

**PERAN KURKUMIN PADA PGF2 α DAN INTENSITAS NYERI
DISMENOORE PRIMER**

*THE ROLE OF CURCUMIN IN PGF2 α AND PAIN
INTENSITY PRIMARY DYSMENRORRHEA*

RIZKI AMALIA



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

2020

TESIS

**PERAN KURKUMIN PADA PGF2 α DAN INTENSITAS NYERI
DISMENORE PRIMER**

Disusun dan diajukan oleh :

RIZKI AMALIA

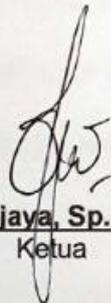
Nomor Pokok : C105216109

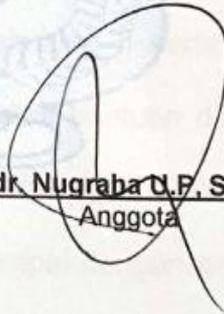
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 21 Januari 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

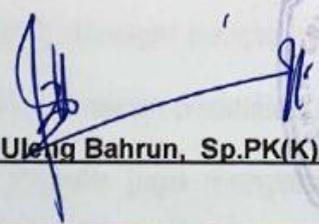
**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**

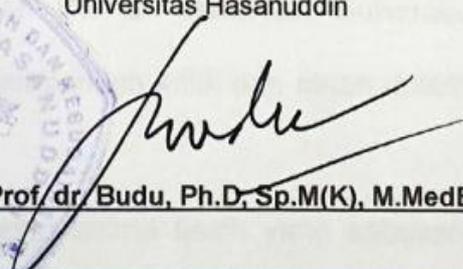

dr. Sriwijaya, Sp. OG (K)
Ketua


Dr. dr. Nugraha U.F., Sp. OG (K)
Anggota

Ketua KPPS Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Uling Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Rizki Amalia

No. Pokok : C105216109

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

PERAN KURKUMIN PADA PGF2 α DAN INTENSITAS NYERI 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, Januari 2020

Yang menyatakan



Rizki Amalia

PRAKATA

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

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Peran Suplementasi kurkumin terhadap kadar PGF2 α dan intensitas nyeri pada 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. Nugraha U P, 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. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K)** 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. dr. Hj. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia **Prof. Dr. dr. H. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.F** beserta wakil-wakil dekan dan seluruh staf dosen yang telah memberikan kepercayaan serta izin kepada penulis untuk meneliti di lingkungan FK UMI, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan sebagaimana mestinya.
4. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2016 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
5. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti

pendidikan.

6. Kedua orang tua penulis **Ir. H. Effendy Wahid J** dan **Hj. Hatijah A**, suami penulis **dr. Ade Tirtayadi** dan anak kandung penulis **Hanadeeva R Tirtayadi** yang telah memberikan telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
7. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Mahasiswi FK Universitas Muslim Indonesia yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

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

Makassar, Januari 2020

Rizki Amalia

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4

D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Dismenore	6
a. Definisi	6
b. Etiologi Dismenore.....	7
c. Fisiologi Haid	11
d. Patofisiologi Dismenore	14
e. Nyeri pada Dismenore.....	17
f. Diagnosis Dismenore Primer.....	18
g. Penilaian Nyeri Secara Klinis.....	20
h. Pengobatan Dismenore Primer.....	21
B. Peran Prostaglandin pada Dismenore	22
C. Kurkumin.....	30
a. Struktur Kurkumin.....	30
b. Efek Anti Inflamasi Kurkumini	30
c. Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	33
d. Posologi Kurkumin	34
BAB III. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	36
A. Kerangka Teori	36
B. Kerangka Konsep.....	37

C. Variabel Penelitian.....	38
D. Definisi Operasional	38
E. Hipotesis Penelitian	41
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	42
A. Rancangan Penelitian.....	42
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	42
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	42
D. Bahan dan Instrumen Penelitian.....	42
E. Teknik Pengambilan Sampel.....	43
F. Estimasi Besar Sampel.....	44
G. Kriteria Penelitian.....	45
H. Prosedur Penelitian.....	46
I. Alur Penelitian.....	50
J. Etika Penelitian.....	50
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	51
A. Hasil Penelitian.....	51
B. Pembahasan.....	55
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	69

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. $C_{p,power}$	20
2. Karakteristik subjek penelitian dari kelompok intervensi dan kelompok kontrol	52
3. Kadar $PGF2\alpha$ Antara Kelompok Sampel yang Diberi Perlakuan Kurkumin dan Placebo	53
4. Skor VAS Antara Kelompok Sampel yang Diberi Perlakuan Kurkumin dan Placebo	54
5. Hubungan Kadar $PGF2\alpha$ dan Skor VAS pada Kelompok Sampel Intervensi dan Kontrol.....	54

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Patofisiologi nyeri haid primer	23
2. Kadar PGF2 α (○--○) dan PGE2 (●--●) pada endometrium selama siklus haid.....	26
3. Pembentukan prostaglandin.	29
4. Struktur kimia kurkumin.....	30
5. Produk dan enzim asam arakidonat	32
6. <i>Visual analogue scale</i> (VAS).....	41
7. Alur partisipan	51
8. a. Korelasi VAS dan kadar PGF2 α pada kelompok kontrol.....	55
b. Korelasi VAS dan kadar PGF2 α pada kelompok intervensi... ..	55

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden.....	68
2. Persetujuan setelah penjelasan.....	70
3. Lembar kuesioner.....	73
4. <i>Dummy Table</i>	74
5. Data primer.....	75

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
COX	Enzim siklooksigenase
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	Enzyme – Linked Immunosorbent Assay
FSH	<i>Follicel stimulating hormone</i>
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GPCR	<i>G Protein Couple Receptor</i>
HcG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>
HPETE	<i>hydroperoxy-eicostetraeic acid</i>
IASP	<i>International Association for Study of Pain</i>
IKK	I κ Kinase
IL	interleukin
IMT	Indeks massa tubuh (kg/m ²)
LH	<i>Luteinizing hormone</i>
LOX	Lipoxygenase

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
LT	Leukotrin
ml	mililiter
mmHg	Milimeter Air raksa
ng	nanogram
NFκB	<i>Nuclear factor κB</i>
NSAID	<i>non steroidal anti-inflammation drugs</i>
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
OA	Osteoarthritis
OAINS	Obat antiinflamasi non steroid
PES	Prostaglandin Endoperoksidase Sintase
PG	Prostaglandin
PGD ₂	Prostaglandin D
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF ₂ α	Prostaglandin F ₂ α
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PGHS	Prostaglandin H Sintase

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
PGH2	Prostaglandin H2
PGI	Prostasiklin
PIF	<i>Prolactin Inhibiting Factor</i> ,PIF
PRL	Prolactin
ROS	Reactive Oxygen Species
SSO	Sistem saraf otonom
TNF-Alfa	<i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
TX	Thromboxane
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
μL	Mikroliter

ABSTRAK

RIZKI AMALIA. *Peran Kurkumin pada PGF2a dan Intensitas Nyeri Dismenore Primer* (dibimbing oleh Sriwijaya Qadar, Nugraha UP, Firdaus Kasim).

Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas pemberian kurkumin 7 hari sebelum menstruasi dalam mengurangi intensitas nyeri wanita dengan dismenore primer.

Penelitian ini merupakan penelitian dengan uji acak terkontrol (*randomized controlled trial*) pada perempuan dengan dismenore primer. Data statistik lalu diolah dengan menggunakan SPSS 21.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar PGF2 α wanita yang mengonsumsi kurkumin menurun secara signifikan dari 677.31 + 387.27 menjadi 419 + 234.58 dengan nilai P 0.001 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Skala rata-rata visual *analogue scale* (VAS) juga menurun secara signifikan pada wanita yang mendapatkan suplementasi kurkumin dari 5.33 + 1.56 menjadi 2.67 +1.15 dengan nilai p 0.000. Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi kurkumin memiliki peran dalam menurunkan intensitas nyeri dan kadar prostaglandin F2 α pada wanita dengan dismenore primer.

