

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN E TERHADAP KADAR PROSTAGLANDIN (PGF_{2A}) DAN TNF A PADA PENDERITA DISMENOREA

Rika Astria Rishel^{a,*}, Vaulinne Basyir^b

- a. Prodi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
 - b. Bagian Sub divisi Fetomaternal Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
- ¹astriarishel@yahoo.com* ²

Abstrak

Pemberian vitamin E pada wanita yang mengalami dismenorea dapat secara langsung menekan kadar ROS dan dapat memperbaiki struktur membran sel yang rusak. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar Prostaglandin dan TNF- α pada penderita dismenorea. Penelitian ini merupakan quasi eksperimental dengan desain penelitian Pre and Post Test Only Group Design yang menggunakan 22 orang wanita yang mengalami dismenorea primer yang derajat 4-6. Pengambilan sampel dengan simple random sampling. Pemeriksaan kadar prostaglandin dan TNF- α dilakukan di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Sumatra barat dengan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar prostaglandin sebelum pemberian Vitamin E yaitu $205,5 \pm 143,3$ pg/ml, sedangkan setelah pemberian yaitu $124,8 \pm 59,0$ pg/ml ($p < 0,05$). Rerata kadar TNF- α sebelum pemberian Vitamin E yaitu $207,2 \pm 132,0$ ng/l, sedangkan setelah pemberian yaitu $125,9 \pm 35,7$ ng/l. Pada analisa data didapatkan kadar prostaglandin dan TNF- α $p < 0,05$. Kesimpulan penelitian ini ada pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar Prostaglandin dan TNF- α pada penderita dismenorea

Kata Kunci: Dismenorea, Prostaglandin, TNF- α

Abstract

Giving vitamin E to women with dysmenorrhoea can directly suppress ROS levels and can improve the structure of damaged cells. This study aims to prove the effect of vitamin E on prostaglandin and TNF- α levels in people with dysmenorrhoea. This research is a quasi experimental design with Pre and Post Test Only Group Design research that uses 22 women who have primary dysmenorrhoea which are 4-6 degrees. Sampling with simple random sampling. Examination of prostaglandin and TNF- α levels was carried out at the UPTD Health Laboratory Center in West Sumatra Province using the ELISA method. The results showed the mean level of prostaglandin before vitamin E administration was 205.5 ± 143.3 pg / ml, while after administration was 124.8 ± 59.0 pg / ml ($p < 0.05$). The mean levels of TNF- α before Vitamin E administration were 207.2 ± 132.0 ng / l, whereas after administration was 125.9 ± 35.7 ng / l. In the data analysis, the levels of prostaglandin and TNF- α $p < 0, 05$. The conclusion of this study is the effect of giving vitamin E to levels of prostaglandin and TNF- α in people with dysmenorrhoea

Keywords: Dysmenorrhea, Prostaglandin, TNF- α

I. PENDAHULUAN

Pada negara Indonesia prevalensi dismenorea sebesar 64,25% yang terdiri dari 54,89% dismenorea primer dan 9,36% dismenorea sekunder. Dismenorea primer dialami oleh 60-75% remaja, dengan tiga perempat dari jumlah remaja tersebut mengalami nyeri ringan sampai berat dan seperempat lagi mengalami nyeri

berat (Larasati dan Alatas, 2006) Oleh sebab itu, dilihat dari banyaknya kasus dismenorea yang dialami wanita di berbagai belahan dunia mendorong peneliti kepada bagaimana penekanan dan treatment yang dapat dilakukan terhadap wanita yang mengalami dismenorea. (Gerzson LR, 2014).

