

**EFEK PEMBERIAN ZINC TERHADAP KADAR  
PROSTAGLANDIN PLASMA SEBAGAI TERAPI  
DISMENOORE PRIMER**

*EFFECT OF ZINC ADMINISTERED ON PLASMA  
PROSTAGLANDIN LEVEL AS PRIMARY DYSMENORRHEA  
THERAPY*

**EVA KURNIANTI**



**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**

**TESIS**  
**EFEK PEMBERIAN ZINC TERHADAP KADAR**  
**PROSTAGLANDIN PLASMA SEBAGAI TERAPI**  
**DISMENORE PRIMER**

*EFFECT OF ZINC ADMINISTERED ON PLASMA*  
*PROSTAGLANDIN LEVEL AS PRIMARY DYSMENORRHEA*  
*THERAPY*

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan  
dokter spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi  
Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

**EVA KURNIANTI**

**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI**  
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2020**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)  
EFEK PEMBERIAN ZINC TERHADAP KADAR PROSTAGLANDIN PLASMA  
SEBAGAI TERAPI DISMENORE PRIMER

Disusun dan diajukan oleh:

EVA KURNIANTI

Nomor pokok: C105216205

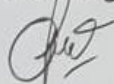
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri  
dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 26 Mei 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. Sriwijaya, Sp. OG(K)  
NIP. 196812252000122005

Pembimbing Pendamping,



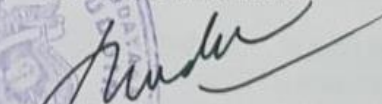
dr. Lenny Maria Lisal, Sp. OG(K)  
NIP. 1964062019952001

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG (K)  
NIP. 196809042000032001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 196612311995031009



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Eva Kurnianti**

No. Pokok : C105216205

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

### **EFEK PEMBERIAN ZINC TERHADAP KADAR PROSTAGLANDIN PLASMA SEBAGAI TERAPI DISMENORE PRIMER**

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, Mei 2020

Yang menyatakan



*Eva Kurnianti*  
Eva Kurnianti

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT atas rahmat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dalam tesis ini penulis memberikan informasi ilmiah mengenai efek pemberian *zinc* terhadap kadar prostaglandin plasma sebagai terapi dismenore primer yang dapat memberi manfaat aplikatif klinis dan menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **dr. Sriwijaya, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Lenny Maria Lisal, SpOG(K)** sebagai pembimbing II serta **dr. Firdaus Kasim, M.Sc** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Nusratuddin A, Sp.OG(K)., MARS** dan **Dr. dr. H. Nasrudin A.M, Sp.OG(K)., MARS** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **dr. Lenny Maria Lisal, Sp.OG(K)** yang selalu memberikan dukungan dan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian penulis.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. dr. Budu, Sp.M (K), M.Med** beserta wakil-wakil dekan dan seluruh dosen dan staf yang telah memberikan kepercayaan serta izin kepada penulis untuk meneliti di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bupati Kabupaten Wakatobi **H.Arhawi, SE** ; mantan direktur Rumah Sakit Umum Daerah Wakatobi sekaligus Ketua IDI Cabang Wakatobi **dr. La Hija Mursali** yang telah memberikan restu dan rekomendasi kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan, rekan-rekan sejawat tenaga medis, paramedis, dan staf UPTD Puskesmas Wangi-Wangi Selatan atas dukungannya kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan.

5. Orang tua penulis **Drs. H. Kawaruddin**, almarhum **H. Sunaidi**, **Hj. Setia** dan **Hj. Wa Ode Kanana**; suami penulis **Susri Karno**, **S.Farm.**, **Apt** dan anak-anak penulis **Nur Hilal Ramadhani** dan **Ahmad Surya** yang telah memberikan restu, doa, dukungan dan pengertian kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan
6. Teman sejawat peserta PPDS-1 Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin khususnya angkatan januari 2017 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
7. Teman sejawat tenaga medis, paramedis dan staf di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
8. Keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
9. Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian.
10. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis penulis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Mei 2020

Eva Kurnianti

## ABSTRACT

**EVA KURNIANTI.** *The Effect of Zinc Administration on Plasma Prostaglandin Content as Primary Dysmenorrhea Therapy* (supervised by Sriwijaya Qadar, Lenny Lisal and Firdaus Kasim).

The research aims at investigating the effect of the standard therapy administration with the *zinc* on the primary dysmenorrhea patients starting 2 days before menstruation.

This was the quasi clinical trial with randomisation. The statistical data were then processed using SPSS 21.

The research result indicates that The mean of PGF2 $\alpha$  content on the group of women given the standard therapy with the *zinc* decreases significantly from  $675.14 \pm 1101.11$  to  $417.79 \pm 804.04$ ,  $p$  0.04. The mean of the visual analogue scale (VAS) also decreases from  $6.92 \pm 0.70$  to  $1.49 \pm 0.59$ ,  $p$  0.000. The research result also indicates that the standard therapy administration with the *zinc* starting 2 days before the menstruation can reduce the prostaglandin (PGF2 $\alpha$ ) content and painful intensity on the primary dysmenorrhea.

Key words: Primary dysmenorrhea, zinc, prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ )





**ABSTRAK**

**EVA KUMIANTI.** *Efek Pemberian Zinc terhadap Kadar Prostaglandin Plasma sebagai Terapi Dismenore Primer (dibimbing oleh Sriwijaya Qadar, Lenny Lisal, dan Firdaus Kasim).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian terapi standar disertai zinc pada penderita dismenore primer yang dimulai dua hari sebelum menstruasi.

Metode yang digunakan adalah uji klinis kuasi dengan randomisasi. Data statistik diolah dengan menggunakan SPSS 21.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar PGF2 $\alpha$  pada kelompok perempuan yang diberikan terapi standar disertai zinc menurun secara signifikan dari 675.14 $\pm$ 1101.11 menjadi 417.79 $\pm$ 804.04, p 0.04. Rerata skala *visual analogue scale* (VAS) juga menurun dari 6.91 $\pm$ 0.70 menjadi 1.49 $\pm$ 0.59, p 0.000. Dengan demikian, pemberian terapi standar disertai zinc yang dimulai dua hari sebelum menstruasi dapat mengurangi kadar prostaglandin (PGF2 $\alpha$ ) dan intensitas nyeri pada dismenore primer.

**Kata kunci:** dismenore primer, zinc, prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ )



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Dismenore.....	6
a. Definisi.....	6

b. Epidemiologi .....	6
c. Etiologi dismenore .....	7
d. Patofisiologi dismenore .....	10
e. Pengukuran derajat dismenore.....	14
B. Peranan prostaglandin pada dismenore .....	18
C. Peranan <i>zinc</i> dalam terapi dismenore .....	23
a. Struktur kimia dan metabolisme.....	23
b. Peranan <i>zinc</i> pada nyeri .....	27
c. Peranan <i>zinc</i> dalam terapi dismenore .....	28
BAB III. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	31
A. Kerangka Teori.....	31
B. Kerangka Konsep .....	32
C. Definisi Operasional.....	33
D. Hipotesis Penelitian .....	34
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	35
A. Rancangan Penelitian.....	35
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
D. Bahan dan Instrumen Penelitian.....	36
E. Teknik Pengambilan Sampel.....	36
F. Estimasi Besar Sampel.....	36
G. Kriteria Penelitian.....	37
H. Prosedur Penelitian.....	38

I. Alur Penelitian.....	42
J. Etika Penelitian.....	43
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	45
A. Hasil Penelitian.....	45
B. Pembahasan.....	50
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	58
LAMPIRAN.....	60

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Karakteristik subjek penelitian dari kelompok intervensi dan kelompok kontrol .....	46
2. Kadar PGF2 $\alpha$ Antara Kelompok Sampel yang Diberi Perlakuan Kurkumin dan Placebo.....	47
3. Skor VAS Antara Kelompok Sampel yang Diberi Perlakuan Kurkumin dan Placebo.....	48
4. Mean VAS dan PGF2 $\alpha$ pada Kelompok Sampel Intervensi dan Kontrol .....	48
5. Hubungan Kadar PGF2 $\alpha$ dan Skor VAS pada Kelompok Sampel Intervensi dan Kontrol.....	48

