# BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

## Siklus Reproduksi Wanita

Interaksi antara hormon dan sistem reproduksi wanita mengendalikan siklus reproduksi wanita. Sistem reproduksi utama tersebut adalah hipotalamus, pituitari, dan ovarium. Masing-masing organ tersebut mensekresikan hormon yang dibutuhkan untuk mengatur siklus reproduksi wanita. Hipotalamus mensekresikan *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH), yang merangsang pituitary anterior untuk mensintesa *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteineizing Hormone* (LH). Gonadotropin ini merangsang ovarium untuk memproduksi estrogen dan progesteron (Kee and Hayes, 1996).

Hormon-hormon ovarium yaitu estrogen dan progesteron mengatur perubahan siklus dimana ada tiga fase ovarium yaitu folikular, ovulasi, dan luteal. Disamping itu disaat yang bersamaan terjadi perubahan siklus di endometrium sebagai efek hormon tersebut yaitu fase proliferasi, sekresi, dan menstruasi (Kee and Hayes, 1996). Hormon-hormon tersebut menyebabkan perubahan siklik setiap bulan sehingga pada kebanyakan wanita memiliki siklus menstruasi yang berlangsung 28 hari (bervariasi dari 22-34 hari).

Menurut Bagga dan Kulkarni (2000), usia ideal *menarche* pada remaja adalah antara 11-13 tahun. Remaja yang mengalami *menarche* pada usia kurang dari 11 tahun dikatakan mengalami *menarche* cepat dan jika terjadi pada usia lebih dari 13 tahun termasuk dalam kategori *menarche* terlambat (Wulandari and Ungsianik, 2013).

Rerata onset *menarche* di berbagai negara sejak abad ke-20 ini mengalami perubahan dan mengarah pada usia *menarche* yang lebih cepat. Hasil statistik di Indonesia menunjukkan usia *menarche* perempuan Indonesia mengalami penurunan dari rerata usia 14 tahun menjadi 12-13 tahun (Wulandari and Ungsianik, 2013). Lamanya menstruasi berbeda-beda antara 2-8 hari dengan rata-rata 4-6 hari (Price and Wilson, 2006).

Siklus reproduksi wanita tidak bisa terlepas dari siklus ovarium dan endometrium. Oleh karena itu dalam bab ini akan dijelaskan mengenai siklus siklus ovarium dan siklus endometrium pada wanita.

### Siklus Ovarium

Wanita paskapubertas memperlihatkan perubahan siklus yang berulang-ulang di dalam aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium yang menyebabkan pematangan dan pelepasan gamet dari ovarium serta persiapan uterus untuk menunjang kehamilan jika terjadi fertilisasi. Perubahan siklus tersebut dibagi menjadi tiga fase di ovarium yaitu sebagai berikut:

1. Fase Folikular

Fase folikular merupakan fase pertama yang merupakan suatu fase pada siklus menstruasi sampai terjadinya ovulasi. Pada kebanyakan wanita yang dalam pertengahan usia reproduktif, perdarahan menstruasi terjadi setiap 25-35 hari dengan median panjang siklus adalah 28 hari (Greenspan and Baxter, 1994). Pada siklus menstruasi 28 hari, fase ini meliputi 14 hari pertama. Pada siklus ovulatoir yang lebih kurang 28 hari, adanya penyimpangan lamanya siklus tersebut terutama disebabkan oleh perbedaan lamanya fase folikular (Heffner, 2010). Pada tahun-tahun pertama setelah menarke dan pada tahun-tahun terakhir menjelang menopause terjadi variasi terbesar lamanya siklus menstruasi (Greenspan and Baxter, 1994).

Dalam fase ini beberapa folikel akan mulai matang namun hanya satu folikel saja yang akan menjadi folikel dominan yang biasa disebut dengan *Follicle de Graaf*. Seleksi terhadap folikel yang akan matang dalam suatu siklus mungkin dapat terjadi beberapa bulan sebelum pembentukan morfologis namun perkembangan folikel dari bentuk primordial (bentuk istirahat) dalam ovarium dimulai selama beberapa hari sebelum dimulainya menstruasi pada siklus sebelumnya. Setelah satu siklus berakhir, kematian dari korpus luteum yang telah diprogram menyebabkan penurunan sekresi hormon yang drastis. Penurunan total estradiol serum melepaskan inhibisi umpan balik negatif pusat sekresi FSH. Penurunan progesteron dan inhibin A terlibat dalam derajat yang lebih rendah. Peningkatan sekresi FSH selama fase luteal akhir disertai oleh peningkatan frekuensi denyut sekresi LH (Heffner, 2010).

Hari pertama menstruasi ditetapkan sebagai fase folikular Selama 4-5 hari pertama fase ini, perkembangan folikel ovarium awal ditandai oleh proliferasi dan aktivitas aromatase sel granulosa yang diinduksi oleh FSH. Sel teka pada folikel yang berkembang menghasilkan prekursor androgen. Prekursor ini dikonversi menjadi estradiol dalam sel granulosa yang berdekatan. Hal tersebut menyebabkan kadar estradiol meningkat sedangkan proses ini disebut sebagai hipotesis dua-sel. Folikel-folikel yang direkrut kini memiliki beberapa lapis sel granulosa yang mengelilingi oositnya dan sedikit akumulasi cairan folikular. FSH menginduksi sintesis reseptor FSH tambahan pada sel granulosa, yang memperbesar efeknya masing-masing. FSH juga menstimulasi sintesis reseptor LH yang baru pada sel granulosa, yang kemudian memulai respon LH (Heffner, 2010).

Pada hari ke 5-7 siklus menstruasi, sebuah folikel mendominasi folikel lain, dan akan menjadi matang dan berevolusi antara hari ke-13 dan 15. Folikel predominan memiliki indeks mitosis yang paling tinggi dari semua folikel yang ada, memiliki kapasitas yang optimal untuk retensi FSH pada cairan folikularnya, dan memiliki kemampuan sintesis estradiol dan inhibin B yang tinggi. Folikel yang tidak dominan memiliki rasio androgen estrogen yang meningkat pada cairan folikularnya, menunjukkan induksi suboptimal pada aktivitas aromatase, dan akan mengalami atresia. Androgen tampaknya merupakan kunci terjadinya proses atresia, seperti sel granulosa yang mengalami apoptosis jika diberikan androgen secara in vitro (Heffner, 2010).

Selama fase folikular tengah hingga akhir, kadar estradiol dan inhibin B yang terus meningkat dalam sirkulasi akan menekan sekresi FSH, sehingga mencegah pengambilan folikel yang baru. Peningkatan estradiol dalam sirkulasi yang sangat tinggi dan terus-menerus menimbulkan efek yang tidak diharapkan pada kelenjar hipofisis: peningkatan eksponensial pada sekresi LH. Ovarium juga menunjukkan respons yang meningkat terhadap gonadotropin. Akhirnya, kadar estrogen yang tinggi menyebabkan pertumbuhan jaringan endometrium yang melapisi uterus. Perubahan pada endometrium ini dapat dibedakan secara mikroskopis dan disebut sebagai “*fase proliferative*” (Heffner, 2010).

1. Fase ovulatoir

Fase ovulatoir ditandai oleh adanya lonjakan sekresi LH dihipofisis yang memuncak saat dilepaskannya ovum yang matang melalui kapsul ovarium. Dua sampai tiga hari sebelum onset lonjakan LH, estradiol dan inhibin B yang bersirkulasi meningkat secara cepat dan bersamaan. Sintesis estradiol berada dalam keadaan maksimal dan tidak lagi bergantung pada FSH. Progesteron mulai meningkat saat lonjakan LH menginduksi sintesis progesteron oleh sel granulosa (Heffner, 2010).

