

## Perbedaan Kadar Malondialdehide dan Tromboksen B<sub>2</sub> pada Remaja dengan Dismenore dan Tanpa Dismenore

Berliana Irianti<sup>1</sup>, Ermawati<sup>2</sup>, Arni Amir<sup>3</sup>

### Abstrak

Penyebab dismenore belum semuanya diketahui, ada dugaan peningkatan proses peroksida lipid yang akan mengaktifasi mediator inflamasi pada endometrium yang menimbulkan rasa nyeri haid (dismenore). Tujuan penelitian ini adalah menentukan perbedaan kadar malondialdehide dan tromboksen B<sub>2</sub> pada dismenore dan tanpa dismenore. Studi observasional ini menggunakan desain potong lintang komparatif. Subjek penelitian terdiri dari dua kelompok yaitu 23 remaja dismenore dan 23 remaja tanpa dismenore dengan waktu penelitian dari Juni sampai Juli 2014. Analisis sampel dilakukan di Laboratorium Biomedik dan Biokimia Universitas Andalas Padang. Pemeriksaan kadar tromboksen B<sub>2</sub> menggunakan metode ELISA dan kadar malondialdehide menggunakan metode Asam Thiobarbiturat (TBA). Hasil penelitian diperoleh bahwa rerata kadar malondialdehid pada remaja dengan dismenore yaitu  $2,60 \pm 0,63$   $\mu\text{mol/ml}$ , rerata remaja tanpa dismenore  $1,98 \pm 0,12$   $\mu\text{mol/ml}$  dengan probabilitas  $p < 0,05$  (0,000), sedangkan rerata kadar Tromboksen B<sub>2</sub> pada remaja dengan dismenore  $20,043 \pm 9,56$  ng/ml, rerata remaja tanpa dismenore  $19,222 \pm 10,79$  ng/ml, dengan probabilitas  $p > 0,05$  (0,786). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang signifikan rerata kadar malondialdehid pada remaja dengan dismenore dan tanpa dismenore dan tidak terdapat perbedaan signifikan pada kadar tromboksen B<sub>2</sub> pada remaja dengan dismenore dan tanpa dismenore.

**Kata kunci:** remaja, dismenore, malondialdehide, tromboksen B<sub>2</sub>

### Abstract

*The precise cause of dysmenorrhea is still unclear, there may be increased lipid peroxidation process will activate the inflammatory mediators at endometrium that cause menstrual cramps (dysmenorrhea). The objective of this study was to determine the difference of malondialdehyde levels and thromboxane B<sub>2</sub> levels in dysmenorrhea and without dysmenorrhea. It was an observational study with comparative cross-sectional design. The subjects consisted of two groups, they are 23 adolescent with dysmenorrhea and 23 adolescents without dysmenorrhea, done in June - July 2014. Sample analysis was conducted in Laboratory of Biochemistry and Biomedical Laboratory of Andalas University Padang. The examination of Thromboxane B<sub>2</sub> levels used ELISA and the examination of malondialdehyde levels used a Thiobarbituric acid method. The results showed the mean of malondialdehyde levels in adolescents with dysmenorrhea was  $2.60 \pm 0.63$   $\mu\text{mol/ml}$ , the mean level in adolescent without dysmenorrhea was  $1.98 \pm 0.12$   $\mu\text{mol/ml}$  with probability  $p < 0.05$  (0.000), while the mean levels of thromboxane B<sub>2</sub> in adolescents with dysmenorrhea was  $20.043 \pm 9.56$  ng/ml, the mean level in adolescent without dysmenorrhea was  $19.222 \pm 10.79$  ng/ml, with probability  $p > 0.05$  (0.786). It can be concluded that there is a significant difference in the mean of malondialdehyde levels between adolescents with dysmenorrhea and without dysmenorrhea and there is no significant differences in thromboxane B<sub>2</sub> level between adolescents with dysmenorrhea and without dysmenorrhea*

**Keywords:** adolescent, dysmenorrhea, malondialdehyde, thromboxane B<sub>2</sub>

**Affiliasi penulis:** 1. Program Studi Magister S2 Kebidanan FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Obstetri Ginekologi FK UNAND/ RS Dr. M. Djamil Padang, 3. Bagian Biologi FK UNAND.

