padat kalori biasanya memiliki kandungan mikronutrien yang rendah sedangkan makanan yang banyak mengandung serat, biasanya banyak mengandung mikronutrien. Yang termasuk dalam mikronutrien adalah Vitamin (baik yang larut air maupun larut lemak) serta mineral (Sidiartha, 2012).

Vitamin adalah zat-zat organik kompleks yang dibutuhkan dalam jumlah sangat sedikit dan pada umumnya tidak dapat dibentuk oleh tubuh dan harus didapatkan dari makanan. Vitamin memiliki fungsi utama sebagai zat

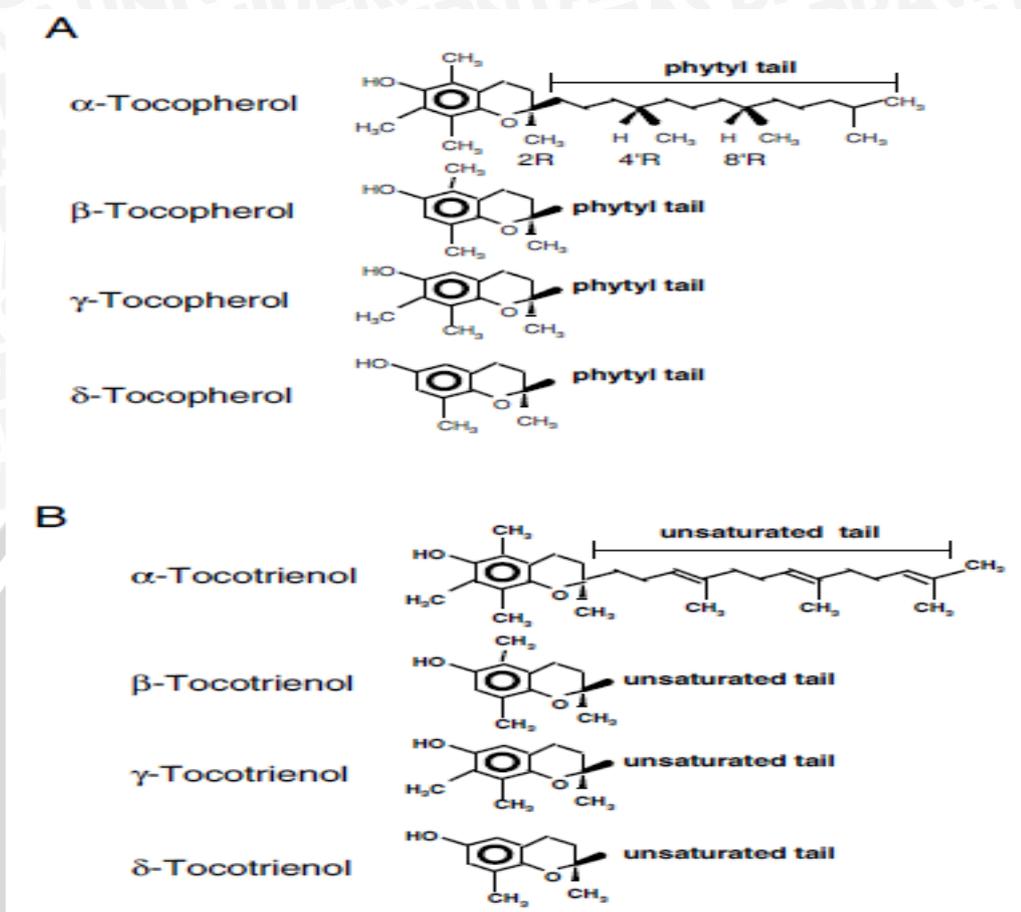
pengatur dan pemeliharaan kehidupan. Selain itu tiap Vitamin juga memiliki fungsi spesifik di dalam tubuh. Vitamin dibagi menjadi dua kelompok yaitu Vitamin larut lemak (Vitamin A, D, E, K) dan Vitamin larut air (Vitamin B dan C) (Almatsier, 2009).

### 2.3.1 Vitamin E

Vitamin E adalah Vitamin yang larut dalam lemak dan penting bagi kesehatan. Vitamin E dapat disimpan dalam tubuh, sehingga Vitamin E tidak harus dikonsumsi setiap hari. Vitamin E, yaitu *chroman-6-ols* bersama *tocochromanol (tocopherol + tocotrienol)* umumnya tertelan bersama dengan makanan yang mengandung lemak (Colombo, 2010). Dari delapan bentuk alami Vitamin E, hanya *α-tokoferol* bentuk Vitamin yang dipertahankan dalam plasma manusia (Traber, 1999). Vitamin E disintesis hanya oleh tanaman sehingga untuk mendapatkannya harus diperoleh dari makanan nabati (Evm, 2003).