Ovulasi tampaknya membutuhkan LH. Mekanisme yang pasti mengenai efek ini belum diketahui, walaupun prostaglandin diperkirakan merupakan salah satu mediatornya. Untuk hal ini, LH telah diketahui menstimulasi biosintesis prostaglandin oleh sel ovarium dan inhibitor sintesis prostaglandin menghambat ovulasi pada binatang (Heffner, 2010).

Kunci dari ovulasi adalah efek umpan balik positif estrogen pada sekresi LH pada pertengahan siklus. Terjadinya ovulasi sangat ditentukan oleh peningkatan estrogen ovarium. Hal ini didasarkan pada observasi bahwa lonjakan gonadotropin dapat terjadi ketika terdapat peningkatan yang terus-menerus pada konsentrasi estradiol yang bersirkulasi pada percobaan dengan memberikan estrogen eksogen selama 2-3 hari. Efek peningkatan estrogen yang bersirkulasi lebih jauh lagi diperkuat dengan adanya progesteron ovarium. Lokasi kerja umpan balik positif estrogen pada siklus pertengahan terhadap sekresi LH tampaknya terjadi di dalam sel-sel neuroendokrin hipotalamus dan gonadotropin hipofisis. Mekanisme yang pasti bagaimana estrogen menginduksi lonjakan LH pada pertengahan siklus belum diketahui, namun melibatkan modulasi neuronal dopaminergik dan β-endorfinergik generator denyut *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH). Pada kenyataannya, pada pertengahan siklus terdapat peningkatan sensitivitas gonadotropin hipofisis terhadap GnRH sebanyak 20 kali lipat. Lebih jauh lagi, generator denyut GnRH dapat dihambat oleh opioid alami maupun sintesis, yang menunjukkan bahwa opioid memiliki peran dalam kendali saraf lonjakan LH pada pertengahan siklus. Sedikit peningkatan FSHyang terjadi secara simultan akibat lonjakan LH pada pertengahan siklus ini kemungkinan merupakan respon terhadap sinyal GnRH (Heffner, 2010).

Tidak beberapa lama sebelum ovulasi, dinding luar folikel yang menonjol akan membengkak dengan cepat, dan daerah kecil pada bagian tengah kapsul, yang disebut *stigma* akan menonjol seperti puting. Dalam waktu 30 menit kemudian, cairan mulai mengalir dari folikel melalui *stigma*. Sekitar 2 menit kemudian, ketika folikel menjadi lebih kecil karena kehilangan cairannya, *stigma* akan robek cukup besar, dan cairan yang lebih kental yang terdapat di bagian tengah folikel mengalami evaginasi keluar ke dalam abdomen. Cairan kental ini membawa ovum bersamanya, yang dikelilingi oleh beberapa ratus sel granulosa kecil yang disebut *korona radiate* (Guyton & Hall, 1996).

Folikel yang pecah pada saat ovulasi segera terisi darah, dan membentuk sesuatu yang kadang-kadang disebut sebagai korpus hemoragikum. Perdarahan ringan dari folikel ke dalam rongga abdomen dapat menimbulkan iritasi peritoneum dan nyeri abdomen bawah yang berlangsung singkat (*mittellschmerz*). Sel granulosa dan sel teka yang melapisi folikel mulai berproliferasi, dan bekuan darah dengan cepat diganti oleh sel luteal yang kaya lemak dan berwarna kekuningan, membentuk korpus luteum (Guyton & Hall, 1996).

1. Fase Luteal

Setelah ovulasi, gambaran morfologis dan fungsional yang dominan di ovarium adalah pembentukan dan pemeliharaan korpus luteum. Retikulum endoplasma halus yang berada dalam sek-sel granulosa korpus luteum akan mensekresikan sejumlah besar hormon seks wanita yaitu estrogen dan progesteron namun sekresinya didominasi oleh hormon progesteron (Greenspan and Baxter, 1994). Ciri-ciri utama fase luteal adalah konsentrasi progesteron dan 17-hidroksiprogesteron yang tinggi yang disekresi oleh korpus luteum sedangkan konsentrasi estrogen yang bersirkulasi berada dalam keadaan praovulatoir. Progesteron pada kadar yang meningkat ini mencegah estrogen untuk menstimulasi lonjakan LH yang lain dari hipofisis. Selain itu, pada keadaan terdapatnya kombinasi antara tingginya konsentrasi progesteron dan estrogen, frekuensi denyut GnRH praovulatoir menurun, menyebabkan sekresi FSH dan LH hanya pada garis dasar (Heffner, 2010).

Lamanya fase luteal lebih konsisten dari pada fase folikular, biasanya 14±2hari. Jika tidak terjadi kehamilan, korpus luteum secara spontan mengalami regresi dan perkembangan folikel berlanjut ke siklus berikutnya. Hanya sedikit LH yang diperlukan untuk mempertahankan korpus luteum pada siklus yang normal. Namun setelah 14 hari, sekresi LH basal pun tidak lagi mampu menunjang fungsi endokrin kelenjar (Heffner, 2010).

Hal yang paling penting jika terjadi kehamilan adalah pemeliharaan korpus luteum agar terus memproduksi progesteron. Kadar progesteron yang tinggi menciptakan “fase sekretorik” di dalam endometrium, yang ditandai oleh pematangan endometrium yang memungkinkan implantasi embrio. Pemeliharaan korpus luteum dibantu oleh hormon *Human Chorionic Gonadotropin* (hCG).Hormon ini disekresikan oleh jaringan plasenta (trofoblas). hCG memiliki fungsi yang homolog dengan LH saat terjadi kehamilan. hCG yang disekresi oleh trofoblas gestasional dapat memelihara korpus luteum sampai trofoblas mengambil alih fungsi sekresi progesteron. Kadar progesteron yang tinggi juga (Heffner, 2010).

Peningkatan sekresi FSH menjelang akhir fase luteal bergantung pada penurunan kadar progesteron, estradiol, dan inhibin dalam sirkulasi yang masih berlangsung. Pemberian antagonis estrogen seperti klomifen sitrat pada fase luteal bermakna secara klinis menyebabkan peningkatan kadarFSHdalam sirkulasi dan mengawali pertumbuhan folikel (Heffner, 2010).

Bila tidak terjadi kehamilan, korpus luteum mulai mengalami degenerasi sekitar 4 hari sebelum haid berikutnya (hari ke-24 daur haid) dan akhirnya digantikan oleh jaringan ikat, yang membentuk korpus albikans (Heffner, 2010).

### Siklus Endometrium

Produksi berulang dari estrogen dan progesteron oleh ovarium mempunyai kaitan dengan siklus endometrium yang bekerja melalui tahapan berikut ini:

Pertama proliferasi dari endometrium uterus; kedua, perubahan sekretoris pada endometrium, dan ketiga, deskuamasi dari endometrium, yang dikenal sebagai menstruasi (Guyton & Hall, 1996).

1. Fase proliferasi

Fase proliferasi (fase estrogen) dari siklus endometrium, terjadi sebelum ovulasi. Pada permulaan setiap siklus seksual bulanan, sebagian besar endometrium berdeskuamasi akibat menstruasi. Sesudah menstruasi, hanya selapis tipis stroma endometrium yang tertinggal pada bagian dasar endometrium semula, dan sel-sel epitel yang tertinggal adalah yang terletak pada bagian dalam kelenjar yang tersisa serta pada kripta endometrium.