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Perbandingan skala nyeri	
a. Skala analog visual .....	17
b. Skala numerik verba.....	17
c. Skala penilaian verbal .....	17
2. Struktur prostaglandin.....	18
3. <i>Prostaglandin pathway</i> .....	20
4. Interaksi prostaglandin dengan reseptor spesifik .....	21
5. <i>Cyclooxygenase pathway</i> yang berpengaruh pada dismenore primer. ....	22
6. Alur partisipan.....	45
7. a. Korelasi VAS dan kadar PGF2 $\alpha$ pada kelompok kontrol .....	49
b. Korelasi VAS dan kadar PGF2 $\alpha$ pada kelompok intervensi .....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1.	Naskah penjelasan untuk responden.....60
2.	Formulir Persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan..... 62
3.	Kuesioner..... 63
4.	<i>Visual Analogue Scale</i> .....64
5.	<i>Biodata peneliti utama</i> ..... 65
6.	<i>Dummy Table</i> ..... 66
7.	Data primer.....67
8.	Rekomendasi persetujuan etik .....71

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

---

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
NSAID	Nonsteroid Antiinflammatory Drugs
COX-1	<i>Cyclo-Oxygenase-1</i>
COX-2	<i>Cyclo-Oxygenase -2</i>
DP	<i>Prostaglandin D2 receptor</i>
EP1-4	<i>Prostaglandin E receptors 1 through 4</i>
FPS	Face Pain Scale
FP	Prostaglandin F receptor
<i>GnRH</i>	Gonadotropin Releasing Hormone
GRS	<i>Graphical Rating Scale</i>
GPCR	<i>G-Protein Couple Receptor</i>
<i>HCG</i>	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
<i>5-HPETE</i>	<i>5-Hydroperoxyeicosatetraenoic Acid</i>
<i>LH</i>	<i>Luteinizing Hormone</i>
<i>LTC4</i>	<i>Leukotriene C4</i>

---



---

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
<i>LTD4</i>	<i>Leukotriene D4</i>
<i>LOX</i>	<i>Lipoxygenase</i>
IP	<i>Prostaglandin I2 (prostacylin) receptor</i>
PG	Prostaglandin
PLA2s	Enzim Phospholipase A2
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2 $\alpha$	Prostaglandin F2 <i>alpha</i>
PGG2	Prostaglandin G2
PGH2	Prostaglandin H2
PGI2	Prostasiklin
TXA2	Tromboxan
SSO	Sisten Saraf Otonom
<i>PIF</i>	<i>Prolactin Inhibitor Factor</i>
<i>PRL</i>	<i>Prolactin</i>
<i>NRS</i>	<i>Numeric Rating Scale</i>

---

---

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
VRS	<i>Verbal Rating Scale</i>
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VDS	<i>Verbal Descriptor Scale</i>
PGHS	<i>Prostaglandin H Sintase</i>
PES	<i>Prostaglandin Endoperoksidase Sintase</i>
TP	<i>Tromboxan Receptor</i>

---

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

Dismenore primer merupakan nyeri haid yang tidak terkait dengan kelainan organ panggul yang biasanya terjadi pada beberapa tahun pertama setelah menarke. Prevalensi dismenore dilaporkan berkisar antara 15,8% hingga 89,5% dengan tingkat yang lebih tinggi pada populasi remaja di seluruh dunia (Calis, 2017).

Patogenesis terjadinya dismenore primer adalah peningkatan prostaglandin *F2 alpha* (PGF<sub>2</sub>α), stimulan kuat miometrium dan vasokonstriktor endometrium pada fase sekretori seperti yang ditunjukkan di beberapa penelitian. Penderita dismenore memperlihatkan respon terhadap inhibitor prostaglandin sehingga mendukung pernyataan bahwa dismenore adalah prostaglandin-dimediasi (Meydani, 1981).

Perempuan dengan dismenore mengalami peningkatan kadar prostaglandin dan berkorelasi dengan tingkat rasa sakit. Prostaglandin endometrium mengalami peningkatan hingga 3 kali lipat pada fase folikular hingga fase luteal dengan peningkatan besar selama menstruasi. Kadar prostaglandin endometrium yang meningkat menyebabkan peningkatan tonus miometrium dan kontraksi uterus berlebihan pada akhir fase luteal (Meydani, 1981).

Dismenore tidak mengancam jiwa namun berdampak negatif pada kehidupan sehari-hari seorang perempuan seperti absen dari pekerjaan atau sekolah, tidak dapat berpartisipasi dalam olahraga atau kegiatan lain sehingga keadaan ini menambah tekanan emosi. Sekitar 10% perempuan penderita dismenore mengalami nyeri hebat sehingga tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari. Dismenore merupakan masalah kesehatan masyarakat yang terkait dengan kerugian ekonomi substansial, menyangkut dengan absen kerja (sekitar 600 juta jam kerja atau 2 miliar dolar di Amerika Serikat) (Calis, 2017).

Sebagian besar perempuan yang mengalami dismenore jarang berobat ke dokter. Mereka mengobati nyeri tersebut dengan obat-obatan bebas tanpa resep dokter. Campbell and McGrath (1997) melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa 30-70% remaja perempuan mengobati dismenorenya dengan obat anti nyeri yang dijual bebas. Hal ini sangat beresiko karena efek samping dari obat-obatan tersebut jika digunakan secara bebas dan berulang tanpa pengawasan dokter. Berbagai penelitian dilakukan sebagai alternatif untuk menemukan terapi pengganti ataupun terapi pelengkap yang lebih aman jika dibandingkan dengan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID) seperti terapi herbal, terapi suplemen, terapi akupunktur, terapi tingkah laku serta aroma terapi (Proctor and Murphy, 2001; Han dkk, 2006).

Terapi suplemen merupakan terapi yang banyak diteliti untuk mengatasi dismenore diantaranya berupa pemberian vitamin E, B1, B6,

minyak ikan maupun golongan mikronutrien seperti magnesium serta *zinc* (Antao dkk, 2005). Pentingnya peranan *zinc* terhadap mikroorganisme telah diketahui selama kurang lebih 100 tahun. Minat penelitian dalam metabolisme *zinc* dan fungsinya dalam tubuh telah meningkat sejak dilaporkannya defisiensi *zinc* di Mesir dan Iran. Fungsi biokimia *zinc* meliputi fungsi enzimatik, sintesis protein dan metabolisme karbohidrat dan lipid (Meydani, 1981).

Horrobin dan Cunnane mengemukakan bahwa *zinc* memiliki dua efek pada metabolisme prostaglandin. Pertama, *zinc* berperan penting dalam aktivitas delta-6-desaturase yang mengkonversi asam linoleat ke asam gamma-linolenat. Kedua, *zinc* berperan pada sistem enzim yang menggerakkan C20: 3n-6 (Homo-  $\gamma$  -Linolenic) dari cadangan membran untuk membentuk satu seri prostaglandin.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pengobatan dengan *zinc* dapat mencegah dismenore primer namun peneliti masih memandang perlu untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan bukti mengenai efek *zinc* terhadap dismenore primer.

## B. Rumusan Masalah

1. Apakah perempuan penderita dismenore primer yang menerima terapi standar disertai *zinc* memiliki kadar prostaglandin lebih rendah dibandingkan dengan perempuan yang hanya menerima terapi standar?
2. Apakah perempuan penderita dismenore primer yang menerima terapi standar disertai *zinc* memiliki derajat nyeri yang lebih ringan dibandingkan dengan perempuan yang hanya menerima terapi standar?

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian terapi standar disertai *zinc* pada perempuan penderita dismenore primer.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar prostaglandin pada perempuan penderita dismenore primer sebelum pemberian *zinc*.
- b. Mengetahui kadar prostaglandin pada perempuan penderita dismenore primer setelah pemberian *zinc*.
- c. Mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar prostaglandin pada perempuan penderita dismenore primer sebelum dan setelah pemberian *zinc*.

- d. Mengetahui apakah terdapat perbedaan derajat nyeri pada perempuan penderita dismenore primer sebelum dan setelah pemberian *zinc*.