**Korespondensi :** Berliana Irianti, E-mail: berlianairianti@gmail.com, Telp: 08127693469

## PENDAHULUAN

Masa remaja merupakan salah satu periode dari perkembangan manusia yang sangat penting. Salah satu tanda keremajaan yang muncul secara biologis pada perempuan yaitu menstruasi. Kejadian menstruasi adalah masa perdarahan yang terjadi pada perempuan secara rutin setiap bulan selama masa suburnya kecuali apabila terjadi kehamilan. Banyak gangguan menstruasi yang biasanya dihadapi seorang perempuan. Gangguan menstruasi ini biasanya menyebabkan ketidaknyamanan fisik bagi seorang perempuan yang dapat mengganggu aktivitas. Salah satu gangguan menstruasi yang menyebabkan ketidaknyamanan fisik yaitu dismenore.<sup>1</sup>

Dismenore adalah nyeri yang timbul akibat kontraksi disritmik miometrium dengan satu atau dua gejala mulai dari nyeri ringan sampai berat pada perut bagian bawah, bokong dan paha. Dismenore dapat diklasifikasikan menjadi dismenore primer dan dismenore sekunder. Dismenore primer yaitu nyeri haid yang berhubungan erat dengan ketidakseimbangan steroid seks ovarium tanpa adanya kelainan organ, sedangkan dismenore sekunder yaitu nyeri haid karena adanya kelainan organ dalam pelvis.<sup>2</sup>

Dismenore pada dasarnya dirasakan oleh semua wanita dalam kehidupannya. Dismenore paling sering terjadi pada usia 17 – 20 tahun. Tetapi usia yang tepat pada saat mulainya dismenore tersebut mungkin sukar diketahui karena nyeri haid dapat berangsur-angsur menjadi progresif. Ciri khas dismenore adalah timbulnya 3 – 5 tahun setelah menars, seiring dengan belum berlangsungnya siklus haid ovulatorik yang merupakan ciri khas wanita dewasa normal.<sup>3</sup>

Gejala yang dirasakan saat dismenore adalah nyeri pada perut bagian bawah (*suprapubic*), nyeri yang menjalar ke punggung dan sepanjang paha dimulai sejak beberapa jam sebelum atau selama menstruasi (umumnya berlangsung 2 - 3 hari), disertai dengan mual, muntah, sakit kepala dan diare. Sekitar 70-90% kasus nyeri haid terjadi saat usia remaja dan 15% di antaranya dengan dismenore berat yang mengakibatkan harus izin dari sekolah selama menstruasi dan akan terpengaruh aktivitas akademis, sosial dan olahraganya.<sup>4,5</sup>

Penyebab dismenore belum semuanya diketahui, tetapi paling banyak ditemukan pada siklus ovulatorik, namun ada dugaan rendahnya kadar progesteron pada akhir fase korpus luteum menyebabkan timbulnya nyeri haid. Menurunnya kadar progesteron menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis prostaglandin oleh enzim siklooksigenase (COX-2) yang mengakibatkan hipertonus dan vasokonstriksi pada miometrium sehingga terjadi iskemia dan nyeri haid. Terjadinya peningkatan proses peroksidasi lipid yang akan mengaktifasi mediator inflamasi pada endometrium sehingga menimbulkan rasa nyeri haid (dismenore).<sup>6,7</sup>

Dismenore merupakan salah satu penanda bahwa terjadi perlukaan (inflamasi) pada endometrium manusia yang terjadi pada masa periode endometrial dan menstruasi. Proses inflamasi diduga akibat efek biologis dari proses peroksida lipid membran yang bergantung pada profil asam lemak jenuh (*Poly Unsaturated Fatty Acids*) pada membran fosfolipid sel. Peroksidasi lipid adalah mekanisme cedera selular pada manusia dan digunakan sebagai indikator stres oksidatif dalam sel dan jaringan. Oksigen radikal bebas dan kejadian dismenore berkaitan erat dengan kontraksi artrial otot polos uterus, ketika otot antara pembuluh darah menyebabkan terjadinya kompresi uterus, otot dan sel endometrium mengalami iskemia sampai ke uterus sebagai reperusi iskemia dan memproduksi lebih banyak oksigen radikal bebas dalam pembersihan enzim *superoxide dismutase*. Peroksida lipid mengalami dekomposisi menjadi malondialdehid (MDA). MDA merupakan produk sampingan dari prostaglandin. Asam lemak tidak jenuh juga digunakan untuk sintesis *eikosanoid*.<sup>8-10</sup>