Dibawah pengaruh estrogen, yang disekresi dalam jumlah lebih banyak oleh ovarium selama bagian pertama siklus ovarium, sel-sel stroma dan sel epitel berproliferasi dengan cepat. Permukaan endometrium akan mengalami epitelisasi kembali dalam waktu 4 sampai 7 hari sesudah terjadinya menstruasi. Kemudian, selama satu setengah minggu berikutnya (sebelum terjadi ovulasi) ketebalan endometrium sangat meningkat karena jumlah sel stroma bertambah banyak dan karena pertumbuhan kelenjar endometrium serta pembuluh darah baru yang progresif ke dalam endometrium.

Pada saat ovulasi endometrium mempunyai ketebalan sekitar 3 sampai 4 milimeter. Kelenjar endometrium, khususnya dari daerah serviks, akan menyekresi mukus yang encer mirip benang. Benang mukus akan tersusun di sepanjang kanalis servikalis, membentuk saluran yang membantu mengarahkan sperma ke arah yang tepat menuju ke dalam uterus.

1. Fase sekretorik

Fese sekretorik (fase progestasional) dari siklus endometrium, terjadi setelah ovulasi. Selama sebagian besar separuh akhir siklus bulanan, setelah ovulasi terjadi, progesteron dan estrogen disekresi dalam jumlah yang besar oleh korpus luteum.

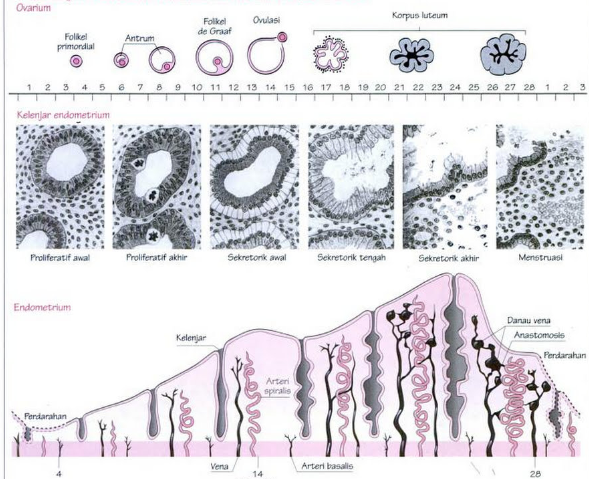
Estrogen menyebabkan sedikit proliferasi sel tambahan pada endometrium selama siklus endometrium ini, sedangkan progesteron menyebabkan pembengkakan yang nyata dan perkembangan sekretorik dari endometrium. Kelenjar makin berkelok, kelebihan substansi sekresi bertumpuk di dalam sel epitel kelenjar. Juga, sitoplasma dari sel stroma bertambah banyak, deposit lipid dan glikogen sangat meningkat dalam sel stroma, dan suplai darah ke dalam endometrium lebih lanjut akan meningkat sebanding dengan perkembangan aktivitas sekresi, sedangkan pembuluh darah menjadi sangat berkelok-kelok. Pada puncak fase sekretorik, sekitar 1 minggu setelah ovulasi, ketebalan endometrium sudah menjadi 5 sampai 6 milimeter.

1. Menstruasi

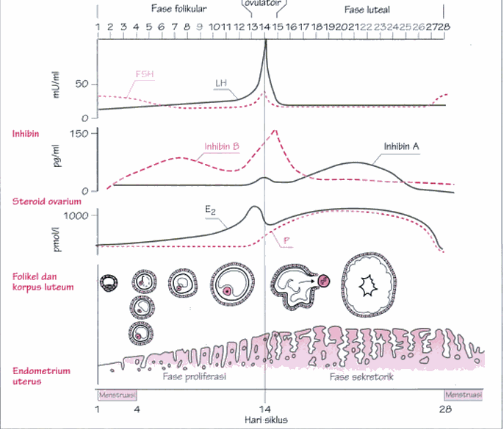
Kira-kira 2 hari sebelum akhir siklus bulanan, korpus luteum tiba-tiba berinvolusi dan hormon-hormon ovarium, estrogen dan progesteron, menurun dengan tajam sampai kadar sekresi yang rendah. Kemudian terjadi menstruasi.

Menstruasi merupakan kejadian yang disebabkan oleh berkurangnya estrogen dan progesteron secara tiba-tiba, terutama progesteron, pada akhir siklus ovarium bulanan. Efek pertama adalah penurunan rangsangan terhadap sel-sel endometrium oleh kedua hormon ini, yang diikuti dengan cepat oleh involusi endometrium sendiri menjadi kira-kira 65% dari ketebalan semula. Kemudian, selama 24 jam sebelum terjadinya menstruasi, pembuluh darah yang berkelok-kelok yang mengarah ke lapisan mukosa dari endometrium akan menjadi vasospastik, mungkin disebabkan oleh efek involusi seperti pelepasan bahan vasokonstriktor dari prostaglandin yang terdapat dalam jumlah sangat banyak pada saat ini. Vasospasme dan hilangnya rangsangan hormonal menyebabkan dimulainya proses nekrosis pada endometrium, khususnya dari pembuluh darah. Sebagai akibatnya darah akan merembes ke lapisan vaskuler dari endometrium, dan darah perdarahan akan bertambah besar dengan cepat dalam waktu 24 sampai 36 jam. Perlahan-lahan, lapisan nekrotik bagian luar dari endometrium terlepas dari uterus pada daerah perdarahan tersebut, sampai, kira-kira 48 jam setelah terjadinya menstruasi, semua lapisan superfisial dari endometrium sudah berdeskuamasi. Massa jaringan deskuamasi dan darah dalam kavum uteri, mungkin ditambah efek kontraksi dari prostaglandin, akan merangsangg kontraksi uterus yang menyebabkan dikeluarkannya isi uterus.

Dalam waktu 4-7 hari sesudah dimulainya menstruasi, pengeluaran darah akan berhenti, karena pada saat ini endometrium sudah mengalami epitelisasi kembali (Guyton & Hall, 1996).



**Gambar 2.1 Perkembangan Folikel, Ovarium, Endometrium dalam Siklus Menstruasi (Heffner, 2010)**



**Gambar 2.2 Perubahan Hormonal pada Siklus Menstruasi Manusia (Heffner, 2010)**

## *Premenstrual Syndrome*

### Pengertian *Premenstrual Syndrome*

*American Collage of Obstetri and Gynecology* (ACOG)mendefinisikan *Premenstrual Syndrome* (PMS) adalah suatu kondisi klinis yang ditandai dengan adanya gejala siklik baik fisik atau emosional yang tidak berhubungan dengan adanya penyakit organik yang muncul selama 5 hari sebelum menstruasi dalam 3 siklus menstruasi sebelumnya dan menghilang dalam 4 hari sejak awal menstruasi tanpa kekambuhan sampai hari ke 13 dalam siklus (Sothornwit, 2017). Sedangkan menurut Helmerhorst *et al*. (2008)PMS adalah serangkaian gejala psikologis dan fisiologis yang dapat terjadi selama 10 hari sebelum menstruasi dan menghilang sesaat sebelum atau sesudah dimulainya menstruasi (Zarei, Mosalanejad and Ghobadifar, 2013).

Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa *Premenstrual Syndrome* adalah kumpulan gejala psikologis dan fisiologis, tidak terkait penyakit organik yang terjadi pada fase luteal (5-10 hari sebelum menstruasi) dan menghilang sesaat sebelum atau sesudah dimulainya menstruasi tanpa kekambuhan sampai hari ke 13 dalam siklus.

Bentuk yang parah dari PMS adalah *Premenstrual Dysphoric Disorder* (PMDD). PMDD didefinisikan dengan menggunakan kriteria kerangka diagnosa dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Baik PMS maupun PMDD menghasilkan gejala-gejala yang berhubungan dengan siklus ovarium pada wanita usia reproduktif (Kaunitz *et al.*, 2008).

### Gejala

Gejala PMS terbagi menjadi tiga yaitu gejala fisik, psikologi, dan tingkah laku (Kaunitz *et al*. 2008). Tanda dan gejala tersebut adalah sebagai berikut:

1. Gejala fisik
2. Nyeri/tegang pada payudara
3. Rasa penuh/kembung di perut
4. Sakit kepala
5. Gangguan pada kulit (jerawat, kulit berminyak)
6. Peningkatan berat badan
7. Bengkak pada ekstrimitas (tangan, kaki, atau keduanya)
8. Nyeri persendian, nyeri otot terutama di punggung bagian bawah atau perut
9. Mual/muntah
10. Gejala psikologi
11. Mudah tersinggung
12. Mudah marah
13. Gelisah
14. Mudah sedih/menangis
15. Memiliki masalah dengan orang lain
16. Gejala tingkah laku
17. Gangguan tidur *(insomnia/hypersomnia*)
18. Perubahan nafsu makan (banyak makan atau menyukai makan makanan tertentu)
19. Mudah lelah/kurang energi
20. Sulit berkonsentrasi
21. Menarik diri dari lingkuangan (menyendiri)
22. Kurang tertarik dengan aktivitas yang biasanya dilakukan

Dalam sumber lain membagi gejala PMS menjadi dua yaitu gejala afektif dan somatik. Gejala afektif merupakan gabungan gejala psikologis dan tingkah laku, sedangkan gejala somatik merupakan gejala fisik.

Banyak wanita setiap datang bulan mengalami sekurang-kurangnya satu dari gejala-gejala diatas dan sejumlah wanita lain mengalami semua gejala. Seorang wanita bisa merasakan gejala yang berbeda-beda dari satu bulan ke bulan berikutnya. Bagi sejumlah wanita, beberapa hari sebelum datang bulan merupakan hari-hari yang penuh kegelisahan. Tetapi sebaliknya justru beberapa wanita merasa kreatif dalam waktu menjelang datang bulan tersebut (Burns *et al.*, 2000).

Dampak dari PMS secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup, menambah ketidakhadiran kerja, mengurangi produktivitas kerja, mengganggu hubungan dengan orang lain, dan kunjungan yang lebih sering ke penyedia layanan kesehatan dari pada mereka yang tidak mengalami PMS (Sothornwit, 2017).

### Prevalensi

Prevalensi PMS dialami oleh 80-90% wanita usia produktif (Shobeiri *et al.*, 2017). Lebih sering ditemukan pada wanita berusia 20-40 tahun (Burns *et al.*, 2000) sumber lain mengatakan kejadiannya lebih banyak ditemukan pada wanita usia 30-40 tahun (Chandranita, Fajar and Gde, 2009). Prevalensi diantara remaja antara 10-53% tergantung dari populasi yang diteliti dan alat ukur yang digunakan (Sothornwit, 2017). Jenis dan berat gejalanya bervariasi pada setiap wanita dan bervariasi setiap bulan. Wanita yang menderita epilepsi mungkin akan lebih sering mengalami kejang. Wanita yang menderita penyakit jaringan ikat (misalnya lupus atau arthritis rematoid) bisa mengalami kekambuhan (Haryono, 2016).

Terdapat beberapa faktor yang meningkatkan risiko terjadinya PMS yaitu wanita yang pernah melahirkan (PMS semakin berat setelah melahirkan beberapa anak, terutama bila pernah mengalami kehamilan dengan komplikasi seperti toksemia) dan status pernikahan (wanita yang sudah menikah lebih banyak mengalami PMS dari pada yang belum) (Chandranita, Fajar and Gde, 2009).

### Etiologi dan patofisiologi

Sampai saat ini penyebab dariPMS belum diketahui secara pasti. Diduga interaksi antara hormon-hormon ovarium dan neurotransmitter, serta kekurangan mineral dan vitamin menjadi penyebab gangguan ini (Masoumi, Ataollahi and Oshvandi, 2016).

Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat kaitan antara gejala gangguan pramenstruasi dengan produksi progesteron oleh ovarium (Rapkin and Akopians, 2012). Hal ini mendukung salah satu hipotesis bahwa penyebab PMS adalah defisiensi progesteron (Karaca, 2013). Sumber lain mengemukakan hal yang serupa dimana pada PMS terjadi defisiensi progesteron pada fase luteal (Rakel, 2017). Keadaan ini menyebabkan terjadi dominasi estrogen yang mengakibatkan retensi air dan garam serta edema pada beberapa tempat. Estrogen menahan cairan yang dapat menyebabkan bertambahnya berat badan, pembengkakan jaringan, nyeri payudara dan perut kembung (Haryono, 2016).

### Diagnosis

Gejala PMS terjadi selama fase luteal dan menghilang selama menstruasi. Gejala PMS tidak terjadi sejak berhentinya menstruasi sampai masa ovulasi. Untuk mendiagnosa PMS, waktu munculnya gejala pada PMS erat kaitannya dengan siklus menstruasi (Biggs and Demuth, 2011).

Gejala lain yang muncul mirip dengan gejala PMS harus dikecualikan contohnya depresi, gangguan panik *(panic disorder)*, hipotiroidisme, anemia, fibromyalgia, endometriosis, dan sistemik lupus erithematosus.

*American Collage of Obstetricians and Gynecologist* telah mengembangkan kriteria diagnostik untuk mendiagnosa PMS.

**Tabel 2.1. Kriteria Diagnostik ACOG untuk PMS**

|  |
| --- |
| Pasien melaporkan setidaknya satu dari masing-masing gejala afektif maupun somatik yang dirasakan selama 5 hari sebelum menstruasi. Gejala-gejala tersebut harus muncul pada tiga kali siklus menstruasinya.  **Afektif**: depresi, mudah marah, mudah tersinggung, cemas (*anxiety*), gelisah (*confussion*), dan penarikan diri dari lingkungan sosial (menyendiri).  **Somatik**: ketegangan payudara, kembung/rasa penuh pada perut, sakit kepala, bengkak pada ekstrimitas. |
| Gejala-gejala tersebut juga harus memenuhi kriteria di bawah ini:   * Berkurang dalam 4 hari sejak onset menstruasi tanpa kekambuhan sampai hari ke-13 siklus menstruasi. * Gejala tersebut ada tanpa adanya pengaruh dari terapi farmakologi, ingesti hormon, obat-obatan atau konsumsi alkohol. * Terjadi selama dua siklus menstruasi pada pengukuran secara prospektif. |

Sumber: (Kaunitz *et al.*, 2008)

Alat yang digunakan untuk mengukur gejala-gejala PMS secara prospektif adalah dengan menggunakan *Daily Record of Severity of Problem* (DSRP) (Chin and Nambiar, 2017).

