



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Fax. (031) 5022472
Laman : <http://www.fk.unair.ac.id> e-mail : dekan@fk.unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 330/UN3.1.1/HK/2021**

TENTANG

**PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN
ATAS NAMA IRMA SUSWATI, dr.,M.Kes.**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang :
- a. bahwa ujian disertasi tahap I Jenjang Doktor telah dilaksanakan, selanjutnya mahasiswa yang dinyatakan lulus dari ujian tahap I tersebut berhak mengikuti ujian tahap II yang disebut Ujian Doktor Terbuka;
 - b. bahwa nama-nama Penyanggah Ujian Doktor Terbuka yang tercantum dalam lampiran Keputusan ini dinyatakan memenuhi syarat dan bersedia untuk ditetapkan sebagai penyanggah Ujian Doktor Terbuka;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tentang Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran.
- Mengingat :
1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
 2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
 3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
 4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);

5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 juncto Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 762/UN3/KR/2020 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas, Direktur Sekolah Pascasarjana, dan Direktur Rumah Sakit Periode 2020-2025.

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA IRMA SUSWATI, dr.,M.Kes.

PERTAMA: ...

PERTAMA : Menetapkan Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Irma Suswati, dr.,M.Kes. yang dilaksanakan pada tanggal, 20 Mei 2021 dengan susunan nama sebagai berikut:

1. Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr.,Sp.OG(K)
2. Dr. Margarita M. Maramis, dr.,Sp.KJ(K)
3. Prof. Dr. Ah. Yusuf S., S.Kp.,M.Kes.
4. Dr. Yunias Setiawati, dr.,Sp.KJ(K)
5. Dr. Epy Muhammad Luqman, drh.,M.Si.,PAvet
6. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr.,M.Kes.
7. Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh.,M.Si
8. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr.,MS.,Sp.PK(K)
9. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)

KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam diktum PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.

KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada dana Rencana Kegiatan dan Anggaran Tahunan (RKAT) Fakultas Kedokteran.

KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 20 Mei 2021

DEKAN,

ttd

Budi Santoso

NIP. 196302171989111001



Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Basni
NIP. 1965041021987011001

SALINAN disampaikan Yth.

1. Rektor Universitas Airlangga
2. Yang bersangkutan

DISERTASI

**MEKANISME STRESOR, PERSEPSI STRES, KORTISOL,
ESTRADIOL, PROGESTERON, RASIO ESTRADIOL PROGESTERON
TERHADAP GEJALA *PREMENSTRUAL SYNDROME* (PMS) PADA
MAHASISWI S1 FAKULTAS KEDOKTERAN**



IRMA SUSWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

**MEKANISME STRESOR, PERSEPSI STRES, KORTISOL,
ESTRADIOL, PROGESTERON, RASIO ESTRADIOL PROGESTERON
TERHADAP GEJALA *PREMENSTRUAL SYNDROME* (PMS) PADA
MAHASISWI S1 FAKULTAS KEDOKTERAN**



IRMA SUSWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

**MEKANISME STRESOR, PERSEPSI STRES, KORTISOL,
ESTRADIOL, PROGESTERON, RASIO ESTRADIOL PROGESTERON
TERHADAP GEJALA *PREMENSTRUAL SYNDROME* (PMS) PADA
MAHASISWI S1 FAKULTAS KEDOKTERAN**

IRMA SUSWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**MEKANISME STRESOR, PERSEPSI STRES, KORTISOL,
ESTRADIOL, PROGESTERON, RASIO ESTRADIOL PROGESTERON
TERHADAP GEJALA *PREMENSTRUAL SYNDROME* (PMS) PADA
MAHASISWI S1 FAKULTAS KEDOKTERAN**

DISERTASI
Untuk memperoleh gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Oleh :

IRMA SUSWATI
011317017338

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**MEKANISME STRESOR, PERSEPSI STRES, KORTISOL,
ESTRADIOL, PROGESTERON, RASIO ESTRADIOL PROGESTERON
TERHADAP GEJALA *PREMENSTRUAL SYNDROME* (PMS) PADA
MAHASISWI S1 FAKULTAS KEDOKTERAN**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 6 MEI 2021

Oleh
Promotor



Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr, Sp.OG (K)
NIP. 196108172016016101

Ko-Promotor



Dr. Margarita Maria Maramis, dr, Sp.KJ (K), FISCM
NIP 196108192016016201

Mengetahui,
KPS Ilmu Kedokteran jenjang Doktor,



Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr, Sp.OG (K)
NIP. 196108172016016101

Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Akhir Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 21 April 2021

Panitia penguji :

- Ketua : 1. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
Anggota : 2. Prof. Dr. H.Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K)
3. Dr. Margarita Maria Maramis, dr., Sp.Kj(K).FISCM
4. Prof. Hendy Muagiri Margono Koesnoeljakin, Sp.KJ(K)
5. Prof. H. Kuntoro, dr., M.PH., Dr., PH
6. Dr. Reny I'tishom, M.Si
7. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes., AIFO
8. Dr. Arsana Wiyasa IW, dr.,Sp.OG(K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 197 / UN3.1.1 / HK / 2021
Tanggal : 21 April 2021

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta hidayahNya kepada kita sebagai umat manusia. Sholawat serta salam tetap terlimpahkan pada junjungan kita, Rasul dan Nabi Muhammad sebagai suri tauladan yang baik. Suatu hal yang luar biasa penulis dapat menyelesaikan disertasi dengan judul Mekanisme Stresor, Persepsi Stres, Kortisol, Estradiol, Progesteron, Rasio Estradiol Progesteron terhadap Gejala *Premenstrual Syndrome* pada Mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran.

Penyusunan disertasi ini dapat terselesaikan berkat bantuan dari berbagai pihak. Karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., M.T., Ak., CMA atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr, Sp.OG (K) dan selaku promotor yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, dan memberikan wawasan keilmuan kepada penulis dari awal penyusunan sampai perbaikan disertasi ini.

Dr. Margarita Maria Maramis, dr, Sp.KJ (K), FISCAM selaku ko-promotor senantiasa menyediakan waktu untuk memberikan masukan keilmuan dan mengarahkan penulis dari awal penyusunan sampai perbaikan demi kesempurnaan disertasi ini.

Rektor Universitas Muhammadiyah Malang Dr. Fauzan, M.Pd. atas kesempatan dan dukungan yang diberikan sehingga penulis dapat menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang Dr. Meddy Setiawan, dr., Sp.PD atas izin dan dukungan yang diberikan sehingga penulis dapat menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dosen penguji mulai dari tahap ujian pra kualifikasi sampai ujian tertutup Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS (K), Prof. Dr. Harijanto JM, dr., AIFM, Prof. Dr. I.Ketut Sudiana, Drs., MSi, Dr. Elyana Asnar Suhartono, dr., MS, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, Prof. H. Kuntoro, dr., M.PH., Dr., PH, Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK (K), Prof. Hendy Muagiri Margono Koesnoeljakin, Sp.KJ (K), Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes., AIFO, dan Dr. Reny I'tishom, M.Si atas segala kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam menyempurnakan penulisan dan isi disertasi ini.

Dosen penguji eksternal Dr. Arsana Wiyasa IW, dr., Sp.OG dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, atas waktu yang telah diberikan dan masukan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Para dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan wawasan ilmu dan keterampilan sehingga memberikan manfaat yang besar dalam penyusunan disertasi ini.

Teman-teman angkatan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2013/2014 Dr. Meddy Setiawan, dr., Sp.PD, Dr. Fathiyah Safithri, dr., M.Kes, Prof. Dr. Rr Asti Meizarini, drg., MS, Dr. Maharani Laillyza Apriasari, drg., Sp.BM, Dr. Eva Pravitasari Nefertiti, dr., Sp.PA, Taufin Warindra, dr., Sp.O, Dr. Sandy Christiono, drg., Sp.KGA, Dr. Arman Yurisaldi Saleh, dr., MS, Sp.S, Dr. Ishaq, dr., Sp.U, yang saling memberi semangat dan dukungan dalam menyelesaikan pendidikan doktor.

Kepada Dr. Ir. Achmad Fauzan Hery Soegiharto, M.T dan Arif Kamar Bafadal, SSi., M.Si yang telah meluangkan waktu dan membantu mengolah data demi tercapainya hasil yang diinginkan pada disertasi ini.

Kepada orang tua tercinta Bapak Sukiyanto (Alm) dan Ibu Hermintorowati atas motivasi, dukungan, dan doa yang tidak pernah putus sehingga menjadi sumber kekuatan bagi penulis dalam mencapai tahap ini.

Rasa terima kasih penulis ucapkan pada suami penulis Kol. (Purn). H. Suhartono, SH, M.Hum, anak-anak, menantu, dan cucu serta saudara-saudaraku, atas pengertian, dukungan, dan doa demi kelancaran studi penulis.

Terimakasih saya sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi dan bantuan hingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Disertasi ini jauh kurang dari sempurna, maka dari itu penulis memohon saran dan kritik yang membangun. Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi penulis secara khusus dan pembaca pada umumnya sehingga dapat memajukan ilmu kedokteran.

Surabaya, April 2021

Penulis

RINGKASAN

Mekanisme Stresor, Persepsi Stres, Kortisol, Estradiol, Progesteron, Rasio Estradiol-Progesteron Terhadap Gejala *Premenstrual Syndrome* (PMS) pada Mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran

Irma Suswati

Premenstrual syndrome (PMS) merupakan kumpulan gejala fisik, psikologis, dan emosi yang timbul sebelum menstruasi. Faktor penyebab PMS sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Salah satu penyebab PMS diduga karena stres. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa remaja yang mengalami stres psikis berpeluang lebih besar mengalami PMS. Mahasiswi dengan tingkat stres sedang cenderung mengalami gejala PMS sedang dan mahasiswi dengan tingkat stres berat cenderung mengalami gejala PMS berat. Stres fisik tidak menunjukkan perubahan respons aksis *hypothalamic-pituitary-adrenocortical* dan wanita dengan PMS memiliki respons abnormal terhadap progesteron. Penurunan kadar progesteron selama fase luteal, memprediksi keparahan gejala PMS. Penelitian tentang keterkaitan antara stres dengan kortisol, hormon endokrin dengan PMS telah banyak dilakukan, namun keterlibatan peningkatan kadar kortisol akibat stresor dan keterkaitannya dengan faktor endokrin yaitu peningkatan kadar estradiol dan penurunan kadar progesteron pada fase luteal, efek rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS masih belum banyak yang meneliti. Bila hal ini dapat diungkap dan dijelaskan secara ilmiah, maka dapat digunakan untuk mengembangkan pemikiran terhadap pencegahan dampak PMS dan pengelolaan untuk menurunkan gejala PMS.

Penelitian ini bertujuan mengungkap mekanisme stresor, persepsi stres, kadar kortisol, kadar estradiol, kadar progesteron dan rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS. Rancangan penelitian *case-cohort study* dengan menggunakan 7 variabel yaitu stresor, persepsi stres, kortisol, estradiol, progesteron, rasio estradiol-progesteron dan PMS. Subjek penelitian yaitu mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang 2019/2020 tahun pertama sejumlah 27 mahasiswi, sesuai dengan kriteria inklusi yaitu menstruasi teratur, kondisi sehat, tidak mengalami PMS pada siklus menstruasi terakhir dan bersedia menjadi subjek penelitian dengan mengisi *informed consent*. Alat ukur menggunakan kuesioner sumber stresor, *the perceived stress scale-10*, *Daily record of severity of problems* dan sampel darah diambil saat -10 sampai -1 pramenstruasi. Data dianalisis menggunakan statistik secara deskriptif dan model SEM-PLS.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sumber stresor yang berkontribusi paling besar adalah stresor lingkungan (0.827), stresor psikososial (0.785) dan stresor akademik (0.625). Persepsi stres sebagian besar kriteria sedang (85,19%) dan kriteria berat (14,81%). Rerata skor persepsi stres $22,44 \pm 4,67$. Persentase gejala PMS (14,81%) dan tidak menunjukkan gejala PMS (85,19%), yang menunjukkan gejala PMS memiliki tingkat stres berat (50%), sedangkan yang tidak menunjukkan gejala PMS memiliki tingkat stres sedang (91,3%). Pada PMS, yang berkontribusi paling besar adalah depresi (0.950), gangguan perilaku (0.921) dan gangguan fisik (0.705).

Stresor berpengaruh signifikan terhadap persepsi stres ($b=0.379$; $p=0.006$) dengan kontribusi 14,4%. Persepsi stres terhadap kortisol teruji signifikan ($p<0,10$) ($b=0.219$; $p=0.074$) dengan kontribusi 4,8%. Kortisol ($b=0.225$; $p=0.078$) berpengaruh terhadap estradiol dengan kontribusi 5.1%. Kontribusi gabungan dari kortisol ($b=-0.063$; $p=0.256$) dan estradiol ($b=0.735$; $p=0.000$) terhadap progesteron adalah 53.0%. Kontribusi gabungan estradiol ($b=0.150$; $p=0.203$) dan progesteron ($b=-0.719$; $p=0.000$) terhadap rasio estradiol-progesteron adalah 38.3%. Kontribusi gabungan kortisol ($b=0.306$; $p=0.062$), kadar estradiol ($b=0.092$; $p=0.310$), kadar progesteron ($b=-0.372$; $p=0.056$) dan rasio estradiol-progesteron ($b=0.149$; $p=0.207$) terhadap PMS adalah 27.3%.

Stresor merupakan peristiwa yang memicu timbulnya stres sebagai respons non spesifik terhadap tuntutan lingkungan yang terjadi pada individu. Stres merupakan stimulus yang dapat mengubah homeostasis yang diakibatkan faktor intrinsik atau ekstrinsik (stresor). Ketika situasi dianggap sebagai ancaman atau bukan ancaman, maka otak sebagai organ utama merasakan dan merespons stres tersebut. Persepsi merupakan stres yang dirasakan atau dipikirkan mahasiswa yang dapat mempengaruhi kehidupan dan menentukan tingkat kepercayaan yang dimiliki untuk mengatasi situasi stres yang dirasakan. Persepsi juga tergantung dari jenis stresor, berupa stresor fisik atau stresor psikologis.

Stresor fisik menstimulasi *sympathetic-adrenomedullar* (SAM) dan stresor psikologis menstimulasi HPA. Komponen utama sistem stres adalah HPA dan sistem saraf otonom, yang berinteraksi dengan organ lainnya di SSP dan jaringan/organ untuk memobilisasi respon stres adaptif. Sirkuit neurokimia di SSP bertanggung jawab mengaktifkan sistem stres. Komponen HPA di SSP adalah neuron CRH, AVP, dan LC/NE neuron katekolaminergik. Setelah persepsi stres, amigdala mengaktifkan sumbu HPA dengan memberi sinyal ke hipotalamus untuk melepaskan CRH. Pada kondisi stres hormon CRH tersebut memicu pelepasan hormon ACTH dari hipofisis anterior dan ACTH menstimulasi pelepasan kortisol dari korteks adrenal.

Kortisol di hipotalamus menghambat pelepasan GnRH pulsatif dan terjadi hambatan sekresi LH. Hambatan sekresi LH pada fase luteal menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron dan sekresi FSH tetap meningkat sehingga kadar estrogen berlebih melebihi batas normal. Perubahan kadar progesteron dan estrogen dimulai dari fase *midluteal* sampai akhir fase luteal. Progesteron menurun pada fase luteal akhir dan kadar estrogen juga mengalami penurunan. Pada kondisi stres estrogen memberikan efek inhibisi pada neuron GnRH maupun ekspresi CRH yang menyebabkan peningkatan ACTH. Kortisol mengganggu umpan balik positif estrogen dan umpan balik negatif progesteron untuk menginduksi GnRH. Gejala PMS meningkat pada mahasiswa yang memiliki kadar kortisol tinggi, kadar progesteron rendah dan kadar estrogen dalam serum berada dalam kisaran normal

Keterbaruan penelitian ini mengungkap mekanisme stresor mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran berupa stresor akademik, stresor psikososial dan stresor lingkungan mempengaruhi secara langsung pada persepsi stres dan secara tidak langsung pada kortisol, estradiol, progesteron, rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS. Mekanisme perubahan gejala PMS akibat stresor secara langsung dipengaruhi tingginya kadar kortisol dan rendahnya kadar progesteron serta tidak langsung dipengaruhi oleh tingginya estradiol dan rasio estradiol-progesteron.

SUMMARY

Mechanisms of Stressors, Perceptions of Stress, Cortisol, Estradiol, Progesterone, Estradiol-Progesterone Ratio against Premenstrual Syndrome (PMS) Symptoms in Undergraduate Students of Faculty of Medicine

Irma Suswati

Premenstrual syndrome (PMS) is a collection of physical, psychological, and emotional symptoms that occur before menstruation. The factors causing PMS are still not known with certainty. One of the causes of PMS is thought to be stress. Previous research has shown that adolescents who experience psychological stress are more likely to experience PMS. Students with moderate stress levels tended to experience moderate PMS symptoms, and those with severe stress levels tended to experience severe PMS symptoms. Physical stress does not indicate an altered response to the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and women with PMS have an abnormal response to progesterone. Decrease in progesterone levels during the luteal phase predicts the severity of PMS symptoms. Research on the relationship between stress and cortisol, endocrine hormones, and PMS has been widely carried out; however the involvement of increased cortisol levels due to stressors and its association with endocrine factors, namely increased levels of estradiol and decreased levels of progesterone in the luteal phase, the effect of the ratio of estradiol-progesterone on PMS symptoms is still not many have researched. If this can be revealed and explained scientifically, it can be used to develop ideas on preventing STDs and management's effects for reducing PMS symptoms.