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Bidang keilmuan

Dengan diketahuinya manfaat penambahan *zinc* pada terapi standar terhadap penderita dismenore primer, dapat menjadi strategi tambahan dalam menangani dismenore primer

2. Bidang pelayanan

Dengan mengetahui peranan *zinc* terhadap penderita dismenore primer dapat menjadi salah satu rekomendasi untuk memberikan terapi dalam rangka peningkatan derajat kesehatan perempuan.

3. Bidang penelitian

Sebagai data dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya terutama mengenai peranan *zinc* pada penderita dismenore primer.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Dismenore**

##### **a. Definisi**

Dismenore merupakan keluhan ginekologi yang paling umum dijumpai pada perempuan yang mengalami menstruasi. Istilah dismenore berasal dari bahasa Yunani yaitu *dys* yang berarti sulit, nyeri, abnormal, *meno* yaitu bulan, dan *rrhea* yaitu aliran. Dismenore ditandai dengan adanya nyeri kram perut bagian bawah pada saat menstruasi (Lefebvre, 2005).

Dismenore dibagi menjadi 2 yaitu dismenore primer dan dismenore sekunder. Dismenore primer didefinisikan sebagai nyeri kram perut bagian bawah yang berulang yang terjadi pada saat menstruasi tanpa ada kelainan organ panggul. Dismenore sekunder adalah nyeri saat haid yang didasari oleh adanya kelainan pada organ panggul, misalnya endometriosis, penyakit radang panggul, perlengketan organ panggul, kista ovarium, malformasi kongenital, polip dan mioma uteri (Dawood, 2006).

##### **b. Epidemiologi**

Keluhan dismenore primer dijumpai pada 40-50% perempuan dewasa muda. Lima puluh persen dari seluruh penderita dismenore



tersebut mengalami dismenore berat yang dapat menyebabkan ketidakhadiran di sekolah dan di tempat kerja. Sekitar 30% penderita dismenore lainnya mengalami dismenore ringan yang tidak memerlukan pengobatan atau dapat diatasi dengan obat analgesik yang dijual bebas. Dismenore tidak hanya berefek signifikan pada kualitas hidup dan kesehatan pribadi tetapi juga memiliki efek pada ekonomi secara global (Dawood, 2006).

Pada 100 perempuan antara usia 15-30 tahun yang telah diteliti di Indonesia didapatkan 71% mengalami dismenore dimana 5,6 % tidak masuk sekolah atau tidak bekerja dan 59,2% mengalami kemunduran produktivitas kerja akibat dismenore (Novia, 2006).

### **c. Etiologi**

Etiologi dismenore secara pasti tidak diketahui. Beberapa faktor memiliki hubungan terhadap peningkatan risiko dismenore primer seperti usia remaja, kecemasan/stres, Indeks Masa Tubuh <20 atau >30 kg/m<sup>2</sup>, depresi terutama jika berhubungan dengan *eating disorder*, menarke pada usia muda, nuliparitas dan merokok. Timbulnya dismenore sering dikaitkan dengan adanya peningkatan kadar prostaglandin, dimana diketahui bahwa prostaglandin mempunyai efek meningkatkan kontraktilitas dari otot uterus dan efek vasokonstriksi yang pada akhirnya dapat menyebabkan iskemi pada otot uterus sehingga menimbulkan rasa nyeri. (Mayo, 1997; Dawood, 2006; Bernardi, 2017).

Dismenore primer umumnya berhubungan dengan siklus ovulatorik.

Beberapa faktor yang berperan dalam timbulnya dismenore primer yaitu :

a. Prostaglandin

Peningkatan kadar prostaglandin memiliki peranan penting sebagai penyebab terjadinya dismenore seperti yang ditunjukkan pada penelitian pada beberapa tahun terakhir (Dawood, 2006).

Prostaglandin menyebabkan peningkatan aktivitas uterus dan serabut-serabut saraf terminal rangsang nyeri. Kombinasi antara peningkatan kadar prostaglandin dan peningkatan kepekaan miometrium meningkatkan tekanan intrauterus sampai 400 mmHg dan menyebabkan kontraksi miometrium yang hebat sehingga disimpulkan bahwa prostaglandin yang dihasilkan uterus berperan dalam menimbulkan hiperaktivitas miometrium. Peningkatan kadar prostaglandin menyebabkan kontraksi myometrium, mengurangi aliran darah, menyebabkan terjadinya iskemia sel-sel miometrium sehingga timbul nyeri spasmodik. Prostaglandin yang dilepaskan dalam jumlah berlebihan ke dalam peredaran darah akan timbul efek sistemik seperti diare, mual, muntah (Harel, 2006).

b. Hormon Steroid Seks

Dismenore primer hanya terjadi pada siklus ovulatorik yaitu bila uterus berada di bawah pengaruh progesteron, dimana sintesis prostaglandin berhubungan dengan fungsi ovarium. Kadar

progesteron yang rendah akan menyebabkan terbenuknya prostaglandin dalam jumlah yang banyak, Kadar progesteron yang rendah akibat regresi korpus luteum menyebabkan terganggunya stabilitas membran lisosom dan juga meningkatkan pelepasan enzim fosfolipase-A2 sebagai katalisator dalam sintesis prostaglandin melalui perubahan fosfolipid menjadi asam arakhidonat. Kadar estradiol perempuan yang menderita dismenore lebih tinggi dibandingkan perempuan normal (Ahrendt, 2007). Peningkatan kadar estradiol dalam darah vena uterina dan vena ovarika disertai juga dengan peningkatan kadar PGF2 $\alpha$  yang tinggi dalam endometrium (Harel, 2006).

c. Sistem saraf

Uterus dipersarafi oleh Sistem Saraf Otonom (SSO) yang terdiri dari sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Dismenore ditimbulkan oleh ketidakseimbangan pengendalian SSO terhadap miometrium. Pada keadaan ini terjadi perangsangan yang berlebihan oleh saraf simpatik sehingga serabut-serabut sirkuler pada isthmus dan ostium uteri intimum menjadi hipertonic (Akhtar, 2001 ).

d. Psikis

Semua nyeri tergantung pada hubungan susunan saraf pusat, khususnya talamus dan korteks. Derajat nyeri yang dialami dipengaruhi pada latar belakang pendidikan penderita. Pada dismenore, nyeri dapat dibangkitkan atau diperberat oleh keadaan

psikis penderita. Seringkali hilang segera setelah perkawinan dan melahirkan. Kedua keadaan tersebut (perkawinan dan melahirkan) membawa perubahan fisiologik pada genitalia maupun perubahan psikis (Latthe dkk, 2006).

#### **d. Patofisiologi Dismenore**

Menstruasi terjadi akibat adanya interaksi hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus, hipofise dan ovarium. Lamanya siklus menstruasi adalah jumlah hari mulai hari pertama keluarnya darah sampai menstruasi pada siklus berikutnya. Rata-rata lama siklus menstruasi 21 sampai 35 hari dengan rata-rata keluarnya darah 3-7 hari dan kehilangan darah 30-40 ml setiap hari (Jabbour dkk, 2006).

Siklus menstruasi melibatkan hormon-hormon seperti *Gonadotropin Releasing Homone* (GnRH), *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), *Luteinizing Hormone* (LH), estrogen dan progesteron (Cunningham dkk, 2001). Hubungan antar hormon ini saling tergantung satu sama lainnya, di mana hormon estrogen dan progesteron akan memberikan umpan balik negatif dan positif terhadap sekresi LH dan FSH. Sekresi LH dan FSH yang berasal dari kelenjar hipofise sangat tergantung dari sekresi GnRH dari hipotalamus yang dicetuskan oleh efek umpan balik dari estrogen dan progesteron. Hormon-hormon ini dilepaskan seperti lonjakan singkat dalam waktu 1-3 jam, sehingga kadar konstan tidak dapat terdeteksi di dalam sirkulasi. Frekuensi dan lonjakan tersebut dicetuskan oleh variasi

hormon estrogen dan progesteron selama siklus menstruasi. Ada tiga tahapan yang terjadi pada endometrium, yaitu.