Meskipun ACOG telah mengembangkan kriteria diagnosa untuk PMS namun dalam penelitian-penelitian terkait PMS, beberapa kuesioner dikembangkan untuk mendiagnosa PMS. Beberapa kuesioner tersebut bersifat retrospektif. Contoh dari kuesioner tersebut adalah *Premenstrual Symptoms Screening Tool* (PSST) ataupun dapat menggunakan *Shortened Premenstrual Assessement Form* (SPAF). Kuesioner PSST dibuat oleh (Steiner, Macdougall and Brown, 2003) dan kemudian khusus untuk remaja dilakukan revisi menjadi PSST-A (*Premenstrual Symptoms Screening Tool for Adolescents*) (Steiner *et al.*, 2011).

**Tabel 2.2. Kuesioner *Premenstrual Symptoms Screening Tool***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Gejala** | **Tidak Sama Sekali** | **Ringan** | **Sedang** | **Berat** |
| 1. Marah atau mudah tersinggung |  |  |  |  |
| 1. Cemas atau tertekan |  |  |  |  |
| 1. Mudah menangis atau lebih peka terhadap penolakan |  |  |  |  |
| 1. Sedih atau merasa tidak punya harapan |  |  |  |  |
| 1. Penurunan minat dalam aktivitas kerja |  |  |  |  |
| 1. Penurunan minat dalam aktivitas rumah |  |  |  |  |
| 1. Penurunan minat dalam aktivitas social |  |  |  |  |
| 1. Sulit berkonsentrasi |  |  |  |  |
| 1. Mudah lelah atau kekurangan energy |  |  |  |  |
| 1. Makan berlebihan atau memilih makanan tertentu (manis, asin) |  |  |  |  |
| 1. Insomnia atau susah tidur |  |  |  |  |
| 1. Hypersomnia atau butuh waktu tidur lebih banyak |  |  |  |  |
| 1. Merasa kewalahan atau lepas kontrol/diluar kendali |  |  |  |  |
| 1. Keluhan fisik (nyeri payudara, sakit kepala, nyeri sendi/otot, kembung, dan berat badan bertambah) |  |  |  |  |
| **Aktivitas yang Terganggu** | **Tidak sama sekali** | **Ringan** | **Sedang** | **Berat** |
| 1. Efisiensi atau produktivitas di kampus atau tempat kerja |  |  |  |  |
| 1. Hubungan dengan rekan kerja |  |  |  |  |
| 1. Hubungan dengan keluarga |  |  |  |  |
| 1. Aktivitas kehidupan social |  |  |  |  |
| 1. Tanggung jawab terhadap rumah |  |  |  |  |

Sumber: (Steiner, Macdougall and Brown, 2003)

**Tabel 2.3. Pengkategorian Tingkat *Premenstrual Syndrome* berdasarkan *PSST***

|  |  |
| --- | --- |
| **Kategori** | **Kriteria** |
| PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder)* | Minimal 1 dari gejala #1 sampai #4 adalah **berat**  Tambahan minimal 4 dari gejala #1 sampai #14 adalah **sedang sampai berat**  Minimal 1 aktivitas yang terganggu #A sampai #E, adalah **berat** |
| PMS Sedang sampai Berat | Minimal 1 dari gejala #1 sampai #4 adalah **sedang sampai berat**  Minimal 4 dari gejala #1 sampai #14 adalah **sedang sampai berat**  Minimal 1 aktivitas yang terganggu #A sampai #E, adalah **sedang sampai berat** |

Sumber: (Steiner, Macdougall and Brown, 2003)

Steiner *et al (2003)* mengklasifikasikan *Premenstrual Syndrome* menjadi tiga. Klasifikasi tersebut adalah (1) PMDD, (2) PMS sedang sampai berat. Sedangkan yang tidak masuk dalam kedua kategori diatas termasuk dalam kategori (3) PMS ringan/bukan PMS.

### Penatalaksanaan PMS

Banyak terapi telah disarankan untuk pengobatan PMS/PMDD namun menghasilkan banyak informasi yang bertentangan dan tidak ada jaminan keefektifan. Tidak ada satupun intervensi yang bisa efektif untuk semua wanita. Mungkin dibutuhkan waktu untuk menentukan penanganan yang paling aman dan efektif untuk setiap individu (Kaunitz *et al.*, 2008).

Penanganan terbaik PMS/PMDD dilakukan secara bertahap. Dimulai dari perubahan kebiasaan hidup, suplementasi nutrisi, terapi nonfarmakologi, obat tanpa resep dan obat dengan resep. Terapi konservatif telah terbukti memiliki banyak manfaat untuk wanita dan seharusnya menjadi pilihan pertama terapi pada wanita dengan PMS ringan. Terapii tertentu dapat diberikan sesuai dengan gejala dominan yang muncul (Kaunitz *et al.*, 2008)

**Tabel 2.4. Hierarki Pendekatan Pengobatan PMS dan PMDD**

|  |
| --- |
| Ganti penatalaksanaan ke level selanjutnya jika pendekatan yang dipilih tidak efektiF untuk 2 sampai 4 siklus menstruasi. |
| Level 1. PMS, ringan sampai berat   * Gaya hidup: olahraga aerobik, perubahan nutrisi (mengurangi kafein, garam, alkohol, meningkatkan konsumsi karbohidrat kompleks). * Obat-obat tanpa resep dokter * Kalsium, 1000 g atau magnesium 400 g, sekali sehari * Ekstrak *Chaste tree* (*Vitex agnus-castus*) 30-40 mg sekali sehari * Relaksasi * Terapi pengetahuan tingkah laku |
| Level 2. PMS dengan masalah fisik yang dominan   * Spironolactone, 25 mg daily, untuk ketegangan payudara dan bengkak * Kontrasepsi oral atau *Medroksi Progesterone Acetate* (MPA) untuk nyeri payudara dan perut. * *Nonsteroid Anti-inflamation Drugs* selama fase luteal |
| Level 3. PMS atau PMDD dengan gejala psikologis yang dominan   * *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor* (SSRI) * Buspirone selama fase luteal |
| Level 4. PMDD yang tidak merespon terapi level 1-3   * Pemberian progestin dosis tinggi secara kontinu (contoh oral MPA, 20-30 mg sehari, *Depomedroksi Progesterone Acetate* (DMPA), 150 mg setiap 3 bulan. * GnRH dengan *add-back estrogen/progestin* jika berlanjut diatas 6 bulan. |

Sumber: (Kaunitz *et al.*, 2008)

## Perubahan Kadar Glukosa Darah dalam Siklus Reproduksi Wanita

### Pengertian glukosa darah

Glukosa darah adalah jumlah kandungan glukosa dalam plasma darah. Glukosa (monosakarida), adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di dalam tubuh seperti glikogen, ribosa dan deoxiribosa dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan (Murray, Granner and Rodwell, 2003).

Kadar glukosa darah adalah istilah yang menunjuk kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh. Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum orang makan.

### Metabolisme glukosa

Tubuh melakukan proses homeostasis glukosa yaitu dengan mempertahankan glukosa tubuh dalam kisaran normal untuk mencegah hipoglikemia atau hiperglikemia Kadar glukosa yang rendah, yaitu hipoglikemia dicegah melalui glikogenolisis, gluconeogenesis, dan sisntesis glukosa melalui pelepasan asam lemak dari simpanan jaringan adiposa apabila pasokan glukosa tidak mencukupi. Glikogenolisis adalah pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati sedangkan glukoneogenesis adalah sintesis glukosa dari laktat, gliserol, dan asam amino di hati. Kadar glukosa darah yang tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh perubahan glukosa menjadi glikogen dan perubahan glukosa menjadi triasilgliserol di jaringan adiposa. Keseimbangan antarjaringan dalam menggunakan dan menyimpan glukosa selama puasa dan makan terutama dilakukan melalui kerja hormon homeostasis metabolik yaitu insulin dan glukagon.