This study aims to reveal the stressor mechanism of stress perception, cortisol levels, estradiol levels, progesterone levels, and estradiol-progesterone ratio against PMS. The study design was a case-cohort study using seven variables: stressors, stress perception, cortisol, estradiol, progesterone, estradiol-progesterone ratio, and PMS. The research subjects are 27 freshmen of the Faculty of Medicine, University of Muhammadiyah Malang 2019/2020, according to the inclusion criteria, namely regular menstruation, healthy conditions, not experiencing PMS in the last menstrual cycle, and willing to become research subjects by filling out informed consent. The measuring instrument used a stressor source questionnaire, the perceived stress scale-10, the daily record of severity of problems, and blood samples were taken at -10 to -1 premenstrual. Data were analyzed using descriptive statistics and the SEM-PLS model.

The results showed that the sources of stressors that contributed the most were environmental stressors (0.827), psychosocial stressors (0.785), and academic stressors (0.625). Perception of stress with moderate criteria is 85.19% and severe criteria is 14.81%. The mean of stress perception was 22.44 ± 4.67 . PMS rate is 14.81% and non-PMS is 85.19%. PMS has a severe stress level of 50%, while Non-PMS has a moderate stress level of 91.3%. In PMS, the most contributing measures were depression (0.950), behavioral disorders (0.921), and physical disorders (0.705).

Stressors have a significant effect on the perception of stress ($b = 0.379$; $p = 0.006$) with a contribution of 14.4%. The stress perception on cortisol tested significant ($p < 0.10$) ($b = 0.219$; $p = 0.074$) with a contribution of 4.8%. Cortisol ($b = 0.225$; $p = 0.078$) affected estradiol with a contribution of 5.1%. The combined

contribution of cortisol ($b = -0.063$; $p = 0.256$) and estradiol ($b = 0.735$; $p = 0.000$) to progesterone was 53.0%. The combined contribution of estradiol ($b = 0.150$; $p = 0.203$) and progesterone ($b = -0.719$; $p = 0.000$) to the estradiol-progesterone ratio was 38.3%. The combined contribution of cortisol ($b = 0.306$; $p = 0.062$), estradiol levels ($b = 0.092$; $p = 0.310$), progesterone levels ($b = -0.372$; $p = 0.056$) and the estradiol-progesterone ratio ($b = 0.149$; $p = 0.207$) against PMS is 27.3%.

Stressors are events that trigger stress as a non-specific response to environmental demands that occur in individuals. Stress is a stimulus that can change homeostasis caused by intrinsic or extrinsic factors (stressors). When a situation is considered a threat or not a threat, the brain as the main organ feels and responds to the stress. Perception is the stress that students feel or think that can affect life and determine the level of trust they have to deal with the stressful situation they feel. Perception also depends on the type of stressor, in the form of physical stressors or psychological stressors.

Physical stressors stimulate sympathetic-adrenomedullary (SAM) and psychological stressors stimulate HPA. The main components of the stress system are the HPA and the autonomic nervous system, which interact with other organs in the CNS and tissues/organs to mobilize an adaptive stress response. Neurochemical circuits in the CNS are responsible for activating the stress system. The HPA components in the CNS are CRH, AVP, and LC/NE catecholaminergic neurons. After the perception of stress, the amygdala activates the HPA axis by signaling the hypothalamus to release CRH. In stressful conditions, the CRH hormone triggers the release of the ACTH hormone from the anterior pituitary, and ACTH stimulates the release of cortisol from the adrenal cortex.

Cortisol in the hypothalamus inhibits pulmonary GnRH release and inhibits LH secretion. The inhibition of LH secretion in the luteal phase causes a decrease in the hormone progesterone concentration, and the secretion of FSH continues to increase so that excess estrogen levels exceed normal limits. Changes in progesterone and estrogen levels starting from the mid-luteal phase to the end of the luteal phase. Progesterone decreases in the late luteal phase, and estrogen levels also decrease. In stressful conditions, estrogen has an inhibitory effect on GnRH neurons and CRH expression, which causes an increase in ACTH. Cortisol interferes with the positive estrogen feedback and the negative progesterone feedback to induce GnRH. PMS symptoms increased in students who had high cortisol levels, low progesterone levels and estrogen levels in serum were within the normal range.

The novelty of this research reveals that the stressor mechanisms of undergraduate students in the Faculty of Medicine in the form of academic stressors, psychosocial stressors, and environmental stressors affect directly the perception of stress and indirectly on cortisol, estradiol, progesterone, estradiol progesterone ratio and PMS. The mechanism of changes in PMS symptoms due to stressors is directly influenced by high levels of cortisol and decreased levels of progesterone and indirectly affected by high estradiol and estradiol-progesterone ratio.

ABSTRACT

Mechanisms of Stressors, Perceptions of Stress, Cortisol, Estradiol, Progesterone, Estradiol-Progesterone Ratio against Premenstrual Syndrome (PMS) Symptoms in Undergraduate Students of Faculty of Medicine

Irma Suswati

Background: The factors causing premenstrual syndrome (PMS) are still not certain. Previous studies show that adolescents with psychological stress are more likely to experience PMS.

Objective: This study aims to reveal the stressor mechanism of stress perception, cortisol, estradiol, progesterone, estradiol-progesterone ratio against PMS.

Methods: It employs a case-cohort study design to 27 medical students. The instruments cover a stressor source questionnaire, the perceived stress scale-10, the daily record of severity of problems, and blood samples. Data were analyzed using the SEM-PLS statistical model.

Results: The stressors had a significant effect on the perception of stress ($b = 0.379$; $p = 0.006$) with a contribution of 14.4%. The stress perception on cortisol tested significant ($p < 0.10$) ($b = 0.219$; $p = 0.074$) with a contribution of 4.8%. Cortisol ($b = 0.225$; $p = 0.078$) against estradiol with a contribution of 5.1%. The combined contribution of cortisol ($b = -0.063$; $p = 0.256$) and estradiol ($b = 0.735$; $p = 0.000$) to progesterone was 53.0%. The combined contribution of estradiol ($b = 0.150$; $p = 0.203$) and progesterone ($b = -0.719$; $p = 0.000$) to the estradiol-progesterone ratio was 38.3%. The combined contribution of cortisol ($b = 0.306$; $p = 0.062$), estradiol ($b = 0.092$; $p = 0.310$), progesterone ($b = -0.372$; $p = 0.056$) and the estradiol-progesterone ratio ($b = 0.149$; $p = 0.207$) against PMS is 27.3%.

Conclusion: Increasing in cortisol levels due to stressors and decreasing in progesterone levels affect the onset of PMS symptoms

Keywords: stressors, cortisol, estradiol, progesterone, premenstrual syndrome

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat Gelar	iii
Lembar Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan	viii
<i>Summary</i>	x
<i>Abstract</i>	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat teoritis	6
1.4.2 Manfaat praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Stres	7
2.1.1 Definisi stres	7
2.1.2 Tipe dan tahapan stres	7
2.1.3 Faktor penyebab stres pada mahasiswa baru	11
2.1.4 Persepsi stres	16
2.1.5 Respons tubuh terhadap stres	18
2.1.6 Skala pengukuran stres	19
2.2 <i>Premenstrual Syndrome (PMS)</i>	20
2.2.1 Definisi dan prevalensi <i>premenstrual syndrome</i>	20
2.2.2 Faktor penyebab <i>premenstrual syndrome</i>	21
2.2.3 Gejala <i>premenstrual syndrome</i>	24
2.3 Hormon Hipotalamus dan Hipofisis	28

2.3.1	<i>Corticotropin releasing hormon (CRH)</i>	29
2.3.2	<i>Adenocorticotropic hormon (ACTH)</i>	31
2.3.3	Kortisol	32
2.3.4	<i>Gonadotropin releasing hormon (GnRH)</i>	35
2.3.5	<i>Follicle stimulating hormon (FSH)</i>	36
2.3.6	<i>Luteinizing hormon (LH)</i>	37
2.3.7	Estrogen	38
2.3.8	Progesteron	41
2.4	<i>Neurotransmitter</i>	43
2.4.1	Serotonin	43
2.5	Stres dan <i>Premenstrual Syndrome</i>	45
2.5.1	Perubahan hormon pada siklus menstruasi	45
2.5.2	Patofisiologi <i>premenstrual syndrome</i>	50
2.6	Instrumen Penilaian <i>Premenstrual Syndrome</i>	51
2.7	Landasan Teori	53
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1	Kerangka Konseptual	57
3.2	Hipotesis Penelitian	59
BAB 4	METODE PENELITIAN	
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	61
4.2	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	61
4.2.1	Populasi	61
4.2.2	Sampel	62
4.2.3	Penentuan besar sampel	63
4.2.4	Tehnik pengambilan sampel	64
4.3	Variabel Penelitian.....	65
4.3.1	Klasifikasi variabel	65
4.3.2	Definisi operasional	66
4.4	Instrumen Penelitian.....	67
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	71
4.6	Tehnik Pengumpulan Data	72
4.7	Analisis Data	73
4.7.1	Uji validitas dan reliabilitas	73
4.7.2	Analisis deskriptif.....	74
4.7.3	Menguji hipotesis	74
4.8	<i>Ethical Clearance</i>	75
BAB 5	HASIL PENELITIAN	
5.1	Data Penelitian	77
5.1.1	Karakteristik distribusi responden	77

5.2	Analisis dan Hasil Penelitian	79
5.2.1	Model SEM –PLS	79
5.2.2	Model temuan	86
5.2.3	Kontribusi indikator stresor dan PMS dalam model	89
5.2.3.1	CATPCA stresor	89
5.2.3.2	CATPCA PMS	92
BAB 6	PEMBAHASAN	
6.1	Hubungan Stresor dengan Persepsi Stres	101
6.2	Hubungan Persepsi Stres dengan Kortisol	103
6.3	Hubungan Kadar Kortisol dengan Kadar Estradiol	105
6.4	Hubungan Kadar Kortisol dengan Kadar Progesteron	107
6.5	Hubungan Kadar Kortisol dengan Gejala PMS	109
6.6	Hubungan Kadar Estradiol dengan Kadar Progesteron	110
6.7	Hubungan Kadar Estradiol dan Kadar Progesteron dengan Rasio Estradiol-Progesteron	111
6.8	Hubungan Kadar Progesteron, Estradiol dan Rasio Estradiol-Progesteron dengan Gejala PMS	112
6.9	Keterbaruan Penelitian	117
6.10	Keterbatasan Penelitian	117
BAB 7	PENUTUP	
7.1	Kesimpulan	118
7.2	Saran	119
	DAFTAR PUSTAKA	121
	LAMPIRAN	130

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kriteria Diagnostik untuk PMS menurut WHO.....	24
Tabel 2.2 Gejala PMS	24
Tabel 2.3 Kriteria Diagnostik untuk PMS	25
Tabel 2.4 Gejala PMS Berdasarkan <i>Daily Record of Severity of Problems (DRSP)</i>	26
Tabel 2.5 Kriteria Diagnostik untuk PMDD	27
Tabel 2.6 Perubahan Hormon Utama selama Respon Stres	34
Tabel 2.7 Laju Produksi Hormon pada Setiap Tahap Siklus Menstruasi	47
Tabel 2.8 Instrumen Penilaian <i>Premenstrual Syndrome</i>	51
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel	66
Tabel 5.1 Sumber Stresor	77
Tabel 5.2 Skor Persepsi Stres	78
Tabel 5.3 Tabulasi Silang Persepsi Stres dan PMS	78
Tabel 5.4 Kadar Kortisol, Kadar Progesteron, Kadar Estradiol, Rasio estradiol–progesteron	79
Tabel 5.5 <i>Loading Factor</i> Indikator.....	80
Tabel 5.6 Hasil Pengujian Koefisien Jalur pada <i>Inner Model</i>	83
Tabel 5.7 CATPCA Sumber Stresor Akademik	89
Tabel 5.8 CATPCA Sumber Stresor Psikososial	90
Tabel 5.9 CATPCA Sumber Stresor Lingkungan	91
Tabel 5.10 CATPCA Depresi	92
Tabel 5.11 CATPCA Gangguan Perilaku	93
Tabel 5.12 CATPCA Gangguan Fisik	94

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>Stressors, Stress dan Distress</i>	8
Gambar 2.2 Sistem Stres	16
Gambar 2.3 Peran Otak dalam Allostasis	17
Gambar 2.4 HPA Axis	19
Gambar 2.5 Skema Interaksi HPA dan Sumbu Reproduksi. Garis hijau: aktivasi, garis merah: penghambatan	31
Gambar 2.6 Mekanisme Stres Psikososial dan Sekresi GnRH dan LH	34
Gambar 2.7 Regulasi Hormon pada Siklus Menstruasi	38
Gambar 2.8 Perubahan Hormonal pada Siklus Ovarium	46
Gambar 2.9 Hormon Estrogen, Progesteron, <i>Relaxin</i> dan <i>Inhibin</i> pada siklus reproduksi	48
Gambar 2.10 Siklus Menstruasi	49
Gambar 2.11 Kerangka Teori	56
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	57
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian	61
Gambar 4.2 Langkah Pengambilan Sampel	65
Gambar 4.3 Alur Penelitian	76
Gambar 5.1 <i>Outer Model</i>	84
Gambar 5.2 Hasil Uji Koefisien Jalur	85
Gambar 5.3 <i>Outer Model</i> Evaluasi	87
Gambar 5.4 Hasil Uji Koefisien Jalur Model Evaluasi	88

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	130
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i>	131
Lampiran 3. Permohonan menjadi responden	135
Lampiran 4. Data Responden	136
Lampiran 5. Kuesioner	137
Lampiran 5.1 Kuesioner PSS 10	137
Lampiran 5.2 Kuesioner Holmes Rahe	139
Lampiran 5.3 <i>Daily Record of Severity of Problems (DRSP)</i>	141
Lampiran 6. Metode ECLIA.....	144
Lampiran 6.1 ECLIA Kortisol.....	144
Lampiran 6.2 ECLIA Estradiol	149
Lampiran 6.3 ECLIA Progesteron	153
Lampiran 7. Rekapitulasi Data Hasil Kuesioner.....	157
Lampiran 8. Hasil Uji Validitas dan Reliabilitas Kuesioner	159
Lampiran 9. Analisis Data Sem-PLS.....	165
Lampiran 10.CAPTCA	175
Lampiran 11. Sertifikat RSSA pemantapan Mutu Eksternal.....	188
Lampiran 12. Hasil Pemeriksaan Laboratorium	189

DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH

5-HIAA	: <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>
5-HT	: <i>5 –hydroxytryptamine</i>
ABP	: <i>Androgen binding protein</i>
ACOG	: <i>American college of obstetricians and gynecologist</i>
ACTH	: <i>Adenocorticotropic hormone</i>
ADHD	: <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>
AVE	: <i>Average variance extracted</i>
AVP	: <i>Arginin vasopresin</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CATPCA	: <i>Categorical principal component analysis</i>
CNS	: <i>Central nervous system</i>
COPE	: <i>Calendar of premenstrual experience</i>
CRH	: <i>Corticotropin releasing hormone</i>
CRH-R	: <i>Corticotropin releasing hormone-reseptor</i>
D	: <i>Depresi</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DRSP	: <i>Daily record of severity of problems</i>
DSR	: <i>Penn daily symptom rating</i>
DYN	: <i>Dynorphin</i>
ECLIA	: <i>Electrochemiluminescence immune assay</i>
F	: <i>Fisik</i>
FK	: <i>Fakultas Kedokteran</i>
FSH	: <i>Follicle stimulating hormone</i>
GABA-A	: <i>Gamma-aminobutyric acid-A</i>
GAS	: <i>General adaptation syndrome</i>
GnIH	: <i>Gonadotropin-inhibin-hormone</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
GoF	: <i>Goodness of Fit</i>
hGH	: <i>Growth hormone</i>
HPA	: <i>Hypothalamic-pituitary-adrenocortical</i>
HTMT	: <i>Heterotrait-Monotrait Ratio</i>
IMT	: <i>Indeks masa tubuh</i>
IL	: <i>Interleukine</i>
IP3	: <i>Inositol triphosphate</i>
KISS	: <i>Kisspeptin</i>
KNDy	: <i>Kisspeptin-neurokinin B-dynorphin</i>
LC/NE	: <i>Locus cereleus /norepineprin</i>
LH	: <i>Luteinizing hormone</i>
LTH	: <i>Luteotrophic hormone</i>
MAO	: <i>Mitochondria monoamine oxidase</i>
m-CPP	: <i>m-chlorophenylpiperazine</i>
MDQ	: <i>Menstrual distress questionnaire</i>
m-RNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
NKB	: <i>Neurokinin B</i>
P	: <i>Perilaku</i>

PKA	: Protein kinase-A
PLS	: <i>Partial least square</i>
PMDD	: <i>Premenstrual dysphoric disorder</i>
PMN	: <i>Polimorfonuclear</i>
PMS	: <i>Premenstrual syndrome</i>
PMSD	: <i>Premenstrual symptom diary</i>
POMC	: <i>Proopiomelanocortin</i>
PRL	: Prolaktin
PSS	: <i>The perceived stress scale</i>
PTSD	: <i>Post traumatic stress disorder</i>
PVN	: <i>Paraventricular nuclei</i>
RAAS	: Renin-angiotensin-aldosteron-sistem
RFRP	: <i>R Famide-related peptide</i>
RSSA	: Rumah Sakit Saiful Anwar
S-IgA	: Sekreteri-Imunoglobulin A
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SSRIs	: <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>
TA	: Total Akademik
TL	: Total Lingkungan
TP	: Total Psikososial
TPH	: <i>Tryptophan hydroxylase</i>
TSH	: <i>Thyrotropin stimulating hormone</i>
UMM	: Universitas Muhammadiyah Malang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Premenstrual syndrome (PMS) merupakan kumpulan gejala fisik, psikologis, dan emosi yang timbul sebelum menstruasi. Faktor penyebab PMS sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti, walaupun para peneliti telah mengemukakan berbagai faktor yang dapat dipertimbangkan berpengaruh terhadap kejadian PMS (Panay, 2011; Khajehei, 2015). Salah satu penyebab PMS diduga diakibatkan karena stres. Wijayanti, (2015) menjelaskan remaja yang mengalami stres psikis berpeluang 3,76 kali lebih besar mengalami PMS dibandingkan yang tidak mengalami stres. Roca, *et al* (2003) melakukan penelitian pada wanita yang diberi stres fisik dengan menggunakan latihan *treadmill* untuk menentukan efek siklus menstruasi dan aksis *hypothalamic-pituitary-adrenocortical* (HPA) pada wanita dengan PMS, hasilnya menunjukkan bahwa 1) tidak terjadi peningkatan respons aksis HPA selama fase luteal dengan stres fisik menggunakan olahraga, 2) tidak dapat menentukan variasi siklus menstruasi dengan aksis HPA merupakan efek progesteron saja atau efek kombinasi progesteron dengan estrogen, 3) wanita dengan PMS memiliki respons abnormal terhadap progesteron.