Kata kunci: Dismenore Primer, Kurkumin, Prostaglandin F2 α (PGF2 α)



ABSTRACT

RIZKI AMALIA. *The Role of Curcumin in PGF 2a and Pain Intensity Primary Dysmenorrhea,* (supervised by **Sriwijaya Qadar, Nugraha UP,** and **Firdaus Kasim**)

This study is intended to assess the effectiveness of curcumin administration starting 7 days before the onset of menstruation to reduce pain intensity in women with primary dysmenorrhea.

The method used is a randomized control trial (RCT) in women with primary dysmenorrhea. Statistical data was analyzed with SPSS version 21.

The results indicate that PGF2 α level of women with curcumin supplementation reduced significantly from 677.31 ± 387.27 become 10.419 ± 234.58 , with the value of p 0.001 compared to control group. Visual analogue scale (VAS) also decreased significantly in women with curcumin supplementation from 5.33 ± 1.56 to 2.67 ± 1.15 , with the value of P 0.000.

Keywords : Primary dysmenorrhea , Curcumin Prostaglandin F2 α (PGF2 α)



BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Dismenore atau nyeri haid merupakan masalah ginekologi yang sering dijumpai pada wanita usia reproduksi dengan manifestasi berupa kram pada perut bawah. Dismenorea secara umum diklasifikasikan menjadi dismenore primer dan sekunder (Sperof and Fritz, 2011). Dismenore primer merupakan nyeri haid pada wanita dengan anatomi pelvis yang normal. Dismenore primer umumnya terjadi pada masa remaja setelah siklus ovulatorik teratur dan menyebabkan kontraksi miometrium (Sperof and Fritz, 2011). Sebanyak 20-45% remaja akan memiliki siklus ovulatorik 2 tahun setelah menarche, dan 80% setelah 4-5 tahun. Dismenore sekunder merupakan nyeri haid berhubungan dengan patologi pada organ pelvis dengan onset umumnya terjadi beberapa tahun setelah menarche, misalnya endometriosis, adenomiosis ataupun mioma uteri (Gebeheyu, 2017).

Prevalensi dismenorea sangat bervariasi (16,8% hingga 81%) dan cenderung meningkat dengan bertambahnya usia. Prevalensi dismenore primer di Amerika Serikat pada tahun 2012 pada wanita usia 12–17 tahun adalah sebesar 59,7%, yang terdiri dari dismenore ringan, dismenore sedang, dan dismenore berat dengan presentase masing – masing sebesar 49%, 37%, dan 12% (Osayande, 2017). Angka kejadian

dismenore primer di Indonesia mencapai 54,89% sedangkan dismenore sekunder sebanyak 45,11% (Narsih, 2017).

Dismenore primer diduga terjadi akibat kontraksi uterus yang menyebabkan proses iskemik pada myometrium. Kontraksi uterus distimulasi oleh PGF2 α . PGF2 α juga merupakan mediator utama pada dismenore primer. Prostaglandin F2 α (PGF2 α), prostaglandin E (PGE2) dan leukotrin yang meningkat saat haid berasal dari *arachidonic acid* yang disekresikan endometrium. Konsentrasi PGF2 α dan PGE2 berhubungan dengan beratnya gejala dismenore (Sperof and Fritz, 2011). Kadar prostaglandin terutama PGF2 α dan PGE2 akan meningkat selama siklus haid. Konsentrasi kedua prostaglandin ini awalnya rendah saat fase proliferasi, namun pada fase sekresi konsentrasi PGF2 α lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi PGE2 (Fortier et al., 2008).

Prostaglandin merupakan mediator yang memiliki peranan penting pada inflamasi dan kanker. Biosintesis prostaglandin dari *arachidonic acid* membutuhkan enzim *cyclooxygenase* (COX). Beberapa percobaan klinis menunjukkan efektifitas penghambat COX dalam menghilangkan nyeri pada dismenore primer melalui supresi dan menurunkan kuantitas dari prostaglandin pada sekret menstrual (Sperof and Fritz, 2011).

Kurkumin (*Curcuma longa*) merupakan salah satu tanaman herbal mengandung *phytochemical*. Kurkumin merupakan anti inflamasi, antioksidan, antiangiogenik, anti neoplastik kuat dan banyak digunakan sebagai agen terapeutik dalam kedokteran di India dan Cina (Clutterbuck

et al., 2013). Kurkumin juga banyak digunakan dalam terapi nyeri perut, kolik abdomen, dismenore sebagai terapi tradisional. Berbagai penelitian menunjukkan sifat farmakologis kurkumin yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik (Ravindran, 2007). Kurkumin sebagai alternatif terapi yang relatif lebih aman menjadi dasar untuk dilakukannya penelitian ini.

Terapi farmakologis dan nonfarmakologis seperti NSAID (*non steroidal anti-inflammation drugs*), herbal, terapi diet, yoga, meditasi dan akupunktur telah banyak digunakan untuk menurunkan efek dari dismenore (Clutterbuck *et al.*, 2013). Terapi herbal dengan sifat anti-inflamasi dapat menjadi alternatif pada terapi dismenorea karena memiliki biaya yang lebih rendah dan potensi efek samping yang lebih minimal jika dibandingkan dengan obat anti-inflamasi non steroid. Hal tersebut menjadi dasar bagi peneliti untuk menilai efektivitas kurkumin sebagai salah satu alternatif terapi bagi penderita dismenore primer.

B. Rumusan Masalah

Penelitian ini ingin mengetahui apakah pemberian kurkumin menurunkan kadar prostaglandin plasma dan intensitas nyeri pada penderita dismenore primer.

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas suplemen kurkumin pada penderita dismenore primer.

b. Tujuan Khusus

1. Menilai pemberian suplemen kurkumin selama 7 hari sebelum menstruasi terhadap kadar prostaglandin ($PGF2\alpha$) pada kasus nyeri haid primer.
2. Menilai pemberian suplemen kurkumin selama 7 hari sebelum menstruasi terhadap intensitas nyeri pada kasus nyeri haid primer.

D. Manfaat Penelitian

a. Bidang Pelayanan

Memberikan informasi umum pada akademisi, klinisi, dan masyarakat umum mengenai efektivitas pemberian kurkumin pada penderita dismenore primer.

b. Bidang Klinis

1. Bila penelitian ini terbukti, diharapkan kurkumin dapat menjadi alternatif terapi pada dismenore primer yang murah, aman, rasional, efektif dengan efek samping minimal.
2. Memberi informasi ilmiah mengenai terapi pada dismenore primer

3. Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan khususnya dalam rekomendasi metode terapi dengan kurkumin sebagai terapi alternatif pada dismenore primer

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dismenore

a. Definisi

Dismenore atau nyeri haid merupakan masalah yang paling sering dikeluhkan oleh wanita usia reproduktif (Smith et al, 2017). Nyeri atau rasa sakit yang siklik pada masa haid ini sering dirasakan seperti rasa kram pada perut dan dapat disertai dengan rasa sakit yang menjalar ke punggung, dengan rasa mual dan muntah, sakit kepala ataupun diare. (Wiknjosastro, 2007)

Dismenore berasal dari bahasa Yunani, dimana “*dys*” berarti gangguan/ nyeri hebat/ abnormalitas, “*meno*” berarti bulan dan “*rrhea*” berarti aliran, sehingga dismenore (dysmenorrhoea) dapat diartikan sebagai gangguan aliran darah haid (Dawood, 2006). Dismenore merupakan masalah ginekologi yang paling sering dijumpai pada remaja maupun dewasa muda dan memengaruhi kualitas hidup penderitanya karena membutuhkan waktu istirahat yang cukup lama (Harel 2008).