Prostaglandin secara langsung dapat menjadi modulator inflamasi pada jaringan

uterus yang berujung pada kejadian iskemia. Vasokonstriksi pembuluh darah akan meningkatkan rasa nyeri pada wanita yang mengalami dismenorea, hal ini dikarenakan terhambatnya suplai oksigen pada jaringan uterus. Reaksi inflamasi yang terus menerus akan meningkatkan derajat nyeri pada penderita dismenorea (Ricciotti dan Gerald,2011)

Aktivasi ini menyebabkan banyak perubahan dalam sel, di antaranya ialah produksi TNF, IL-1, dan IL-6, yaitu sitokin-sitokin yang menyebabkan efek multipel pada hospes. Efek-efek ini meliputi: 1) induksi demam; 2) respon fase akut hepatik yang disertai leukositosis dan produksi protein fase akut seperti C-reactive Protein (CRP); dan 3) diferensiasi atau aktivasi dari sel T, sel B dan makrofag. Penanganan yang umum diberikan ialah dengan memberikan antioksidan, baik eksogen maupun endogen, diantaranya Vit C, E, dan A dan golongan metal micronutrien seperti Mg dan Zn (Pramanik et al, 2015)

Tokoferol pada Vitamin E memiliki kemampuan inhibisi dalam proses inflamasi, kerusakan sel membran dan regulasi trombosit. Pada kejadian dismenorea aktifitas prostaglandin yang tinggi dapat mengakibatkan meningkatnya respon inflamasi pada uterus. Kerusakan pada dinding uterus akibat kontraksi miometrium secara langsung memberikan modulasi pada cyclooxygenase dan menjadikan nyeri makin bertambah. Vitamin E memiliki kemampuan dalam menghambat laju inflamasi dengan menekan laju transkripsi NFkB-*dependen*, menghambat kerja dan ekspresi gen COX2 (Cyclooxygenase) dan NOX2 (*Nitric Oxide*) (Reiter E, 2007).

Beberapa laporan menemukan bahwa aktifitas tokoferol pada Vitamin E secara langsung dapat menghambat terjadinya nyeri saat menstruasi dan dismenorea. (Rizvi et al 2013)Penelitian lainnya melaporkan bahwa Pemberian Vitamin E pada wanita yang mengalamidismenorea dapat secara langsung menekan kadar ROS dan dapat memperbaiki struktur membran sel yang rusak. (Park et al 2008) Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Park et al (2008), peningkatan kadar NOX2 dan

COX2 bersama-sama mengakibatkan tingginya radikal bebas didalam tubuh, tingginya kadar ROS pada jaringan dapat berdampak pada meningkatnya kerusakan sel dengan Stress oksidatif. Pemberian Vitamin E pada wanita yang mengalami dismenorea dapat secara langsung menekan kadar ROS dan dapat memperbaiki struktur membran sel yang rusak.

Tokoferol γ,α diketahui merupakan jenis tokoferol yang kuat dalam menekan laju cyclooxygenase untuk membentuk prostaglandin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jiang et al (2000), menemukan bahwa aktifitas tokoferol γ,α dalam menekan reaksi inflamasi cukup tinggi. Aktivitas hambatan paling tinggi terjadi pada reaksi inflmasi yang terdapat sel epitelial dan sel macropag. Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa tokoferol γ memiliki pengaruh yang lebih signifikan dalam menekan laju inflamasi jika dibandingkan dengan tokoferol α .

Penelitian Wu JY (2001), menemukan bahwa usia menjadi salah satu faktor yang dapat meningkatkan terjadinya reaksi inflamasi yang disebabkan peningkatan sintesis prostaglandin. Asam aracidonat akan disintesis lebih cepat pada usia tua, akibatnya prevalensi nyeri dan inflamasi cenderung akan meningkat. Pemberian Vitamin E dapat menanggulangi reaksi inflamasi dengan menekan sintesis dari COX2 (Cyclooxygenase) dan menghalangi pemecahan phospolipid membran sehingga sel tidak mengalami kerusakan.