Hasil penelitian Haris, (2016) tentang hubungan antara stres terhadap PMS pada mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Muhammadiyah Malang (UMM) tahun pertama semester II menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara stres terhadap PMS dan mahasiswi dengan tingkat stres sedang cenderung mengalami gejala PMS sedang dan mahasiswi

dengan tingkat stres berat cenderung mengalami gejala PMS berat. Penelitian Adityarini dan Purnawati, (2013) tentang hubungan stres psikologis terhadap PMS pada mahasiswi semester I FK Udayana menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara stres psikologis terhadap kejadian PMS ($p=0,000$) dan ada korelasi sedang ($r=0,512$) antara tingkat stres dengan beratnya gejala PMS. Penelitian Anggaresti dkk, (2016) tentang hubungan stres akademik dengan tipe PMS pada mahasiswi semester III FK Universitas Sebelas Maret menunjukkan tidak ada hubungan antara stres akademik dengan PMS ($p=0,929$).

PMS sering terjadi pada mahasiswi FK tahun pertama. Penelitian (Akbari *et al.*, 2017; Sadr *et al.*, 2014; Acikgoz *et al.*, 2017; Priy *et al.*, 2011) membuktikan bahwa prevalensi PMS pada mahasiswi FK tinggi dengan persentase 31,1-67%. Menurut penelitian Sadr *et al.*, (2014) tingginya frekuensi PMS pada mahasiswi FK sebesar 55%, diakibatkan oleh stres saat menjalani pendidikan. Haris, (2016) menyatakan bahwa PMS pada mahasiswi semester 2 FK UMM sebesar 82,8%. Prevalensi PMS pada mahasiswi semester 1 FK Universitas Udayana sebesar 73,2% (Adityarini dan Purnawati, 2013). Acikgoz *et al.*, (2017) prevalensi PMS sebesar 58,1% dan berisiko terjadi depresi, mahasiswi yang memiliki gejala PMS harus dievaluasi risiko depresi karena memunculkan perasaan ingin bunuh diri atau melakukan kekerasan pada diri sendiri atau kekerasan pada orang lain (Wijayanti, 2015; Pilver *et al.*, 2013).

Kejadian PMS 10 kali lipat lebih tinggi dari *premenstrual dysphoric disorder* (PMDD) dan efeknya jauh lebih luas karena memberikan dampak negatif pada keluarga, teman, dan lingkungan kerja juga pada individu itu sendiri (Lovick, 2017). PMS yang cukup parah memiliki pengaruh negatif saat

melakukan aktivitas sehari-hari, terjadi penurunan prestasi, penurunan konsentrasi belajar, komunikasi dengan teman terganggu, penurunan produktivitas belajar dan peningkatan ketidakhadiran (Tolossa *and* Bekele., 2014). Penelitian Padmavathi *et al*, (2014) membuktikan ada korelasi yang signifikan antara gejala premenstrual dan prestasi akademik. Ada korelasi antara persepsi gejala PMS pada fase folikuler dengan *distress* dan gejala PMS pada fase luteal dengan stres akademik. Bila seorang wanita selama fase premenstruasi merasakan sakit selama 2-3 hari, hal ini akan menjadi masalah yang berat atau terkait dengan morbiditas dan kinerja kerja terganggu serta mengurangi kualitas hidup (Johnson, 2014; Walsh, 2015).

Respons stres secara fisiologis akan mengaktivasi HPA aksis yang akan meningkatkan sekresi *corticotropin releasing hormone* (CRH). CRH menstimulasi hipofisis anterior untuk mensekresi *adenocorticotropic hormone* (ACTH) yang merangsang korteks adrenal untuk meningkatkan pelepasan kortisol. Kortisol mempengaruhi pelepasan *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) dan terjadi hambatan sekresi *luteinizing hormone* (LH) (Tortora *and* Derrickson, 2017; Breen *and* Mellon, 2014). Penurunan kadar LH pada fase luteal menyebabkan kadar progesteron mengalami penurunan dan kadar estrogen tinggi terutama fase pertengahan dan fase akhir luteal sebelum menstruasi. Lovick, (2017) menjelaskan bahwa penurunan kadar progesteron selama fase luteal, memprediksi keparahan gejala PMS. Roomruangwong *et al*, (2019) menjelaskan awal siklus hingga diakhir fase luteal terjadi penurunan kadar progesteron yang stabil dikombinasi dengan perubahan kadar progesteron yang lambat dan ketika plasma progesteron menurun pada fase luteal, terkait dengan keparahan PMS.

Peningkatan estrogen dan penurunan progesteron memicu pelepasan prostaglandin, vasodilatasi pembuluh darah, kontraksi otot dan perubahan neurotransmiter tubuh (Guyton *and* Hal, 2021). Estrogen dan progesteron berinteraksi dengan renin-angiotensin-aldosteron-sistem (RAAS) mengontrol keseimbangan hidromineral dan aldosteron pada tingkat reseptor memiliki efek antimineralokortikoid, sehingga terjadi retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal yang menyebabkan bengkak pada beberapa bagian tubuh mengakibatkan terjadi perut kembung dan berat badan meningkat, selain itu RAAS merangsang prostaglandin yang mengakibatkan nyeri pada payudara, nyeri panggul, mual muntah dan sakit kepala selama fase luteal menstruasi (Perez-lopez, 2009). Stres dan berbagai gangguan jiwa berkaitan dengan proses neurotransmiter seperti serotonin. Aktivitas serotonergik dipengaruhi estrogen progesteron di otak yang dapat menyebabkan peningkatan aktivitas monoamine oksidase (MAO) sehingga terjadi penurunan serotonin yang menyebabkan terjadi gejala depresi, cemas, rasa sedih, tidak bahagia, putus asa, mudah tersinggung, dan insomnia (Freeman *et al.*, 2002; Roomruangwong *et al.*, 2019; Walsh, 2015).

Meskipun penelitian tentang keterkaitan antara stres dengan kortisol, hormon endokrin dengan PMS telah banyak dilakukan, namun keterlibatan peningkatan kadar kortisol akibat stresor dan keterkaitannya dengan faktor endokrin yaitu peningkatan kadar estradiol dan penurunan kadar progesteron pada fase luteal, efek rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS masih belum banyak yang meneliti. Berdasarkan hal tersebut diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui mekanisme antara stresor, persepsi stres, kadar kortisol, kadar

estradiol, kadar progesteron serta rasio estradiol-progesteron pada fase luteal terhadap gejala klinis PMS pada mahasiswi S1 FK.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada hubungan stresor terhadap persepsi stres?
2. Apakah ada hubungan persepsi stres terhadap kadar kortisol?
3. Apakah ada hubungan kadar kortisol terhadap kadar estradiol?
4. Apakah ada hubungan kadar kortisol terhadap kadar progesteron?
5. Apakah ada hubungan kadar kortisol terhadap gejala PMS?
6. Apakah ada hubungan kadar estradiol terhadap kadar progesteron?
7. Apakah ada hubungan kadar estradiol terhadap rasio estradiol-progesteron?
8. Apakah ada hubungan kadar estradiol terhadap gejala PMS?
9. Apakah ada hubungan kadar progesteron terhadap rasio estradiol-progesteron?
10. Apakah ada hubungan kadar progesteron terhadap gejala PMS?
11. Apakah ada hubungan rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan mekanisme stresor, persepsi stres, kadar kortisol, kadar estradiol, kadar progesteron dan rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS pada mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan hubungan stresor terhadap persepsi stres
2. Membuktikan hubungan persepsi stres terhadap kadar kortisol

3. Membuktikan hubungan kadar kortisol terhadap kadar estradiol
4. Membuktikan hubungan kadar kortisol terhadap kadar progesteron
5. Membuktikan hubungan kadar kortisol terhadap gejala PMS
6. Membuktikan hubungan kadar estradiol terhadap kadar progesteron
7. Membuktikan hubungan kadar estradiol terhadap rasio estradiol-progesteron
8. Membuktikan hubungan kadar estradiol terhadap gejala PMS
9. Membuktikan hubungan kadar progesteron terhadap rasio estradiol-progesteron
10. Membuktikan hubungan kadar progesteron terhadap gejala PMS
11. Membuktikan hubungan rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat menjelaskan mekanisme perubahan psikoendokrin akibat stresor mahasiswa S1 FK tahun pertama dengan gejala PMS. Temuan ini dapat digunakan untuk menambah teori atau mekanisme yang sudah ada

1.4.2 Manfaat praktis

Penerapan ilmu psikoendokrin tentang hormon gonad dan kortisol akibat stres, dapat digunakan sebagai dasar untuk mengembangkan pemikiran terhadap pencegahan dampak PMS dan pengelolaan untuk menurunkan gejala PMS.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stres

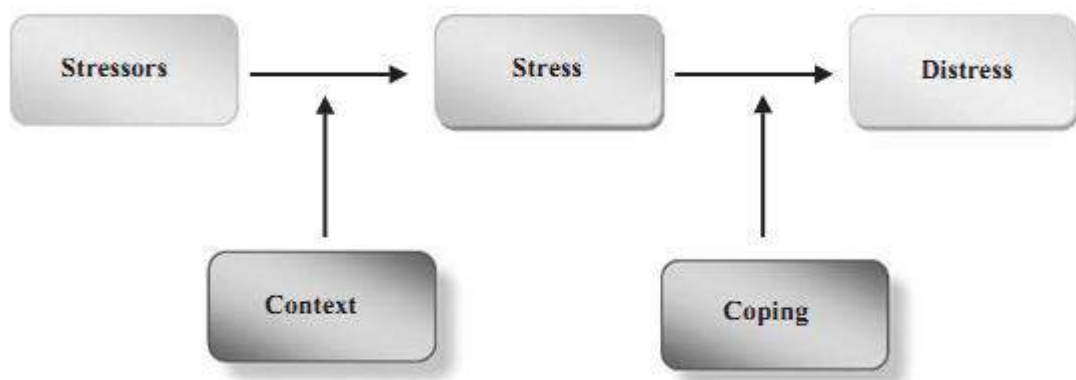
2.1.1 Definisi stres

Stres merupakan istilah yang sering digunakan dalam kehidupan. Pemahaman tentang stres dapat berbeda untuk orang yang berbeda. Ketika seseorang mengatakan “saya merasa stres” sebenarnya telah mengalami *distress* (Wheaton and Montazer, 2010). Setiap stimulus intrinsik atau ekstrinsik yang membangkitkan respons biologis dikenal sebagai stres (Yaribeygi *et al.*, 2017). Stres merupakan respons tubuh nonspesifik terhadap tuntutan beban yang merupakan respons fisiologis, psikologis, dan perilaku dari manusia yang mencoba untuk mengadaptasi dan mengatur baik tekanan internal dan eksternal (Setiawati, 2015). Berdasarkan pada jenis, waktu, dan tingkat keparahan stimulus, stres dapat menyebabkan perubahan homeostasis hingga efek yang mengancam jiwa dan kematian (Yaribeygi *et al.*, 2017).

2.1.2 Tipe dan tahapan stres

Stres menunjukkan gangguan nyata yang dirasakan terhadap homeostasis fisiologis atau untuk kesejahteraan psikologis. Dalam respons stres, tubuh menggunakan mekanisme perilaku secara fisiologis untuk melawan gangguan sehingga kembali ke keadaan normal. Peristiwa yang memicu stres (disebut stresor) menimbulkan sejumlah mekanisme *coping* atau perubahan adaptif, termasuk reaksi perilaku; aktivasi sistem saraf simpatik dan medula adrenal; sekresi hormon stres (misalnya, glukokortikoid dan prolaktin); dan aktivasi sistem

kekebalan. Respons stres melibatkan satu atau beberapa dari sistem tersebut, meskipun tidak dapat menunjukkan stres secara langsung. *Distress* didefinisikan sebagai keadaan negatif proses *coping*, atau adaptasi gagal mengembalikan individu ke homeostasis fisiologis dan atau psikologis. Perkembangan pada kondisi maladaptif terjadi karena stresor parah atau berkepanjangan atau stres kumulatif berulang dengan efek merusak (*National Research Council, 2008*). Gambar 2.1 menunjukkan urutan penyebab stres yang dapat memicu timbulnya stres tergantung pada konteks atau keadaan sosial yang terjadi pada individu. Munculnya stres dapat menimbulkan kesulitan berbeda pada individu, tergantung *coping* dan keadaan individu mengatasi ketika stres terjadi (*Wheaton and Montazer, 2010*).



Gambar 2.1 *Stressors, Stress dan Distress* (Wheaton & Montazer, 2010)

Menurut Lyon, 2012 stres didefinisikan dalam tiga jenis:

1. Stres sebagai respons

Model ini mengidentifikasi bahwa stres sebagai respons individu terhadap stresor yang diterima. Selye (1956) menjelaskan stres sebagai respons non spesifik yang timbul terhadap tuntutan lingkungan atau *non specific response to noxious stimuli*, respons ini disebut *General Adaptation*

Syndrome (GAS) dan dibagi dalam tiga fase yaitu : (a) *alarm stage*, (b) *adaptation stage*, (c) *exhaustion stage*.

(a) *Alarm stage*

Reaksi awal tubuh saat menghadapi stresor, mirip dengan *fight or flight* respons. Tubuh tidak dapat mempertahankan untuk tahap waktu yang lama.

(b) *Adaptation stage (eustres)*

Stres memberikan reaksi tubuh akan beradaptasi dan berusaha mengatasi dan membatasi stresor. Ketidakmampuan tubuh beradaptasi menyebabkan tubuh rentan terhadap penyakit.

(c) *Exhaustion stage (distres)*

Adaptasi tidak dapat dipertahankan akibat stres yang berulang atau berkepanjangan, stres berdampak pada tubuh.

2. Stres sebagai stimulus

Stres didefinisikan sebagai stimulus yang dapat mengubah proses homeostasis, namun perubahan proses homeostasis dapat dipengaruhi oleh banyak stimulus dan tidak disebabkan oleh stres saja. Pendekatan model stimulus ini menganggap stres dirangsang stimulus lingkungan atau stresor eksternal yang menimbulkan reaksi stres di mana seorang individu merespons.

3. Proses (transaksional)

Model ini mengidentifikasi interaksi yang timbul antara manusia dan lingkungan. Interaksi antara variabel lingkungan dan individu terhadap

proses penilaian kognitif. Terdapat tiga tahap dalam proses penilaian kognitif:

- (a) Pengukuran primer: mengukur persepsi individu terhadap masalah saat menilai tantangan atau tuntutan yang terjadi.
- (b) Pengukuran sekunder: mengkaji kemampuan seseorang atau sumber daya yang dimiliki untuk mengatasi masalah.
- (c) Pengukuran tersier: berfokus pada keefektifan perilaku *coping* dalam mengurangi dan menghadapi ancaman.

Berdasarkan intensitas, durasi, gejala dan pengobatan, stres dibagi menjadi 3 tipe yaitu:

1. Stres akut

Stres yang terjadi hanya sesaat setelah seseorang mengalami suatu kejadian. Stres akut merupakan bentuk yang paling umum dari stres dan diantisipasi tuntutan dan tekanan dari dekat atau jangka pendek. Gejala yang timbul berdebar-debar dan kelelahan, cara mengobati dengan terapi obat dosis rendah.

2. Stres akut episodik

Stres yang terjadi pada saat adanya tantangan dan mempunyai pola tertentu, seperti pada siswa yang akan mengikuti ujian mengalami stres yang dimulai pada saat pengumuman waktu ujian sampai ujian tersebut selesai sepenuhnya. Gejala yang timbul seperti sakit kepala karena tegang, migrain, hipertensi, nyeri dada, cara mengobati stres akut episodik membutuhkan intervensi sejumlah tingkatan, umumnya membutuhkan bantuan profesional dan memerlukan waktu beberapa bulan.