#### 2.3.1.1 Sifat Kimia Vitamin E

Ada empat jenis tokoferol yang penting dalam makanan alfa-, beta-, gama-, delta-tokoferol dan tokotrienol. Tokoferol terdiri dari struktur cincin 6-kromanol dengan rantai samping jenuh panjang enam belas karbon fitol. Perbedaan antar jenis tokoferol terletak pada jumlah dan posisi gugus metil pada struktur cincin (lihat Gambar 2.2).



**Gambar 2.2 Perbedaan Struktur Cincin Tocopherol dan Tocotrienol**

(Sumber : *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. P. 347-362,1999)

Tokotrienol memiliki tiga ikatan rangkap pada rantai samping. Perbedaan struktur ini mempengaruhi tingkat aktivitas Vitamin E secara biologik. Tokotrienol tidak banyak terdapat di alam dan kurang aktif secara biologik sedangkan tokoferol adalah bentuk Vitamin E yang paling aktif sehingga digunakan sebagai standar pengukuran Vitamin E dalam makanan. Vitamin E tidak tahan alkali, sinar ultraviolet dan oksigen akan tetapi tahan panas dan asam. Vitamin E akan rusak apabila bersentuhan dengan minyak tengik, timah dan besi (Almatisier, 2009).

### 2.3.1.2 Fungsi Vitamin E

Fungsi utama dari Vitamin E adalah sebagai antioksidan yang larut dalam lemak dan mudah memberikan hidrogen dari gugus hidroksil (OH) pada struktur cincin ke radikal bebas. Bila menerima hidrogen, radikal bebas menjadi tidak reaktif. Vitamin E berada dalam lapisan fosfolipida membran sel dan memegang peranan biologik utama dalam melindungi asam lemak-tidak jenuh ganda dan komponen membran sel lain dari oksidasi radikal bebas (Almatsier, 2009).

Selain fungsi utama sebagai antioksidan, Vitamin E juga mempunyai beberapa fungsi lain seperti:

- a. Fungsi struktural dalam memelihara integritas membran sel
- b. Sintesis DNA
- c. Merangsang reaksi kekebalan
- d. Mencegah jantung koroner
- e. Mencegah keguguran dan sterilisasi
- f. Mencegah gangguan menstruasi
- g. Kesehatan jaringan tulang
- h. Mencegah oksidasi terhadap Vitamin A dalam saluran pencernaan
- i. Mencegah terjadinya oksidasi asam lemak tidak jenuh
- j. Melindungi sel paru-paru yang secara konstan selalu kontak dengan oksigen
- k. Melindungi sel darah putih yang bertugas memerangi penyakit
- l. Menjaga organ hati dari kerusakan
- m. Mencegah stroke
- n. Mencegah penyakit katarak

- o. Mencegah penuaan dini
- p. Meningkatkan aksi insulin dan memperbaiki metabolisme gula darah dengan mengurangi oxidative stres
- q. Mengawetkan makanan misalnya menjaga sayuran dari oksidasi dan ketengikan dan melindungi Vitamin A dalam makanan supaya tidak teroksidasi (Almatsier, 2009 dan Rini, 2010).

### 2.3.1.3 Metabolisme Vitamin E

Sebanyak 20-80% tokoferol diabsorpsi di bagian atas usus halus dalam bentuk misel yang pembentukannya bergantung pada garam empedu dan lipase pankreas (Almatsier, 2009). Kondisi untuk penyerapan seperti pada lemak, yaitu, emulsifikasi efisien, solubilisasi dalam campuran misel garam empedu, serapan oleh enterosit, dan sekresi ke dalam sirkulasi melalui sistem limfatik. Emulsifikasi awalnya terjadi di perut dan kemudian di usus kecil yaitu di depan pankreas dan sekresi empedu. Hasil campuran misel agregat molekul Vitamin E, *solubilised* Vitamin E, dan kemudian diangkut ke membran perbatasan *enterocyte* yang mungkin dilalui oleh difusi pasif. Dalam *enterocyte*, tokoferol dimasukkan ke dalam kilomikron dan disekresikan ke dalam sistem limfatik intraseluler dan kemudian ke dalam darah aliran. Tokoferol ester, yang hadir dalam makanan olahan dan suplemen Vitamin, harus dihidrolisis dalam usus kecil sebelum penyerapan (FAO, 2002).

Vitamin E diangkut dalam darah oleh lipoprotein plasma dan eritrosit. Kilomikron membawa tokoferol dari *enterocyte* ke hati, di mana tokoferol dimasukkan ke dalam sel-sel parenkim sebagai sisa-sisa kilomikron.