Dismenore dapat diklasifikasikan sebagai dismenore primer dan sekunder. Dismenore primer merupakan rasa kram dan nyeri perut bawah rekuren yang muncul selama masa haid tanpa disertai gangguan anatomis. Dismenore sekunder memiliki gejala yang sama namun muncul

pada wanita dengan keadaan patologis, seperti endometriosis, adenomiosis atau mioma uteri (Smith et al, 2017).

b. Etiologi Dismenore

Etiologi dismenore tidak diketahui secara pasti. Beberapa faktor seperti keadaan emosional / psikis, adanya obstruksi kanalis servikalis, ketidak seimbangan endokrin, dan alergi memiliki hubungan dengan terjadinya dismenore (Dawood, 2008). Peningkatan kadar prostaglandin diduga memiliki peranan terhadap terjadinya dismenore. Prostaglandin dapat meningkatkan kontraktilitas myometrium dan memiliki efek vasokonstriksi yang dapat menyebabkan iskemi pada myometrium. Hal tersebut pada akhirnya dapat menyebabkan timbulnya rasa nyeri (Lacovides, 2015).

Dismenore primer umumnya terjadi pada siklus ovulatorik. Beberapa faktor yang berperan dalam timbulnya nyeri haid primer yaitu:

a. Prostaglandin

Prostaglandin yang dihasilkan oleh peluruhan endometrium pada awal haid memainkan peranan penting dalam memicu kontraksi uterus. (Smith et al, 2017). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar prostaglandin memiliki peranan penting sebagai penyebab terjadinya nyeri haid. Prostaglandin dapat memicu spasme myometrium. Kadar prostaglandin akan meningkat pada penderita nyeri haid dan ditemukan di dalam otot uterus (Dawood, 2006).

Perempuan yang menderita dismenore primer memiliki kadar PGE₂ dan PGF₂ α sangat tinggi dalam endometrium, miometrium dan darah haid (Pickles et al., 1975).

Kontraksi yang dihasilkan pada saat nyeri haid adalah kontraksi yang nonritmik atau inkoordinasi, dengan frekuensi yang tinggi (> 4 atau 5 kali per menit), seringkali mulai dari peningkatan tonus basal (> 10 mmHg) hingga menghasilkan tekanan intrauterine yang tinggi (biasanya 150-180 mmHg, kadang hingga mencapai 400 mmHg) (Smith et al, 2017). Prostaglandin menyebabkan peningkatan aktivitas uterus dan serabut-serabut saraf terminal rangsang nyeri. Kombinasi antara peningkatan kadar prostaglandin dan peningkatan kepekaan miometrium dapat menimbulkan tekanan intrauterin sampai 400 mm Hg dan menyebabkan kontraksi miometrium yang hebat. 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. Sekresi prostaglandin dalam jumlah berlebih ke dalam peredaran darah dapat menimbulkan efek sistemik seperti diare, mual, muntah (Harel, 2006).

b. Hormon steroid seks

Nyeri haid primer hanya terjadi pada siklus ovulatorik. Nyeri haid hanya timbul bila uterus berada di bawah pengaruh progesteron. Kadar progesteron yang rendah akan menyebabkan terbentuknya 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 yang berperan sebagai katalisator dalam sintesis prostaglandin melalui perubahan fosfolipid menjadi asam arakhidonat. Kadar estradiol wanita yang menderita dismenore lebih tinggi dibandingkan wanita normal (Ahrendt, 2007). Peningkatan kadar estradiol dalam darah vena uterina dan vena ovarika biasanya disertai dengan peningkatan kadar PGF₂ α yang tinggi dalam endometrium (Harel, 2006).

c. Sistem saraf

Uterus dipersarafi oleh sistem saraf otonom (SSO) yang terdiri dari sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Nyeri haid ditimbulkan oleh ketidakseimbangan pengendalian SSO terhadap miometrium. Pada keadaan ini terjadi perangsangan yang berlebihan oleh saraf simpatik sehingga serabut-serabut sirkuler pada ismus dan ostium uteri internum menjadi hipertonic (Akhtar, 2001).

d. Psikis

Persepsi nyeri tergantung pada fungsi susunan saraf pusat, khususnya talamus dan korteks. Beratnya nyeri yang dialami tergantung pada latar belakang pendidikan penderita. Faktor pendidikan dan psikis sangat berpengaruh pada nyeri haid. Nyeri haid dapat dipicu atau diperberat oleh keadaan psikik penderita. Nyeri haid seringkali tidak terjadi setelah perkawinan dan melahirkan. Kedua keadaan tersebut (perkawinan dan melahirkan) membawa perubahan fisiologik pada genitalia maupun perubahan psikis (Latthe et al., 2006b).

WHO menunjukkan bahwa insidensi rata – rata terjadinya dismenore pada wanita muda adalah 16,8% – 81%(Latthe et al., 2006a). Survey yang dilakukan di Semarang pada mahasiswa menunjukkan bahwa kejadian dismenore ringan, sedang, dan berat adalah masing – masing sebesar 18, 62% dan 20%. Hal tersebut dapat mengganggu aktivitas dan kegiatan belajar sehingga dapat menurunkan prestasi belajar mahasiswa. Penelitian lain menunjukkan bahwa 71% dari 100 wanita usia 15 – 30 tahun yang mengalami dismenore, 5,6% diantaranya tidak dapat masuk sekolah atau tidak dapat bekerja, serta ditemukan 59,2% mengalami kemunduran produktifitas kerja yang diakibatkan oleh dismenore (Novia and Puspitasari, 2008).

c. Fisiologi Haid

Fungsi seksual wanita dibawah kendali hormonal yang terjadi secara siklik. Tanda yang khas dimulainya siklus haid ialah timbulnya perdarahan melalui vagina disetiap bulannya. Hormon yang sangat berperan pada siklus haid adalah FSH, GnRH dan faktor penghambat prolaktin (*Prolactin Inhibiting Factor, PIF*). Hormon ini memicu pengeluaran FSH, LH, dan PRL dari hipofise anterior. Prolaktin dan LH memicu sintesis dan pengeluaran hormon di ovarium, yaitu antara 21-35 hari (Jabbour et al., 2006).

Haid merupakan suatu hal yang berulang dan terjadi akibat adanya interaksi hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus, hipofisis dan ovarium (Khan – Sabir and Carr, 2008). Lama siklus haid dihitung dari hari pertama keluarnya darah sampai haid pada siklus berikutnya. Rata-rata lama siklus haid adalah 21 sampai 35 hari dengan rata-rata keluarnya darah selama 3 sampai 7 hari dan kehilangan darah sebanyak 30 sampai 40 ml setiap hari (Jabbour et al., 2006).

Siklus haid dapat dibagi menjadi 2 fase yaitu fase folikular dan fase luteal. Siklus haid merupakan interaksi kompleks antara hipotalamus, hipofise, dan ovarium. Siklus haid membutuhkan kerjasama yang baik antara kelenjar-kelenjar tersebut, yang melibatkan hormon-hormon seperti *gonadotropin releasing hormone (GnRH)*, *follicle stimulating hormone (FSH)*, *luteinizing hormone (LH)*, *estrogen*, dan *progesterone* (Cunningham et al., 2016). 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. GnRH dilepaskan secara pulsatil dalam waktu 1-3 jam, sehingga kadar konstan sulit terdeteksi di dalam sirkulasi. Endometrium mengalami perubahan – perubahan selama siklus haid dan dapat terbagi menjadi tiga fase, yaitu:

- a. Fase proliferasi atau fase estrogen, berlangsung mulai 5 hari setelah haid, dan berlangsung selama 11 hari. Estrogen disekresikan oleh ovarium untuk merangsang pertumbuhan endometrium yang 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. Ketebalan endometrium dapat mencapai 3-4 mm saat ovulasi terjadi. Kelenjar-kelenjar endometrium saat fase proliferasi akan mensekresikan mukus yang tipis dan berserabut, yang akan melindungi dan menggiring sperma masuk ke dalam uterus (Speroff and Fritzz, 2011).
- b. Fase luteal atau sekresi disebut juga fase progesterone, terjadi setelah ovulasi dan berlangsung selama 12 hari (Ziaei et al., 2001).