3. Stres kronik

Stres yang berlangsung dalam jangka waktu yang cukup lama. Stres kronis dapat merusak tubuh, pikiran dan jiwa. Gejala stres kronis sulit diobati dan memerlukan waktu yang panjang dan pengobatan serta pengelolaan stres (Zangeneh *and* Shooshtary, 2009).

Berdasarkan persepsi individu terhadap stres menurut Selye (1976) dibagi menjadi *eustress* dan *distress*.

1. *Eustress*

Stres positif yang terjadi ketika tingkatan stres cukup tinggi dan mampu memotivasi diri agar bertindak untuk mencapai sesuatu. *Eustress* adalah stres yang baik yang menguntungkan kesehatan seperti latihan fisik atau mencapai promosi.

2. *Distress*

Stres negatif terjadi ketika tingkatan stres terlalu tinggi atau terlalu rendah dan tubuh serta pikiran menanggapi stresor dengan negatif. *Distress* merusak stres yang mengganggu kesehatan dan sering menyebabkan ketidakseimbangan antara tuntutan stres dan kemampuan untuk memenuhi tuntutan (Sopiah, 2008).

2.1.3 Faktor penyebab stres pada mahasiswa baru

Stres sering terjadi pada mahasiswi kedokteran, berbagai penelitian membuktikan bahwa tingkat stres mahasiswi kedokteran lebih tinggi dibanding program studi lain di sektor non-medis (Navas, 2012; Jafri *et al.*, 2017). Secara global prevalensi stres mahasiswi kedokteran adalah 25,6-78% (Gazzaz *et al.*, 2018) di kawasan Asia: salah satunya di sekolah kedokteran negeri maupun

swasta di Bangladesh prevalensi stres adalah 73% (Eva *et al.*, 2015) di Jizan University Saudi Arabia didapatkan prevalensi stres mahasiswa kedokteran adalah 71,9% (Sani *et al.*, 2012) dan di Indonesia 48,4-61% (Rahmayani, dkk, 2019; Wahyudi, dkk., 2015; Pathmanathan dan Husada., 2013).

Mahasiswa kedokteran dalam penelitian Shah *et al.*, (2010) menunjukkan tingkat stres lebih tinggi di semester pertama, ada dua kemungkinan penyebab tingginya stres yaitu pertama, ada kemungkinan stres yang dialami mahasiswa kedokteran telah meningkat dalam sepuluh tahun terakhir. Kedua, ada kemungkinan bahwa semester pertama mengalami perubahan kehidupan mahasiswa yaitu menghadapi stresor seperti tuntutan akademis dan sosial, menghadapi tekanan khusus seperti membedah mayat, interaksi dengan pasien yang menderita penyakit kronis. Temuan penelitian Botelho, *et al.*, (2017) sama dengan penulis lain yang melaporkan tingkat stres mahasiswa kedokteran tinggi di awal program pendidikan. Frekuensi gejala stres yang relatif tinggi 70% dikaitkan dengan transisi perubahan memasuki kehidupan di universitas. Mahasiswa perlu waktu untuk beradaptasi terhadap perbedaan kehidupan akademis, metode pengajaran bukan sebagai pemicu stres namun program sekolah kedokteran sebagai pemicu stres, selain itu batasan waktu, informasi baru, kompetisi, takut gagal naik kelas dan masalah sosial yang semuanya dapat mengakibatkan kecemasan dan depresi. Hasil penelitian Budianta, (2016) menunjukkan mahasiswa FK UMM tahun pertama mengalami stres 87,2% dengan kriteria stres sedang dan stresor akademik 66,7% merupakan faktor penyebab stres yang paling dominan. Stresor akademik adalah banyaknya tugas kuliah, kurangnya waktu untuk mengerjakan tugas kuliah dan nilai prestasi yang rendah.

Memasuki lingkungan belajar yang baru, saat masuk universitas akan mengalami berbagai perubahan besar pada hidup seseorang karena mahasiswa mengalami banyak ketegangan yang dapat mencetuskan stres (Beall *et al.*, 2015). Tingkat stres yang tinggi memiliki efek negatif dalam fungsi kognitif dan pembelajaran mahasiswa, selain itu stres tinggi juga dikaitkan dengan depresi, kelelahan, tekanan somatik, penurunan empati, pemikiran putus sekolah kedokteran, ide bunuh diri, dan nilai akademis yang buruk (Shah *et al.*, 2010). Menurut (Anuradha *et al.*, 2017) sumber stres mahasiswa kedokteran terdiri dari :

- Stresor akademik: luasnya kurikulum akademik, frekuensi ujian, kompetitif tiap mahasiswa, takut gagal saat ujian, kurangnya rekreasi.
- Stresor psikososial: ekspektasi berlebihan dari orang tua, kesepian, masalah keluarga, masalah keuangan, relasi dengan lawan jenis.
- Stresor lingkungan: jarak antara kampus dengan rumah, akomodasi dari rumah/kos, kualitas makanan saat di rumah/kos, kondisi rumah/kos, hubungan dengan teman sekamar/tetangga.

Penelitian Hill *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa stresor mahasiswa kedokteran sebagai berikut:

- a. Beban kerja saat studi di kedokteran.

Mahasiswa merasakan bahwa beban kerja banyak seperti tugas yang harus dikerjakan, kurikulum yang menuntut mahasiswa untuk menguasai materi, banyaknya kegiatan di luar kurikulum seperti melakukan penelitian, partisipasi dalam ekstrakurikuler, sukarelawan, yang mengorbankan waktu dan minat pribadi serta tuntutan dalam menghadapi pasien dan keluarga.

b. Tekanan performa mahasiswa kedokteran.

Terdapat dua tekanan yang dihadapi mahasiswa, (1) tekanan internal pada diri sendiri: perasaan takut akan kegagalan; (2) tekanan eksternal melakukan kegiatan akademis, tuntutan dari diri sendiri, orang tua, dan dosen; persepsi ketidakadilan dalam penilaian untuk mendapatkan peringkat (tuntutan kompetitif). Mahasiswa kesulitan menyesuaikan diri dengan kurikulum kedokteran, menghasilkan performa akademis yang buruk, sehingga timbul keraguan pada diri dan menghancurkan kepercayaan diri.

c. Struktur, administrasi, dan fakultas.

Persepsi tentang budaya sekolah kedokteran yang tidak bersahabat dengan mahasiswa sehingga muncul rasa tidak mendapat dukungan yang dibutuhkan. Kesulitan administrasi untuk persyaratan akademis kurikulum dan ketidakpastian mendapatkan jadwal perkuliahan.

d. Kendala waktu.

Mahasiswa kesulitan untuk manajemen waktu; fakultas tidak efektif mengatasi masalah jam kurikulum; beberapa mahasiswa tidak punya waktu cukup untuk mengerjakan tugas dan belajar.

e. Hubungan dengan teman.

Kekhawatiran tentang dampak negatif interaksi dengan teman sebaya, persaingan di antara mahasiswa lain, lingkungan yang kompetitif; mahasiswa yang curang; *bullying*; penyalahgunaan obat stimulan; dan penempatan kejujuran mahasiswa yang merugikan.

f. Dampak kesehatan negatif.

Tingginya masalah kesehatan karena kurang tidur dan kesulitan untuk mempertahankan gaya hidup sehat, sehingga kemampuan *coping* menurun

g. Perencanaan karir masa depan.

Kekhawatiran tentang praktik masa depan karena perubahan terbaru dalam sistem kesehatan; masa depan yang tidak diketahui dari profesi; kesulitan memutuskan bidang spesialisasi.

h. Finansial.

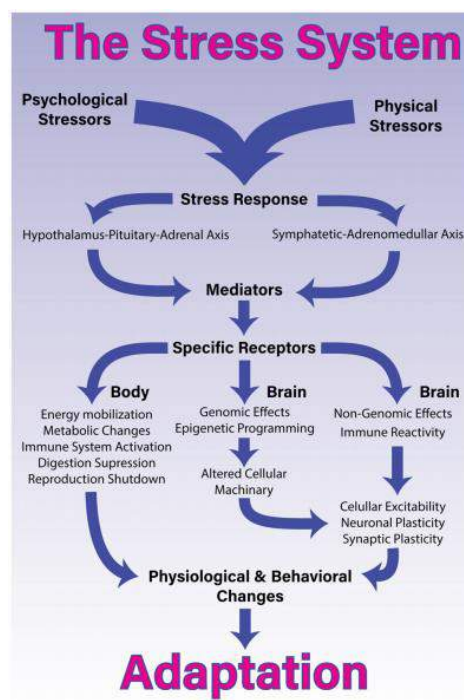
Beberapa mahasiswa menyatakan frustrasi tentang masalah keuangan karena ketidakmampuan untuk membeli persediaan dasar kedokteran; kekhawatiran potensi penghasilan masa depan

Hasil penelitian Anuradha, *et al* (2017) menunjukkan bahwa ada korelasi positif antara akademik ($r=0,290$, $p<0,001$), psikososial ($r=0,141$, $p<0,001$) dan lingkungan ($r=0,093$, $p<0,05$) dengan stres yang dirasakan. Stresor akademik yang dapat meningkatkan stres adalah luasnya kurikulum akademik ($p<0,001$) dan takut gagal saat ujian ($p<0,001$). Stresor psikososial utama yang meningkatkan stres adalah kesepian ($p<0,001$). Stresor lingkungan yang meningkatkan stres adalah akomodasi yang jauh dari rumah/kos ($p<0,001$). Hasil penelitian Swaminathan *et al*, (2016) menunjukkan siswa yang mengalami stres sebesar 82%, dengan rincian kriteria stres sedang 71,4% dan kriteria stres berat 10,9%. Stresor yang paling signifikan secara statistik dikategorikan tiga yaitu stresor akademik, psikososial dan kesehatan. Stres akademik yang paling signifikan adalah banyaknya ujian, hasil ujian, kurikulum akademik, kurangnya waktu untuk rekreasi, persaingan dengan teman sebaya, menjadi profesional di bidang

kesehatan dan kinerja saat praktik. Stresor psikososial yang paling signifikan adalah kesepian, kondisi tempat tinggal di asrama, penyesuaian dengan teman, persiapan makanan yang kurang tertata baik. Stresor terkait kesehatan yang paling signifikan adalah kesulitan tidur, kehadiran di kelas, dan nutrisi.

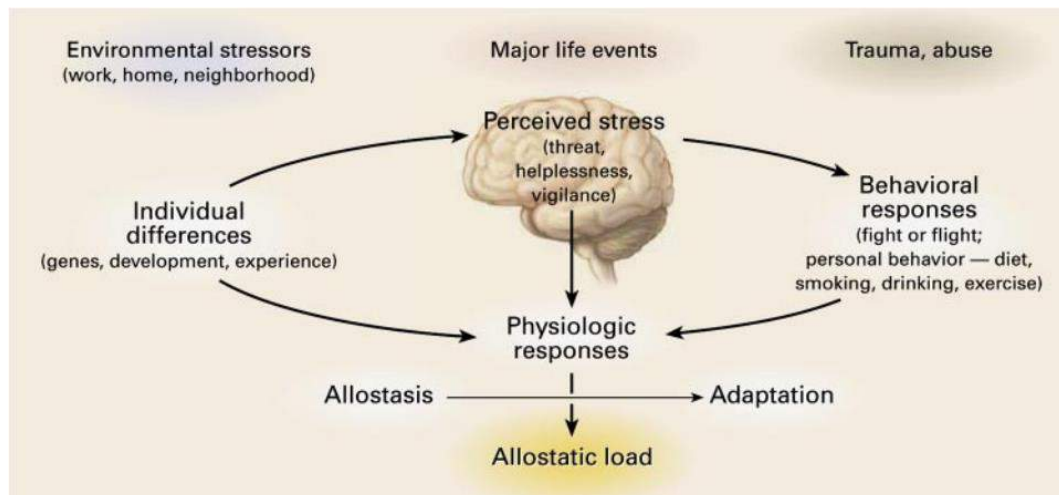
2.1.4 Persepsi stres

Stres adalah keadaan homeostasis yang terganggu akibat faktor intrinsik atau ekstrinsik (stresor), tubuh secara fisiologis akan mempertahankan kondisi stabil atau membangun kembali keseimbangan tubuh yang optimal (*eustasis*). Persepsi stres adalah perasaan atau pikiran yang dimiliki seseorang tentang seberapa banyak stres yang dialami pada waktu tertentu atau jangka waktu tertentu. Ketika situasi dianggap sebagai ancaman atau bukan ancaman, maka otak sebagai organ utama yang merasakan dan merespons stres (Mc Ewen, 2007; Godoy *et al*, 2018).



Gambar 2.2 Sistem Stres (Godoy *et al*, 2018)

Kondisi stres membutuhkan keterlibatan yang terintegrasi antara otak dan tubuh. Respons terhadap rangsangan stres dideteksi otak sebagai ancaman atau potensial ancaman (pemicu stres). Persepsi juga tergantung dari jenis stresor, berupa stresor fisik atau stresor psikologis. Stresor fisik menstimulasi *sympathetic-adrenomedullar* (SAM) yang mengeluarkan noradrenalin dan norepinefrin, sedangkan stresor psikologis menstimulasi HPA yang mengeluarkan glukokortikoid. SAM atau HPA aksis diaktifkan sebagai respons terhadap stresor tertentu, akan menghasilkan respons dalam beberapa detik dan mungkin berlangsung selama sehari-hari, memberikan tanggapan cepat, strategi yang tepat, dan terjadi homeostasis (Godoy *et al*, 2018).



Gambar 2.3 Peran Otak dalam *Allostasis* (McEwen, 2007)

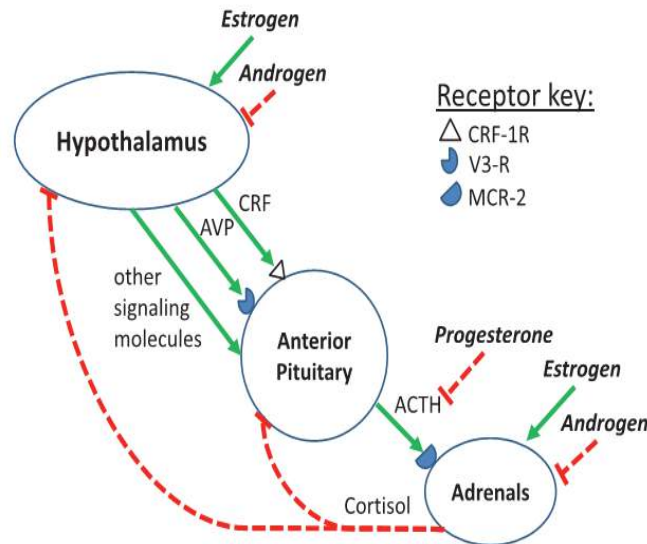
Allostasis merupakan proses untuk mencapai kestabilan atau proses mempertahankan homeostasis melalui perubahan adaptif lingkungan internal dan eksternal untuk memenuhi tuntutan yang dirasakan. Mediator *allostasis* seperti kortisol dipergunakan untuk meningkatkan proses adaptasi, namun jika terjadi deregulasi atau penggunaan berlebihan mediator *allostasis* dapat menyebabkan beban *allostasis* dan mempercepat proses penyakit. Otak merupakan organ yang

rentan terhadap stres, tetapi mampu bersifat plastisitas adaptif (kemampuan untuk menyesuaikan diri dengan keadaan lingkungan yang baru). Adaptasi terhadap lingkungan bersifat kumulatif dari hasil pengalaman dan perubahan epigenetik yang terjadi sebelum konsepsi, selama kehamilan dan setelah kelahiran (McEwen *and* Akil, 2020).

2.1.5 Respons tubuh terhadap stres

Proses mengembalikan homeostasis yang terganggu disebut dengan respons stres adaptif. Respons stres adaptif pada setiap individu ditentukan banyak faktor seperti faktor genetik, lingkungan, dan perkembangan. Kehidupan prenatal, masa bayi, masa kanak-kanak, dan remaja merupakan masa kritis dalam proses pembentukan matriks respons stres adaptif. Komponen utama sistem stres adalah HPA dan sistem saraf otonom, yang berinteraksi dengan organ lainnya di sistem saraf pusat (SSP) dan jaringan/organ untuk memobilisasi respons stres adaptif. Sirkuit neurokimia di SSP yang bertanggung jawab mengaktifkan sistem stres. Komponen HPA di SSP adalah neuron CRH, *arginin vasopresin* (AVP), dan *locus cereleus/norepineprin* (LC/NE) neuron katekolaminergik. Aktivasi sistem stres distimuli pada saraf *paraventricular nuclei* (PVN)-CRH melalui reseptor CRH-1 (CRH-R1) dan reseptor α -noradrenergik serta LC/NE. Selain itu, CRH dan neuron katekolaminergik menerima persarafan stimulasi dari sistem serotoninergik dan kolinergik untuk menghambat sekresi GnRH dari *nucleus arkuata*. CRH merangsang sekresi ACTH. Dalam kondisi non-stres, CRH dan AVP disekresikan ke dalam sistem portal dengan cara pulsatif sirkadian setiap 1-2 jam. Amplitudo CRH dan AVP meningkat pada dini hari, mengakibatkan peningkatan amplitudo frekuensi ACTH, dan sekresi kortisol dalam sirkulasi

sistemik. Berbagai faktor termasuk usia, indeks massa tubuh (IMT), dan jenis kelamin, secara individual dalam beberapa kasus terkait dengan stimulasi ACTH yang diinduksi endogen dari sekresi pulsatif kortisol (Tsigos *et al.*, 2016).