Katabolisme kilomikron terjadi di sirkulasi sistemik melalui aksi lipoprotein lipase seluler. Selama proses ini tokoferol dapat ditransfer ke *high density lipoprotein* (HDL). Tokoferol dalam LDL dapat transfer ke lipoprotein yang beredar lainnya, seperti LDL dan *very low density lipoprotein* (VLDL). Selama konversi VLDL ke LDL dalam sirkulasi, beberapa *α-tokoferol* tetap dalam lemak inti dan dengan demikian yang tergabung dalam LDL. Sebagian besar *α-tokoferol* kemudian memasuki sel-sel jaringan perifer dalam lipoprotein melalui jalur reseptor LDL (FAO, 2002).

Bioavailabilitas Vitamin E pada manusia diatur oleh banyak faktor dan umumnya dinilai dengan menggunakan tingkat plasma tokoferol. Ketersediaan ini sangat penting untuk aktivitas biologi karena hanya fraksi ini yang memiliki aktivitas fisiologis. Bioavailabilitas Vitamin E juga tergantung pada dispersi dalam lumen usus dan konsumsi komponen lemak lainnya, yaitu asam lemak dan sterol. Memang, bioavailabilitas Vitamin E paling besar bila diberikan dengan makanan, menunjukkan bahwa jumlah lemak dan matriks makanan penting untuk penyerapan Vitamin E dan lipid plasma akan berpengaruh pada status penyerapan  $\alpha$ -tokoferol. Sebuah studi baru-baru ini mengungkapkan bahwa Vitamin C, karotenoid, dan polifenol secara signifikan mengganggu penyerapan  $\alpha$ -Tokoferol dalam usus. Konsentrasi plasma mikronutrien ini dapat dipengaruhi oleh gen yang mengatur serapan usus, intraseluler *trackfiking*, dan sekresi lipoprotein Vitamin E (Gagne *et.al*, 2009).

### 2.3.1.4 Sumber Vitamin E

Sumber Vitamin E banyak terdapat dalam makanan, terutama banyak terdapat pada minyak tumbuh-tumbuhan, terutama minyak kecambah, gandum dan biji-bijian. Minyak kelapa dan zaitun hanya sedikit mengandung Vitamin E. Sayuran dan buah-buahan juga merupakan sumber Vitamin E yang baik. Namun daging, unggas, ikan dan kacang-kacangan mengandung Vitamin E dalam jumlah terbatas.

Vitamin E mudah rusak karena proses pemanasan dan oksidasi sehingga sebaiknya Vitamin E didapatkan dari bahan makanan yang segar dan tidak terlalu mengalami terlalu banyak pemrosesan. Vitamin E adalah Vitamin yang tidak larut air sehingga Vitamin E tidak akan hilang selama dimasak dengan air. Namun Vitamin E akan hilang dengan proses penggorengan atau pembekuan (Almatsier, 2009).

**Tabel 2.2 Nilai Vitamin E Total di dalam Minyak Tumbuh-Tumbuhan (mg/100 gram)**

Bahan Makanan	mg
Kacang kedelai	56-160 (vitamin E total)
Kacang tanah	30-32 (vitamin E total)
Kelapa	1-4 (vitamin E total)
Kelapa sawit	33-73 (vitamin E total)
Biji kapas	30-81 (vitamin E total)
Jagung	53-162 (vitamin E total)
Zaitun	5-15 (vitamin E total)

(Sumber : *Human Nutrition and Dietetics*. Halaman 230-231,1993)

Bentuk Vitamin E (alfa-tokoferol) adalah suatu antioksidan yang melindungi sel-sel tubuh terhadap kerusakan oleh senyawa reaktif yang dikenal sebagai radikal bebas.

**Tabel 2.3 Nilai Alfa-Tokoferol dan Gama-Tokoferol (Vitamin E) dalam Bahan Makanan**

Bahan Makanan	alfa-tokoferol * (mg)	gama-tokoferol (mg)
Sereal	0,88	9,77
Kacang-kacangan	0,72	5,66
Biji-bijian	9,92	10,97
Sayuran	0,81	0,14
Buah-buahan	0,27	-
Daging	0,31	0,21
Telur	1,07	0,35
Susu	0,34	-
Minyak Babi	1,37	0,7
Mentega	1,95	0,14
Margarin	18,92	26,62

(Sumber : *Human Nutrition and Dietetics*. Halaman 230-231,1993)

#### 2.3.1.5 Angka Kecukupan Gizi Vitamin E untuk Remaja Putri

Kecukupan Vitamin E dinyatakan dalam jumlah aktivitas Vitamin ekivalen dengan 1 miligram D-alfa-tokoferol (Almatsier, 2009). Angka kecukupan gizi Vitamin E untuk remaja putri usia 15-18 tahun adalah sebesar 15 mg/ hari (Permenkes RI, 2013). Namun untuk remaja putri yang mengalami *dysmenorrhea* primer memerlukan tambahan sekitar 250 IU (International Unit) alfa-tokoferol atau setara dengan 500 mg/hari dimulai pada 10 hari sebelum menstruasi dan dilanjutkan selama 14 hari (Jamison, 2003).