Karakteristik fase luteal adalah adanya korpus luteum yang terbentuk. Korpus luteum ini mensekresi progesteron dalam jumlah yang banyak dan sedikit estrogen. Progesteron bekerja berlawanan dengan efek estrogen, yakni menghambat proliferasi dan menghasilkan perubahan glandular untuk menerima implantasi dari ovum yang telah dibuahi. Ovum yang tidak dibuahi dan tidak adanya produksi *human chorionic gonadotropin* (HCG) akan menyebabkan regresi korpus luteum. Regresi korpus luteum akan mengakibatkan penurunan progesteron dan estrogen yang memicu penipisan lapisan endometrium sehingga terjadi haid (Khan-Sabir and Carr, 2008). Estrogen menyebabkan proliferasi sel di endometrium, sedangkan progesteron menyebabkan penebalan pada endometrium dan mengubahnya menjadi jaringan yang aktif mensekresi lendir. Progesteron juga menghambat kontraksi otot polos uterus dan dalam jumlah besar dapat melawan rangsangan dari estrogen dan prostaglandin. Tebal endometrium mencapai kira-kira 5-6 mm seminggu setelah ovulasi. Tujuannya untuk menyiapkan dinding rahim untuk implantasi ovum jika terjadi fertilisasi.

- c. Fase haid, yaitu fase peluruhan endometrium yang disebabkan oleh kadar hormon estrogen dan progesteron yang menurun tiba-tiba, sehingga membuat korpus luteum menjadi regresi. Endometrium akan meluruh karena tidak didukung oleh kadar

estrogen dan progesterone yang tiba-tiba mengalami penurunan. Keadaan inilah yang akan menyebabkan konstriksi pembuluh darah uterus dan penurunan asupan oksigen dan makanan ke miometrium. Arteriol-arteriol endometrium akan melebar pasca konstriksi pembuluh darah yang menyebabkan perdarahan melalui dinding kapiler. Darah haid terdiri dari darah yang tercampur dengan lapisan fungsional dari endometrium (Speroff and Fritzz, 2011).

d. Patofisiologi Dismenore

Dismenore yang terjadi pada remaja dan dewasa muda pada umumnya merupakan dismenore primer (fungsional) yang terjadi pada siklus ovulatorik yang normal, tanpa disertai adanya patologi pada pelvis. Dismenore primer diduga terjadi akibat iskemia miometrium yang terjadi akibat kontraksi uterus yang sering dan berkepanjangan (Harel Z, 2008). Evaluasi aliran darah uterus menggunakan USG Doppler menunjukkan bahwa resistensi a. uterina dan a. arkuata pada hari pertama haid secara signifikan lebih tinggi pada wanita dengan dismenore primer dibandingkan pada wanita tanpa dismenore. Hal ini menunjukkan bahwa penyempitan pembuluh darah uterus mungkin merupakan penyebab langsung terjadinya nyeri (Speroff and Fritzz, 2011).

Dawood (2006) menyatakan bahwa dismenore primer dapat terjadi sebagai akibat peningkatan prostanoïd dan sekresi abnormal eikosanoid.

Hal tersebut dapat menginduksi kontraksi uterus yang abnormal. Kontraksi yang terjadi dapat mengurangi aliran darah uterus dan menyebabkan hipoksia uterus.

Pickles *et al.* mengidentifikasi PGF₂α dan PGE pada cairan haid dan endometrium dari kelompok yang normal maupun dismenore dan menunjukkan peran penting prostaglandin pada patofisiologi dismenore primer. Hipotesis mengenai hubungan antara dismenore primer dengan peningkatan kadar PGF₂α atau rasio PGF/PGE lalu berkembang dan terbukti kuat baik secara klinis dan laboratorium (Chan, 1983).

Peningkatan sekresi prostanoid vasoaktif berperan sebagai penyebab dismenore primer. Hal tersebut didukung oleh adanya kesamaan gejala klinis dismenore primer dan kontraksi uterus yang diamati pada kejadian abortus dan persalinan yang diinduksi dengan prostaglandin, bukti yang menunjukkan dan menghubungkan jumlah prostanoid haid pada wanita dengan dismenore primer dibandingkan dengan wanita eumenorrheic, dan beberapa uji klinis yang menunjukkan efek inhibisi siklooksigenase (COX) dalam mengurangi nyeri dismenore primer melalui penekanan prostaglandin dan penurunan jumlah prostaglandin pada cairan haid (Dawood MY, 2006).

Penumpukan asam lemak di fosfolipid membran sel akan terjadi setelah ovulasi. Asupan asam lemak omega-6 yang tinggi dalam pola diet dapat menyebabkan dominasi asam lemak omega-6 pada dinding sel

fosfolipid. Progesterone *withdrawal* yang terjadi sebelum haid akan menyebabkan asam lemak omega-6, terutama asam arakidonat, dilepaskan sehingga memicu kaskade prostaglandin (PG) dan leukotrien (LT) di uterus. Respon peradangan yang dimediasi oleh PG dan LT yang poten ini akan menghasilkan kram dan gejala sistemik seperti mual, muntah, kembung, dan sakit kepala. PGF₂ α dan cyclooxygenase (COX) secara spesifik dapat menyebabkan vasokonstriksi, kontraksi myometrium yang kuat, iskemia uterus dan nyeri. Intensitas kram haid dan gejala terkait dismenore berbanding lurus dengan jumlah PGF₂ α yang dilepaskan (Harel, 2012).

Wanita dengan dismenore berat pada umumnya memiliki kadar prostaglandin yang tinggi selama masa siklus haid. Konsentrasi tinggi ini terjadi selama 2 hari pada fase haid (Cunningham et al., 2016). Ovulasi merupakan kejadian yang mengawali nyeri haid primer. Hormon-hormon ovarium dianggap terlibat dalam produksi prostaglandin intrauterin. Kadar estrogen yang tinggi saat fase luteal menyebabkan produksi prostaglandin dalam jumlah besar. Kadar prostaglandin dalam uterus tergantung pada kadar hormon progesteron. Kadar progesteron yang tinggi akan menyebabkan uterus resisten terhadap stimulasi prostaglandin. Kadar progesteron yang rendah saat fase awal haid akan menyebabkan uterus tidak resisten terhadap kadar prostaglandin sehingga menyebabkan nyeri haid (Cunningham et al., 2016).

e. Nyeri pada Dismenore

International Association for Study of Pain (IASP) menyebutkan bahwa nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan, yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan aktual maupun potensial, serta menunjukkan beratnya kerusakan yang terjadi (Burney and Giudice, 2012).

Nyeri dapat diklasifikasi menjadi nyeri akut dan kronik. Nyeri akut terjadi dalam beberapa detik sampai 6 bulan, umumnya berhubungan dengan udema spesifik, dan merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang berlangsung lebih dari 6 bulan atau lebih. Nyeri kronik merupakan nyeri konstan atau intermitten yang menetap, biasanya berlangsung selama 6 bulan atau lebih, dan terjadi akibat adanya kerusakan jaringan (Ferrero et al, 2015).