- a. Fase proliferasi atau fase estrogen, kira-kira 5 hari setelah menstruasi, dan berlangsung selama 11 hari. Estrogen disekresikan untuk merangsang pertumbuhan endometrium yang oleh ovarium berefek pada sel-sel stroma dan epitelial endometrium tumbuh dengan cepat, kelenjar-kelenjar pada lapisan endometrium tumbuh dan memanjang, dan arteri-arteri juga bertambah untuk memberikan nutrisi pada dinding endometrium yang menebal. Peningkatan estrogen akan mencetuskan lonjakan LH pada pertengahan siklus yang kemudian akan merangsang terjadinya ovulasi. Saat ovulasi terjadi, ketebalan endometrium mencapai 34 mm. Pada saat ini, kelenjar-kelenjar endometrium akan mensekresikan mukus yang tipis dan berserabut, yang akan melindungi dan menggiring sperma masuk ke dalam uterus. (Speroff and Fritz, 2020).
- b. Fase luteal atau sekresi disebut juga fase progesterone, terjadi setelah ovulasi dan berlangsung selama 14 hari (Ziaei dkk, 2001). Karakteristiknya dijumpai adanya korpus luteum yang menyekresikan progesteron. Korpus luteum tidak akan bertahan bila tidak terjadi pembuahan dan adanya produksi *human chorionic gonadotropin* (HCG). Korpus luteum yang mengalami regresi ini mengakibatkan penurunan progesteron dan estrogen yang memicu penipisan lapisan endometrium sehingga terjadi menstruasi (Braveman PK and SJ.,

1997; Khan-Sabir and Carr, 2008). Estrogen menyebabkan proliferasi sel di endometrium, sedangkan progesteron menyebabkan penebalan pada endometrium dan mengubahnya menjadi jaringan yang aktif menyekresi lendir. Progesteron juga menghambat kontraksi otot polos uterus dan dalam jumlah besar dapat melawan rangsangan dari estrogen dan prostaglandin. Tebal endometrium mencapai kira-kira 56 mm seminggu setelah ovulasi. Tujuannya untuk menyiapkan dinding rahim untuk implantasi ovum jika terjadi fertilisasi.

- c. Fase menstuasi yaitu fase peluruhan endometrium yang disebabkan oleh kadar hormon estrogen dan progesteron yang menurun tiba-tiba sehingga membuat korpus luteum menjadi regresi, terjadi konstiksi pembuluh darah uterus yang menyebabkan menurunnya asupan oksigen dan nutrisi ke miometrium. Aliran darah menstruasi tersebut terdiri dari darah yang tercampur dengan lapisan fungsional dari endometrium. (Speroff and Fritzz, 2020)

Dismenore memiliki karakteristiknya nyeri yang berfluktuasi, kram yang spasmodik, kadang-kadang disamakan dengan nyeri melahirkan, nyeri dimulai beberapa jam sebelum atau saat menstruasi. Gejala dismenore bertahan selama 2-3 hari. Nyeri yang paling hebat dirasakan pada hari pertama atau kedua menstruasi atau lebih tepatnya 24-36 jam pertama menstruasi. Hal ini konsisten dengan waktu pelepasan prostaglandin tertinggi pada cairan menstruasi. Nyeri tersebut berlokasi pada daerah supra pubis yang menjalar ke sisi dalam dari paha. Kram

tersebut sering disertai dengan nyeri punggung, mual, muntah, dan diare dengan persentase kasus yang tinggi. Dalam bentuk yang berat, nyeri dapat timbul sebagai akut abdomen yang menyerupai kehamilan ektopik. Pemeriksaan panggul secara general biasanya normal (Dawood, 2006; Osayande, 2014).

Dismenore primer muncul segera setelah menarke. Gejalanya dimulai 6 bulan setelah menarke karena hanya terjadi setelah siklus yang berovulasi dimulai. Walaupun demikian, kondisi ini dapat terjadi setahun setelah menarke. Namun ini dapat terjadi juga setahun setelah menarke, jika demikian ini cenderung kearah dismenore sekunder (Dawood, 2006; Osayande, 2014).

Dismenore primer berkaitan dengan konsentrasi prostaglandin. Selama siklus haid terjadi peningkatan prostaglandin yang bermakna. Ditemukan kadar PGE<sub>2</sub> dan PGF<sub>2</sub> $\alpha$  sangat tinggi dalam endometrium, miometrium dan darah haid perempuan yang menderita nyeri haid primer (Mayo, 1997). Perempuan dengan dismenore berat mempunyai kadar prostaglandin yang tinggi selama masa siklus haid, konsentrasi tinggi ini terjadi selama 2 hari dari fase menstruasi (Cunningham dkk, 2001).

Sejak ovulasi dianggap mengawali kejadian nyeri haid primer, hormon- hormon ovarium dianggap tertibat dalam produksi prostaglandin intrauteri. Kadar estrogen yang tinggi saat fase luteal menyebabkan produksi prostaglandin dalam jumlah besar. Prostaglandin dalam uterus tergantung pada kadar hormon progesteron, dimana tingginya kadar

progesteron menyebabkan uterus resisten terhadap stimulasi prostaglandin dan pada awal menstruasi kadar progesteron yang rendah menyebabkan uterus tidak resisten terhadap kadar prostaglandin sehingga menyebabkan nyeri haid (Cunningham dkk, 2001).

#### **e. Pengukuran Derajat Dismenore**

Berdasarkan derajat nyerinya menurut Manuaba dibedakan menjadi 3 kelompok yaitu

- a. Dismenore ringan dimana rasa nyeri yang dirasakan waktu menstruasi yang berlangsung sesaat, dapat hilang tanpa pengobatan, sembuh hanya dengan cukup istirahat sejenak, tidak mengganggu aktivitas harian, rasa nyeri tidak menyebar tetapi tetap berlokasi di daerah perut bawah,
- b. Dismenore sedang jika perempuan tersebut merasakan nyeri saat menstruasi yang bisa berlangsung 1-2 hari, menyebar di bagian perut bawah, memerlukan istirahat dan memerlukan obat penangkal nyeri dan hilang setelah mengkonsumsi obat anti nyeri, kadang-kadang mengganggu aktivitas hidup sehari-hari dan
- c. Dismenore berat jika rasa nyeri pada perut bagian bawah pada saat menstruasi dan menyebar ke pinggang atau bagian tubuh lain juga disertai pusing, sakit kepala bahkan muntah dan diare. Dismenore berat memerlukan istirahat sedemikian lama yang bisa



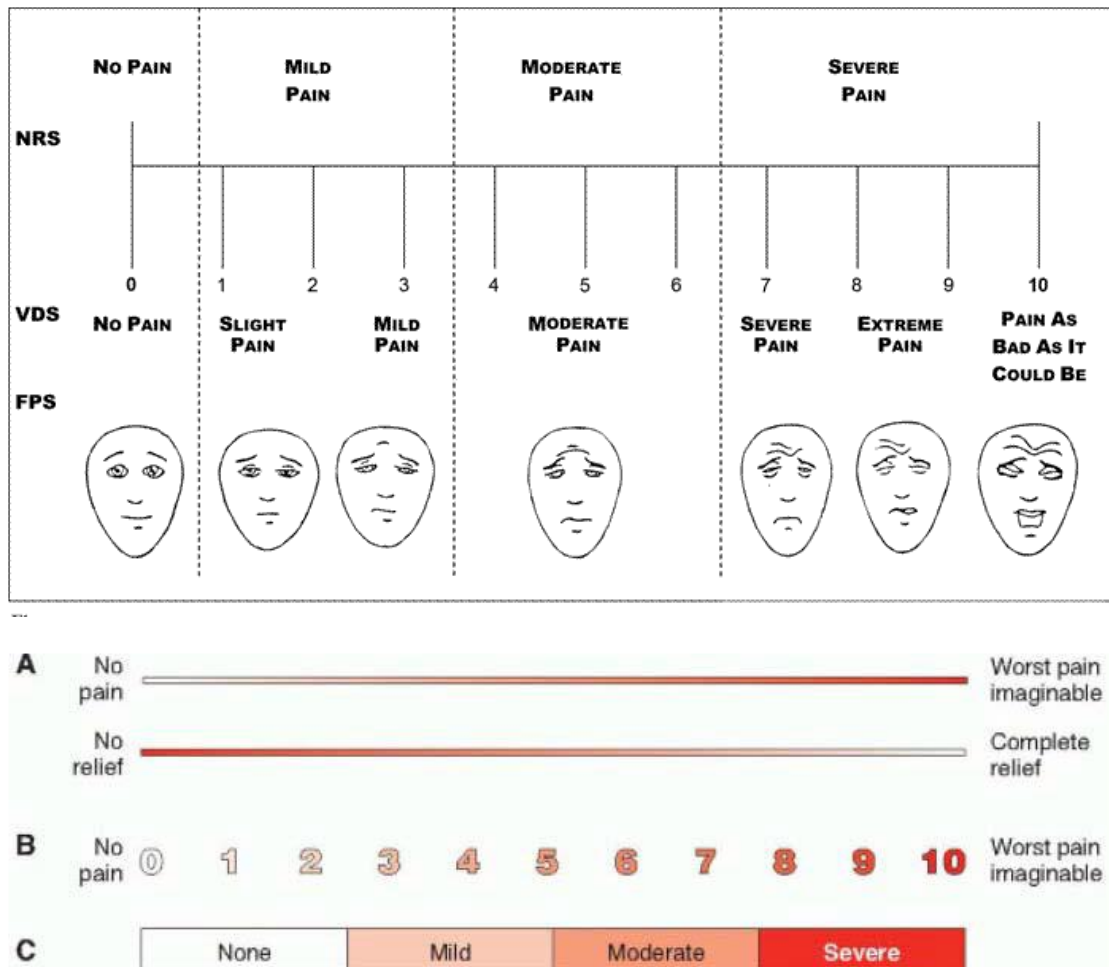
mengganggu aktivitas sehari-hari selama 1 hari atau lebih, dan memerlukan pengobatan dismenore (Manuaba, 2009).