Gambar 2.4 HPA Aksis (Panagiotakopoulos & Neigh, 2014)

2.1.6 Skala pengukuran stres

Alat ukur yang digunakan untuk mengukur stres yang dialami atau sejauh mana peristiwa dalam kehidupan yang dirasakan sebagai stresor menggunakan *The Perceived Stress Scale* (PSS) yang terdiri dari 10 pertanyaan dan telah didesain untuk mengetahui tingkat stres dalam satu bulan terakhir (*self report questionnaire*). Skor PSS diperoleh dengan *reversing responses* (sebagai contoh, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1, 4=0) terhadap empat soal yang bersifat positif (pertanyaan 4, 5, 7 dan 8) dan menjumlahkan skor jawaban masing-masing (Cohen, 1994).

- 1) Tidak pernah diberi skor 0.
- 2) Hampir tidak pernah diberi skor 1.
- 3) Kadang-kadang diberi skor 2.
- 4) Cukup sering skor 3.

5) Sangat sering diberi skor 4.

Skor individu pada PSS berkisar dari 0 hingga 40, dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan persepsi yang lebih tinggi. PSS merupakan skala yang penting karena menilai persepsi individu tentang apa yang terjadi dalam hidup. Peristiwa yang sama persis dan pengalaman dalam kehidupan seseorang selama sebulan terakhir dapat berbeda, skor total PSS dimasukkan dalam kriteria stres rendah atau stres tinggi tergantung dari persepsi dalam menyikapi stresor. Kriteria skor stres sebagai berikut:

- a. Skor mulai dari 0-13 dianggap sebagai stres ringan.
- b. Skor mulai dari 14-26 dianggap sebagai stres sedang.
- c. Skor mulai dari 27-40 dianggap sebagai stres berat.

2.2 Premenstrual Syndrome (PMS)

2.2.1 Definisi dan prevalensi *premenstrual syndrome*

PMS merupakan kumpulan gejala berupa gangguan fisik, psikologi, dan emosi yang timbul sebelum menstruasi dimulai, satu minggu sebelum datangnya menstruasi atau selama fase luteal, menghilang setelah menstruasi, dan kadang berlangsung sampai menstruasi berhenti (7-14 hari), dari definisi tersebut dapat diartikan ada interval gejala setelah menstruasi dan sebelum ovulasi. PMS dapat menyebabkan morbiditas tinggi, mengganggu aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup dengan iritabilitas serta emosi yang parah dan bertahan lama (Johnson, 2014; Walsh, 2015). PMS dapat menimbulkan depresi yang memunculkan perasaan bunuh diri atau kekerasan pada diri sendiri atau orang lain (Wijayanti, 2015).

Prosentase PMS yang terjadi pada wanita sangat bervariasi, prevalensi PMS di dunia 80-90% dimana 5% mengganggu aktifitas rutin keseharian, 25% terjadi pada wanita muda dengan rentang usia 15-49 tahun, sedangkan di India wanita dengan gejala PMS sebesar 58%, PMS dengan kriteria berat 14,7% dan PMDD sebesar 3,7% (Johny, 2017). Mahasiswi di Izmir Turkey yang mengalami PMS sebesar 58,1% sampai 92,3% (Acikgoz *et al.*, 2017). Mahasiswi di Surabaya 39,2% mengalami PMS dengan gejala berat dan 60,8% dengan gejala ringan (Ramadani, 2013). PMS pada mahasiswa kedokteran tahun pertama Universitas Muhammadiyah Malang sebagian besar 82,8% mengalami PMS dengan kriteria sedang (Haris, 2016). Kejadian PMS 10 kali lipat lebih tinggi dari PMDD, efeknya jauh lebih luas karena memberikan dampak negatif pada keluarga, teman dan lingkungan kerja juga pada individu itu sendiri (Lovick, 2017).

2.2.2 Faktor penyebab *premenstrual syndrome*

Penyebab PMS sampai saat ini belum diketahui secara pasti, diduga akibat dari berbagai faktor yang kompleks, faktor tersebut, antara lain:

a. Faktor Hormonal.

Ketidakseimbangan rasio kadar hormon estrogen progesteron, dengan defisiensi relatif progesteron. Kadar estrogen sangat berlebih dan melebihi batas normal sedangkan kadar progesteron menurun. Selain faktor hormonal, PMS berhubungan dengan gangguan perasaan (*mood*), faktor kejiwaan, masalah sosial, atau fungsi serotonin yang dialami penderita. PMS biasanya lebih mudah terjadi pada perempuan yang lebih peka terhadap perubahan hormonal dalam siklus menstruasi (Ramadani, 2013; Khajehei, 2015).

b. Faktor Kimia.

Estrogen dan progesteron mempengaruhi *neurotransmitter* otak, memodulasi *monoamine* seperti serotonin. Serotonin merupakan bahan kimia yang terlibat dalam pengiriman sinyal sepanjang saraf di dalam otak, tulang belakang, dan seluruh tubuh. Kadar serotonin selama siklus menstruasi berubah-ubah. Pada penderita PMS kadar dan aktivitas serotonin rendah. Aktivitas serotonergik berhubungan dengan gejala depresi, kecemasan, kelelahan, impulsif, agresif, ketertarikan, perubahan pola makan, dan kesulitan untuk tidur (Ramadani, 2013; Khajehei, 2015).

c. Faktor genetik.

PMS pada kelahiran kembar satu telur (monozigot) 93% lebih tinggi dibandingkan dengan kelahiran kembar dua telur (dizigot) 44%. Risiko PMS pada wanita yang ibunya pernah mengalami PMS sebesar 70% dibandingkan pada wanita yang ibunya tidak mengalami PMS sebesar 37% (Khajehei, 2015).

d. Faktor Psikologis.

Stres berpengaruh terhadap PMS. Gejala PMS timbul jika wanita mengalami tekanan psikologis terus menerus. Remaja putri yang mengalami stres berisiko 3,76 kali mengalami PMS (Ramadani, 2013; Wijayanti, 2015).

e. Faktor Gaya Hidup.

Pengaturan pola makan berperan terhadap kejadian PMS. Makan makanan terlalu banyak atau terlalu sedikit berperan terhadap munculnya gejala PMS. Makanan dengan kandungan terlalu banyak garam menyebabkan terjadi retensi cairan, dan tubuh bengkak (edema). Terlalu banyak mengonsumsi minuman beralkohol dan berkafein dapat mengganggu suasana hati dan melemahkan

tenaga (Ramadani, 2013; Acikgoz *et al.*, 2017). PMS juga dipengaruhi IMT, prevalensi PMS meningkat pada wanita yang kekurangan berat badan (81,9%) (Akbari *et al.*, 2017).

f. Faktor Aktivitas fisik.

Latihan aerobik merupakan aktivitas fisik yang efektif mengurangi PMS. Latihan dan aktivitas fisik membantu melepaskan endorfin. Endorfin merupakan *neurotransmitter* yang berkontribusi terhadap *euphoria*, mempengaruhi suasana hati, persepsi rasa sakit, retensi memori, dan belajar (Khajehei, 2015).

g. Suplemen.

Berbagai suplemen herbal dan mineral dari penelitian, efektif mengurangi tingkat keparahan dan durasi gejala PMS. Kalsium tablet (1000mg/hari) memperbaiki gejala gangguan *mood*, perilaku, nyeri, dan retensi air. Sumber utama kalsium berasal susu dan hasil olahan seperti *yogurt* dan keju. Magnesium (200mg/hari) yang diberikan selama fase lutel dapat mengurangi total gejala dan afeksi negatif. Sumber utama magnesium berasal dari sayuran hijau, kacang, gandum, kedelai, alpukat, dan pisang. Vitamin B6 (50-100mg/hari) membantu meringankan depresi, gelisah, iritabilitas, perubahan suasana hati, kemarahan dan sakit kepala. Sumber utama vitamin B6 berasal dari sereal, sayuran, telur, dan daging (Ramadani, 2013)

2.2.3 Gejala *premenstrual syndrome*

Terdapat 200 gejala yang berhubungan dengan PMS, yang dirasakan tiap individu berbeda, tidak semua tanda dan gejala selalu muncul. Wanita dikategorikan mengalami PMS jika mengalami satu gejala emosi dan satu gejala fisik yang dialami saat pramenstruasi, kurang lebih selama dua siklus berturut-turut serta berdampak negatif pada aktivitas sehari-hari dan menghilang saat atau setelah menstruasi berakhir (Ramadani, 2013).

Tabel 2.1. Kriteria Diagnostik PMS (ICD-10) menurut *World Health Organization* (Perez-lopez *et al*, 2009).

Gejala psikologis ringan
Kembung dan berat badan bertambah
Payudara nyeri
Pembengkakan di tangan dan kaki
Nyeri otot dan sendi
Konsentrasi buruk, kecemasan, emosi labil
Gangguan tidur
Perubahan nafsu makan dan keinginan untuk makanan tertentu

PMS menimbulkan gejala perubahan fisik, perilaku, dan emosional, merupakan gejala yang sering dilaporkan oleh wanita untuk mencari pengobatan. PMS menjadi masalah yang cukup serius karena gejala yang timbul mengganggu aktivitas yang cukup parah terutama pada gejala perilaku dan gangguan *mood* (Freeman, 2003).

Tabel 2.2 Gejala PMS (Freeman, 2003)

Fisik	Perilaku	Suasana Hati (<i>Mood</i>)
Pembengkakan	Gangguan tidur	Mudah marah
Nyeri payudara	Perubahan nafsu makan	Perubahan suasana hati
Sakit	Sulit konsentrasi	Kecemasan
Sakit kepala	Penarikan sosial	Depresi
Kembung	Kurang tertarik	Merasa di luar kendali

Kriteria diagnosis PMS menurut *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG, 2015) yaitu, jika perempuan mengalami minimal satu gejala psikis sedang-berat dan satu gejala fisik. Gejala yang dialami menyebabkan gangguan fungsi normal dan terjadi satu sampai dua minggu sebelum menstruasi dan hilang saat hari ke empat menstruasi (Perez-Lopez *et al*, 2009; Hofmeister *and* Bodden, 2016).

Tabel 2.3 Kriteria Diagnostik untuk PMS (Hofmeister *and* Bodden, 2016). PMS dapat didiagnosis jika peserta mengalami setidaknya salah satu dari gejala afektif dan gejala somatik selama lima hari sebelum menstruasi pada tiga siklus menstruasi sebelumnya*

Gejala afektif	Gejala somatik
Luapan marah	Perut kembung
Kegelisahan	Nyeri payudara atau bengkak
Kebingungan	Sakit kepala
Depresi	Nyeri sendi atau otot
Sifat mudah marah	Pembengkakan ekstremitas
Penarikan sosial	Berat badan bertambah

*gejala ini hilang pada empat hari sejak onset menstruasi, tanpa pengulangan sampai kurang lebih hari ke-13 dari siklus, dan gejala muncul tanpa terapi farmakologis, konsumsi penggunaan narkoba atau alkohol. Gejala terjadi berulang selama dua siklus menstruasi yang direkam secara prospektif. Penderita menunjukkan disfungsi sosial, akademik, atau kinerja pekerjaan. Adaptasi dari ACOG 2014: 608.

Gejala PMS yang menghubungkan siklus menstruasi dengan perubahan fisik, suasana hati (*mood*), dan perilaku mempengaruhi persepsi seorang wanita saat diminta untuk mengisi data atau melaporkan gejala pada peneliti. Selain itu, diagnosis PMS belum ada penanda hormon spesifik yang dikaitkan dengan gejala PMS, untuk itu perlu di skrining penyakit gangguan *mood*, termasuk depresi, kepribadian dan kehidupan lain yang menyebabkan gangguan psikologis yang mempengaruhi diagnosis PMS dan perlu dilakukan pencatatan secara prospektif gejala PMS selama 2 siklus menstruasi, catatan

emosi dan perilaku dicatat terpisah dari catatan menstruasi (Berek, 2020). Studi analisis faktor *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP) yang diukur selama 2 siklus menstruasi menghasilkan empat faktor yang relevan secara klinis untuk mengukur PMS, yaitu Faktor 1 (*mood*), Faktor 2 (perilaku), Faktor 3 (nyeri), Faktor 4 (gejala fisik) (Wu *et al*, 2013).

Tabel 2.4 Gejala PMS Berdasarkan *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP) (Wu *et al*, 2013).

Faktor 1 (<i>mood</i>)	Faktor 2 (perilaku)	Faktor 3 (nyeri)	Faktor 4 (gejala fisik)
<ul style="list-style-type: none"> - Tertekan - Sedih - Perubahan suasana hati - Marah - Cemas - Tegang - Kewalahan - Peka terhadap penolakan - Tidak berharga - Bersalah 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesu - Lelah - Sulit konsentrasi - Mengantuk - Mengidam makanan - Nafsu makan meningkat 	<ul style="list-style-type: none"> - Sakit kepala - Nyeri sendi/otot 	<ul style="list-style-type: none"> - Nyeri payudara - Bengkak - Kembung

Jika mengalami lima gejala psikis pada sebagian besar siklus menstruasi selama satu tahun, sudah termasuk ke dalam diagnosis PMS kronis yang disebut dengan PMDD. Kriteria utama untuk PMDD adalah PMS dengan gangguan fungsi sosial dan pekerjaan. PMDD merupakan varian gangguan depresi di mana terjadi perubahan psikobiologis pramenstruasi yang memperburuk gejala depresi. Prevalensi PMDD lebih sedikit 1,3%-5,3% (Freeman, 2003; Hofmeister *and* Bodden, 2016).

Tabel 2.5 Kriteria Diagnostik untuk PMDD (Hofmeister *and* Bodden, 2016).

A. Sebagian besar siklus menstruasi, setidaknya ada lima gejala yang timbul pada minggu terakhir sebelum menstruasi, meningkat dalam beberapa hari setelah menstruasi, dan menurun atau tidak ada pada akhir minggu menstruasi.
B. Satu (atau lebih) dari gejala berikut, harus ada: <ol style="list-style-type: none"> 1. Labilitas afektif yang ditandai (misal, perubahan suasana hati; perasaan tiba-tiba sedih atau menangis, atau peningkatan kepekaan terhadap penolakan). 2. Mudah marah atau meningkatnya konflik antar pribadi. 3. <i>Mood</i>: depresi, perasaan putus asa, atau mencela diri sendiri. 4. Kecemasan, ketegangan, dan atau perasaan yang tegang atau tegang.
C. Satu (atau lebih) dari gejala berikut ini harus ada sebagai gejala tambahan, sehingga mencapai total lima gejala ketika dikombinasikan dengan gejala dari kriteria B di atas. <ol style="list-style-type: none"> 1. Minat yang menurun pada kegiatan biasa (misal, pekerjaan, sekolah, teman, hobi). 2. Kesulitan subjektif dalam konsentrasi. 3. Kelesuan, mudah lelah, atau kekurangan energi. 4. Perubahan selera makan yang ditandai; makan berlebihan, atau mengidam makanan tertentu. 5. Hipersomnia atau insomnia. 6. Rasa kewalahan atau di luar kendali. 7. Gejala fisik seperti nyeri payudara atau pembengkakan, nyeri sendi/otot, kembung, atau kenaikan berat badan. <p>Catatan: gejala pada kriteria A–C harus dipenuhi untuk sebagian besar siklus menstruasi yang terjadi pada tahun sebelumnya.</p>
D. Gejala berhubungan dengan tekanan klinis yang signifikan atau gangguan pada pekerjaan, sekolah, kegiatan sosial, atau hubungan dengan orang lain (misal, menghindari kegiatan sosial; penurunan produktivitas dan efisiensi di tempat kerja, sekolah, atau rumah).
E. Gangguan tersebut bukan hanya memperburuk gejala gangguan lain, seperti gangguan depresi mayor, gangguan panik, gangguan depresi persisten (<i>dysthymia</i>), atau gangguan kepribadian (meskipun dapat terjadi gangguan secara bersamaan).
F. Kriteria A harus dikonfirmasi oleh tingkat harian prospektif selama kurang lebih dua siklus gejala. (catatan: diagnosis dibuat sementara sebelum konfirmasi)
G. Gejala tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misal, obat kontraksi otot rahim, dan perawatan lainnya) atau kondisi medis lainnya (misal, hipertiroidisme)

Adaptasi *The American Psychiatric Association*, DSM V 2013; 171-172

2.3 Hormon Hipotalamus dan Hipofisis

Kelenjar hipofisis (pituitari) disebut sebagai kelenjar pengendali atau *master of gland*, kelenjar ini mempunyai fungsi yang sangat penting dan mengeluarkan beberapa hormon yang mengendalikan kelenjar endokrin lainnya. Sekresi kelenjar hipofisis dikontrol oleh hipotalamus (pelepasan atau penghambatan). Hipotalamus dikontrol oleh stimulus saraf otak. Sel-sel dalam hipotalamus menyintesis sembilan hormon dan kelenjar hipofisis mengeluarkan tujuh hormon. Hormon tersebut berperan penting dalam pengaturan aspek pertumbuhan, perkembangan, metabolisme, dan homeostasis. Kelenjar hipofisis berbentuk kacang berukuran 1–1,5 cm (0,5 inchi) dengan berat 0,5 gram dan terletak di fossa hipofisis *sella turcica* dari tulang sphenoid. Berdasarkan struktur dan fungsi, kelenjar hipofisis terbagi menjadi tiga bagian yakni anterior (adenohipofisis), *intermediate* dan posterior (neurohipofisis), bagian *intermediate* sangat kecil dan memiliki fungsi sedikit (Ilahi, 2018). Hipofisis anterior tersusun atas jaringan epitel kelenjar. Bersama dengan hipotalamus, hipofisis anterior membuat sistem neuroendokrin yang terdiri dari kumpulan neurosekretorik. Hipofisis anterior merupakan perpanjangan dari kelenjar hipotalamus untuk memproduksi hormon yang disekresikan pada darah. Terdapat lima jenis sel hipofisis anterior yaitu somatotrof, tirotof, gonadotrof, laktotrof dan kortikotrof yang mengeluarkan tujuh hormon yaitu:

1. Somatotrof menyekresi *growth hormone* (hGH), dikenal sebagai somatotropin. Hormon yang merangsang pertumbuhan tubuh secara umum dan mengatur aspek metabolisme.