Nyeri haid merupakan nyeri akut yang termasuk tipe nyeri viseral. Nyeri viseral disebabkan oleh jejas pada organ dengan persarafan simpatis. Nyeri ini dapat disebabkan oleh distensi abnormal atau kontraksi pada dinding otot polos, regangan cepat kapsul yang menyelimuti suatu organ, iskemi otot rangka, iritasi serosa atau mukosa, pembengkakan atau pemelintiran jaringan yang melekat dengan organ-organ ke ruang peritoneal, dan iskemia jaringan. Nyeri viseral biasanya memiliki karakteristik berupa distribusi dan kualitas yang tidak jelas. Nyeri tersebut terasa sebagai nyeri paroksismal atau kolik dan dapat disertai dengan mual, muntah, berkeringat, dan perubahan tekanan darah serta denyut

jantung (Kilic et al., 2008). Nyeri haid merupakan nyeri saat haid yang terjadi akibat keluarnya prostaglandin dari dinding endometrium yang mengalami deskuamasi akibat penurunan hormon estrogen dan progesterone yang terjadi secara tiba-tiba dan terjadi akibat adanya iskemia jaringan.

f. Diagnosis Dismenore Primer

Dismenore primer merupakan diagnosis klinis yang dinilai berdasarkan karakteristik gejala dan pemeriksaan fisik tanpa diikuti bukti atau dugaan adanya patologi panggul tertentu seperti endometriosis, adenomiosis, mioma uteri atau penyakit radang panggul kronis. Pemeriksaan laboratorium, pencitraan dan laparoscopi umumnya tidak diperlukan untuk diagnosis (Speroff and Fritzz, 2011).

Wanita dengan gejala yang khas berupa rasa nyeri pada perut bagian bawah yang muncul saat haid dan menghilang dengan pemberian terapi empirik dapat diduga mengalami dismenore primer (Cunningham et al., 2016). Lefebvre et al. (2005) menyatakan bahwa dismenore primer ditandai dengan adanya rasa nyeri pada daerah supra pubik yang terjadi beberapa jam sebelum dan sesudah keluarnya darah haid. Nyeri dapat berlangsung selama dua sampai tiga hari haid dan dapat disertai dengan adanya keluhan-keluhan lain seperti diare, mual dan muntah, rasa lemah, sakit kepala, pusing, bahkan demam hingga hilangnya kesadaran.

Nyeri haid yang disertai dengan adanya temuan massa pada pelvik, *vaginal discharge* yang abnormal, daerah pelvik yang tegang, wanita dengan faktor risiko tinggi terhadap penyakit radang panggul, riwayat seksual aktif dengan risiko penyakit menular seksual sebaiknya dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mendeteksi adanya penyakit infeksi menular dan pemeriksaan ultrasonografi untuk melihat kelainan patologi pada pelvik (Cunningham et al., 2016). Nyeri yang timbul bersifat individual dan subjektif sehingga tidak ada parameter yang dapat digunakan untuk menilai rasa nyeri secara tepat. Beberapa metode yang dapat digunakan untuk menilai rasa nyeri adalah berupa skala pengukuran unidimensi dan multidimensi. Skala Unidimensi merupakan metode sederhana dengan menggunakan satu variabel untuk menilai intensitas rasa nyeri. Metode unidimensi yang biasa dipakai antara lain *Categorical Scale*, *Numerical Rating Scale (NRS)*, *Visual Analogue Scale (VAS)* (Berry et al., 2001).

Anamnesis yang diperlukan untuk mendiagnosis dismenore primer mencakup usia saat terjadinya *menarche*, keteraturan haid, lamanya periode haid, perkiraan perdarahan yang terjadi, perdarahan di antara siklus haid dan beratnya nyeri, dan hubungannya dengan aktivitas fisik dan sosial, serta riwayat seksualitas sebelumnya (Calis, 2008). Nyeri yang terjadi harus dijabarkan secara spesifik perihal tipe, lokasi, penjalaran, dan hubungannya dengan gejala lain (Lefebvre et al., 2005). Pemeriksaan laboratorium dan radiologis tidak dibutuhkan dalam mendiagnosis

dismenore primer. Pemeriksaan yang mendetail hanya dilakukan bila dari gejala klinis diduga merupakan dismenore sekunder (Lefebvre et al., 2005).

g. Penilaian Nyeri Secara Klinis

Penilaian nyeri dapat dilakukan dengan dua acara, yaitu dengan penilaian skala dimensi unidimensi maupun multidimensi. Penilaian nyeri secara unidimensi dapat berupa skala analog visual (VAS), skala numerik verbal, dan skala penilaian verbal. VAS merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk menilai derajat nyeri. Skala linear ini menggambarkan secara visual tingkat nyeri yang mungkin dialami pasien. Rentang nyeri diwakili satu garis sepanjang 10 cm, dengan tanda berupa angka maupun pernyataan deskriptif (Hawker et al, 2011).

Skor VAS dipilih sebagai variabel utama pada penelitian karena VAS merupakan instrumen yang tepat dan telah diterapkan dengan baik untuk mengukur derajat nyeri terkait nyeri haid. VAS adalah skala respons psikometrik dengan menggunakan kuesioner dan merupakan metode sederhana yang terdiri dari garis datar sepanjang 10 cm. Skala pengukuran tersebut dimulai dengan 0 yang menandakan tidak ada nyeri, hingga angka 10 yang menunjukkan nyeri paling buruk yang pernah dialami (Hawker et al., 2011). Partisipan diinstruksikan untuk menilai nyeri yang dialami dengan menandai garis. Skor kemudian di klasifikasikan menjadi dismenore ringan (1-3 poin), dismenore sedang (4-7 poin) dan dismenore berat (8-10 poin) (Unsal et al, 2010).

h. Pengobatan Dismenore Primer

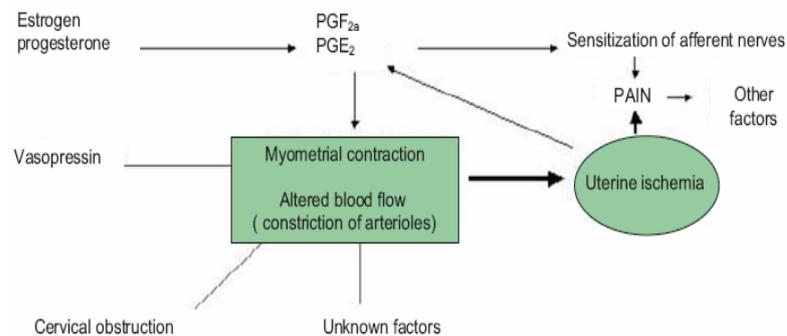
Tujuan pengobatan dismenore primer adalah mengurangi nyeri atau gejala yang timbul karena peningkatan produksi prostaglandin. Pemberian obat yang menghambat sintesis prostaglandin dan mempunyai efek analgesik merupakan pilihan yang tepat untuk kasus dismenore primer (Calis, 2008). Pengobatan dengan menggunakan analgesik, NSAID dan penghambat spesifik COX-2 bekerja dengan mengurangi aktivitas *cyclooxygenase* sehingga menghambat produksi prostaglandin, sedangkan kontrasepsi oral bekerja dengan menghambat terjadinya ovulasi (Davis AR et al., 2005). Penghambat spesifik COX-2 yang cukup sering digunakan adalah rofecoxib dan valdecoxib (Daniels et al., 2002). Pemberian kontrasepsi oral dosis rendah pada dismenore primer terbukti menunjukkan adanya perbaikan gejala (Legro RS, 2008).

Latihan fisik, pemanasan daerah pelvis, intervensi tingkah laku, suplemen diet atau obat tradisional merupakan alternatif upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi gejala dismenore (Lefebvre et al., 2005). Latihan fisik dapat meningkatkan aliran darah ke daerah pelvis sehingga menstimulasi pelepasan β endorfin yang bekerja sebagai analgesik nonspesifik (Junizar et al., 2001). Terapi panas dengan suhu 39°C selama 12 jam terbukti sama efektifnya dengan penggunaan ibuprofen (Ziaei et al., 2005). Pengobatan dismenore dengan akupunktur terbukti efektif pada penderita yang sudah tidak respons terhadap NSAID dan kontrasepsi oral (Lorno V, 2008).

B. PERAN PROSTAGLADIN PADA DISMENOORE

Prostaglandin pertama sekali ditemukan oleh Ulf von Euler, seorang ilmuwan dari Swedia pada tahun 1935. Prostaglandin awalnya diisolasi dari cairan semen yang dihasilkan oleh kelenjar prostat. Prostaglandin lalu diketahui dihasilkan oleh semua sel berinti di seluruh tubuh. (Fortier *et al.*, 2008). Hubungan antara prostaglandin, aktivitas miometrium, iskemik uterus dengan terjadinya nyeri dapat dilihat pada gambar 1.