#### 2.3.1.6 Mekanisme Vitamin E Terhadap *Dysmenorrhea* Primer

Vitamin E dapat mengurangi nyeri haid melalui hambatan biosintesis prostaglandin dimana Vitamin E dapat menekan aktivasi enzim fosfolipase A dan COX melalui penghambatan aktivasi post translasi COX (*Cyclo Oxygenase*) sehingga akan menghambat produksi prostaglandin. Hambatan pada produksi prostaglandin akan membuat nyeri haid berkurang. Selain itu

Vitamin E juga meningkatkan produksi prostasiklin dan prostaglandin E2 (PGE2) yang mempunyai fungsi sebagai vasodilator yang bisa membantu relaksasi otot polos uterus (Dawood, 2006). Prostaglandin yang dibentuk melalui aktivasi COX-2 berperan dalam percepatan transmisi nyeri di syaraf perifer dan di otak. Maka semakin banyak prostaglandin yang dibentuk, maka akan semakin cepat transmisi nyeri di syaraf perifer dan di otak sehingga iskemik terjadi lebih cepat dan sering. Apabila otot uterus relaksasi, maka tidak akan terjadi iskemik pada uterus dan nyeri haid akan berkurang (Balsinde, 2002 dan Anwar, 2005).

Dalam makrofag yaitu sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit, Vitamin E membatalkan induksi peroxynitrite COX. Peroxynitrite melakukan tindakan pro-inflamasi melibatkan kemampuannya sebagai substrat COX meskipun pada konsentrasi oksidan yang lebih besar dapat menginaktifkan enzim. Maka apabila induksi dari peroxynitrite COX berhasil dihambat oleh Vitamin E, tidak akan terjadi inflamasi pada makrofag sehingga mengurangi rasa nyeri (Dawood, 2006).

Selain itu, Vitamin E berpotensi memberikan efek antiplatelet pada asam asetilsalisilat (ASA) dalam seluruh darah dan plasma yang kaya trombosit melalui penurunan inhibisi ASA yang diinduksi oleh sintesis prostasiklin (PGI2) dan peningkatan produksi neutrofil oksida nitrat. Asam asetilsalisilat (ASA) merupakan obat turunan dari salisilat yang sering digunakan sebagai senyawa analgesik (penahan rasa sakit atau nyeri minor), antipiretik (terhadap demam), dan anti-inflamasi (peradangan). Antiplatelet bekerja dengan cara mengurangi agregasi platelet sehingga dapat menghambat pembentukan trombus pada sirkulasi arteri (Dawood, 2006). Untuk bisa

membantu mengurangi rasa nyeri dari *dysmenorrhea* ini diperlukan sekitar 250 IU (International Unit) atau sekitar 500 mg/ hari dimulai pada 10 hari sebelum menstruasi dan dilanjutkan selama 14 hari (Jamison, 2003).

### 2.3.2 Magnesium

Magnesium merupakan kation kedua terbanyak dalam cairan interseluler setelah natrium. Magnesium di dalam alam merupakan bagian dari klorofil daun. Kurang lebih 60% dari 20-28 mg Magnesium di dalam tubuh terdapat di dalam tulang dan gigi, 26% di dalam otot dan selebihnya terdapat dalam jaringan lunak lainnya serta cairan tubuh. Konsentrasi Magnesium rata-rata di dalam plasma adalah sebanyak 0,75-0,1 mmol/l dan konsentrasi ini dipertahankan dalam kondisi orang sehat (Almatsier, 2009).

#### 2.3.2.1 Fungsi Magnesium

Fungsi utama Magnesium yaitu mengaktifasi lebih dari 300 enzim dalam tubuh. Magnesium bertindak di dalam semua jaringan lunak sebagai katalisator dalam reaksi-reaksi biologik termasuk reaksi-reaksi yang berkaitan dengan metabolisme energi, karbohidrat, lipida, protein, dan asam nukleat serta dalam sintesis, degradasi, dan stabilitas bahan gen DNA (Almatsier, 2009).