2. *Thyrotrophs* mengeluarkan TSH, dikenal sebagai *thyrotropin stimulating hormone*. Hormon yang mempunyai fungsi pengatur sekresi hormon tiroid dan pertumbuhan kelenjar tiroid.
3. Gonadotrof menyekresikan dua gonadotropin: FSH dan LH. FSH dan LH keduanya bertindak atas gonad yang mempunyai fungsi merangsang sekresi estrogen dan progesteron serta pematangan oosit di dalam ovarium, pada pria merangsang produksi dan sekresi sperma testosteron di testis.
4. *Lactotrophs* menyekresi *prolactin releasing hormone* (PRL), yang mengatur pertumbuhan, perkembangan payudara, dan produksi air susu pada wanita.
5. Kortikotrof menyekresi ACTH, juga dikenal sebagai kortikotropin, yang menstimulasi korteks dewasa untuk mengeluarkan glukokortikoid seperti kortisol (Tortora, 2017; ElSayed, 2019).

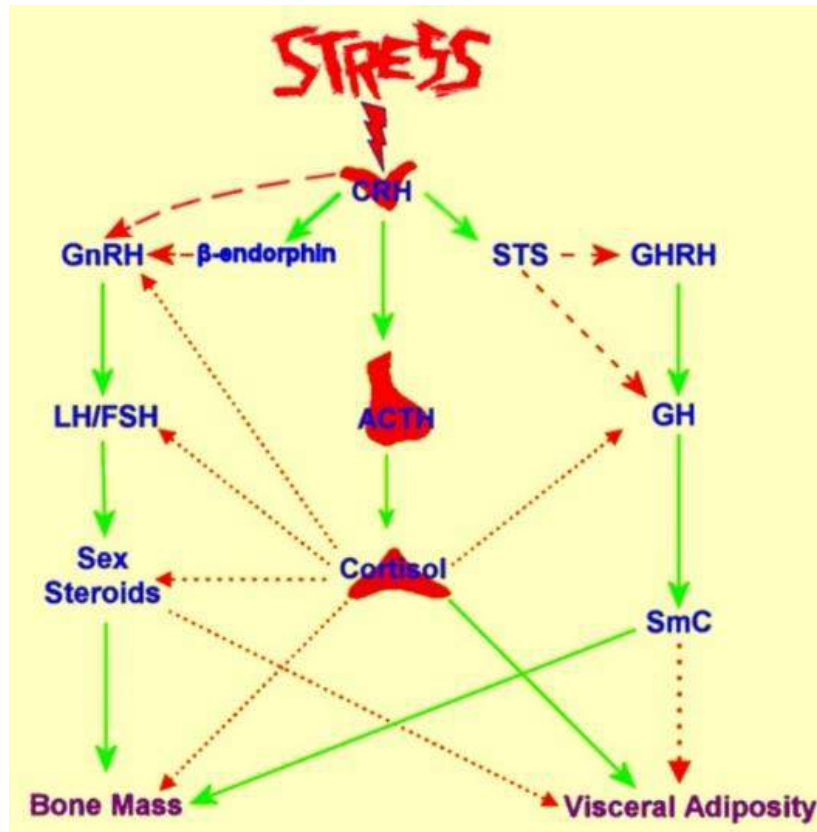
2.3.1 *Corticotropin releasing hormone (CRH)*

CRH merupakan polipeptida dengan 41 asam amino yang berperan dalam mengatur HPA dan respons sistemik terhadap stres. CRH dihasilkan oleh nukleus paraventricularis hipotalamus yang memiliki reseptor di membran plasma. Aktivitas CRH melalui pengaktifan adenilat siklase yang membentuk *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) meningkat dalam intrasel. Peran CRH meningkatkan influks kalsium ke dalam sitosol kortikotrof, meningkatkan transkripsi gen *proopiomelanocortin* (POMC), meningkatkan sekresi ACTH dan produk pemotongan POMC (prohormon). ACTH dilepaskan oleh CRH menyebabkan sekresi kortisol dan steroid adrenal lainnya. Respons ACTH

terhadap CRH tidak dipengaruhi oleh durasi dalam sehari, namun respons kortisol meningkat pada sore hari akibat perubahan reseptor afinitas kortisol. CRH perifer dan reseptor kortisol telah diidentifikasi di jaringan reproduksi wanita, termasuk ovarium, uterus, dan plasenta. CRH ovarium ditemukan di sel teka, stroma dan sitoplasma oosit. Dua *subtype* reseptor CRH yaitu, CRH-R1 dan CRH-R2 yang dikode oleh gen berbeda pada kromosom 17 dan 7. CRH-R1 diekspresikan di stroma ovarium, sel teka, dan *oophorus cumulus* folikel de-graaf. CRH-R1 di sel teka berperan sebagai autokrin dan parakrin pada steroidogenesis dan maturasi folikel. CRH-R2 diekspresikan dalam pembuluh darah perifer, otot rangka, saluran pencernaan dan jantung. Beberapa penelitian menemukan bahwa CRH menekan steroidogenesis ovarium secara *in vitro*. CRH memberikan efek penghambatan produksi estrogen dan progesteron pada sel granulosa lutein. CRH dan reseptor diekspresikan dalam sel teka saat terjadi luteinisasi korpus luteum yang mengalami degenerasi awal. CRH dikaitkan dengan proses atresia folikel dan luteolisis, peningkatan CRH memiliki efek hambat pada oosit yang dibuahi secara *in vitro* yang dihasilkan dari folikel preantral pada semua tahap pengembangan praimplantasi embrio (Tortora, 2017; Tsigos *et al.*, 2016).

Pada kondisi stres varian *subtype* reseptor CRH dan ekspresinya berperan penting dalam memodulasi respons stres dengan melibatkan ligan yang berbeda, peptida terkait CRH, dan pembawa sinyal kedua intraseluler yang berbeda. CRH selama stres mempengaruhi gangguan perilaku, neuroendokrin, dan adaptasi otonom. CRH menekan neuron GnRH secara langsung dan tidak langsung melalui peningkatan sekresi β -endorphin oleh neuron arkuata POMC. Hambatan sekresi pulsatif GnRH dari hipotalamus mempengaruhi steroidogenesis di ovarium. Efek

penekanan HPA pada sistem reproduksi akan menimbulkan gejala seperti amenore, kecemasan, depresi, gangguan makan, dan olahraga berlebihan (Tsigos *et al.*, 2016; Phumsatitpong *and* Moenter, 2018).



Gambar 2.5 Skema Interaksi HPA dan Sumbu Reproduksi. Garis hijau: aktivasi, garis merah: penghambatan (Tsigos *et al.*, 2016)

2.3.2 Adenocorticotrophic hormone (ACTH)

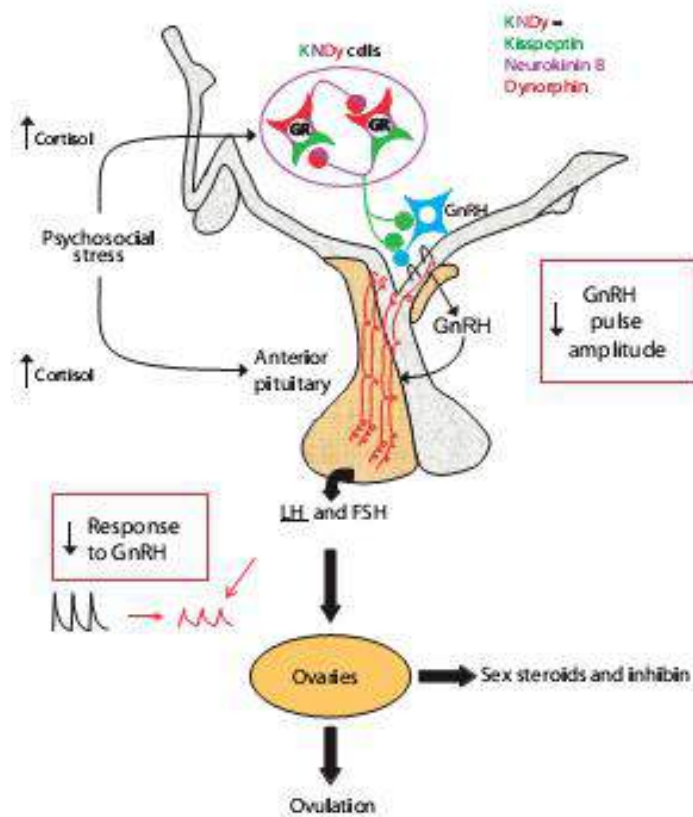
ACTH adalah polipeptida berantai lurus dengan berat molekul 4500 dan terdiri atas 39-asam amino, 23-asam amino pertama yang aktif dan 16 asam amino berikutnya secara biologis tidak aktif. ACTH disintesis di retikulum endoplasma. ACTH bekerja pada membran sel dan dikontrol oleh CRH dalam hipotalamus, aktivitasnya memerlukan cAMP. ACTH berfungsi meningkatkan sintesis dan pelepasan kortikosteroid berupa hormon kortisol dan kortikosteron dari korteks kelenjar suprarenalis (adrenal). Efek fisiologi dari ACTH adalah terjadinya

peningkatan ekskresi nitrogen, kalium dan fosfor; retensi natrium, klorida dan air; peningkatan glukosa darah puasa; peningkatan asam lemak bebas; peningkatan ekskresi asam urat; serta penurunan *eosinophil* dan limfosit dan kenaikan leukosit *polimorfonuclear* (PMN). ACTH mengatur pertumbuhan fungsi korteks adrenal yang meningkatkan sintesis protein dan RNA. 24-asam amino dari terminal N diperlukan untuk aktivitas biologik, 15-asam amino dari karboksi terminal terdapat dalam jumlah yang bervariasi. ACTH dapat meningkatkan sintesis dan pelepasan hormon steroid adrenal (meningkatkan steroidogenesis) dengan cara menstimulasi kolesterol menjadi pregnanolon. Stimulasi ACTH ini mengakibatkan produksi glukokortikoid, mineralokortikoid, dan dehidroepiandrosteron (prekursor hormon androgen). ACTH berikatan dengan reseptor berpasangan protein G pada sel adrenokortikal, mengaktifkan *adenyl cyclase* dan meningkatkan kadar cAMP intrasel-PKA untuk memfosforilasi beberapa protein serta meningkatkan Ca^{2+} . Regulator ACTH di bawah kendali CRH melalui umpan balik negatif dan *neurotransmitter* yaitu norepinefrin, serotonin, dan asetil kolin (ElSayed, 2019).

2.3.3 Kortisol

Kortisol disekresi korteks adrenal dan diatur melalui sistem umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior. Sistem umpan balik kortisol digunakan untuk mempertahankan kadar sekresi hormon kortisol agar relatif konstan di sekitar titik puncak kortisol. Faktor yang mempengaruhi konsentrasi plasma yang mengubah titik puncak kortisol: irama diurnal dan stres (Sherwood, 2015). Stres menyebabkan kortisol di tingkat hipotalamus menghambat pelepasan GnRH pulsatif dan terjadi hambatan sekresi LH (Breen

and Mellon, 2014). Mekanisme pasti yang memediasi efek kortisol pada sekresi GnRH dalam hipotalamus belum dijelaskan, kemungkinan karena gonadotropin-neuron penghambat hormon (GnIH) pada dorsomedial hipotalamus dan neuron *Kisspeptin-Neurokinin B-Dynorphin* (KNDy) di hipotalamus nukleus arkuata. Neuron KNDy merupakan interneuron aferen yang mempengaruhi neuron GnRH, KNDy mengandung tipe II reseptor glukokortikoid. Sel KNDy terdiri dari tiga neuropeptida yaitu, *kisspeptin* (KISS), *neurokinin B* (NKB) dan *dynorphin* (DYN). Hasil penelitian penderita dengan hipogonadisme hipogonadotropik menunjukkan bahwa sel KNDy mempengaruhi sekresi GnRH karena terjadi mutasi gen yang mengkode KISS, NKB dan opioid endogen peptide DYN yang memediasi efek umpan balik negatif dari progesteron pada sekresi GnRH. Kortisol juga mengganggu umpan balik positif dari estradiol untuk menginduksi GnRH dan lonjakan LH. Keterlambatan lonjakan LH disebabkan oleh kortisol, sebagai efek dari sekresi GnRH karena estradiol menginduksi lonjakan LH di fase folikuler (Ralph *et al.*, 2016). Dalam kondisi gelisah, cemas, dan depresi sekresi kortisol meningkat. Akibat stres sekresi kortisol dapat meningkat hingga 20 kali lipat (Lisdiana, 2012).



Gambar 2.6 Mekanisme Stres Psikososial dan Sekresi GnRH dan LH (Ralph *et al.*, 2016)

Tabel 2.6 Perubahan Hormon Utama selama Respons Stres (Sherwood, 2015)

HORMON	PERUBAHAN	TUJUAN
CRH-ACTH-Kortisol	Naik	<ul style="list-style-type: none"> Membantu perkembangan otot dan menyebabkan hati melepaskan gula, yang merupakan sumber tenaga dalam menghadapi stresor Mempertahankan diri dari reaksi alergi dan peradangan (<i>inflammation</i>)
Epinefrin	Naik	<ul style="list-style-type: none"> Meningkatkan kerja jantung Memobilisasi penyimpanan karbohidrat dan lemak; meningkatkan kadar glukosa dan asam lemak darah
Glukagon	Naik	<ul style="list-style-type: none"> Bekerjasama untuk meningkatkan glukosa darah dan asam lemak darah
Insulin	Turun	
Renin, Angiotensin, Aldosteron	Naik	<ul style="list-style-type: none"> Menahan garam dan H₂O untuk meningkatkan volume plasma Membantu mempertahankan tekanan darah jika terjadi pengeluaran akut plasma
Vasopresin	Naik	<ul style="list-style-type: none"> Vasopresin menyebabkan vasokonstriksi arteriol untuk meningkatkan tekanan darah

2.3.4 *Gonadotropin releasing hormone (GnRH)*

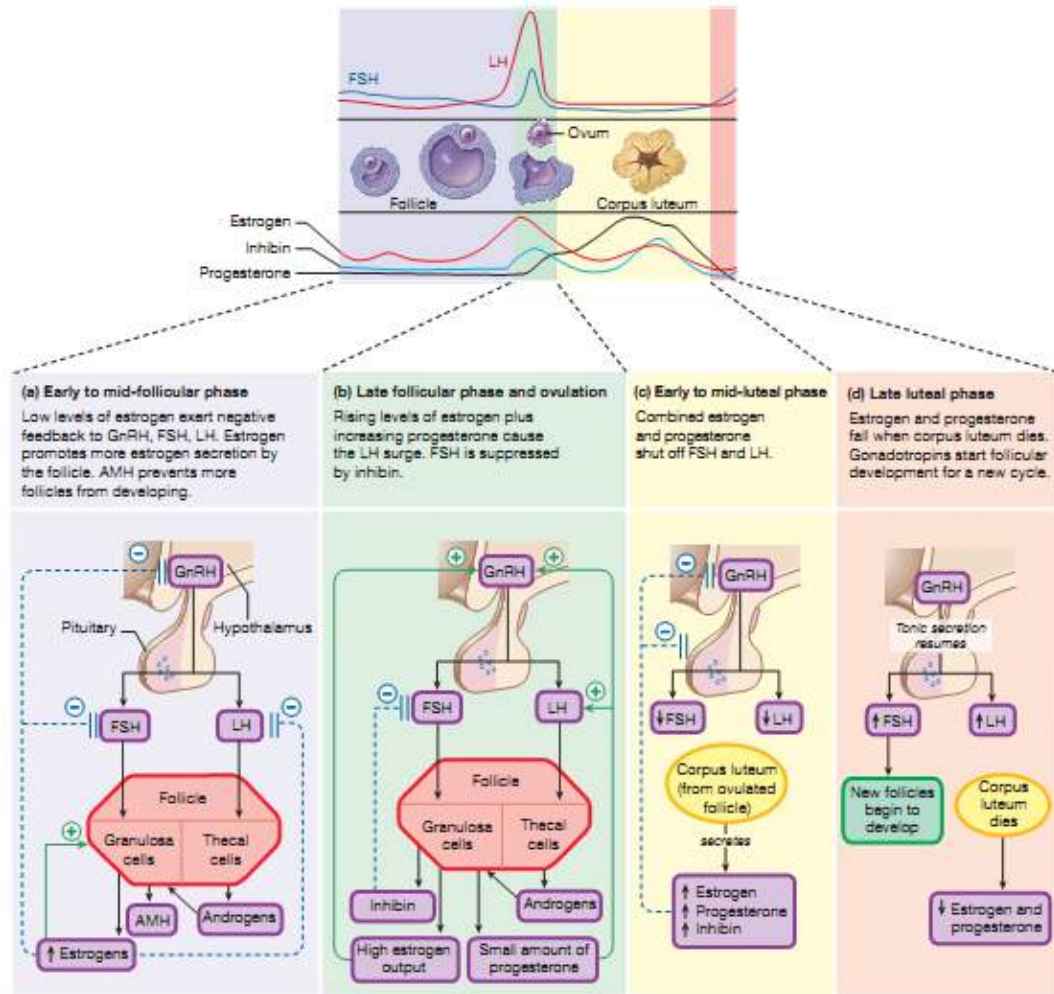
GnRH merupakan suatu rantai asam amino yang terlindungi (seperti TRH) dengan 10-asam amino di mana struktur ujung N terdapat *pyroglutamat* dan ujung C terdapat amida. GnRH berada di nukleus arkuatus mempengaruhi hipofisis anterior untuk meningkatkan LH dan FSH. Aktivasi GnRH melalui reseptor spesifik di membran plasma gonadotrof, menstimulasi fosfolipase C selanjutnya menghidrolisis fosfotidil inositida membentuk *inositol trisphosphate (IP3)* dan *diacylglycerol (DAG)* menyebabkan peningkatan Ca^{2+} sitosol dan peningkatan LH dan FSH yang juga mempengaruhi aktivitas ovarium dan testis. Sekresi pulsatif GnRH dilakukan secara kontinu karena waktu paruh pendek (2-4 menit) akibat terjadi mitosis proteolitik yang cepat. Sepanjang siklus menstruasi frekuensi dan amplitudo GnRH yang disekresikan berbeda, pada fase folikuler sekresi GnRH timbul dengan amplitudo kecil. Pada fase akhir folikuler terjadi peningkatan frekuensi dan amplitudo pulsatif GnRH, namun pada fase luteal terjadi perpanjangan interval secara progresif dan amplitudo pulsatif lebih tinggi daripada fase folikuler dan menurun secara progresif selama dua minggu. Variasi frekuensi pulsatif memungkinkan terjadi variasi LH dan FSH (Berek, 2012). Selama stres, sekresi GnRH dihambat oleh CRH di hipotalamus, yang dapat mempengaruhi frekuensi LH (Tsigos *et al.*, 2016; Phumsatitpong *and* Moenter, 2018). Selain itu, glukokortikoid dapat merangsang ekspresi hormon melalui sel target non-GnRH atau *R Famide-related peptide (RFRP)* di nukleus dorsomedial hipotalamus (Breen *and* Mellon, 2014).