Semua sel dengan tiada hentinya mendapat glukosa (tubuh mempertahankan kadar glukosa dalam darah yang konstan, yaitu sekitar 80- 100 mg/dl bagi dewasa dan 80-90 mg/dl bagi anak) walaupun pasokan makanan dan kebutuhan jaringan berubah-ubah sewaktu kita tidur, makan, dan bekerja.

* + 1. Hormon yang mengatur

Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah dilakukan di hati dan jaringan perifer seperti otot dan jaringan adiposa namun sebagian besar bergantung pada hati yang bertugas mengekstraksi glukosa, mensintesis, dan melakukan glukoneogenolisis. Dalam jumlah yang lebih sedikit, jaringan perifer (otot dan adiposa) juga mempergunakan ekstra glukosa sebagai sumber energi sehingga jaringan-jaringan ini ikut berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah.

Jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati serta yang digunakan oleh jaringan-jaringan perifer bergantung pada keseimbangan fisiologis beberapa hormon yaitu hormon yang menurunkan dan hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah. Hormon yang berfungsi menurunkan kadar glukosa darah adalah insulin sedangkan hormon yang bertugas meningkatkan glukosa darah adalah glukagon, epinefrin, glukokortikoid dan hormon pertumbuhan. Insulin merupakan hormon yang dibentuk oleh sel-sel beta pulau Langerhans pankreas, glukagon disekresikan oleh sel-sel alfa pulau Langerhans, epinefrin yang disekresikan oleh medulla adrenal dan jaringan kromafin lain, glukokortikoid disekresi oleh korteks adrenal, hormon pertumbuhan disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior (Price and Wilson, 2006).

1. Glukagon

Glukagon adalah suatu hormon protein yang dikeluarkan oleh sel-α pulau Langerhans sebagai respon terhadap kadar glukosa darah yang rendah dan peningkatan asam amino plasma. Glukagon adalah hormon utama stadium paska absorbtif pencernaan, yang terjadi selama periode puasa di antara waktu makan. Fungsi hormon ini terutama adalah katabolik (penguraian).

Secara umum, kerja glukagon berlawanan dengan fungsi insulin. Fungsi glukagon antara lain:

1. Menghambat pemindahan glukosa ke dalam sel
2. Menstimulasi glukoneogenesis hati dan menyebabkan penguraian simpanan glikogen untuk digunakan sebagai sumber energi selain glukosa.
3. Menstimulasi penguraian lemak dan pelepasan asam lemak bebas ke dalam aliran darah untuk digunakan sebagai sumber energi selain glukosa

Pelepasan glukagon oleh pankreas distimulasi oleh saraf simpatis (Guyton & Hall, 1996).

1. Insulin

Kecepatan pengangkutan glukosa ke dalam sel otot dan lemak sangat dipengaruhi oleh insulin. Insulin dapat membuat kecepatan pengangkutan glukosa meningkat sekitar sepuluh kali lipat. Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, maka insulin akan disekresikan oleh pankreas. Insulin akan merangsang sel otot dan lemak untuk lebih permeabel terhadap glukosa. Insulin juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang berperan dalam proses glikogenesis di otot dan hati (Guyton & Hall, 1996).

### Pengangkut glukosa yang utama

Glukosa memasuki sel-β melalui protein transporter glukosa, yang terdapat dalam jumlah berlebihan dan memungkinkan pengangkutan dua-arah glukosa sehingga tercipta keseimbangan antara kadar glukosa intrasel dan ekstrasel. Setelah glukosa berada dalam sel, diperkirakan bahwa metabolisme glukosa (bukan glukosa itu sendiri) merangsang sekresi insulin (Funk MD, 2010). Dibawah ini merupakan pengangkut glukosa dalam tubuh:

**Tabel 2.5. Pengangkut Glukosa**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Fungsi | Km(mM)2 | Tempat utama sekresi |
| Transportasi aktif sekunder (kotransporter Na+-glukosa) | | | |
| SGLT 1 | Absorbsi glukosa | 0,1-1,0 | Usus halus, tubulus ginjal |
| SGLT 2 | Absorbsi glukosa | 1,6 | Tubulus ginjal |
| Difusi fasilitasi | | | |
| GLUT 1 | Ambilan glukosa basal | 1-2 | Plasenta, otak, sel darah merah, ginjal, kolon, banyak organ lain |
| GLUT 2 | Sensor glukosa sel-β membawa keluar sel epitel ginjal dan usus | 12-20 | Sel-β pulau Langerhans, hati, sel eptel usus halus, ginjal |
| GLUT 3 | Ambilan glukosa basal | <1 | Otak, plasenta, ginjal, banyak organ lain |
| GLUT 4 | Ambilan glukosa yang dirangsang oleh insulin | 5 | Otot rangka dan jantung, jaringan adipose, jaringan lain |
| GLUT 5 | Transpor fruktosa | 1-2 | Jejunum sperma |
| GLUT 6 | Tidak ada | - | Pseudogen |
| GLUT 7 | Transport glukosa 6-fosfat di reticulum endoplasma | - | Hati, jaringan lain |

Sumber:(Price and Wilson, 2006)

### Pemeriksaan kadar glukosa darah

Macam-macam pemeriksaan glukosa

1. Glukosa plasma puasa

Uji glukosa plasma puasa (atau gula darah puasa) digunakan untuk mengukur kadar glukosa plasma setelah puasa selama 12 sampai 14 jam. Uji ini umumnya digunakan untuk skrining adanya diabetes mellitus yang tanpa adanya atau dengan defisiensi insulin dimana kadar glukosa darah tetap tinggi.

Kisaran normal glukosa plasma puasa bergantung pada prosedur laboratorium. Umumnya, nilai normal glukosa plasma setelah berpuasa selama paling sedikit 8 jam adalah 70 sampai 110 mg/dl (SI 3,9 sampai 6,1 mmol/L) (Williams and Wilkins, 2009).

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan dengan kadar glukosa darah plasma 126 mg/dl (SI, 7 mmol/L) atau lebih dalam dua kali pemeriksaan atau lebih. Pada pasien dengan kadar glukosa plasma yang berada dalam batas tinggi atau tinggi sementara, uji glukosa 2 jam setelah makan atau uji toleransi glukosa oral mungkin dilakukan untuk memastikan diagnose (Williams and Wilkins, 2009).

1. Glukosa plasma 2 jam posprandial

Prosedur glukosa plasma postprandial adalah alat skrining yang berarti untuk mendeteksi diabetes mellitus. Uji ini dilakukan bila pasien memperlihatkan gejala-gejala diabetes (polidipsi dan poliuri) atau bila hasil uji glukosa plasma puasa mengarahkan pada dugaan diabetes.

Nilai rujukan pada pasien yang tidak mempunyai penyakit diabetes, nilai glukosa plasma postprandial adalah <145 mg/dl (SI, <8 mmol/L) dengan metode glukosa oksidase atau heksokinase. Kadar sedikit meninggi pada orang yang berusia diatas 50 tahun (Williams and Wilkins, 2009).

1. Tes toleransi glukosa oral

Metode yang lebih sensitif untuk dapat mengetahui adanya kelainan dalam metabolisme glukosa adalah pengukuran kadar glukosa plasma setelah suatu pemberian beban glukosa (OGTT/tes toleransi gluksoa oral).