Selain fungsi di atas, Magnesium memiliki beberapa fungsi lain dalam tubuh yaitu:

- a. Mencegah penggumpalan darah
- b. Mencegah kerusakan gigi dengan cara menahan kalsium di dalam email gigi (Almatsier, 2009)

- c. Membantu menjaga kesehatan sistem imun
- d. Membantu regulasi level gula darah
- e. Membantu menormalkan tekanan darah
- f. Mencegah penyakit jantung
- g. Membantu memproduksi dan mentransport energi ke dalam tubuh
- h. Membantu transmisi sinyal saraf dan membantu relaksasi otot
- i. Membantu pemanfaatan dari protein, karbohidrat dan lemak
- j. Membantu memperkuat tulang dan gigi (Faryadi, 2012)
- k. Sebagai antasida, garam Magnesium bereaksi dengan asam lambung membentuk Magnesium klorida, sehingga menetralkan asam klorida
- l. Sebagai pencahar, Magnesium bertindak osmotik pada usus dan usus besar serta memicu pelepasan gastrin dan cholecystokinin, merangsang motilitas lambung
- m. Efek penghambatan Magnesium pada kontraksi persalinan prematur (tokolisis) adalah disebabkan antagonisme kalsium dimediasi kontraksi uterus
- n. Tindakan antikonvulsan dari Magnesium di eklampsia mungkin karena penghambatan transmisi neuromuskular, dan efek depresan dihasilkan pada kontraksi otot polos (Meletis, 2003).

### 2.3.2.2 Absorpsi dan Ekskresi Magnesium

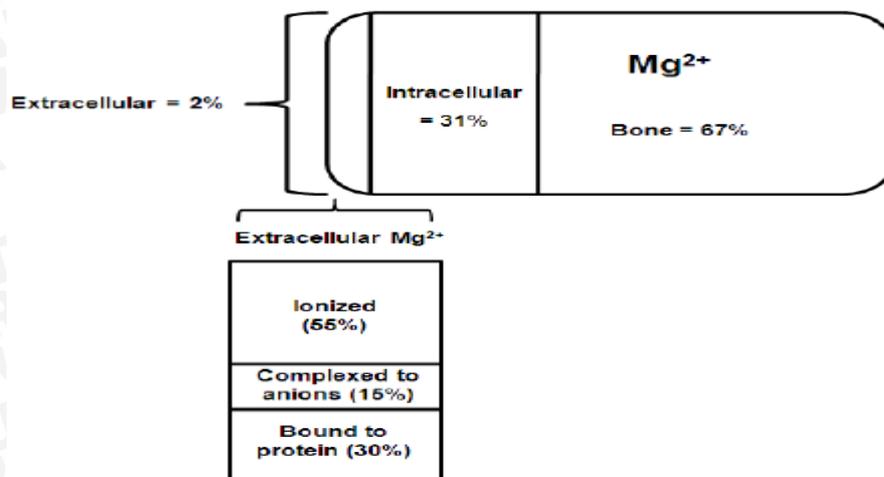
Absorpsi utama Magnesium terjadi di dalam usus halus dengan bantuan alat angkut pasif dan secara difusi pasif. Pada konsumsi Magnesium yang tinggi hanya sebanyak 30% Magnesium yang diabsorpsi, sedangkan 60% diabsorpsi pada konsumsi rendah. Absorpsi Magnesium dipengaruhi oleh

faktor-faktor yang sama yang mempengaruhi absorpsi kalsium kecuali Vitamin D yang tidak berpengaruh terhadap Magnesium. Apabila kalsium dalam makanan menurun, maka absorpsi Magnesium meningkat (Won Seo *et.al*, 2008).

Magnesium dalam darah sebagian besar terdapat dalam bentuk ion bebas atau dalam bentuk molekul kompleks hingga molekul kecil. Keseimbangan Magnesium di dalam tubuh terjadi melalui urin. Ekskresi Magnesium terjadi seperti halnya terjadi pada fosfor yaitu meningkat oleh hormon tiroid, asidosis, aldosteron, serta kekurangan fosfor dan kalsium. Penurunan ekskresi Magnesium terjadi karena pengaruh kalsitonin, glukagon dan PTH terhadap resorpsi tubula ginjal. Demikian pula halnya pada hiperkalsemia dan hipermagnesia. Karena cairan lambung banyak mengandung Magnesium, muntah berlebihan dapat menyebabkan kekurangan Magnesium dalam jumlah yang besar (Almatsier, 2009).