2.3.5 *Follicle stimulating hormone (FSH)*

FSH secara struktur merupakan glikoprotein dengan berat molekul 25.000, terdiri atas 2 rantai α dan β yang tidak identik, tidak memiliki ikatan kovalen, termasuk gonadotropin yang mempengaruhi fungsi dan pematangan testis dan ovarium. Pembentukan FSH distimulasi oleh GnRH, dopamin, dan beberapa prostaglandin, serta dihambat oleh inhibin (pada pria). FSH berikatan dengan reseptor berpasangan dengan protein G untuk mengaktifkan enzim *adenylcyclase* dan menyebabkan terjadinya peningkatan cAMP intraseluler. cAMP mengaktifkan protein kinase-A (PKA) yang memfosforilasi protein intraseluler, yang memudahkan pertumbuhan folikel, mematangkan folikel untuk lonjakan LH dan memperbesar pengeluaran estrogen yang distimulus oleh LH. FSH dapat dihambat pada organ hipotalamus, hipofisis dengan pemberian testosteron, progesteron, dan FSH sendiri, demikian pula estrogen dapat bersifat menstimulasi dan menghambat tergantung kondisi tubuh. FSH pada laki-laki menstimulasi pertumbuhan saluran seminalis dan testis yang berperan pada awal spermatogenesis. Kadar FSH meningkat pada masa pubertas, jumlahnya mencapai 10 kali lipat. FSH pada wanita berfungsi merangsang folikel sekunder ovarium berkembang dan menyekresi estrogen, merangsang sel sertoli tubulus seminiferus memproduksi *Androgen Binding Protein (ABP)*. FSH terikat pada reseptor spesifik yang mengaktifkan enzim adenilat siklase, meningkatkan produksi cAMP dan meningkatkan PKA. FSH pada sel folikel lebih banyak untuk pembentukan estrogen dan LH di korpus luteum meningkatkan pembentukan progesteron (Tortora, 2017; ElSayed, 2019).

2.3.6 *Luteinizing hormone (LH)*

LH secara struktur merupakan glikoprotein dengan berat molekul 40 000, terdiri atas 2 rantai α dan β yang tidak identik, tidak memiliki ikatan kovalen, tergolong gonadotropin yang mempengaruhi fungsi dan pematangan testis dan ovarium. Pembentukan LH distimulasi oleh GnRH pada wanita. Aktivasi LH berikatan dengan reseptor membran yang memerlukan cAMP, selanjutnya mensintesis progesteron dan testosteron melalui penggabungan asam asetat ke dalam pregnolon atau kolesterol. Konsentrasi LH meningkat selama pubertas, puncak kadar LH pada saat terjadi di pertengahan siklus (ovulasi). Androgen dapat menghambat LH melalui kelenjar hipofisis. Fungsi LH pada wanita menstimulasi pematangan terakhir dari folikel de-Graaf, ovulasi, dan perkembangan korpus luteum, membantu FSH merangsang ovulasi, merangsang pembentukan korpus luteum, merangsang sekresi estrogen dan progesteron, merangsang umpan balik negatif ke hipotalamus untuk menghambat pembentukan GnRH. LH berikatan dengan reseptor di membran plasma yang spesifik dan menstimulasi produksi progesteron oleh korpus luteum (Tortora, 2017). Pada kondisi stres terjadi hambatan sekresi LH akibat glukokortikoid, sehingga menghambat GnRH (Breen *and* Mellon, 2014).



Gambar 2.7 Regulasi Hormon pada Siklus Menstruasi (Silverthorn, 2019)

2.3.7 Estrogen

Enam estrogen telah diisolasi dari plasma darah manusia, namun yang signifikan jumlahnya hanya tiga yaitu beta estradiol, estrone, dan estriol. Pada wanita yang tidak hamil, estrogen yang paling banyak adalah estradiol yang disintesis dari kolesterol di ovarium. Estrogen diekskresikan folikel ovarium, selama perkembangan folikel awal level estradiol kadarnya relatif rendah. Sekitar satu minggu sebelum ovulasi kadar estradiol mulai meningkat, awalnya lambat kemudian meningkat cepat. Perubahan testosteron menjadi estradiol di sel granulosa folikel melalui proses enzimatik yang disebut aromatisasi. Kadar

estrogen mencapai maksimum satu hari sebelum lonjakan LH dan setelah mencapai puncak, sebelum terjadi ovulasi, estrogen menurun tajam. Kadar estrogen tinggi pada fase pre-ovulasi dapat memberikan umpan balik positif pada hipotalamus (sekresi GnRH) dan kelenjar hipofisis anterior (sekresi FSH dan LH) mengakibatkan lonjakan LH yang memicu terjadinya ovulasi, efek positif estrogen ini tidak terjadi jika progesteron disekresi pada saat bersamaan. Selama fase luteal, estradiol meningkat maksimum 5 sampai 7 hari setelah ovulasi dan kembali normal sesaat sebelum menstruasi (Tortora, 2017; Hecker *et al.*, 2016).

Estrogen meningkatkan efek stres pada sistem reproduksi melalui jalur yang dimediasi CRH. CRH mempengaruhi neuron GnRH yang akan mempengaruhi frekuensi LH. Penelitian yang dilakukan Phumsatitpong *and* Moenter (2018) menjelaskan tentang efek estrogen pada respons stres dengan beberapa kemungkinan. Pertama, estrogen dapat memodulasi ekspresi CRH reseptor (CRHR). CRHR lebih tinggi selama masa estrus pada mencit. Estrogen berefek langsung pada neuron GnRH untuk mengubah ekspresi CRHR. Kedua, estrogen mengubah ion neuron GnRH dan arus kalium-kalsium. Ketiga, estrogen kemungkinan mengubah sinaptik koneksitas neuron GnRH dengan aferen CRH. Keempat, estrogen meningkatkan ekspresi CRH *Messenger ribonucleic acid* (mRNA) dalam PVN hipotalamus. Hormon gonad mempengaruhi otak dalam proses emosional. Estrogen berkorelasi negatif dengan kecemasan dan stres pada wanita dengan PMDD. Estrogen dalam tubuh menurun menyebabkan kecemasan meningkat, seperti wanita yang mendapatkan pengobatan estrogen dapat menurunkan kecemasan, namun jika estrogen dilepas akan memicu kecemasan.

Estradiol yang berkurang menurunkan regulasi emosi melalui efeknya di hipokampus/amigdala /sistem HPA (Yen *et al.*, 2018).

Estrogen akan meningkatkan laju kecepatan metabolisme seluruh tubuh, akibatnya nafsu makan akan bertambah. Selain itu, estrogen juga menyebabkan deposisi protein dan peningkatan jumlah simpanan lemak dalam jaringan subkutan, sehingga persentase lemak tubuh lebih besar dibanding sebelumnya. Lemak disimpan pada payudara, jaringan subkutan, pantat dan paha, akibatnya terjadi kenaikan berat badan (Guyton *and* Hall, 2021). Estrogen mengatur metabolisme kalsium, penyerapan di usus dan sekresi parathormon yang menyebabkan terjadi fluktuasi sepanjang siklus. Hipokalsium dan hiperkalsium berhubungan dengan gangguan emosional. Wanita dengan PMDD kalsium terionisasi rendah selama menstruasi dan lebih rendah saat fase folikuler akhir, pertengahan siklus dan awal fase luteal (Perez-lopez *et al.*, 2009). Estrogen dan progesteron berinteraksi dengan RAAS yang mengontrol keseimbangan hidromineral. Estrogen menstimulasi RAAS, meningkatkan sintesis angiotensinogen di hepar mengakibatkan terjadinya perut kembung dan berat badan meningkat. Aldosterone pada reseptor organ target menyebabkan efek antimineralokortikoid menyebabkan terjadinya retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, sehingga bengkak pada beberapa bagian tubuh (Perez-Lopez *et al.*, 2009; Guyton *and* Hall, 2021). Peningkatan estrogen dan penurunan progesteron juga memicu pelepasan prostaglandin, vasodilatasi pembuluh darah, kontraksi otot dan perubahan neurotransmitter tubuh. Hal tersebut dapat merangsang timbulnya nyeri pada payudara, nyeri panggul (akibat kontraksi endometrium), mual, muntah, dan sakit kepala selama fase menstruasi (Guyton *and* Hall, 2021).

Estrogen meningkatkan degradasi MAO sehingga meningkatkan ketersediaan *tryptophan* di otak yang meningkatkan transportasi serotonin dan menstimuli 5-HT menghasilkan efek antidepresan (Walsh, 2015).

2.3.8 Progesteron

Progesteron disekresi oleh korpus luteum, plasenta dan dalam jumlah kecil folikel. Progesteron berperan dalam perubahan progetasional di endometrium dan perubahan siklik di serviks dan vagina. Efek umpan balik progesteron bersifat kompleks dan terjadi pada tingkat hipotalamus maupun hipofisis, progesteron dalam dosis besar menghambat sekresi LH dan meningkatkan efek inhibisi estrogen dan mencegah ovulasi. Pengaruh progesteron juga terjadi di vagina, seperti sekresi mukus kental, proliferasi epitel, dan penumpukan leukosit. Ovarium menyekresi sebagian kecil progesteron dan *17-hydroxyprogesterone* sebelum ovulasi, folikel de-Graaf sebelum lisis dan saat memasuki tahap luteinisasi jumlah progesteron mulai meningkat. Sekresi progestin oleh korpus luteum mencapai maksimal 5 hingga 7 hari setelah ovulasi dan kembali normal sesaat sebelum menstruasi (Hecker *et al.*, 2016). Reseptor progesteron selain di ovarium ditemukan di otak: *nucleus caudatus*, hipokampus, hipotalamus, dan sistem limbik. Metabolit neuroaktif progesteron terdiri dari *3-alpha-hydroxy-5alpha-pregnanolone-20 (allopregnanolone)* dan *3-alpha-hydroxy-5beta-pregnanolone 20 (pregnanolone)*. *Allopregnanolone* merupakan metabolit neuroaktif progesteron pada efek jangka pendek memodulasi *neurotransmitter* GABA di otak yang mempengaruhi perubahan *mood*, suasana hati negatif: kecemasan, depresi, dan perilaku. *Allopregnanolone* juga terbukti sensitif terhadap respons stres, pada stres akut terjadi peningkatan *allopregnanolone* pada sistem saraf pusat dan perifer

(Freeman *et al.*, 2002; Roomruangwong *et al.*, 2019). Pada konsentrasi tinggi *allopregnanolone* dan *pregnanolone* menghasilkan efek *anxiolytic*, *sedative* dan anestetik, pada konsentrasi rendah menyebabkan peningkatan gangguan *mood* seperti iritabilitas, kecemasan, dan agresif (Walsh, 2015). Wanita dengan stres memiliki ketidakcukupan respons *allopregnanolone* sehingga stres berat dapat menyebabkan perubahan sensitivitas fungsi reseptor GABA (Perez-lopez *et al.*, 2009).

Pada PMS fluktuasi hormon steroid gonad berbeda, *allopregnanolone* menunjukkan konsentrasi lebih rendah pada fase luteal (sama seperti pada penderita dengan depresi), hal ini terkait dengan “insufisiensi korpus luteum” dalam memproduksi progesteron dan dianggap hasil pematangan folikel pra-ovulasi sub-optimal, kemungkinan disebabkan ketidakmampuan fungsional sekresi hipotalamus-hipofisis dari gonadotropin (Roomruangwong *et al.*, 2019). Penelitian Lovick *et al.*, (2017) yang meneliti saliva wanita dengan PMS menunjukkan bahwa kadar progesteron menurun dengan cepat pada 3 hari sebelum menstruasi, sedangkan kadar progesteron pada pertengahan siklus sama dengan wanita yang tidak menderita PMS.

Kadar progesteron yang tinggi pada fase luteal dikaitkan dengan penurunan perilaku mudah marah, agresif, dan kelelahan. Perubahan reseptor GABA-A terkait dengan *allopregnanolone* pada fase luteal yang tinggi, pada PMS fase folikuler dan luteal saat diberi benzodiazepin oral menunjukkan kurang sensitif atau respons sedasi lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian *pregnanolone* intravena. Pemberian flumazenil-antagonis benzodiazepin pada fase luteal dapat memicu gejala panik pada PMDD. Pemberian alprazolam juga tidak

memberikan hasil yang baik pada PMS. Hasil studi menunjukkan bahwa pengobatan progesteron belum memberikan perbaikan pada subyek dengan *allopregnanolone* yang lebih rendah pada fase luteal. Perubahan *mood* menghasilkan kecemasan berkorelasi dengan paparan *allopregnanolone* jangka panjang (Freeman *et al.*, 2002; Roomruangwong *et al.*, 2019). Progesteron juga mempengaruhi *neurotransmitter* serotonin di otak. Progesteron meningkatkan MAO dan menurunkan ketersediaan 5-HT. Kekurangan serotonin menimbulkan gejala depresi, cemas, rasa sedih, tidak bahagia, putus asa, mudah tersinggung, dan insomnia. Hal ini dibuktikan dengan pemberian *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs) yang responsif dan efektif terhadap penderita PMS (Walsh, 2015).

2.4 *Neurotransmitter*

2.4.1 Serotonin

Serotonin merupakan *neurotransmitter* amin biogenik yang disintesis di terminal aksonal, metabolit utama adalah *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA). Kadar serotonin berada di otak dan cairan tubuh seperti serum /plasma, trombosit, cairan serebrospinal, dan urin. Enzim yang terlibat dalam metabolisme serotonin yaitu MAO yang berperan dalam degradasi serotonin. Proses degradasi melalui dua tahap: pertama adalah degradasi serotonin menjadi asetaldehida 5-hidroksiindol, dan kedua adalah degradasi melalui konversi diatur *aldehydehydrogenase* menjadi *5-hydroxyindoleacetic*. *Tryptophan* merupakan asam amino prekursor, studi terbaru mengungkapkan bahwa *tryptophan hidrosilase* ada dua isoform dengan lokasi berbeda. *Tryptophan hidrosilase* tipe 1 (TPH1) bertanggung jawab untuk sintesis serotonin perifer dan *tryptophan hidrosilase*

tipe 2 (TPH2) isoform dominan di otak. Reseptor serotonergik 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ dan beberapa subtipe yang berbeda hal struktur, aktivasi, dan lokasi. Reseptor serotonergik didistribusikan pada neuron *presynaptic* dan *postsynaptic* dalam sistem saraf pusat, sel perifer yang berbeda dan organ. Reseptor serotonergik mengaktifkan intraseluler *messenger* (cAMP, IP₃, DAG) dan menghasilkan respons rangsangan atau penghambatan. Reseptor serotonin adalah tempat aktivitas yang penting untuk mendesain obat yang spesifik yang dengan subtipe yang dapat bermanfaat sebagai terapi khusus, seperti obat antidepresan, obat antipsikotik atipikal dan senyawa psikoaktif. Perubahan sistem serotonergik telah dikaitkan dengan etiologi neurologis yang berbeda (migrain, penyakit alzheimer, epilepsi) dan kejiwaan (depresi, skizofrenia, gangguan *mood*, alkoholisme, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), *post traumatic stress disorder* (PTSD) (Muck-Seler and Pivac, 2011).