Prostaglandin merupakan mediator yang berperan pada nyeri, demam, inflamasi, dan dalam kondisi fisiologis termasuk pada sistem reproduksi wanita. Prostaglandin merupakan salah satu senyawa eikosanoid yang merupakan turunan dari asam lemak karbon-20 tak jenuh seperti asam arakidonat yang aktif secara fisiologis dan farmakologis. Komponennya mirip hormon yang berfungsi sebagai mediator dari berbagai respon fisiologis seperti inflamasi, kontraksi otot, dilatasi pembuluh darah, dan agregasi platelet. Prostaglandin disintesis oleh seluruh sel yang ada dalam tubuh (Fortier *et al.*, 2008). Penumpukan asam lemak pada bagian fosfolipid dalam sel membran terjadi setelah ovulasi. Tingginya asupan asam lemak omega 6 pada diet dapat menyebabkan meningkatnya kadar asam lemak omega 6 pada fosfolipid dinding sel (Harel, 2008).



Gambar 1. Patofisiologi Nyeri Haid Primer (dikutip dari: Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline, 2005)

Kadar progesteron yang menurun sebelum haid akan menyebabkan pelepasan asam lemak omega 6 (asam arakhidonat) dan mengalami reaksi berantai menjadi prostaglandin dan leukotrin. Proses tersebut diawali di uterus. Prostaglandin dan leukotrin menyebabkan respon inflamasi yang akan menimbulkan spasme otot uterus dan keluhan sistemik seperti mual, muntah, perut kembung dan sakit kepala (Fortier et al., 2008). PGF₂ α merupakan hasil metabolisme dari asam arakhidonat oleh enzim siklooksigenase yang menyebabkan vasokonstriksi dan kontraksi dari miometrium. Proses tersebut lalu akan menyebabkan iskemik dan rasa nyeri (Harel, 2008).

Sebuah studi menunjukkan bahwa variasi kadar prostaglandin pada saluran reproduksi wanita dapat memengaruhi regresi korpus luteum dan peluruhan endometrium. Prostaglandin juga memengaruhi efek LH saat ovulasi (Cunningham et al., 2016). Prostaglandin yang dihasilkan merupakan turunan dari metabolisme asam arakhidonat. Asam arakhidonat dihasilkan dari proses esterifikasi dari asam lemak pada

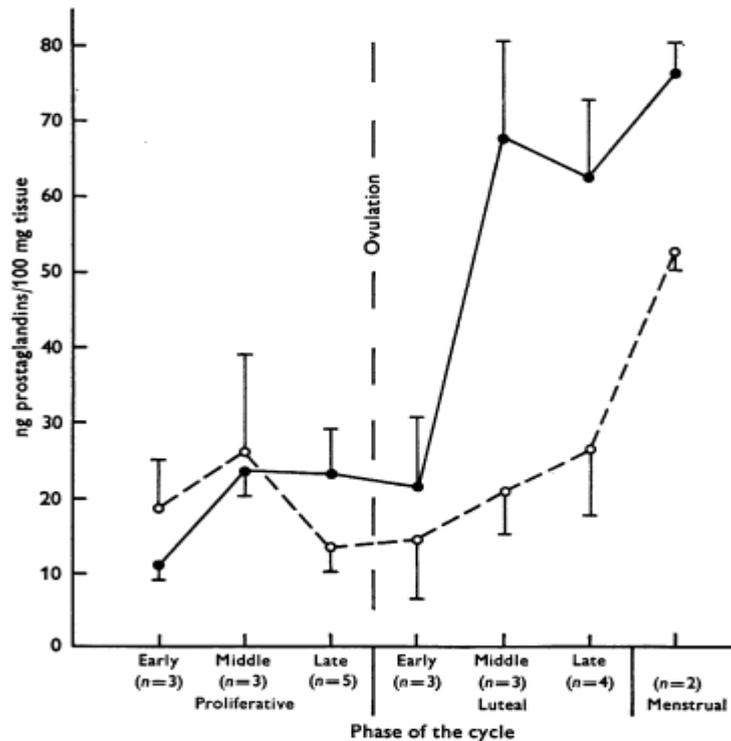
fosfolipid dan kolesterol (Speroff and Fritzz, 2011). Sintesis prostaglandin diawali dengan adanya rangsangan baik secara fisik, kimiawi maupun termik seperti luka bakar, endotoksin, penggunaan infus hipertonik dan hipotonik, trombus, katekolamin, bradikinin, angiotensin, dan hormon steroid yang dapat merusak membran sel sehingga memicu pembentukan asam arakhidonat oleh enzim phospholipase. Asam arakidonat ini selanjutnya akan memasuki jalur metabolisme siklooksigenase dan lipoksigenase. Asam arakidonat yang memasuki jalur metabolisme siklooksigenase akan dikatalisisasi oleh enzim cyclooxygenase (COX) yang dikenal juga dengan prostaglandin H sintase (PGHS) atau Prostaglandin Endoperoksidase Sintase (PES) yang mempunyai dua aktivitas yaitu siklooksigenase dan peroksidase. Dimana siklooksigenase ini mempunyai dua isoenzim yang dikenal dengan COX-1 dan COX-2. COX-1 dapat merangsang pembentukan prostasiklin sedangkan COX-2 merupakan respon dari inflamasi, *growth factors*, sitokin, dan juga endotoksin. Produk yang pertama dihasilkan oleh reaksi enzimatik ini adalah Prostaglandin G₂ (PGG₂) yang kemudian akan dimetabolisme menjadi Prostaglandin H₂(PGH₂). Prostaglandin H₂(PGH₂) merupakan prekursor terbentuknya senyawa prostanoid seperti Prostaglandin D (PGD₂), Prostaglandin E (PGE₂), Prostaglandin F (PGF₂), Prostasiklin (PGI₂) dan Tromboxan (TX) (Dawood, 2006).

Prostaglandin yang disekresikan akan berikatan pada reseptornya yang spesifik yang berada pada target organ dan menimbulkan efek yang

spesifik pula. Ada beberapa reseptor dari prostaglandin yang dikenal seperti DP, EP1-4, IP, FP, TP merupakan grup dari *G Protein Couple Receptor* (GPCR) yang masing-masing akan berikatan dengan prostaglandin yang spesifik (Dawood, 2006).

Kadar prostaglandin terutama PGF2 α dan PGE2 akan meningkat selama siklus haid. Konsentrasi kedua prostaglandin ini awalnya rendah saat fase proliferasi, namun pada fase sekresi konsentrasi PGF2 α lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi PGE2. PGF2 α selama siklus menstruasi akan terus meningkat kemudian menurun pada masa implantasi. Prostaglandin memiliki peran selama siklus haid baik pada kondisi normal atau patologis (Fortier et al., 2008).

Kadar PGF2 α dan PGE2 rendah selama fase proliferasi dari siklus haid (10-25 ng / 100 jaringan mg). PGF2 α akan meningkat secara signifikan selama fase luteal ke level 65-75 ng / 100 mg jaringan. Sejalan dengan peningkatan PGF2 α , kadar PGE2 meningkat selama fase proliferasi tetapi menurun selama fase luteal. Kadar PGE2 akan mencapai puncaknya saat haid (52 ng / 100 jaringan mg) (Downie J, et al, 1974).



Gambar 2. Kadar PGF2 α (○---○) dan PGE2 (●---●) pada endometrium selama siklus haid

PGF2 α akan menimbulkan efek vasokonstriksi dan meningkatkan kontraktilitas otot uterus. Kontraksi otot uterus yang berlangsung lama disertai dengan efek vasokonstriksi akan menurunkan aliran darah ke otot uterus dan menyebabkan iskemik pada otot uterus. Hal tersebut akan menimbulkan rasa nyeri. Pemberian penghambat prostaglandin akan dapat mengurangi rasa nyeri pada saat haid. Pemberian PGE2, PGF2 α dan PGE 2 dapat meningkatkan derajat rasa nyeri saat haid (Fortier *et al.*, 2008).