Beberapa obat yang dijadikan sebagai treatmen dalam menangani nyeri dismenorea seperti obat nonsteroidal anti-inflamasi, ternyata memberikan efek samping yang cukup serius seperti pendarahan gastrointestinal, kelainan fungsi ginjal, perforasi dan disfungsi trombosit yang dapat mengakibatkan pendarahan (Sachs, 2005). Beberapa metode lain dalam menurunkan prevalensi nyeri dismenorea seperti pil kontrasepsi hormonal, terapi peregangan, akupuntur, dan terapi TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*) terbukti belum mampu dalam menekan nyeri dismenorea (Luana et al 2012).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar Prostaglandin dan TNF- α pada penderita dismenorea

II. LANDASAN TEORI

A. Dismenorea dan etiologi dismenorea

Dismenorea adalah nyeri haid menjelang atau selama haid, sampai wanita tersebut tidak dapat bekerja dan harus tidur. Nyeri bersamaan dengan rasa mual, sakit kepala, perasaan mau pingsan, lekas marah. Dismenorea adalah nyeri selama menstruasi yang di sebabkan oleh kejang otot uterus. Nyeri ini terasa di perut bagian bawah dan atau di daerah bujur sangkar Michaelis . Nyeri dapat terasa sebelum dan sesudah haid. Dapat bersifat kolik atau terus menerus. Nyeri haid yang merupakan suatu gejala dan bukan suatu penyakit (Deb & Feningg).

Etiologi Dismenorea diduga faktor psikis sangat berperan terhadap timbulnya nyeri. Dismenorea primer umumnya dijumpai pada wanita dengan siklus berovulasi. Penyebab tersering dismenorea sekunder adalah endometriosis dan infeksi kronik genitalia interns. Dismenorea sekunder lebih jarang ditemukan dan terjadi pada 25% wanita yang mengalami dismenorea. Penyebab dari dismenorea sekunder adalah: endometriosis, fibroid, adenomiosis, peradangan tuba falopii, perlengketan abnormal antara organ di dalam perut, dan pemakaian IUD, faktor psikologis yaitu stres (Unkles, 2010).

B. Sintesis Prostaglandin dan hubungan vitamin E dengan nyeri Inflamasi

Prostaglandin merupakan bagian dari eicosanoids, bersama dengan tromboksan dan prostasiklin. Di dunia kedokteran, prostaglandin biasa disingkat "PG". PG terdiri dari beberapa sub tipe tergantung dari struktur cincin yang dimilikinya. Contohnya adalah prostagladin E1 (PGE1) atau prostaglandin I2 (PGI2). prostaglandin membawa sinyal yang mengakibatkan terjadinya konstiksi dan relaksasi otot polos termasuk otot polos pembuluh darah (Hundalani et al, 2014). Bila konstiksi terjadi di organ rahim (biasanya saat masa menstruasi), maka akan mengakibatkan rasa nyeri yang dinamakan dismenohreea. Obat-obatan NSAID (non steroidal anti

inflammatory drugs) dapat menghambat dikeluarkannya prostagladin sehingga jenis obat ini biasa digunakan oleh para wanita yang mengalami nyeri saat menstruasi (Hoggat et al, 2009).

Penyelidikan dalam tahun-tahun terakhir menunjukkan bahwa peningkatan kadar prostaglandin penting peranannya sebagai penyebab terjadinya nyeri haid. Terjadinya spasme miometrium dipacu oleh zat dalam darah haid, mirip lemak alamiah yang kemudian diketahui sebagai prostaglandin, kadar zat ini meningkat pada keadaan nyeri haid dan ditemukan di dalam otot uterus. Ditemukan kadar PGE2 dan PGF2 α sangat tinggi dalam endometrium, miometrium dan darah haid wanita yang menderita nyeri haid primer (Sen dan Akcay, 2015).