Pada OGTT, kadar glukosa serum diukur sebelum dan sesudah mengkonsumsi 75 g glukosa. Kadar glukosa diukur setiap ½ jam selama 2 jam setelah pemberian glukosa. Pada keadaan sehat, kadar glukosa puasa individu yang dirawat jalan dengan toleransi glukosa normal adalah 70 hingga 110 mg/dl. Setelah pemberian glukosa, kadar glukosa akan meningkan awalnya namun akan kembali ke keadaan semula dalam waktu 2 jam.

Puncak kadar glukosa plasma normal ialah 160 sampai 180 mg/dl (SI, 8,8 sampai 9,9 mmol/L) yang tercapai dalam 30 menit sampai 1 jam setelah pemberian glukosa oral dengan dosis pemeriksaan dan kembali ke kadar pada saat puasa dalam 2 sampai 3 jam setelahnya. Hasil uji glukosa urin tetap negatif (Williams & Wilkins, 2009).

1. Tes glukosa darah sesaat

Glukosa darah sesaat adalah kadar glukosa darah pada suatu saat yang dapat berubah-ubah sepanjang hari sesuai dengan jumlah karbohidrat yang dikonsumsi (Mahendra *et al.*, 2008). Nilai glukosa normal pada pemeriksaan glukosa darah sesaat adalah dibawah 11,1 mmol/l atau dibawah 200 mg/dl.

### Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah

#### Konsumsi karbohidrat

Karbohidrat akan dipecah menjadi molekul yang lebih sederhana, yaitu glukosa agar mudah diserap tubuh. Glukosa diserap ke dalam aliran darah dan bergerak dari aliran darah ke seluruh tubuh. Oleh sel kemudian digunakan sebagai energi. Tingginya konsumsi karbohidrat menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Oleh karena itu, untuk menormalkan konsentrasi glukosa darah, glukosa diubah dalam dua bentuk, yaitu glikogen dan lemak (Wijayakusuma, 2004).

#### Aktifitas fisik

Olahraga meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel-sel otot rangka. Oleh karena itu ketika tubuh tidak dapat memenuhi kebutuhan glukosa yang tinggi akibat aktivitas fisik yang berlebihan, maka kadar glukosa tubuh akan menjadi terlalu rendah (hipoglikemia). Sebaliknya, jika kadar glukosa darah melebihi kemampuan tubuh untuk menyimpannya disertai dengan aktivitas fisik yang kurang, maka kadar glukosa darah menjadi lebih tinggi dari normal (hiperglikemia).

#### Penggunaan obat

Glukokortikoid mempunyai peran penting dalam proses glukoneogenesis. Glukokortikoid mengaktivasi perubahan protein menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis di dalam hati dan menstimulasi perubahan lebih lanjut menjadi glikogen (Kufe *et al.*, 2003).

Jadi dapat disimpulkan obat-obatan yang memiliki sifat glukokortikoid dapat mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Contoh obat-obat golongan sifat glukokortikoid tinggi adalah kortison, hidrokortison, prednisolon, dan deflazakort.

#### Keadaan sakit

Kadara glukosa plasma yang tinggi terdapat pada penyakit diabetes tipe-1 maupun diabetes tipe-2. Kadar glukosa plasma yang meningkat juga terdapat pada pankreatitis, penyakit akut (infark miokard), sindrom Cushing, akromegali, dan feokromositoma. Hiperglikemia mungkin juga terdapat pada hiperlipoproteinemia (khususnya tipe III, IV, atau V), penyakit hati kronis, sindrom nefrotik, tumor otak, sepsis, atau gastrektomi dengan sindrom dumping dank has pada eklampsia, anoksia, dan gangguan kejang (Williams and Wilkins, 2009).

Kadar glukosa plasma yang rendah dapat terjadi akibat hiperinsulinisme, insulinoma, penyakit von Gierke, hipoglikemia fungsional dan reaktif, miksedema, insufisiensi adrenal, *hyperpituarism*, sindrom malabsorbsi, dan beberapa kasus insufisiensi hati (Williams and Wilkins, 2009).

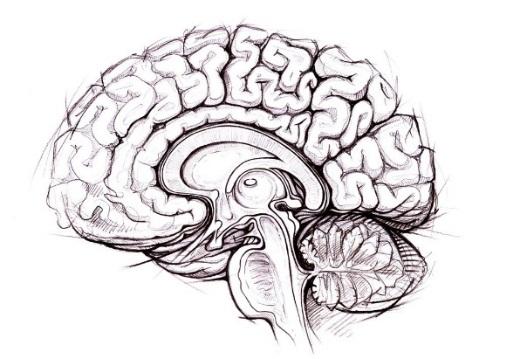
#### Stress

Dalam keadaan normal hormon stress di produksi setiap hari dalam jumlah kecil. Namun akan meningkat drastis jika mengalami stress. Setiap jenis respon berupa stress, baik fisik maupun psikis dapat meningkatkan sekresi ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) yang pada akhirnya dapat meningkatkan kadar hormon kortisol. Awalnya respon stress mempengaruhi sekresi CRF *(Corticotropin-releasing factor)* di hipotalamus.CRFmasuk melalui aliran darah dan menuju hipofisis yang kemudian mempengaruhi sekresi ACTH. Sekresi ACTHakan merangsang kelenjar adrenal untuk melepaskan berbagai hormon. Salah satunya adalah hormon kortisol (Stocker, 1999). Oleh semakin kuat rangsangan stressor maka semakin meningkat pula sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal.

Salah satu alat ukur tingkat stress adalah PSS-10. Kuesioner ini terdiri dari 10 pertanyaan yang dapat mengevaluasi tingkat stress subjek penelitian satu bulan yang lalu. Soal dalam *Perceived Stress Scale* ini akan menanyakan tentang perasaan dan pikiran responden dalam satu bulan terakhir ini. Subjek akan diminta untuk mengindikasikan seberapa sering perasaan ataupun pikiran dengan membulatkan jawaban atas pertanyaan. Jawaban tersebut berbentuk skala numerik yang dimulai dari (0) Tidak Pernah, (1) Hampir Tidak pernah, (2) Kadang-kadang, (3) Sering, dan (4) Sangat Sering. (Ramesh Bhat, Sameer and Ganaraja, 2011) mengklasifikasikan stress dalam tiga tingkatan yaitu (1) stress ringan (skor 0-13), (2) Stres sedang (skor 14-26), (3) Stress berat (skor 27-40).

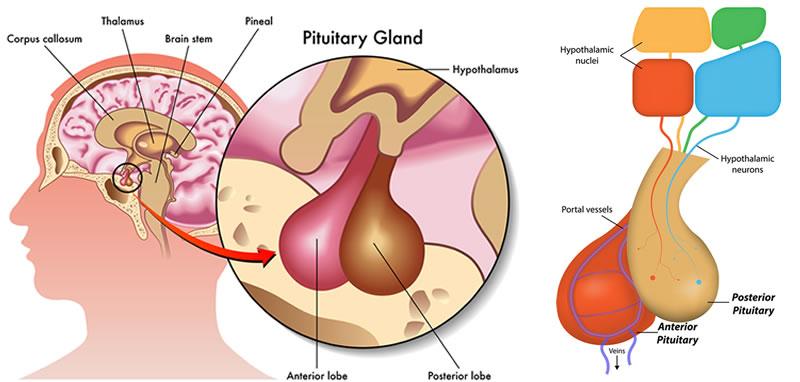
Ketika kortisol berjalan kembali menuju hipotalamus dan pituitary, hormon ini menghambat pelepasan yang lebih jauh dari CRF dan ACTH. Jika seseorang tidak lagi merasakan kejadian-kejadian tertentu sebagai stress maka siklus ini berhenti di poin ini. Jika kejadian-kejadian tertentu berlanjut sebagai stress, maka CRF kembali dilepaskan dan siklus hormon stress berlanjut kembali.