Pengukuran Derajat Nyeri dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan cara dimensi tunggal maupun multidimensi. Penilaian nyeri dengan cara dimensi tunggal dapat berupa skala analog visual (*Visual Analogue Scale*, VAS), skala numerik verbal, dan skala penilaian verbal. VAS merupakan cara paling banyak digunakan untuk menilai derajat nyeri. Skala linear ini menggambarkan secara visual tingkat nyeri yang mungkin dialami oleh pasien. Rentang nyeri diwakili satu garis panjang 10 cm, dengan tanda berupa angka maupun pernyataan deskriptif pada tiap sisinya. Penilaian nyeri secara multidimensi adalah suatu cara menilai tingkat nyeri yang dialami pasien, dan cara ini juga dapat mengukur aspek lain dari nyeri, misalnya perilaku dan emosi. Cara multidimensi diantaranya catatan harian nyeri, gambar nyeri, skala wajah nyeri, kuesioner nyeri singkat Wisconsin, dan kuesioner nyeri McGill. Penilaian nyeri dapat berbagai cara dipakai untuk mengukur derajat nyeri, cara yang sederhana dengan menentukan derajat nyeri secara kualitatif sebagai berikut:

- a. Nyeri ringan adalah nyeri yang hilang timbul, terutama sewaktu melakukan aktivitas sehari-hari dan hilang pada waktu tidur.
- b. Nyeri sedang adalah nyeri terus menerus, aktivitas terganggu, yang hanya hilang apabila penderita tidur.

- c. Nyeri berat adalah nyeri yang berlangsung terus menerus sepanjang hari, penderita tidak dapat tidur atau sering terjaga oleh gangguan nyeri waktu tidur.

Penentuan derajat nyeri secara semi-kuantitatif dengan menggunakan penggaris yang diberi angka pada skala 0 yang berarti tidak nyeri sampai 10 untuk nyeri yang maksimal telah banyak digunakan pada saat ini. Cara ini populer disebut *Numerical Rating Score* (NRS). Disini secara subjektif penderita diberi penjelasan terlebih dahulu bahwa bila tidak ada nyeri diberi angka 0, sedang nyeri terhebat yang tak tertahankan lagi diberi angka 10. Kemudian penderita diminta menentukan derajat nyerinya dalam cakupan 0 sampai 10. Untuk mempermudah biasanya disodorkan gambar skala dari 0-10 pada penderita untuk diminta menentukan tempat derajat nyeri yang dideritanya. Cara lain seperti yang disebutkan sebelumnya adalah mempergunakan VAS. Walaupun menilai nyeri merupakan hal yang sangat subjektif, penderitaan nyeri pasien perlu dievaluasi secara berkala. Berupa garis vertikal yang bersifat subjektif.



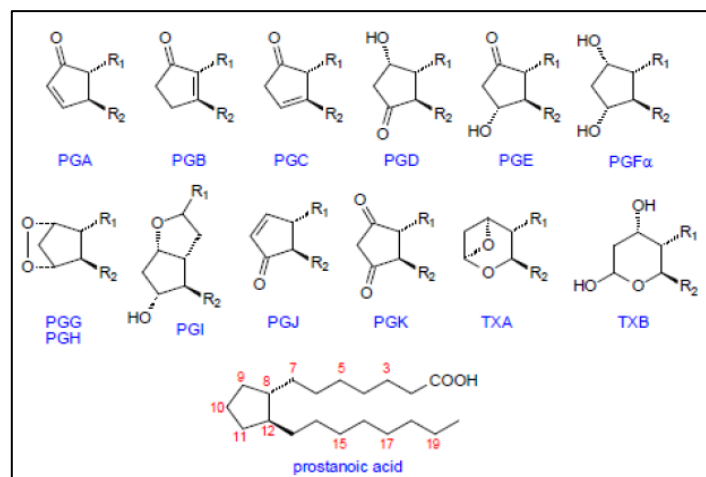
Gambar 1. Perbandingan skala nyeri  
 a. skala analog visual ; b. skala numerik verbal; c. skala penilaian verbal  
 Dikutip dari: Beilin, 2003

## B. PERANAN PROSTAGLANDIN PADA DISMENOIRE

### a. Struktur Kimia Prostaglandin

Prostaglandin memiliki peran penting dalam aktifitas fisiologis yang luas termasuk sirkulasi darah, pencernaan dan reproduksi. Prostaglandin pertama kali diisolasi dari cairan semen, prostat dan vesika seminalis oleh Goldblatt dan Von Euler pada tahun 1930an yang menyebabkan penurunan tekanan darah dan kontraksi otot polos. Nama prostaglandin sendiri diambil dari prostat dan gland yang berarti kelenjar prostat (Bos dkk, 2004; Ricciotti, 2011).

Berdasarkan strukturnya, prostaglandin merupakan turunan dari asam lemak jenuh C20, asam prostanoid yang tidak tersedia di alam. Ciri-ciri utamanya adalah cincin yang dikelilingi lima atom C 8 hingga 12.



Gambar 2. Struktur prostaglandin  
Dikutip dari: Ricciotti, 2011

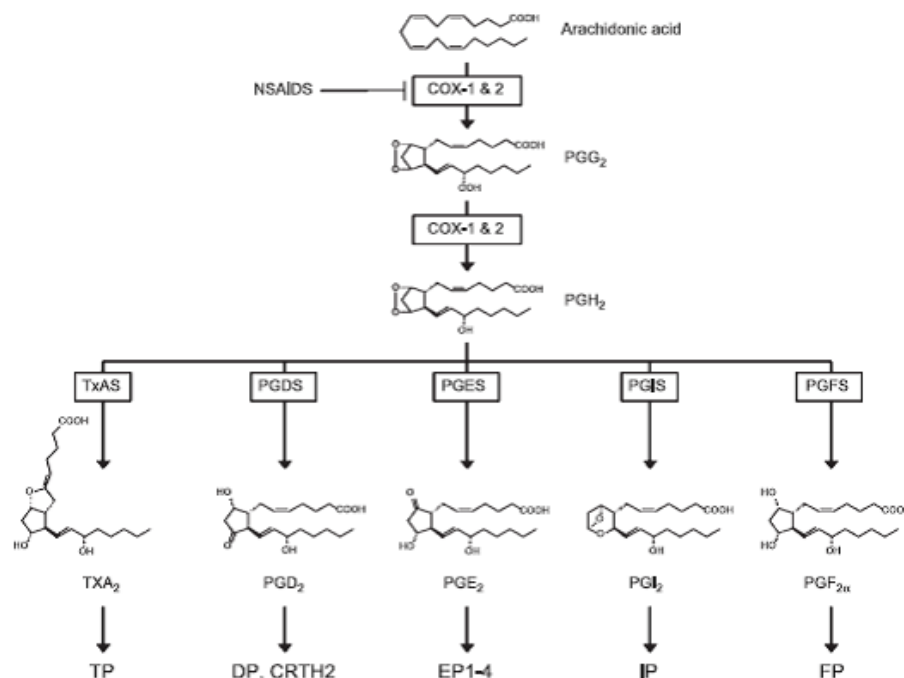
Prostaglandin larut pada pelarut lemak dengan pH dibawah 3.0 khususnya yang diekstraksi dari larutan encer yang diasamkan dengan ether, kloroform/ methanol atau asam asetat. Turunan PGE, PGF, dan PGD relatif stabil pH 4-9; diatas pH 10 baik PGE dan PGD mengalami dehidrasi (Bos dkk, 2004; Riccioti, 2011).