Tromboksan merupakan jenis prostanoid yang mengalami berbagai proses didalam tubuh, terutama respons peradangan. Respons peradangan mencakup pengontrolan perdarahan melalui pembentukan bekuan darah. Dalam proses melindungi tubuh dari berbagai gangguan, respons peradangan dapat menimbulkan berbagai gejala seperti nyeri, pembengkakan dan demam. Selain berperan dalam respons peradangan, juga mengatur kontraksi otot polos di uterus.<sup>11</sup>

Prostanoid tromboksan (TXA<sub>2</sub>) memiliki efek vasokonstriktor kuat yang akan mencegah pengeluaran darah lebih lanjut dari pembuluh darah

yang rusak. TXA<sub>2</sub> adalah senyawa yang sangat aktif tetapi tidak stabil yang mengalami penguraian menjadi Tromboksan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) yang stabil dan inaktif. Peran tromboksan terjadi selama fase sekretori menstruasi. TXB<sub>2</sub> diketahui menyebabkan agregasi platelet dan penyempitan pembuluh darah dalam endometrium. Fase menstruasi ditandai dengan iskemia karena vasokonstriksi pembuluh darah endometrium. Selama akhir fase sekresi dan menstruasi, produksi PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub> naik signifikan. Gangguan siklus menstruasi seperti dismenore primer dan kehilangan darah pada menstruasi berat tanpa adanya keadaan patologi telah dikaitkan dengan peningkatan dan ketidakseimbangan dalam sintesis prostanoïd.<sup>12,13</sup>

Penelitian Yeh *et al* (2004) dan mendapatkan bahwa kadar Malondialdehid pada wanita muda mengalami dismenore dengan yang tidak dismenore terdapat perbedaan signifikan.<sup>14</sup> Balat *et al* tahun 2007 mengemukakan bahwa tidak terdapat perbedaan antara MDA, Nitrite oxide (NO) dan Adrenomedullin pada hari ketiga antara kelompok kasus dan kontrol dan hari ke-21 hanya kadar adrenomedullin yang tinggi dibandingkan kelompok kontrol.<sup>15</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Nigam *et al* pada tahun 1991 tentang kadar tromboksan menemukan pada kelompok kasus dismenore terdapat peningkatan PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, 11-dehydro- dan 2,3-dinor-TXB<sub>2</sub> tetapi tidak ditemukan hubungan antara konsentrasi PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, 11-dehydro- dan 2,3-dinor-TXB<sub>2</sub> dengan kejadian dismenore.<sup>16</sup>

Berdasarkan hal diatas perlu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk menentukan perbedaan kadar Malondialdehid (MDA) dan Tromboksan B<sub>2</sub> pada remaja dengan dismenore dan tanpa dismenore.

## METODE

Penelitian observasional dengan desain *cross-sectional comparative* ini dilakukan di laboratorium Biokimia, laboratorium Biomedik dan STIKes Ranah Minang Padang.

Populasi penelitian adalah semua remaja perempuan di STIKes Ranah Minang Padang. Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive*

*sampling*, yaitu semua subjek yang ada diambil secara berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

Subjek penelitian yang dipilih adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah remaja perempuan usia 17 – 20 tahun dengan tanda-tanda klinis dismenore, mengalami dismenore pada siklus menstruasi dalam 6 bulan terakhir, remaja dengan status gizi *underweight*, *normal*, *overweight* dan obesitas, mampu berkomunikasi secara verbal dan nonverbal, bersedia menjadi responden. Waktu penelitian dilakukan dari Juni sampai Juli 2014. Jumlah subjek pada penelitian ini 46 responden yang dibagi menjadi 2 kelompok, 23 remaja dengan dismenore dan 23 remaja tanpa dismenore.