Prostaglandin menyebabkan peningkatan aktivitas uterus dan serabut-serabut saraf terminal rangsang nyeri. Kombinasi antara peningkatan kadar prostaglandin dan peningkatan kepekaan miometrium menimbulkan tekanan intrauterus sampai 400 mm Hg dan menyebabkan kontraksi miometrium yang hebat. Atas dasar itu disimpulkan bahwa prostaglandin yang dihasilkan uterus berperandalam menimbulkan hiperaktivitas miometrium. Kontraksi miometrium yang disebabkan oleh prostaglandin akan mengurangi aliran darah, sehingga terjadi iskemia sel-sel miometrium yang mengakibatkan timbulnya nyeri spasmodik. Jika prostaglandin dilepaskan dalam jumlah berlebihan ke dalam peredaran darah, maka akan timbul efek sistemik seperti diare, mual, muntah (Riciotti et al, 2011)

Hubungan Vitamin E dan Nyeri Inflamasi Pada dasarnya nyeri haid yang dikarenakan prostaglandin tergolong dalam dismenohrea primer, dimana terjadi peningkatan kontraksi otot uterus yang adekuat akibat dari sekresi prostaglandin yang berlebihan. Nyeri haid primer hanya terjadi pada siklus ovulatorik (Cheng et al, 2001). Nyeri haid hanya timbul bila uterus berada di bawah pengaruh progesteron.

Sedangkan sintesis prostaglandin berhubungan dengan fungsi ovarium. 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.

Kadarestradiol wanita yang menderita dismenohrea lebih tinggi dibandingkan wanita normal (Livshits dan Seidman, 2010). Peningkatan kadar estradiol dalam darah vena uterina dan vena ovarika disertai juga dengan peningkatan kadar PGF2 α yang tinggi dalam endometrium (Riciotti et al, 2011)

III. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *Quasi Experimental* dengan desain penelitian *pre and post test only group design*, yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur pengaruh perlakuan terhadap kelompok eksperimen yang dilakukan dengan cara membandingkan hasil perlakuan antara sebelum yang diberi perlakuan dan sesudah diberi perlakuan. Penelitian telah dilakukan di STIKes Piala Sakti Pariaman dan Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Sumatera Barat, dimulai dengan proposal pada bulan Oktober 2017 dan penelitian pada bulan April - Mei 2018.

Populasi dalam penelitian ini adalah Seluruh mahasiswi Keperawatan yang mengalami dismenohreaa Derajat 4-6 sebanyak 22 orang.

Sampel dalam penelitian ini adalah :

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

Keterangan :

N = Besar sampel

Z α = Deviat baku alfa (tingkat kemaknaan = 1,96)

Z β = Deviat baku beta (0,842)

S = Simpangan baku gabungan Nulanda (2016) (87,8 pg/ml)

X₁-X₂= Perbedaan Klinis yang diinginkan (clinical Judgement) Nulanda (2016) (44,37-31,82 pg/ml = 12,55 pg/ml)

$$n = \left[\frac{(1,96 + 0,842)87,8}{12,55} \right]^2$$

$$n = 19,6 = 20$$

Untuk mengantisipasi hilangnya sampel penelitian maka dilakukan koreksi besar sampel dengan menggunakan rumus:

$$n' = n/(1-f)$$

Keterangan:

n' = Koreksi besar sampel

n = Besar sampel

f = Proporsi sampel drop out (10%)

$$n = 20/(1-0,1) = 22,2 = 22$$

Jadi jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini sebesar 22 orang.

Adapun Kriteria Inklusinya adalah

- a) Penderita nyeri haid primer yang berusia 17-21 tahun.
- b) Mengalami nyeri haid sedang-berat selama 3 bulan terakhir.
- c) Belum pernah menikah dan melahirkan.
- d) Memiliki siklus haid yang teratur selama 3 bulan terakhir (28-30 hari).
- e) Bersedia mengikuti penelitian.