### **b. Sintesis Prostaglandin**

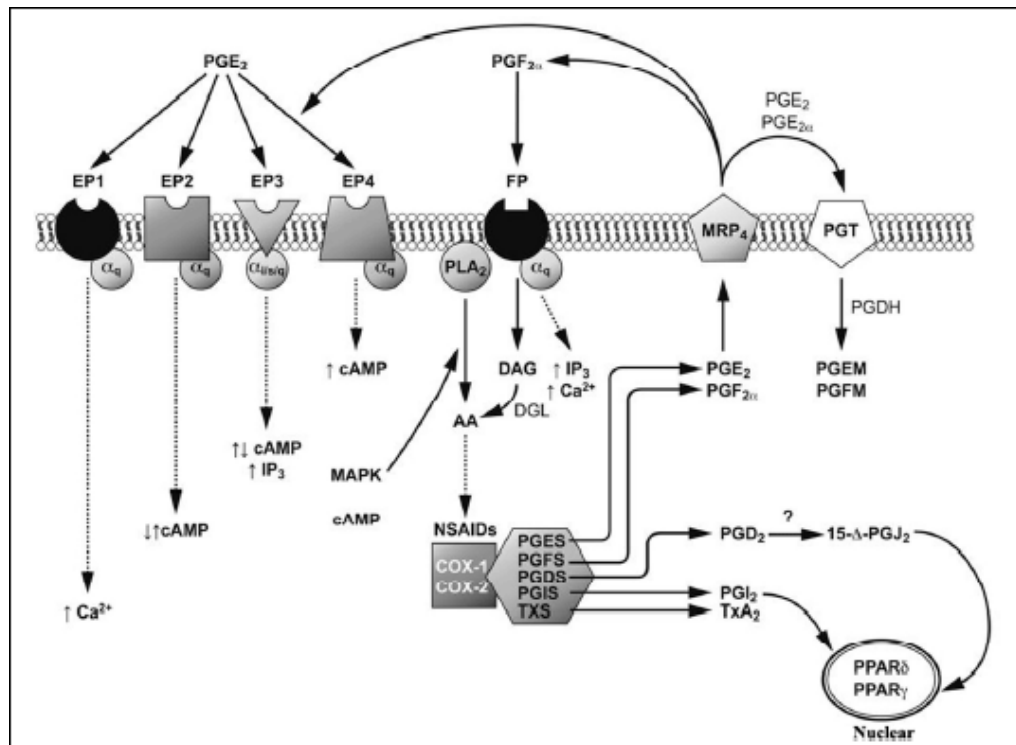
Prostaglandin dapat berupa autokrin maupun parakrin yang dihasilkan oleh hampir semua sel di tubuh manusia. Prostaglandin yang dihasilkan merupakan turunan dari metabolisme asam arakhidonat. Asam arakhidonat dihasilkan dari proses esterifikasi dari asam lemak pada fosfolipid dan juga esterifikasi dari kolesterol. Sintesis prostaglandin diawali dengan adanya rangsangan baik secara fisik, kimiawi maupun termik yang dapat merusak membran sel sehingga memicu pembentukan asam arakhidonat dari fosfolipid yang terdapat pada membran sel oleh enzim fosfolipase. Asam arakidonat akan memasuki lintasan metabolisme siklooksigenase yang akan dikatalisir oleh enzim *cyclooxygenase* (COX) yang dikenal juga dengan Prostaglandin H Sintase (PGHS) atau Prostaglandin Endoperoksidase Sintase (PES). Siklooksigenase ini mempunyai dua isoenzim yang dikenal dengan COX-1 dan COX-2, COX-1 merangsang pembentukan prostasiklin sedangkan COX-2 merupakan respon dari inflamasi, *growth factors*, sitokin, dan endotoksin. Produk yang pertama sekali dihasilkan reaksi enzimatik ini adalah Prostaglandin G2

( $\text{PGG}_2$ ) kemudian akan dimetabolisme menjadi Prostaglandin H<sub>2</sub> ( $\text{PGH}_2$ ), yang merupakan prekursor terbentuknya senyawa prostanoid seperti Prostaglandin D ( $\text{PGD}_2$ ), Prostaglandin E ( $\text{PGE}_2$ ), Prostaglandin F ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ), Prostasiklin ( $\text{PGI}_2$ ) dan Tromboxan ( $\text{TX}_2$ ) (Bos dkk, 2004; Riccioti, 2011).

Prostaglandin yang disekresikan akan berikatan pada reseptornya yang spesifik pada target organ yang akan menimbulkan efek yang spesifik pula. Ada beberapa reseptor dari prostaglandin yang dikenal seperti DP, EP1-4, IP, FP, TP yang merupakan grup dari *G Protein Couple Receptor* (GPCR) dimana masing-masing akan berikatan dengan prostaglandin yang spesifik (Bos dkk, 2004; Riccioti, 2011).



Gambar 3. *Prostaglandin Pathway*  
Dikutip dari: Bos dkk, 2004

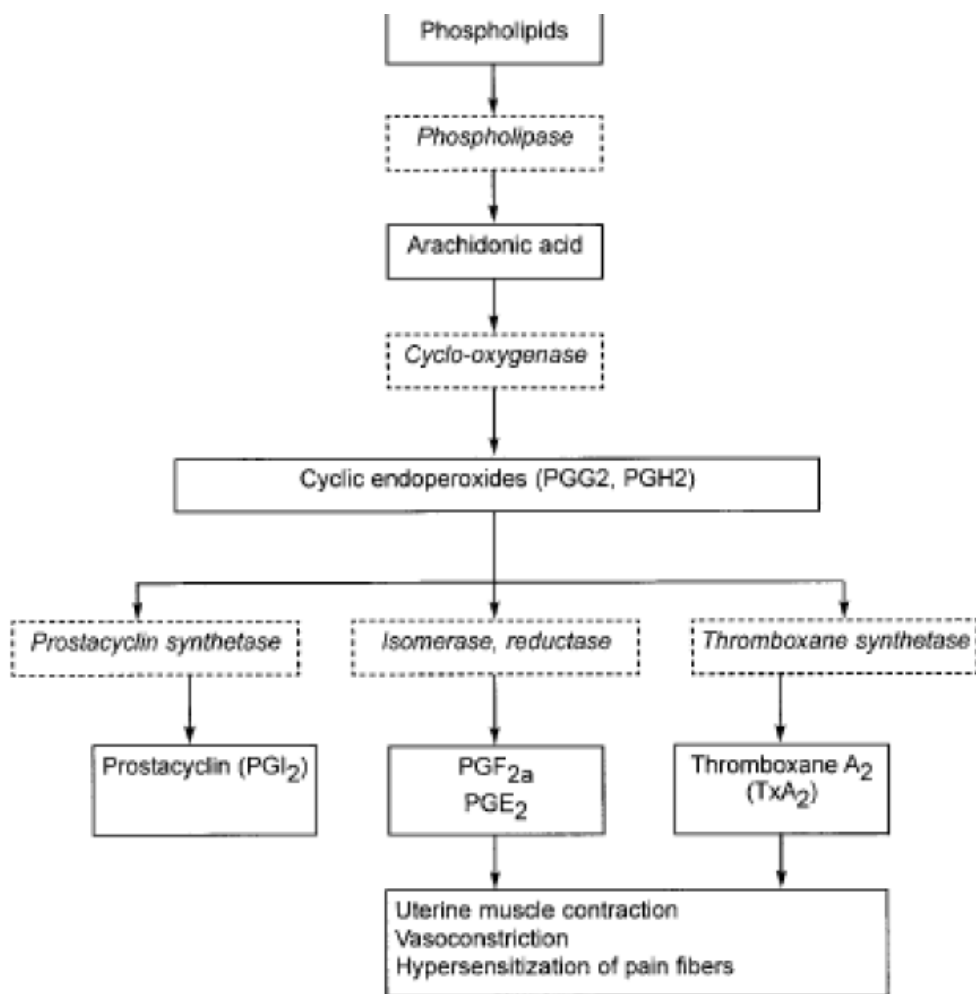


Gambar 4. Interaksi prostaglandin dengan reseptor spesifik  
Dikutip dari: Bos dkk, 2004