### **2.3.2.3 Metabolisme Magnesium**

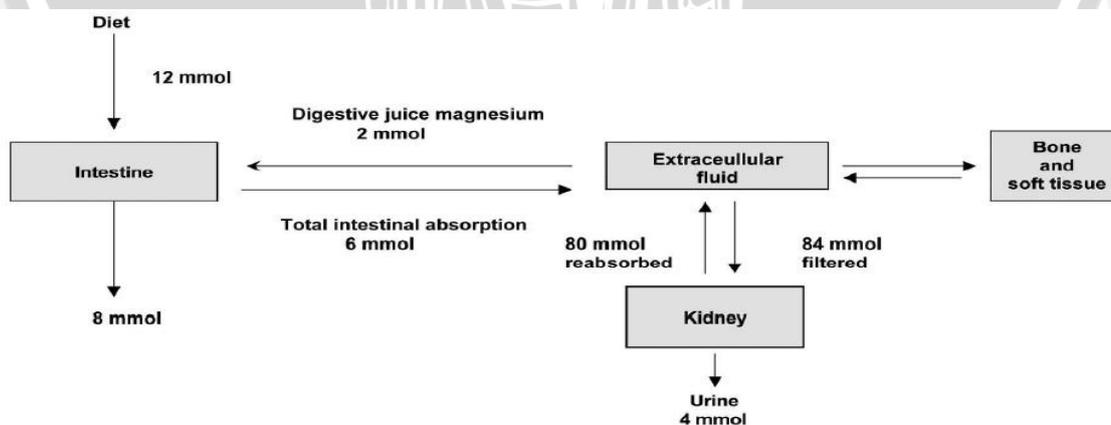
Pada kondisi tubuh yang normal, terdapat 1000 mmol Magnesium (22-26 g). Distribusi mMagnesium dalam tubuh digambarkan pada gambar 2.2.



**Gambar 2.3. Distribusi Bentuk Kimia dari Magnesium dalam Serum**

(Sumber : *Magnesium Metabolism*. Article of Electrolyte & Blood Pressure 6:86-95, 2008)

Dari jumlah Magnesium tubuh, 67% ditemukan dalam tulang dan jaringan keras; 31% ditemukan di dalam sel-sel; dan sekitar 2% ditemukan dalam serum. Magnesium intraseluler dipelihara dalam batas konsentrasi yang sempit kecuali dalam situasi ekstrim seperti hipoksia atau deplesi Magnesium berkepanjangan. Sangat sedikit yang diketahui tentang mekanisme yang terlibat dalam regulasi Magnesium intraseluler.



**Gambar 2.4 Distribusi Magnesium dalam Tubuh**

(Sumber : *Magnesium Metabolism*. Article of Electrolyte & Blood Pressure 6:86-95, 2008)

Gambar 2.4 menggambarkan metabolisme Magnesium dalam tubuh orang dewasa yang sehat. Asupan Magnesium rata-rata normal dewasa adalah sekitar 12 mmol / hari. Di samping ini, sekitar 2 mmol / hari Magnesium disekresikan ke dalam saluran usus dalam empedu dan pankreas dan cairan usus. Dari kelompok ini 6 mmol (sekitar 30%) yang diserap memberikan penyerapan bersih dari 4 mmol / hari (Won Seo *et.al*, 2008).

#### 2.3.2.4 Reabsorpsi Magnesium dalam Ginjal

Ginjal memainkan peran utama dalam homeostasis Magnesium dan pemeliharaan konsentrasi Magnesium plasma. Ekskresi Magnesium kemih biasanya cocok usus penyerapan bersih dan ~ 4 mmol / d (100 mg/hari). Peraturan konsentrasi Magnesium serum dicapai terutama oleh kontrol ginjal Magnesium yang di reabsorpsi. Dalam keadaan normal, ketika 80% dari total Magnesium plasma bisa dengan mudah disaring, 84 mmol Magnesium disaring harian dan 95% dari penyerapan ini, meninggalkan sekitar 3-5 mmol yang muncul dalam urin. Di bawah keadaan normal, hanya sekitar 20% dari Magnesium disaring diserap dalam tubulus proksimal, sedangkan 60% yang direklamasi di kortikal *thick ascending limb* (TAL) dari *loop of Henle* dan 5-10% yang tersisa dalam *distal convoluted tubule* (DCT) (Won Seo *et.al*, 2008).

Transportasi Magnesium dalam tubulus proksimal muncul sebagai proses pasif *uni-directional* yang tergantung pada reabsorpsi natrium / air dan konsentrasi Magnesium luminal. Transportasi Magnesium di TAL langsung berhubungan dengan reabsorpsi natrium klorida dan tegangan

luminal positif di segmen ini. Dalam TAL, sekitar 25% dari natrium klorida disaring diserap melalui transportasi transelular aktif (transportasi kalium sodium-klorida) dan difusi pasif paracellular. Hal ini menciptakan luminal yang berpotensi memberikan dampak positif pada TAL dimana sebagian besar Magnesium diserap. Reabsorpsi Magnesium di TAL terjadi melalui rute paracellular yang membutuhkan baik lumen-positif potensial, yang diciptakan oleh reabsorpsi NaCl, dan *tightjunction protein, claudin-16/paracellin-1* (Won Seo *et.al*, 2008).