Cara pengambilan sampel dengan *consecutive sampling* yaitu mengambil sampel berdasarkan populasi terjangkau yang memenuhi kriteria menjadi sampel penelitian. Berikut digambarkan pengambilan sampel pada penelitian ini

Analisa ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian Vitamin E terhadap kadar prostaglandin (PGF2 α) dan TNF α , analisa yang digunakan adalah uji *dependent t-test* yaitu uji yang digunakan pada satu kelompok dengan dua data. Uji normalitas digunakan uji *Shapiro-Wilk*, berdasarkan hasil uji tersebut dapat ditarik kesimpulan jika nilai $p < 0,05$ maka terdapat hubungan

yang bermakna antara Vitamin E dengan kadar Prostaglandin (PGF 2α) dan TNF α pada penderita dismenorea sebelum dan sesudah pemberian Vitamin E.

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

Tabel 1.

Uji Normalitas Data Kadar Postaglandin dan TNF- α

Variabel	Kelompok	n	Mean \pm SD	p value
Prostaglandin (pg/ml)	Sebelum	22	205,5	0,130
	Perlakuan		\pm 143,3	
	Setelah	22	124,8	0,093
	Perlakuan		\pm 59,0	
TNF- α (ng/l)	Sebelum	22	207,2	0,627
	Perlakuan		\pm 132,0	
	Setelah	22	125,9	0,057
	Perlakuan		\pm 35,7	

Tabel 1 diketahui bahwa hasil uji normalitas kadar prostaglandin dan TNF- α pada kelompok sebelum dan setelah perlakuan terdistribusi normal dengan $p > 0,05$.

Tabel 2.

Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar Prostaglandin pada Penderita Dismenorea

Variabel	Kelompok		P value
	Sebelum Perlakuan (Mean \pm SD)	Setelah Perlakuan (Mean \pm SD)	
Kadar Prostaglandin (pg/ml)	205,5 \pm 143,3	124,8 \pm 59,0	0,002

Tabel 2 diketahui terdapat perbedaan rerata kadar prostaglandin (PGF 2α) sebelum pemberian dan sesudah pemberian Vitamin E.

Tabel 3.

Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar TNF- α pada Penderita Dismenorea

Variabel	Kelompok		P value
	Sebelum Perlakuan (Mean \pm SD)	Setelah Perlakuan (Mean \pm SD)	
Kadar TNF- α (ng/l)	207,2 \pm 132,0	125,9 \pm 35,7	0,002

	SD)	SD)	
Kadar	207,2 \pm	125,9 \pm	0,002
TNF- α (ng/l)	132,0	35,7	

Tabel 3 diketahui terdapat perbedaan rerata kadar TNF α sebelum dan sesudah pemberian Vitamin E

B. PEMBAHASAN

Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar Prostaglandin pada Penderita Dismenorea

Berdasarkan uji Hasil uji statistik *dependent sample T test* didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan nilai P yaitu 0,002 yang berarti terdapat pengaruh pemberian Vitamin E terhadap kadar prostaglandin pada penderita dismenorea.

Dismenorea terjadi dikaitkan dengan respon stress oksidatif dan adanya kondisi inflamasi. Jika dilihat Vitamin E, terdiri dari empat tocopherol dan komponen tocotrienol, diketahui memiliki aktivitas antioksidan. Alpha tocopherol memiliki sifat antioksidan yang dapat mencegah penyakit kronis yang terkait dengan stres oksidatif. (Wagito 2011) Diet rendah antioksidan mampu menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menghasilkan proses yang dikenal sebagai stres oksidatif (OS) yang dapat dapat mengubah metabolisme oksigen. Produksi ROS tinggi dan kapasitas antioksidan yang menurun menyebabkan berbagai kelainan diantaranya adalah respon nyeri haid karena penurunan bioavailabilitas dan vasodilatasi uterus yang memicu peningkatan kadar prostaglandin karena tidak mampu mencegah aktivasi ROS sebagai akibat rendahnya konsumsi antioksidan. (Vilvapriy, 2018:Dadkhah,2016)