Konsentrasi PG (PGF2 α dan PGE2) dalam sirkulasi memiliki kadar yang sangat tinggi pada endometrium dan darah haid pada wanita yang mengalami dismenore dibandingkan wanita asimptomatik selama fase

mentruasi. Peningkatan kadar PG mencapai puncaknya selama 48 jam pertama siklus haid dan berbanding lurus dengan nyeri yang dirasakan. Nyeri haid serta keluhan yang menyertainya berhubungan berhubungan dengan jumlah prostaglandin yang dilepaskan (Lacovides *et al*, 2015).

Nyeri haid berhubungan dengan produksi prostaglandin serta adanya substansi dalam darah haid yang menstimulasi kontraksi otot polos uterus. Substansi tersebut mengandung PGF₂α dan PGE₂, dimana rasio PGF₂α/PGE₂ lebih tinggi dalam endometrium dan darah haid wanita yang mengalami nyeri haid primer. PGF₂α dan PGE₂ memiliki efek vaskular yang berlawanan. PGF₂α merangsang kontraksi uterus selama seluruh fase siklus haid, sedangkan PGE₂ menghambat kontraktilitas miometrium selama haid dan merangsangnya saat fase proliferasi dan fase luteal (Clark *et al.*, 2008).

Kadar PGF₂α memiliki nilai yang lebih tinggi pada wanita yang mengalami nyeri haid. Hal tersebut dibuktikan dengan menentukan kadar PGF₂α pada darah haid yang terdapat dalam tampon (Dawood *et al.*, 2007) . Lundstrom and Green (1978) melakukan penelitian pada sediaan endometrium wanita dengan nyeri haid yang tidak menjalani pengobatan. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar PGF₂α memiliki nilai empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tanpa nyeri haid yang dinilai pada hari pertama haid. Pemberian NSAIDs seperti ibuprofen pada saat haid dapat menurunkan kadar prostaglandin dalam darah haid wanita

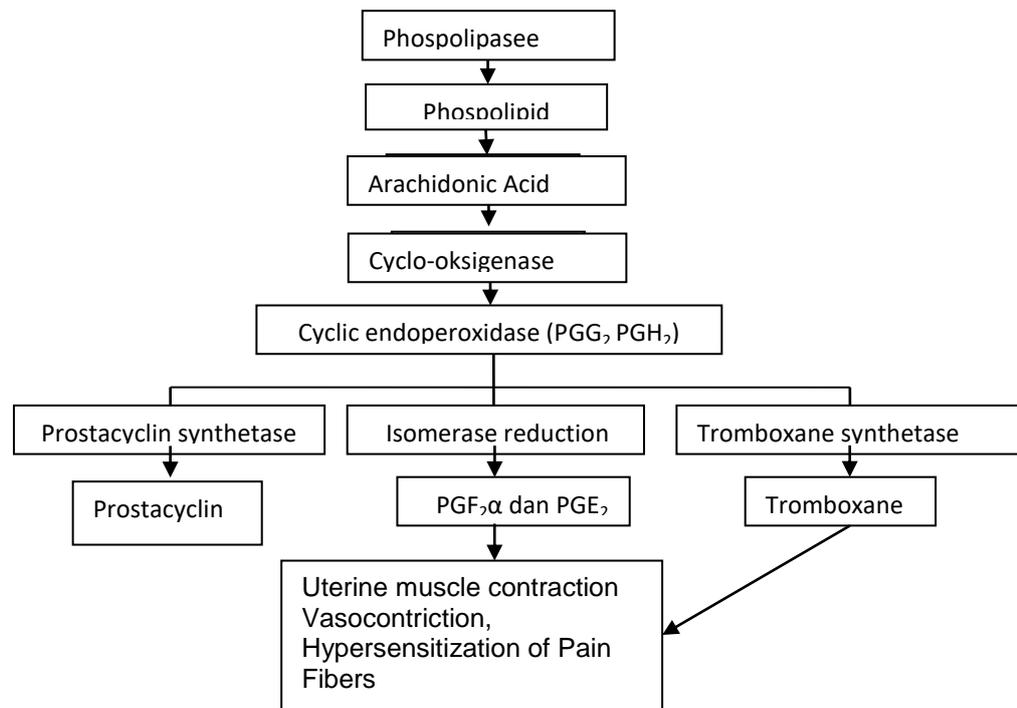
dengan nyeri haid menjadi hampir sama dengan kadar prostaglandin pada wanita tanpa nyeri haid (Daniels *et al.*, 2002).

Wanita dengan nyeri haid menunjukkan peningkatan konsentrasi PGF2 α dan metabolitnya dalam darah haid dan sirkulasi perifer (Milne *et al.*, 2003). Hal tersebut semakin memperkuat hipotesis bahwa nyeri haid berhubungan dengan hipertonisitas dari miometrium yang disertai dengan iskemia uteri yang disebabkan pelepasan lokal prostaglandin. Pelepasan prostaglandin dari uterus ke sirkulasi sistemik mengakibatkan efek sistemik seperti gangguan gastrointestinal, lesu, pusing dan sakit kepala.

Teori tersebut didukung oleh beberapa penemuan yaitu:

- a. Kadar prostaglandin yang tinggi terutama PGF2 α selama fase sekresi dibandingkan fase proliferasi pada siklus haid (Cunningham *et al.*, 2016)
- b. Kadar prostaglandin yang tinggi dan rasio PGF2 α /PGE2 yang ditemukan dalam endometrium dan darah haid wanita dengan nyeri haid, dan berhubungan dengan beratnya nyeri (Dawood, 2006; Smith, 2017).
- c. Pemberian prostaglandin menimbulkan keluhan yang sama dengan nyeri haid (Daniels *et al.*, 2002).
- d. Pemberian penghambat prostaglandin dapat mengurangi keluhan nyeri haid (Daniels *et al.*, 2002; Smith, 2017).
- e. *Doppler* arteri uterina akan meningkat pada wanita dengan dismenore primer (tingginya resistensi aliran darah pada arteri-

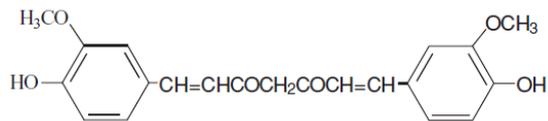
arteri pada uterus) selama periode haid dibandingkan wanita normal (Smith, 2017).



Gambar 3. Pembentukan Prostaglandin (dikutip dari: Dawood, 2006, Primary dysmenorrhea: advanced in pathogenesis)

C. KURKUMIN

a. Struktur Kurkumin



Gambar 4. Struktur Kimia Kurkumin (Aggarwal, 2007)

Kurkumin, pigmen kuning dari *Curcuma longa*, merupakan komponen major dari Turmeric dan pada umumnya digunakan sebagai pewarna dan perasa makanan. Kurkumin memiliki efek antiinflamasi, antitumor, antioksidan dan antineoplastik. Kurkumin merupakan polifenol dengan berat molekul yang rendah. Karakteristik kurkumin pertama kali ditemukan pada 1910, dengan rumus kimiawi $C_{21}H_{20}O_6$ (Aggarwal, 2007; Nurrochmad, 2004).