Besaran sampel menggunakan rerata dua populasi independen yaitu:

$$n1 = n2 = 2 \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{(X1 - X2)} \right]^2$$

Ket :

s = simpangan baku = 0,46

(X1 – X2) = Perbedaan klinis yang diinginkan

X1 = 0,9

X2 = 1,3

Kesalahan tipe-1 (Zα) sebesar 5% = 1,96

Kesalahan tipe II (Zβ) sebesar 20% = 0,842

Berdasarkan rumus tersebut, diperoleh jumlah subjek sebesar 21 orang, ditambah *drop out* 10% menjadi 23 orang.

Pemeriksaan kadar MDA menggunakan metode Asam Thiobarbiturat dan Tromboksan B<sub>2</sub> menggunakan metode ELISA. Alat ukur yang dipakai adalah spektrofotometer, timbangan orang dewasa, *microtoice*, Alat telah ditera oleh Dinas Perindustrian dan Perdagangan UPTD Balai Metrologi Provinsi Sumatera Barat.

## HASIL

Setelah dilakukan seleksi didapatkan sebanyak 46 orang remaja yang memenuhi kriteria inklusi. 23 orang remaja dengan dismenore dan 23 orang remaja tanpa dismenore.

**Tabel 1.** Karakteristik responden

Faktor Resiko	Dismenore	Tanpa Dismenore
Usia Menarche		
<12 tahun	13 (56,5%)	6 (26,1%)
≥12 tahun	10 (43,5%)	17 (73,9%)
Indeks Massa Tubuh		
Kurus	6 (26,1%)	4 (17,4%)
Normal	6 (26,1%)	15 (65,2%)
Gemuk	11 (47,8%)	4 (17,4%)

Tabel 1 menunjukkan bahwa usia menarche pada dismenore mayoritas adalah <12 tahun yaitu 13 orang (56,5%) dan kelompok tanpa dismenore mayoritas usia menarche ≥12 tahun yaitu 17 orang (73,9%). Indeks massa tubuh (IMT) remaja dismenore mayoritas kategori gemuk yaitu 11 orang (47,8%) dan kelompok tanpa dismenore mayoritas kategori normal yaitu 15 (65,2%).

**Tabel 2.** Perbedaan rerata kadar MDA

Remaja	Rerata ± SD	p
Dismenore	2,60 ± 0,63	0,000
Tanpa Dismenore	1,98 ± 0,12	

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar MDA pada remaja dengan dismenore yaitu 2,60 ± 0,63 µmol/ml lebih tinggi daripada rerata kadar MDA pada remaja tanpa dismenore yaitu 1,98 ± 0,12 µmol/ml. Bila dilihat secara statistik dengan uji Mann-Whitney didapatkan nilai probabilitas  $p = 0,000$  ( $p > 0,05$ ), sehingga dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar malondialdehid pada remaja dengan dismenore dan tanpa dismenore.

**Tabel 3.** Perbedaan rerata kadar Tromboksan B<sub>2</sub>

Remaja	Rerata ± SD	p
Dismenore	20,043 ± 9,56	0,786
Tanpa dismenore	19,222 ± 10,79	

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan rerata kadar tromboksan B<sub>2</sub> pada remaja dengan dismenore yaitu 20,043 ± 9,56 ng/dl lebih tinggi dibandingkan rerata kadar Tromboksan B<sub>2</sub> remaja tanpa dismenore 19,222 ± 10,79 ng/dl. Namun, secara statistik uji t tidak berpasangan didapatkan nilai  $p = 0,786$  ( $p > 0,05$ ), sehingga dapat dinyatakan bahwa tidak terdapat

perbedaan yang bermakna rerata kadar Tromboksan B<sub>2</sub> pada remaja dengan dismenore dan tanpa dismenore.