Pada penjelasan inflamasi, wanita dengan dismenorea memiliki konsentrasi kadar prostaglandin yang relatif tinggi dalam siklus menstruasinya. Oleh karena itu penekanan sintesis prostaglandin menjadi salah satu alternatif pengobatan. Pada penderita dismenorea yang mendapatkan suplementasi vitamin E maka akan terjadi aktivasi fosfolipase yang diaktifkan oleh endotoksin yang menyebabkan penurunan

tingkat progesteron pada fase luteal dari siklus menstruasi dan menghasilkan peroksidasi fosfolipid dan mencegah pelepasan asam arakidonat, serta menginaktivasi jalur *cyclooxygenase* dan menyebabkan tidak aktifnya sitokin inflamasi lainnya yang memicu terjadinya nyeri haid, hal inilah yang menyebabkan pemberian vitamin E dapat mengurangi nyeri haid. (Vilvapriy, 2018 ; Kashanian, 2012).

Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Fahmi¹⁰, bahwa kadar prostaglandin pada kelompok kasus yang diberikan susu coklat yang didalamnya mengandung Vitamin E lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol tanpa pemberian susu coklat.

Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar TNF- α pada Penderita Dismenorea

Berdasarkan uji statistik *dependent sample T test* didapatkan nilai $p=0,002$ (p value $< 0,05$) yang berarti terdapat pengaruh terdapat pengaruh pemberian Vitamin E terhadap kadar TNF- α pada penderita dismenorea.

Tokoferol pada Vitamin E memiliki kemampuan untuk menghambat dalam proses inflamasi, kerusakan sel membran dan regulasi trombosit. Pada kejadian dismenorea aktifitas prostaglandin yang tinggi dapat mengakibatkan meningkatnya respon inflamasi pada uterus. Kerusakan pada dinding uterus akibat kontraksi miometrium secara langsung memberikan modulasi pada *cylooxygenase* dan menjadikan nyeri makin bertambah. Vitamin E memiliki kemampuan dalam menghambat laju inflamasi dengan menekan laju transkripsi NF-kB, menghambat kerja dan ekspresi gen COX2 (*Cyclooxygenase*) dan NOX2 (*Nitric Oxide*). (Saboori et al 2015)

Dismenorea terjadi melalui mekanisme peradangan kronis. Hal ini dapat dijelaskan melalui sistem kekebalan tubuh yang memainkan peran penting dalam banyak aspek fungsi reproduksi wanita, termasuk perekrutan folikuler, ovulasi, implantasi, dan endometrium.¹² Pada wanita pramenopause,

kadar plasma dan tingkat faktor peradangan endometrium termasuk *C-reactive protein* (CRP), *interleukin* (IL)-6, IL-1b, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) meningkat setelah ovulasi dan tinggi selama menstruasi. Besarnya perubahan siklik pada kekebalan tubuh berbeda antara wanita. Hal inilah yang memicu variasi fungsi kekebalan tubuh yang meningkatkan peradangan sistemik kronis yang berkontribusi langsung pada gejala pramenstruasi. (Berbic, 2014)

Penelitian ini sama dengan yang dilakukan Kharaghani¹⁴ terdapat efek dari pemberian vitamin E terhadap produksi sitokin. Salah satu sitokin yang berperan dalam terjadinya dismenorea adalah TNF- α . Pemberian vitamin E serta Ibuprofen atau mefenamic menurunkan rasa sakit, jumlah, durasi, dan interval perdarahan menstruasi pada wanita dengan dismenorea primer. (Kharaghani, 2017)

V. KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian Vitamin E terhadap penurunan kadar prostaglandin dan kadar TNF- α pada penderita dismenorea

DAFTAR PUSTAKA

- Berbic-Flohe. (2014). *Vitamin E: function and metabolism*. Oregon USA. Virginia: Springer.
- Cheng Z, Robinson RS, Pushpakumara PGA, Mansbridge RJ, Wathes DC. (2001). *Journal of Endocrinology*. 171: 463-473.
- Dadkhah H, Ebrahimi E, Fathizadeh N. (2016). Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 21:159-64.
- Deb S, Raine-Fenning, N. (2005). Dysmenorrhoea. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 18(11): 294-300.
- Evans JR, Lawrenson JG. (2012) Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 6: CD000253.