Sekitar 10 hingga 40 persen diet *zinc* diserap dalam usus kecil, penyerapan terhambat oleh adanya *phytate* dan serat dalam makanan yang berikatan dengan *zinc*. Sekitar 0,5 hingga 1,0 mg/hari disekresi dalam saluran empedu dan diekskresikan dalam tinja. *Zinc* bersirkulasi pada konsentrasi 70 hingga 120 mcg/dL dengan 60 persen terikat dengan albumin dan 30 persen terikat dengan makroglobulin. Ekskresi urin biasanya berkisar 0,5 hingga 0,8 mg/hari. Penyimpanan utama *zinc* terdapat di hati dan ginjal. Sebagian besar penyimpanan *zinc* tubuh bersifat intraseluler di mana seng terikat dengan metalloprotein (Lönnerdal, 2000)

### c. Peranan Prostaglandin pada Dismenore

Selama siklus menstruasi ditemukan peningkatan dari kadar prostaglandin terutama  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dan  $\text{PGE}_2$ . Pada fase proliferasi konsentrasi kedua prostaglandin ini rendah, namun pada fase sekresi konsentrasi  $\text{PGF}_{2\alpha}$  lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi  $\text{PGE}_2$  dimana selama siklus konsentrasi  $\text{PGF}_{2\alpha}$  akan terus meningkat kemudian menurun pada masa *implantation window* (Dawood, 2006; Riccioti, 2011)



Gambar 5. *Cyclooxygenase pathway* yang berpengaruh pada dismenore primer

Dikutip dari: Dawood, 2006



Diketahui bahwa FP yaitu reseptor  $PGF2\alpha$  banyak ditemukan di miometrium. Adanya  $PGF2\alpha$  akan menimbulkan efek vasokonstriksi dan meningkatkan kontraktilitas otot uterus. Sehingga dengan semakin lamanya kontraksi otot uterus ditambah adanya efek vasokonstriksi akan menurunkan aliran darah ke otot uterus selanjutnya akan menyebabkan iskemik pada otot uterus dan akhirnya menimbulkan rasa nyeri (Dawood, 2006; Riccioti, 2011)

### **C. Peranan *Zinc* dalam Terapi Dismenore**

#### **a. Struktur Kimia dan Metabolisme**

*Zinc* merupakan *trace element* yang esensial bagi tubuh. Beberapa jenis enzim memerlukan *zinc* untuk melakukan fungsinya, bahkan ada enzim yang mengandung *zinc* dalam struktur molekulnya diantaranya enzim karbonik anhidrase dan alkalin fosfatase. *Zinc* merupakan agen reduksi yang baik dan dapat membentuk ikatan yang stabil dengan ion-ion seperti alkalin fosfatase, alkohol dehidrogenase, insulin, karbonik anhidrase, dan karbopeptidase (Plum, 2010).

*Zinc* memiliki peran penting pada struktur dan fungsi protein, termasuk pengatur, struktur dan enzimatik. Diperkirakan lebih dari 1 % kode genetik pada manusia terdiri dari campuran *zinc* dengan protein. *Zinc* mempunyai peran sebagai produk neurosekretori atau kofaktor pada sistem saraf pusat, dalam hal ini *zinc* dengan konsentrasi tinggi dalam

vesikel sinaptik pada bagian spesifik neuron, disebut "*zinc containing*" neuron atau neuron yang mengandung *zinc* (Plum, 2010).

*Zinc* tersebar hampir di semua sel dalam tubuh terkandung sebanyak 2-2,5 gram. Sebagian besar *zinc* berada di dalam hati, pankreas, ginjal, otot dan tulang. Jaringan yang banyak mengandung *zinc* adalah bagian mata, kelenjar prostat, kulit, rambut dan kuku. Sumsum tulang belakang dan ginjal merupakan tempat-tempat terbanyak mengandung *zinc* labil. Tempat-tempat ini juga merupakan tempat-tempat yang pertama akan mengalami defisiensi dalam kondisi defisiensi *zinc*. *Zinc* juga merupakan ion intraseluler di dalam cairan tubuh. *Zinc* di dalam plasma hanya 0.1% dari seluruh *zinc* di dalam tubuh yang mempunyai masa pergantian yang cepat. *Zinc* dalam darah akan menurun jika terjadi infeksi, anemia, hipertiroid, kehamilan dan penggunaan pil kontrasepsi (Plum, 2010).

Sumber *zinc* yang baik terutama pada sumber protein hewani seperti daging, hati, kerang, dan ikan. Susu, keju dan beberapa produk biji-bijian dapat menjadi sumber *zinc* yang signifikan. *Zinc* yang terkandung dalam protein hewani lebih mudah digunakan dalam tubuh daripada *zinc* yang terdapat pada nabati. Tubuh menyerap *zinc* pada bagian atas usus halus. Sekitar 30% *zinc* berikatan dengan 2 alfa makroglobulin, sekitar 66% berikatan dengan albumin dan sekitar 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein dalam plasma. Kompleks *zinc*-albumin disebut ligan *zinc* makromolekul utama sedangkan

ligan mikromolekul adalah kompleks *zinc*-histidin dan *zinc*-sistein yang berfungsi untuk mentransport *zinc* ke seluruh jaringan termasuk ke hati, otak, dan sel-sel darah merah. *Zinc* diangkut oleh albumin dan transferin masuk ke aliran darah dan dibawa ke hati. Kelebihan *zinc* akan disimpan dalam hati dalam bentuk metalotionein sedangkan yang lainnya dibawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain. *Zinc* digunakan untuk membuat enzim pencernaan di dalam pankreas, dimana enzim ini dikeluarkan ke dalam saluran pencernaan pada saat makan. Dengan demikian saluran cerna memiliki dua sumber *zinc* yaitu dari makanan dan cairan pencernaan pankreas. Absorpsi *zinc* diatur oleh metalotionein yang disintesis di dalam sel dinding saluran pencernaan. Bila konsumsi *zinc* tinggi, di dalam sel dinding saluran cerna *zinc* akan diubah menjadi metalotionein sebagai simpanan sehingga absorpsi *zinc* berkurang. Metalotionein di dalam hati mengikat *zinc* hingga dibutuhkan oleh tubuh. Metalotionein diduga mempunyai peranan dalam mengatur kandungan *zinc* di dalam cairan intraselular (Plum, 2010).