Kadar kurkumin yang terkandung dalam *Curcuma longa* bervariasi dari 0.6 - 5% dalam sediaan kering. Sediaan basah tanaman turmeric berisi 3-5% kurkumin, dan kurkumin berisi turmeric oleoresin 40% (Aggarwal, 2007).

b. Efek Anti Inflamasi Kurkumin

Turmeric telah lama digunakan sebagai terapi tradisional dalam pengobatan Cina, khususnya sebagai agen anti inflamasi dan terapi untuk pencernaan, ikterus, gangguan haid, hematuria, perdarahan dan kolik. Turmeric juga bisa digunakan dalam bentuk topikal sebagai pereda nyeri

dan inflamasi. Penelitian saat ini terfokus pada komponen utama (kurkumin) serta keuntungannya dalam mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Kurkumin (**Gambar 3**) yang telah diketahui sebagai pigmen utama turmeric, memiliki sifat antiinflamasi dan anti oksidan. (Aggarwal, 2007)

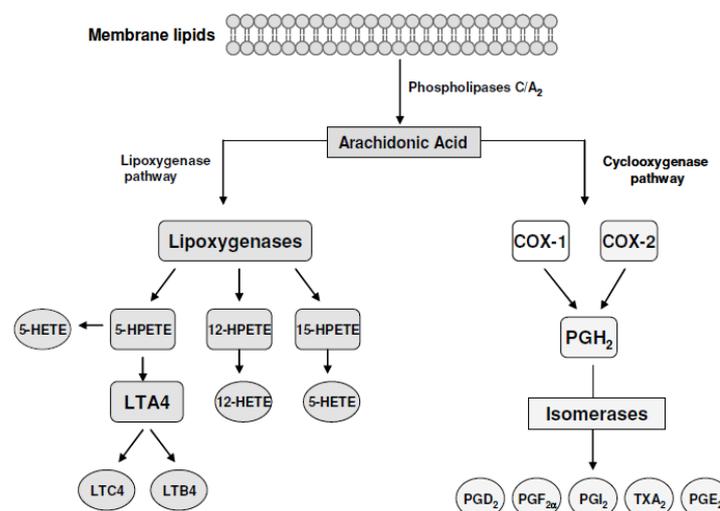
Efek antiinflamasi pada turmeric didukung oleh berbagai temuan laboratorium. Ekstrak turmeric (180 – 200 g) memiliki efek anti inflamasi pada tikus albino yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan hydrocortisone asetat dan phenylbutazone. Efek antiinflamasi kurkumin terlihat pada model penelitian tikus dan mencit dengan inflamasi akut maupun kronik. Kurkumin oral memiliki efektivitas yang sama dengan kortison dan phenylbutazone pada inflamasi akut dan kronik (Aggarwal, 2007).

Aktivitas anti inflamasi alamiah dari kurkumin memiliki efek yang sama dengan obat steroid maupun NSAID seperti indomethacin and phenylbutazone. Namun, indomethacin dan phenylbutazone memiliki efek samping yang lebih besar. Efek anti inflamasi dimediasi melalui inhibisi dari produksi COX-2, LOX, iNOS dan produksi sitokin-sitokin seperti interferon dan tumor necrosis factor, serta aktivasi faktor-faktor transkripsi seperti NF- κ B, dan AP-1 (Aggarwal, 2007).

Kurkumin memiliki sifat anti inflamasi yakni dengan dalam supresi sintesis prostaglandin (PGs). Peningkatan sintesis PG juga mempengaruhi pertumbuhan tumor pada manusia dan hewan penelitian. PG pada

beberapa penelitian juga berperan dalam karsinogenesis, proliferasi sel tumor dan potensi metastasis (Aggarwal, 2007).

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim utama yang bertanggung jawab dalam konversi asam arakhidonat ke PG. COX terbagi menjadi COX-1 dan COX-2. COX-1 merupakan komponen yang hampir ditemukan di seluruh jaringan tubuh, umumnya dijumpai sebagai “*housekeeping*” dari enzim dan inhibisi terhadap COX-1 menghasilkan efek yang serius seperti ulkus peptik atau gangguan aliran darah pada ginjal. COX-2 diekspresikan di otak dan jaringan medulla spinalis. COX-2 juga diinduksi oleh jaringan tubuh lainnya oleh hormon ovulasi dan hormon kehamilan, sitokin, *growth factors*, onkogen, and tumor promotor. Inhibisi aktifitas COX-2 berguna dalam tatalaksana pada keadaan inflamasi dan pencegahan serta terapi kanker (Aggarwal, 2007).



Gambar 5. Produk dan enzim asam arakidonat (dikutip dari: Aggarwal, 2007)

c. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi kurkumin telah banyak diteliti utamanya pada hewan. Penelitian – penelitian yang menilai farmakokinetik kurkumin menyatakan bahwa kurkumin menjalani metabolisme yang cepat dan efisien dalam tubuh. Hal tersebut menyebabkan penilaian struktur dasar kurkumin sulit untuk dinilai setelah menjalani proses metabolisme. Bioavailabilitas kurkumin yang dinilai dengan menggunakan *3 H – radiolabeled agent* menunjukkan bahwa sebagian besar kurkumin yang dikonsumsi secara oral akan diekskresikan melalui feses dan sepertiganya tidak mengalami perubahan struktur. Pemberian kurkumin secara intravena dan intraperitoneal menunjukkan banyaknya kurkumin dan metabolitnya yang ditemukan pada cairan empedu. Metabolit yang ditemukan utamanya glukoronida tetrahidrokurkumin dan heksahidrokurkumin. Pemberian kurkumin secara intravena menunjukkan bahwa 50% dosis kurkumin akan diekskresikan ke empedu dalam 5 jam pertama. Kurkumin secara garis besar akan menjalani biotransformasi selama diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan masuk sirkulasi enterohepatik (Sharma R A, 2007).

Farmakokinetika kurkumin belum diteliti secara luas pada manusia. Pemberian 2 g kurkumin setelah puasa menunjukkan bahwa konsentrasi kurkumin hanya sebesar < 10 ng/mL selama 1 jam pertama pemberian. Konsentrasi kurkumin dalam plasma akan mencapai puncaknya dalam 1-2 jam pertama pemberian dan akan menurun secara progresif dalam 12 jam

pertama. Bioavailabilitas kurkumin sangatlah rendah pasca pemberian secara oral. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh meningkatnya metabolisme kurkumin pada traktus gastrointestinal utamanya proses glukoronidasi dan sulfasi (Sharma R A, 2007).

Kurkumin memiliki potensi sebagai antikarsinogenesis dan antiinflamasi. COX-2 merupakan target penting dalam kemoprevensi dan mungkin berperan penting dalam penanganan kanker kedepannya. Kurkumin memiliki potensi untuk menghambat transkripsi COX-2 yang mampu menginduksi produksi PGE₂. Hal tersebut terjadi melalui inhibisi enzim yang mengaktivasi NF κ B (IKK – α/β). Pemberian kurkumin 400 mg sebanyak 3x/hari selama 5 hari pada pasien – pasien pasca operasi dapat memberikan efek anti-inflamasi yang cukup signifikan.

d. Posologi Kurkumin

Kunyit dapat digunakan baik secara oral ataupun topikal. Belum ada penelitian yang menentukan dosis pasti kurkumin. Sebuah literatur menyebutkan bahwa 1.5-3 g bubuk kunyit dapat digunakan sebagai terapi dispepsia atau gangguan-gangguan pencernaan. Dosis 5-30 g kunyit setiap hari dapat digunakan untuk mengobati peradangan akut dan 3-10 g setiap hari untuk masalah peradangan kronis (EMEA, 2009).

Buku Pegangan Profesional CAM menyatakan bahwa dosis tiga kali sehari 400-600 mg kurkumin atau 8-60 g rimpang kunyit segar dapat direkomendasikan sebagai terapi radang sendi. Dosis harian kurkumin sebesar 500 mg per hari dapat digunakan sebagai upaya kemopreventif.

Hal ini sesuai dengan asupan harian 170 g bubuk kunyit rimpang mentah, yang mengandung jumlah rata-rata kurkumin 3% (EMA, 2009).

Informasi tentang durasi penggunaan yang direkomendasikan sampai saat ini belum ditemukan. Oleh karena belum ada studi keamanan klinis yang diteliti lebih jauh, maka diusulkan untuk membatasi durasi penggunaan hingga dua minggu (EMA, 2009).