Mutasi di *claudin-16/paracellin-1* bertanggung jawab untuk hypomagnesemia dengan hiperkalsiuria dan nefrokalsinosis (FHHNC). Reabsorpsi di TAL meningkat dengan adanya PTH tetapi dihambat oleh hiperkalsemia, keduanya mengaktifkan *calcium sensing receptor* (CaSR) di bagian nefron ini. Reabsorpsi Magnesium di DCT merupakan reabsorpsi aktif dan transelular. Pengangkutan transelular aktif Magnesium dalam DCT yang sama ditingkatkan dengan kesadaran bahwa kerusakan di reseptor *transient potensial melastatin 6* (TRPM6) menyebabkan hypomagnesemia dengan hipokalsemia sekunder (HSH). Channel ini mengatur masuknya apikal Magnesium ke epitel dan mengubah homeostasis Magnesium seluruh tubuh dengan mengendalikan ekskresi urin. TRPM6 diatur pada tingkat transkripsi oleh status asam basa, 17-estradiol, dan keduanya FK506 dan siklosporin  $\beta$ . Identitas molekul protein yang bertanggung jawab untuk basolateral yang keluar dari Magnesium dari sisa-sisa sel epitel yang teridentifikasi. Faktor-faktor yang mempengaruhi ekskresi Magnesium ginjal tercantum dalam Tabel 2.4. Konsentrasi Magnesium plasma merupakan penentu utama dari ekskresi Magnesium kemih. Hypomagnesemia dikaitkan

dengan peningkatan ekskresi Magnesium karena peningkatan beban yang disaring dan mengurangi reabsorpsi di TAL (Won Seo *et.al*, 2008).

**Tabel 2.4 Faktor yang Mempengaruhi Ekskresi Magnesium dalam Ginjal**

---

<i>Plasma magnesium concentration/magnesium status</i>
<i>Glomerular filtration rate</i>
<i>Volume status</i>
<i>Hormones</i>
<i>Parathyroid hormone</i>
<i>Calcitonin</i>
<i>Antidiuretic hormone</i>
<i>Insulin</i>
<i>Phosphate depletion</i>
<i>Acid base status</i>
<i>Hypercalcemia</i>
<i>Diuretics</i>
<i>Miscellaneous factors</i>

---

(Sumber : *Magnesium Metabolism*. Article of Electrolyte & Blood Pressure 6:86-95, 2008)

#### 2.3.2.5 Sumber Magnesium

Sumber utama dari Magnesium adalah sayuran berdaun hijau seperti bayam dan brokoli (yang kaya Magnesium yang mengandung klorofil), sereal, biji-bijian, kacang-kacangan, pisang (Won Seo *et.al*, 2008). Selain itu daging, susu dan hasil olahannya serta coklat juga merupakan sumber Magnesium yang baik (Almatsier, 2009).

**Tabel 2.5 Sumber Bahan Makanan yang Mengandung Magnesium**

<i>Food</i>	<i>Miligrams (mg) per serving</i>	<i>Percent DV*</i>
<i>Almonds, dry roasted, 1 ounce</i>	80	20
<i>Spinach, boiled, ½ cup</i>	78	20
<i>Cashews, dry roasted, 1 ounce</i>	74	19
<i>Peanuts, oil roasted, ¼ cup</i>	63	16
<i>Cereal, shredded wheat, 2 large biscuits</i>	61	15
<i>Soymilk, plain or vanilla, 1 cup</i>	61	15
<i>Black beans, cooked, ½ cup</i>	60	15
<i>Peanut butter, smooth, 2 tablespoons</i>	49	12
<i>Bread, whole wheat, 2 slices</i>	46	12
<i>Avocado, cubed, 1 cup</i>	44	11
<i>Potato, baked with skin, 3,5 ounces</i>	43	11
<i>Rice, brown, cooked, ½ cup</i>	42	11
<i>Yogurt, plain, low fat, 8 ounces</i>	42	11
<i>Breakfast cereals, fortified with 10% of the DV for Magnesium</i>	40	10
<i>Oatmeal. Instant, 1 packet</i>	36	9
<i>Kidney beans, canned, ½ cup</i>	35	9
<i>Banana, 1 medium</i>	32	8
<i>Salmon, Atlantic, farmed, cooked, 3 ounces</i>	26	7
<i>Milk, 1 cup</i>	24-27	6-7
<i>Raisins, ½ cup</i>	23	6
<i>Chicken breast, roasted, 3 ounces</i>	22	6
<i>Beef, ground, 90% lean, pan broiled, 3 ounces</i>	20	5
<i>Broccoli, chopped and cooked, ½ cup</i>	12	3
<i>Rice, white, cooked, ½ cup</i>	10	3
<i>Apple, 1 medium</i>	9	2
<i>Carrot, raw, 1 medium</i>	7	2