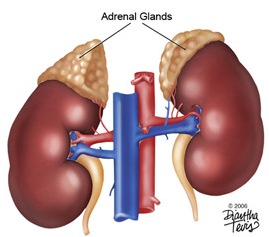
Ketika seseorang meenganggap suatu kejadian sebagai stress, sebuah hormon *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) dilepaskan dari sebuah struktur yang ada di otak yang dinamakan hipotalamus.



CRF secara langsung berjalan melalui pembuluh darah yang sangat kecil menuju kelenjar pituitary di otak dimana kelenjar ini melepaskan hormon lain yang dinamakan *Adenocorticotropin* (ACTH)

CRF





ACTH

ACTH berjalan melalui aliran darah menuju kelenjar adrenal yang berada di atas ginjal. Di kelenjar adrenal ACTH memicu pelepasan hormon lain yang dinamakan kortisol.

**Gambar 2.3 Pengaruh Stress Terhadap Sekresi Kortisol adaptasi dari Stocker, 1999**

#### Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol yang terus menerus memiliki efek merusak banyak fungsi organ dan metabolisme. Alkohol dapat merusak jaringan ginjal dan liver. Dalam sebuah penelitian ditemukan bahwa pada tikus diabetes yang diberikan alkohol memiliki kenaikan glukosa darah dan berat badan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Shanmugam, Mallikarjuna and Reddy, 2011).

#### Nikotin

Nikotin dalam rokok dapat membuat tubuh resisten terhadap insulin sehingga memicu terjadinya prediabetes. Nikotin berdampak signifikan pada hormon stress kortisol. Telah diketahui bahwa hormon kortisol inilah yang menyebabkan tubuh resisten terhadap insulin. Selain itu kenaikan glukosa darah setelah merokok diasumsikan disebabkan oleh mobilisasi katekolamin dan stimulasi produksi hormon somatotropin (Bornemisza and Suciu, 1980).

#### Berat badan

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan kadar glukosa darah. Salah satunya adalah penelitiaan yang dilakukan oleh Agrawal, Kumar Agrawal, Kumari, & Kumar, 2017. Hasil dari penelitiannya menyebutkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara IMT dan kadar glukosa darah puasa (r=0.751; p<0.0001). Hasil yang sama juga diperoleh dalam penelitian Innocent, ThankGod, Sandra, & Josiah, 2013 (r=0.53, n=102 and p≤0.05). Penelitian lain juga menemukan korelasi yang signifikan antara gula darah puasa dan IMT pada anak perempuan dengan obesitas (r = 0,330, P = 0,033) (Mehdad *et al.*, 2012).

#### Vitamin

Vitamin C sebagai antioksidan dapat mempengaruhi glukosa darah. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa konsumsi vitamin C dosis tinggi dapat menurunkan secara signifikan gula darah puasa, trigliserida, LDL, HbA1c dan insulin serum pada pasien diabetes mellitus tipe II. Sebaliknya pemberian vitamin C 500 mg tidak memiliki efek yang signifikan (Afkhami-Ardekani and Shojaoddiny-Ardekani, 2007). Jadi hanya vitamin C dosis tinggi (≥2 gram) yang dapat mempengaruhi glukosa darah.

### Perubahan kadar glukosa darah dalam siklus reproduksi wanita pada fase luteal

Perubahan kadar glukosa selama siklus menstruasi masih menjadi hal yang kontroversial karena penelitian-penelitian terkait hal tersebut tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Jika ditinjau dari konsep kompetisi progesteron dan kortisol maka perubahan kadar glukosa darah selama siklus menstruasi dapat dijabarkan sebagai berikut.

Transkortin atau biasa di kenal dengan *Cortisol Binding Globulin* (CBG) merupakan protein utama pengikat glukokortikoid dan progestin (Gardill *et al.*, 2012). Perbandingan ikatan transkortin dengan kortisol dan progesteron berturut-turut 75% dan 18%. Hanya sedikit estradiol yang berikatan dengan transkortin.

Kortisol seperti hormon pertumbuhan, adrenalin, dan glukagon, memiliki sifat diabetogenik karena hormon ini meningkatkan produksi glukosa oleh hati melalui metabolisme glukoneogenesis setelah menstimulasi pelepasan [asam amino](https://id.wikipedia.org/wiki/Asam_amino) dari jaringan otot yang diperlukan bagi lintasan metabolisme tersebut. Proses ini menghambat kinerja hormon [insulin](https://id.wikipedia.org/wiki/Insulin) pada [transporter](https://id.wikipedia.org/wiki/Permease) [GLUT4](https://id.wikipedia.org/wiki/Transporter_glukosa) (*Glucose Transporter Type* *4*) yang disekresi sebagai respon meningkatnya rasio [serum](https://id.wikipedia.org/wiki/Serum_darah) gula darah (Nussey and Whitehead, 2001).

Pada fase folikular lebih banyak estrogen yang disekresikan di aliran darah. Karena hanya sedikit estrogen yang dapat berikatan dengan transkortin maka akan lebih banyak transkortin yang berikatan dengan kortisol yang menyebabkan semakin banyak kortisol yang akan dikirim ke sel target. Hal ini berdampak pada peningkatan proses glukoneogenesis sehingga dapat meningkatkan glukosa darah. Sedangkan pada fase luteal lebih banyak progesteron yang disekresikan ke pembuluh darah oleh korpus luteum. Peningkatan jumlah progesteron selama fase luteal ini menyebabkan meningkatnya kompetisi progesteron dan kortisol untuk berikatan dengan transkortin yang sehingga ikatan antara kortisol dan transkortin lebih sedikit jika dibandingkan dengan fase folikular. Oleh karena itu glukosa darah pada fase luteal lebih rendah dibandingkan dengan fase folikular namun tetap relatif tinggi akibat banyaknya ikatan kortisol-transkortin.

Berbeda dengan wanita yang mengalami *Premenstrual Syndrome* dimana terjadi defisiensi progesteron pada fase luteal sehingga terjadi penurunan kompetisi kortisol dan progesteron untuk berikatan dengan transkortin akibatnya lebih banyak kortisol yang berikatan dengan transkortin yang menyebabkan proses glukoneogenesis lebih tinggi.

* 1. **Kerangka Konsep**

Siklus Reproduksi Wanita

Siklus Menstruasi Wanita Pada Fase Luteal/Sekresi

Non-PMS

PMS

Sekresi Progesteron normal

Defisiensi Progesteron

Ikatan Kortisol-transkortin 75%

Ikatan Kortisol-transkortin >75%

Glukoneogenesis ↑↑

Glukoneogenesis ↑

Glukosa darah ↑

Glukosa darah ↑↑

Keterangan

Variabel yang tidak diteliti

Variabel yang diteliti

**Gambar 2.4. Kerangka Konsep Perbedaan Kadar Glukosa antara non-PMS dan PMS**

* 1. Hipotesis

H1 :Ada perbedaan kadar glukosa darah antara non-*Premenstrual Syndrome* dan *Premenstrual Syndrome.*