## PEMBAHASAN

Mekanisme terjadinya nyeri pada dismenore diawali oleh korpus luteum yang mengalami regresi apabila tidak terjadi kehamilan. Saat proses regresi korpus luteum terjadi peningkatan lipid peroksida dan peningkatan konsentrasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat dilihat dari efek oksidan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrogen peroksida) dalam ovarium. Oleh sebab itu, dapat dipahami bahwa regresi korpus luteum diperantarai oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Pembentukan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> terjadi pada awal korpus luteum dalam proses luteolisis yang diaktifkan oleh agen fisiologis yang menginduksi luteolisis. Terjadinya luteolisis akan mempercepat penurunan produksi estrogen dan progesteron oleh ovarium yang selanjutnya akan terjadi peluruhan jaringan endometrium (menstruasi).<sup>17</sup>

Penurunan kadar progesteron pada fase luteal mengakibatkan membran lisosom menjadi tidak stabil sehingga mudah pecah dan melepaskan enzim fosfolipase A<sub>2</sub>. Bila berada dalam jaringan endotel yang berkondisi hipoksia atau iskemia. Menurunnya kadar progesteron menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis prostaglandin dalam siklooksigenase (COX-2). Peningkatan kadar prostaglandin ini mengakibatkan peningkatan tonus miometrium dan kontraksi uterus yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya iskemia dan nyeri pada saat menstruasi.<sup>6,17</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Turhan tahun 2012 dimana ditemukan konsentrasi MDA dalam plasma lebih tinggi pada kelompok dismenore dibandingkan kelompok kontrol. Dilaporkan bahwa ROS ikut terlibat dalam patogenesis berbagai kerusakan pada kondisi seperti dismenore.<sup>18</sup> Penelitian Dikensoy pada tahun 2008, menyimpulkan bahwa kadar MDA meningkat pada dismenore, ada kemungkinan peroksida lipid dan stress oksidatif memainkan peranan penting pada patogenesis dismenore.<sup>19</sup>

Pada keadaan stress oksidatif, terdapat radikal bebas berlebihan terutama ROS dan penurunan kapasitas antioksidan. Lipid peroksida merupakan komponen yang sangat reaktif dan dapat

menyebabkan aktivasi leukosit, adhesi platelet, vasokonstriksi, kerusakan pada membran sel endotel dan dapat merusak seluruh struktur sel endotel. Kerusakan atau gangguan karena lipid peroksida pada keadaan stress oksidatif ini berperan penting menyebabkan gangguan fungsi endotel.<sup>20</sup>

Disfungsi endotel yang terjadi akibat terpaparnya membran sel endotel pada lipid peroksida dalam keadaan stress oksidatif akan mengakibatkan banyak gangguan, seperti menurunnya produksi prostasiklin synthase yang menyebabkan penurunan produksi prostasiklin, aktivasi enzim siklooksigenase untuk sintesis tromboksan A<sub>2</sub>, agregasi trombosit pada daerah endotel yang rusak yang juga menghasilkan tromboksan A<sub>2</sub>. Fungsi tromboksan dalam uterus belumlah jelas. Tromboksan A<sub>2</sub> adalah proagregatori dan vasokonstriktor kuat yang dapat menyebabkan iskemia uterus yang berujung pada nyeri uterus parah.<sup>21</sup>

Creatas *et al* (1990) mengemukakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rasio PGF<sub>2α</sub>/PGE<sub>2</sub> dan TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF<sub>1α</sub> sebelum dan setelah dilakukan pengobatan dengan obat oral.<sup>22</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Presser *et al* (1991) mendapatkan korelasi positif yang signifikan terdapat antara kadar tromboksan fase luteal dan fase folikular ( $p < 0,04$ ).<sup>23</sup>