- Fahmi YB. (2015). Pengaruh Pemberian Susu Coklat Terhadap Intensitas Nyeri Dan Kadar Prostaglandin Pada Remaja Putri Yang Mengalami Nyeri di Poltekes Kemenkes Padang. *Jurnal Endurance*. 4(1): 24-28.
- Fortier MA, Krishnaswamy K, Danyod G, Boucher-Kovalik S, Chapdelaine JA. (2008). A postgenomic integrated view of prostaglandins in reproduction: implications for other body systems. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 59(1): 65-89.
- Gerzson LR, Padhilha JF, Braz MM, Gasparetto A. (2014). Physiotherapy in primary dysmenorrhea: literature review. *Rev Dor. Sao Paulo*. 15(4): 290-5.
- Hoggatt J, Singh P, Sampath J, Pelus LM. (2009). Prostaglandin E2 enhances hematopoietic stem cell homing, survival, and proliferation. *BLOOD*. 113(22): 5444-5455.
- Jiang Q, Elson-Schwab I, Ames BN. (2000). gamma-tocopherol and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(21):11494-9.
- Kashanian M, Lakeh MM, Ghasemi A, Noori S. (2012). Evaluation of the effect of vitamin E on pelvic pain reduction in women suffering from primary dysmenorrhea. *J Reprod Med*. 58:34-8.
- Kharaghani R, Rahbari MM, Keramat A, Mirmohammadkhani M, Yallanghach M. (2017). The Effect of Vitamin E on Ameliorating Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Basic Clinical Reproductive Sciences*. 3(2): 79-82.
- Larasati, T. A., & Alatas, F. (2016). Dismenore Primer dan Faktor Risiko Dismenore Primer pada Remaja. *Jurnal Majority*, 5(3), 79–84.
- Livshits A, Seidman DS. (2010). Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Gynecology. *Pharmaceuticals*. 3(7): 2082-2089.
- Luana Macedo de Araujo, Jose Mario Nunes da Silva, Weltianne Tavares Bastos, Patricia Lima Ventura. 2012. Pain improvement in women with primary Dysmenorrhea treated with PILATES. *Rev Dor. Sao Paulo*, 2012 apr-jun:13(2):119-23
- Park EJ, Yi J, Chung KH. (2008). Oxidative stress and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicol Lett* 180(3):222-9.
- Pramanik J, Chavan V, Kerkar S. (2015). Genetic variation in the promoter region of pro-inflammatory cytokine TNF- α in perinatal HIV transmission from Mumbai, India. 72(1):25-30.
- Reiter E, Jiang Q, Christen S. (2007). Anti-inflammatory properties of alpha- and gamma-tocopherol. *Mol Aspects Med*. 28(5-6):668-91
- Ricciotti E, FitzGerald GA. (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 31(5): 986-1000.
- Rizvi S, Raza ST, Ahmed F. (2013). The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. 14(2): e157–e165.
- Saboori S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Yousefi Rad E, Djafarian K. (2015). Effect of vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 69(8):867-73
- Sachs CJ. (2005). Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician* ;71(5):913-8.
- Unkels R. (2010). Painful Menstrual Period: Dysmenorrhea. *Gynecology For Less-Resourced Locations*. 7: 79-83
- Vilvapriya S, Vinodhini S. 2018. Vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 7(6): 2257-61.

Wagito, Lubis SM, Deliana M, Hakimi. 2011. Effectiveness of vitamin E as a treatment of primary dysmenorrhea in pubertal adolescents. *Paediatrica Indonesiana*. 51(1): 41-6.

Wu JY, Feng L, Park HT, Havlioglu N, Wen L, Tang H, et al. (2001). The neuronal repellent Slit inhibits leukocyte chemotaxis induced by chemotactic factors. *Nature*. 410:948–952.