Metalotionein sangat kaya akan asam amino sistein dan dapat mengikat 9 gram atom logam untuk setiap protein. Protein ini sangat terikat erat dengan mineral mineral *zinc*. Beberapa penelitian membuktikan bahwa sintesis tionein dirangsang oleh adanya mineral *zinc* (Piliang, 2001). Metalotionein-III (MT-III) merupakan bagian yang spesifik dari metalonein yang terdapat pada otak yang mengikat *zinc* dan berfungsi sebagai simpanan (cadangan) *zinc* dalam otak. Metalotionein-III

merupakan senyawa kompleks *zinc* yang kemungkinan berperan dalam utilisasi *zinc* sebagai neuromodulator. Banyaknya *zinc* yang diserap berkisar antara 15-40%. Absorpsi *zinc* dipengaruhi oleh status *zinc* dalam tubuh. Bila lebih banyak *zinc* yang dibutuhkan, lebih banyak pula *zinc* yang diserap. Begitu pula jenis makanan mempengaruhi absorpsi. Serat dan fitat menghambat ketersediaan biologik *zinc*, sebaliknya protein histidin, metionin dan sistein dapat meningkatkan penyerapan. Tembaga dalam jumlah melebihi kebutuhan faal menghambat penyerapan *zinc*. Nilai albumin dalam plasma merupakan penentu utama penyerapan *zinc*. Albumin merupakan alat transpor utama *zinc*. Penyerapan *zinc* menurun bila nilai albumin darah menurun, misalnya dalam keadaan gizi kurang atau kehamilan. *Zinc* diekskresikan melalui feses. Di samping itu *zinc* dikeluarkan melalui urine dan keringat serta jaringan tubuh yang dibuang seperti kulit, sel dinding usus, cairan haid dan mani (Plum, 2010).

Zinc terlibat dalam sejumlah besar metabolisme dalam tubuh seperti keseimbangan asam basa, metabolisme asam amino, sintesis protein, sintesis asam nukleat, ketersediaan folat, penglihatan, sistem kekebalan tubuh, reproduksi, perkembangan dan sistem saraf. Lebih dari 200 enzim bergantung pada *zinc*, termasuk di dalamnya karbonik anhidrase, alkohol dehidrogenase, alkalin fosfatase, RNA polimerase, DNA polimerase, nukleosida fosforilase, protein kinase, superoksida dismutase dan peroksidasi glutamat hidrolase. Enzim superperoksida

dimutasi di dalam sitosol semua sel, berperan dalam memusnahkan anion superoksida yang merusak (Plum, 2010).

#### **b. Peranan *Zinc* pada Nyeri**

Zinc diteliti sebagai salah satu terapi untuk dismenorrea karena efeknya yang dapat mengurangi sintesis prostaglandin melalui kemampuannya sebagai anti inflamasi dan katalisator antioksi dan endogen yang dapat meningkatkan sirkulasi pembuluh darah mikro (Eby, 2006). Menurunnya kadar estrogen akan menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis prostaglandin. Menurut Berek dan Novak's, penurunan progesteron pada fase luteal membuat membran lisosomal menjadi tidak stabil dan memicu aksi enzim lisosomal, pelepasan enzim ini menyebabkan pelepasan enzim phospholipase yang berperan pada konversi fosfolipid menjadi asam arakidonat dan mengaktivasi jalur *cyclooxygenase* (COX). Selanjutnya asam arakidonat menjadi PGF<sub>2</sub> $\alpha$  dan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) melalui siklus endoperoxidase dengan perantara prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) dan prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Peningkatan prostaglandin ini mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah arteri spiralis. Vasokonstriksi arteri spiralis memberikan dampak iskemia endometrium bagian kompakta dan spongiosa sehingga, sehingga terjadi nekrosis. Kebanyakan rasa tidak nyaman pada dismenorrea disebabkan oleh radikal bebas. Enzim yang menginaktivasi oksigen tersebut adalah dismutase. *Copper-zinc dismutase enzim* terdapat di uterus dan terapi

*zinc* meningkatkan level enzim tersebut yang dapat meredakan rasa keram dan dismenore. *Zinc* merupakan anti inflamasi dan agen antioksidan yang cukup efektif, dan dapat menurunkan regulasi sitokin inflamasi. *Zinc* melindungi membran sel plasma dalam mencegah kerusakan sel oleh berbagai agen sitotoksik tergantung dosis yang terpaut jauh di atas konsentrasi fisiologis. *Zinc* mengatur *Cyclooxygenase-2* (COX-2), sebuah enzim yang terlibat dalam nyeri, peradangan dan terlibat dalam jenis kanker tertentu (seperti kanker rahim yang memiliki prognosis yang buruk), dan yang dapat diturunkan dengan pengobatan *zinc* (Kelly, 1983).

### **c. Peranan *Zinc* dalam Terapi Dismenore**

Penelitian-penelitian tentang dismenore dilakukan dengan fokus pada penghambatan produksi prostaglandin sejak prostaglandin disebut sebagai penyebab dismenore. *Zinc* sebagai salah satu mikronutrien dapat menghambat metabolisme prostaglandin dengan  $1 \times 10^{-5}$  mol/l, dalam rentang konsentrasi fisiologis pada jaringan uterus dapat menghambat metabolisme prostaglandin sehingga dapat mengurangi dismenore. Pada pasien-pasien yang mengkonsumsi 31 mg *zinc* per hari tidak mengalami premenstrual tension dibandingkan dengan pasien yang hanya mengkonsumsi 15 mg *zinc*/hari. Hipotesis lain mengatakan bahwa mekanisme *zinc* dalam otot polos uterus sama dengan mekanisme *zinc* pada pengobatan angina pectoris dengan cara meningkatkan sirkulasi

pada pembuluh darah kapiler. Kontraksi uterus yang kuat mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke otot uterus sehingga mengakibatkan berkurangnya asupan oksigen ke dalam jaringan yang menimbulkan iskemia. Keadaan iskemia akan merangsang pelepasan reaktif oksigen spesies yang mengakibatkan kerusakan jaringan dan rasa nyeri (Farrah, 2017; Eby, 2017).

Pemberian *zinc* dapat memperbaiki sirkulasi pembuluh darah kapiler sehingga mengurangi kram dan nyeri. Pemberian *zinc* juga berefek sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat menurunkan kadar sitokinsitokin penyebab inflamasi sehingga dapat mengurangi kram dan rasa nyeri. *Zinc* juga mengatur cyclooxygenase-2 (COX-2) yaitu suatu enzim yang terlibat dalam nyeri dan inflamasi, dimana pemberian *zinc* akan menurunkan aktivitas COX-2 (Sangestani dkk, 2015).

Pada pasien dismenorea dikatakan *zinc* sebanyak 1-3 kali setiap 30 mg dosis perhari dalam 4 hari mampu mencegah terjadinya dismenorea dengan cara menghambat metabolisme prostaglandin, sehingga seseorang dengan defisiensi *zinc* akan menimbulkan gejala kram perut saat menstruasi (dismenorea). Suatu penelitian di Amerika menyimpulkan bahwa pada pasien yang mengkonsumsi 31 mg *zinc* perhari tidak mengalami gejala-gejala premenstrual, ( $p < 0,001$ ), serta tidak mengalami dismenorea (Teimoori dkk, 2016).

*Recommended Dietary Allowance* (RDA) di Amerika Serikat untuk *zinc* adalah 9 mg per hari untuk perempuan berusia 14-18 tahun dan 8 mg

per hari untuk perempuan berusia 19 atau lebih. Namun, mereka yang menggunakan suplemen *zinc* untuk alasan terapeutik membutuhkan dosis yang lebih tinggi. Faktanya, tingkat asupan *zinc* yang dapat ditoleransi adalah 34 mg per hari untuk perempuan berusia 14-18 tahun, dan 40 mg per hari untuk perempuan berusia 19 tahun atau lebih. (Pinkerton dkk, 2011).

Sedikit toksisitas terjadi dengan suplementasi *zinc*. Konsumsi hingga sepuluh kali asupan harian yang direkomendasikan tidak menunjukkan gejala. Penyerapan tembaga oleh usus dihambat oleh *zinc*. Jadi, asupan kronis dosis tinggi *zinc* dapat dikaitkan dengan defisiensi tembaga. Kekhawatiran ini adalah dasar utama untuk *upper tolerable limits* untuk *zinc* yang ditetapkan oleh *Food and Nutrition Board*, yang berkisar dari 4 mg/hari pada bayi hingga 40 mg / hari pada orang dewasa.

*Zinc* jarang menyebabkan efek samping dalam dosis terapi. Efek sampingnya antara lain mual, kembung dan tidak nyaman di perut. *Zinc* akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi melalui aktivasi *Transient Receptor Potential Cation Channel 1* (TRPA1) dalam konsentrasi toksik (Miura, 2013)