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar MDA pada remaja dismenore dan tanpa dismenore. Tidak terdapat perbedaan kadar tromboksan B<sub>2</sub> pada remaja dismenore dan tanpa dismenore.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Akbid Internasional Pekanbaru atas kesempatan yang diberikan untuk melanjutkan pendidikan. Kepada Ketua STIKes Ranah Minang Padang beserta Staf sebagai tempat penelitian, Kepala dan staf Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Kepala dan staf Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang sebagai tempat pengolahan data dan atas fasilitas yang telah diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Najmi L. Buku pintar menstruasi & solusi mengatasi segala keluhannya. Yogyakarta: Buku Biru; 2011.
2. Proverawati A, Misaroh S. Menarche menstruasi pertama penuh makna. Yogyakarta: Nuha Medika; 2009.
3. Baziad A. Endokrinologi ginekologi. Edisi ke-1. Jakarta: Media Aesculapius dan Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia Ginekologi KSERI; 1993.
4. Dawood MY. Primary dysmenorrhea advances in pathogenesis and management. The American College of Obstetric and Gynaecology. 2006; 108(2):428-41.
5. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. British Medical Journal Publishing. 2006:1134-8.
6. Baziad A. Endokrinologi ginekologi. Edisi ke-3. Jakarta: Media Aesculapius dan Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia Ginekologi; 2008.
7. Singh A, Kiran D, Singh H, Nel B, Singh P, Tiwari P. Prevalence and severity of dysmenorrhoea: a problem related to menstruation, among first and second year female medical students. Indian Journal Physiology Pharmacology. 2008:389-97.
8. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, *et al*. Primary dysmenorrhoea consensus guideline. Obstetric Gynaecology Canada. 2005:1117-30.
9. Rao V, Kiran R, Vijayasree M. Oxidative stress and antioxidant status in primary dysmenorrhoea. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2011; 5(3):509-11.
10. Nielsen F, Mikkelsen B, Nielsen J, Andersen H, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. Clinical Chemistry. 1997;43(7):1209-14.
11. Marks D, Mark A, Collen M. Biokimia kedokteran dasar: sebuah pendekatan klinis (terjemahan) Jakarta: EGC; 2000.
12. Sacher R. Tinjauan klinis hasil pemeriksaan

- laboratorium. Edisi ke-11. Jakarta: EGC; 2004.
13. Catalano R, Wilson M, Boddy S, Jabbour H. Comprehensive expression analysis of prostanoid enzymes and receptors in the human endometrium across the menstrual cycle. *Molecular Human Reproduction*. 2011;17(3):182-92.
  14. Yeh ML, Chen H, So E, Liu C. A Study of serum malondialdehyde and Interleukin-6 levels in young women with dysmenorrhea in Taiwan. *Elsevier Journal Life Sciences*. 2004;75:669-73.
  15. Balat O, Dikensoy E, Ugur MG, Atmaca R, Cekmen M, Yurekli M. Malondialdehyde, nitrite and adrenomedullin levels in patient with premenstrual syndrome. *Arch Gynecology Obstetri*. 2007;275: 361-65.
  16. Nigam S, Benetto C, Zoncz M, Leo-Rossberg I, Lübbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating faktor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. PubMed - indexed for MEDLINE. 1991;4(3):137-41.
  17. Winarsi H. Antioksidan alami dan radikal bebas: potensi dan aplikasinya dalam kesehatan. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
  18. Turhan N, Çelik N, Duvan Cl, Onaran Y, Aydin M, Armutcu F. Investigation of oxidative balance in patients with dysmenorrea by multiple serum markers. *Turkish-German Gynecological Education and Research Foundation*. 2012;233-6.
  19. Dikensoy E, Balat O, Pence S, Balat A, Cekmen M, Yurekli M. Malondialdehyde, nitric oxide, and adrenomedulin level in patient with primary dysmenorrhea. *Journal Compilation of Japan Society Of Obstetry and Gynaecology*. 2008;34(6): 1049-53.
  20. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *physiological review*. American Physiological Society. 2002;82(1):47–95.
  21. Jabbour, H., Sales, K. Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology. *TREND in endocrinology and Metabolism*. 2004;15(8):398-404.
  22. Creatsas G, Deligeoroglou E, Zachari A, Loutradis D, Papadimitriou T, Miras K, *et al*. Prostaglandins : PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> and TXB<sub>2</sub> serum levels in dysmenorrheic adolescents before, during and after treatment with oral contraceptives. *Europe Journal Obstetric Gynecology Reproduction Biology*. 1990;36(3):292-8.
  23. Presser SC, Stanczyk FZ, Lobo RA. Simultaneous measurements of prostacyclin and thromboxane metabolites during the menstrual cycle. *American Journal Obstetry Gynecology*. 1991;165(3):647-51.