(Sumber : National Institute of Health, 2013)

### 2.3.2.6 Angka Kecukupan Gizi Magnesium untuk Remaja Putri

Angka kecukupan gizi Magnesium untuk remaja putri usia 15-18 tahun adalah sebesar 220 mg/ hari (Permenkes RI, 2013). Untuk mengurangi kram otot dan mengurangi rasa sakit pada *dysmenorrhea* primer, diperlukan tambahan kebutuhan Magnesium sebesar 400 mg/ hari (Jamison, 2003).

### 2.3.2.7 Mekanisme Magnesium terhadap *Dysmenorrhea* Primer

Magnesium adalah suplemen lain yang dipelajari untuk berpengaruh pada *dysmenorrhea*. Mekanismenya yaitu, Magnesium dapat bekerja melalui pengurangan pada prostaglandin dan / atau melalui penurunan kontraktilitas otot. Prostaglandin menyebabkan peningkatan aktivitas uterus dan serabut-serabut syaraf terminal rangsang nyeri. Kombinasi antara peningkatan kadar prostaglandin dan peningkatan kepekaan miometrium menimbulkan tekanan intra uterus sampai 400 mm Hg dan menyebabkan kontraksi miometrium yang hebat (Doty *et.al*, 2006).

Atas dasar itu disimpulkan bahwa prostaglandin yang dihasilkan uterus berperan dalam menimbulkan hiperaktivitas miometrium. Kontraksi miometrium yang disebabkan oleh prostaglandin akan mengurangi aliran darah, sehingga terjadi iskemia sel-sel miometrium yang mengakibatkan timbulnya nyeri spasmodik (Harel, 2006). Penelitian menunjukkan bahwa wanita yang menggunakan Magnesium memiliki tingkat prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) yang jauh lebih rendah dalam cairan menstruasi mereka dibandingkan untuk wanita yang tidak menggunakan Magnesium. Magnesium juga berfungsi sebagai sel membran stabilizer, dan ketika pada tingkat intraselular berkurang, terjadi penarikan progesteron sebelum

menstruasi, sehingga otot-otot menjadi lebih bisa relaksasi. Berdasarkan penelitian, untuk membantu mengurangi rasa sakit pada *dysmenorrhea*, dibutuhkan 400 mg Magnesium per hari yang di berikan setiap hari mulai pada hari pertama sampai hari terakhir menstruasi. Kebutuhan sehari remaja putri menurut AKG (Angka Kecukupan Gizi) di Indonesia adalah sebesar 220 mg/ hari. Itu berarti bahwa untuk mencapai 400 mg dosis yang diperlukan untuk membantu mengurangi rasa sakit, maka diperlukan makan makanan yang kaya Magnesium (Jamison, 2003, Doty *et.al*, 2006).

### 2.3.3 Interaksi Vitamin E dan Magnesium Terhadap *Dysmenorrhea* Primer

Pada saat menstruasi akan terjadi peningkatan kadar prostaglandin dalam tubuh. Prostaglandin tersebut yaitu  $PGF_{2\alpha}$  dan  $PGE_2$  dimana pada saat fase proliferasi konsentrasi dari kedua prostaglandin ini rendah. Namun pada fase sekresi konsentrasi  $PGF_{2\alpha}$  lebih tinggi dan terus mengalami peningkatan selama masa menstruasi dibandingkan dengan  $PGE_2$  dan akan menurun pada saat *implantasi window*. Reseptor  $PGF_{2\alpha}$  yang banyak ditemukan di miometrium yang akan menimbulkan efek vasokonstriksi dan peningkatan dari kontraktilitas otot polos uterus. Apabila kontraksi otot polos uterus terjadi terus-menerus dan ditambah dengan adanya efek vasokonstriksi akan menyebabkan turunnya aliran darah ke otot uterus. Penurunan aliran darah ke otot polos uterus ini menyebabkan iskemik pada otot polos uterus dan timbulah rasa nyeri (Mayo, 1997, Dawood, 2006, Doty *et.al*, 2006).

Vitamin E dan Magnesium merupakan vitamin dan mineral yang berperan dalam membantu mengurangi rasa nyeri pada saat menstruasi. Kedua

vitamin dan mineral ini sama-sama membantu mengurangi rasa nyeri melalui penurunan efek vasokonstriksi dari otot polos uterus. Vitamin E mengurangi nyeri dysmenorrhea pada dosis 500 mg, sedangkan Magnesium pada dosis 400 mg (Jamison, 2008).