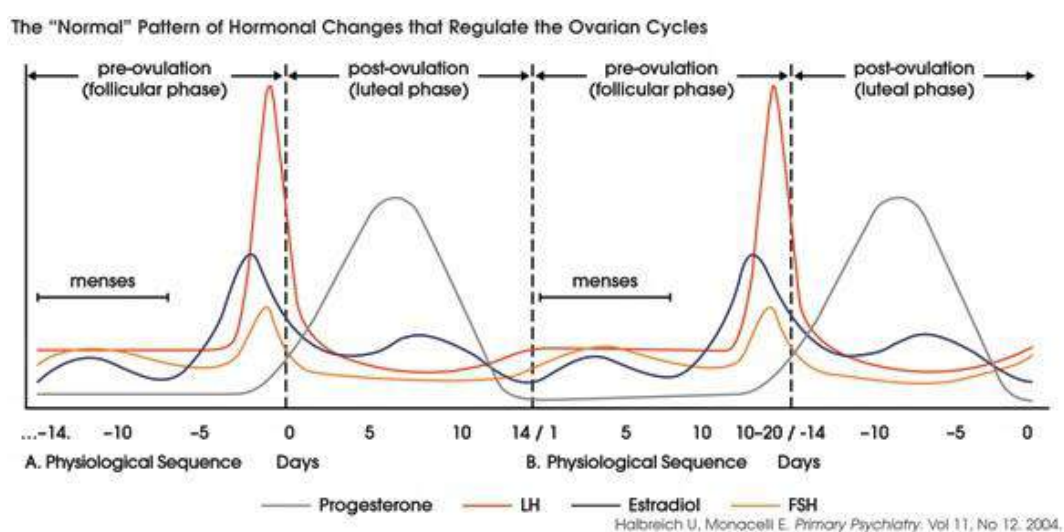
Reseptor serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, dan 5-HT₄ muncul akibat regulasi emosi melalui jalur di struktur limbik seperti amigdala, cingulate gyrus, dan hipokampus, sebagai contoh, 5-HT_{2C} *antagonis anxiolytic*, dan 5-HT_{1A} *autoantagonis* reseptor mengobati depresi. Studi terhadap pasien depresi telah ditemukan terjadi penurunan serotonin. Berbagai gejala yang berhubungan dengan depresi yaitu gangguan konsentrasi dan memori; perubahan nafsu makan, libido, tidur, dan gairah; dan peningkatan kecemasan, anhedonia, dan agresif (Amin *et al.*, 2005).

2.5 Stres dan *Premenstrual Syndrome*

2.5.1 Perubahan hormon pada siklus menstruasi

Patofisiologi PMS masih belum diketahui dengan pasti, PMS merupakan keadaan yang disebabkan oleh banyak faktor. PMS terjadi akibat perubahan regulasi neurohormonal dan *neurotransmitter*. Siklus menstruasi normal merupakan suatu proses yang kompleks dan harmonis meliputi hipotalamus, hipofisis, ovarium serta endometrium. Hipotalamus melepaskan GnRH secara pulsatif setiap 1-1,5 jam pada fase folikuler dan setiap 2-4 jam pada fase luteal. GnRH merangsang kelenjar hipofisis untuk mengeluarkan LH dan FSH. LH merangsang sel teka ovarium folikel untuk menghasilkan androstenedion, sedangkan FSH merangsang sintesis aromatase (Cyp19) yang mengatalisis konversi androstenedion menjadi “estradiol” (Barbieri, 2014). Selama fase folikuler, estradiol meningkatkan proliferasi endometrium, estradiol bersama dengan FSH merangsang perkembangan folikel, sedangkan selama pertengahan siklus, konsentrasi estradiol dan inhibin lebih tinggi yang menyebabkan efek umpan balik negatif ke kelenjar hipofisis dan hipotalamus dan menurunkan sekresi FSH, terjadi peningkatan sekresi GnRH dan lonjakan LH hipofisis yang memicu terjadi ovulasi. Setelah ovulasi terjadi dibentuk korpus rubrum yang akan menjadi korpus luteum di bawah pengaruh hormon LH dan LTH (*luteotrophic hormone*). Korpus luteum mengeluarkan hormon estrogen, progesteron dan inhibin-A yang berfungsi sebagai penekan utama gonadotropin. Tanpa sekresi LH korpus luteum akan mengalami gangguan pertumbuhan setelah 12–16 hari. Progesteron mempunyai pengaruh terhadap endometrium yang telah berproliferasi, menyebabkan kelenjar berkelok-kelok dan jika tidak ada

pembuahan, korpus luteum berdegenerasi dan mengakibatkan kadar estrogen dan progesteron menurun. Menurunnya kadar estrogen dan progesteron menimbulkan efek pada arteri di endometrium tampak dilatasi dan stasis dengan hiperemi yang diikuti spasme dan iskemia, setelah itu mengalami degenerasi serta perdarahan dan pelepasan endometrium yang nekrotik (Berek, 2012; Roomruangwong *et al.*, 2019).



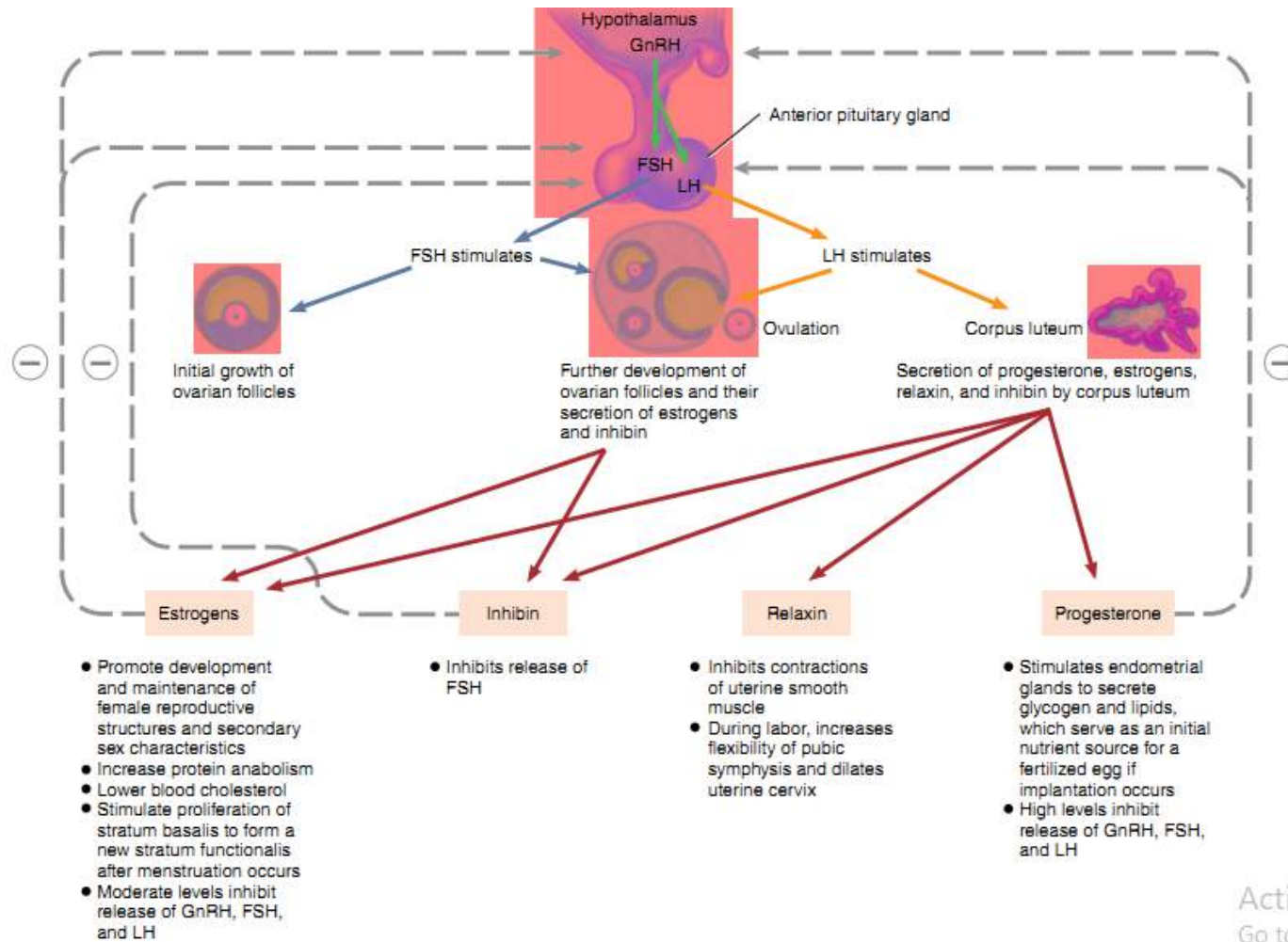
Gambar 2.8 Perubahan Hormonal pada Siklus Ovarium (Halbreich, 2003)

Kadar hormon dalam plasma pada siklus menstruasi berbeda-beda sesuai dengan tahapan siklus menstruasi. Estradiol dihasilkan oleh ovarium dan terdapat dua puncak sekresi yaitu sesaat sebelum ovulasi dan selama fase *midluteal*. Laju sekresi estradiol 36 $\mu\text{g}/\text{hari}$ di awal fase folikular, 380 $\mu\text{g}/\text{hari}$ sesaat sebelum ovulasi, dan 250 $\mu\text{g}/\text{hari}$ selama fase *midluteal*. Kadar progesteron pada wanita adalah ± 0.9 ng/mL selama fase folikular. Di akhir fase folikular, sekresi progesteron mulai meningkat. Selama fase luteal, korpus luteum menghasilkan progesteron dalam jumlah banyak sehingga kadar progesteron dalam plasma

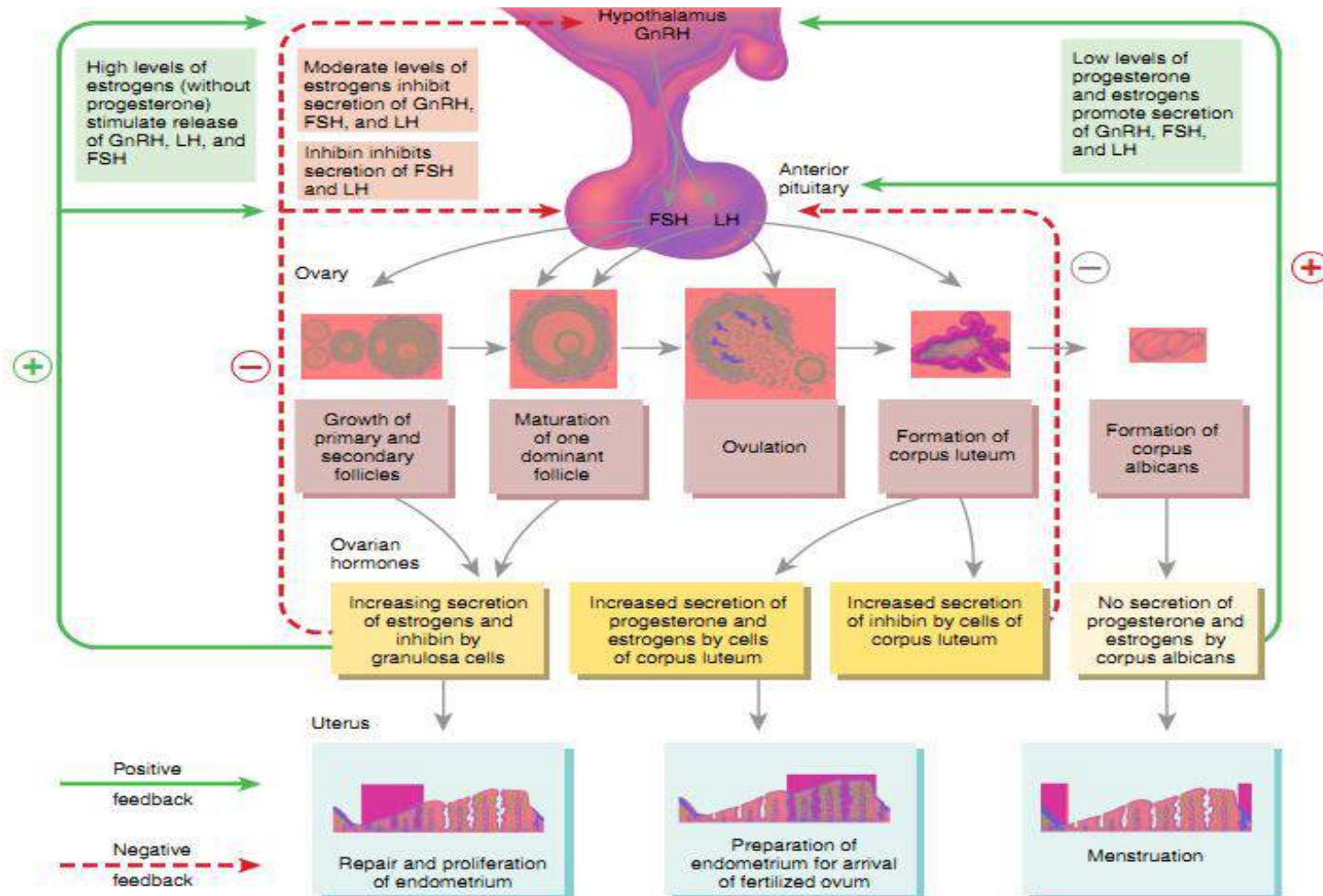
meningkat pesat (18 ng/mL) (Alford *and* Nurudeen, 2013), perbedaan tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 2.7 Laju Produksi Hormon Pada Setiap Tahap Siklus Menstruasi (Alford *and* Nurudeen, 2013)

Hormon Seks	Awal Folikuler	Preovulasi	<i>Midluteal</i>
Progesteron (mg)	1.0	4.0	25.0
17-Hydroprogesteron (mg)	0.5	4.0	4.0
Dehidroepiandrosteron (mg)	7.0	7.0	7.0
Androstenedion (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosteron (μ g)	155.0	171.0	126.0
Estron (μ g)	60.0	350.0	250.0
Estradiol (μ g)	36.0	380.0	250.0



Gambar 2.9 Hormon Estrogen, progesteron, *relaxin* dan *inhibin* pada siklus reproduksi (Tortora, 2017)



Gambar 2.10 Siklus Menstruasi (Tortora, 2017)

2.5.2 Patofisiologi *premenstrual syndrome*

PMS merupakan hasil interaksi perubahan siklik hormon progesteron dan estrogen dengan spesifik *neurotransmitter*. Progesteron diproduksi oleh korpus luteum. Progesteron di metabolisme di otak menghasilkan *allopregnanolone* dan *pregnanolone* yang bertindak sebagai modulator reseptor sistem *neurotransmitter* GABA memiliki efek menghambat di sistem saraf pusat yang menyebabkan terjadi perubahan gejala suasana hati (*mood*) dan pengaturan emosi. Pada konsentrasi rendah *allopregnanolone* dan *pregnanolone* menyebabkan peningkatan gangguan *mood* seperti iritabilitas, kecemasan dan agresi (Walsh, 2015). Progesteron juga mempengaruhi *neurotransmitter* serotonin di otak. Progesteron meningkatkan MAO dan menurunkan ketersediaan 5-HT. Kekurangan serotonin akan menyebabkan gejala depresi, cemas, rasa sedih, tidak bahagia, putus asa, mudah tersinggung, dan insomnia. Hal ini dibuktikan dengan pemberian SSRIs yang *responsible* dan efektif terhadap penderita PMS (Walsh, 2015; Guyton and Hall, 2021). Selama fase luteal, estrogen meningkat 5 sampai 7 hari setelah ovulasi. Pada PMS kadar estrogen melebihi batas normal dan kadar progesteron menurun. Estrogen juga bertindak sebagai agonis GABA dengan meningkatkan pengikatan agonis GABA dan meningkatkan pengaturan reseptor GABA serta mengurangi aktivitas *decarboxylase asam glutamate* di hipotalamus (Halbeich, 2003; Ramadani, 2013; Khajehei, 2015), selain itu estrogen meningkatkan degradasi MAO sehingga meningkatkan ketersediaan *tryptophan* di otak yang meningkatkan transportasi serotonin dan menstimuli 5-HT menghasilkan efek antidepresan (Guyton and Hall, 2021; Walsh, 2015). Estrogen dan progesteron berinteraksi dengan RAAS, yang mempengaruhi cairan

elektrolit dan keseimbangan cairan. RAAS melibatkan beberapa langkah dimulai dengan renin *catalyzing* konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang dikonversi oleh enzim pengubah angiotensin menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor yang meningkatkan pelepasan aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron menyebabkan retensi natrium dan air. Estrogen dapat merangsang RAAS dengan menginduksi sintesis angiotensinogen di hepar; efek estrogen dapat mengakibatkan gejala kembung dan berat badan meningkat. Progesteron menunjukkan aktivitas antimineralokortikoid, natriuresis selama fase luteal didominasi progesteron. Efek progesteron ini berdampak pada gejala menstruasi dan kenaikan berat badan terkait menstruasi (Halbreich, 2003).

2.6 Instrumen Penilaian *Premenstrual Syndrome*

Ada beberapa instrumen yang digunakan untuk menegakkan diagnosis PMS, seperti pada tabel 2.8

Tabel 2.8 Instrumen Penilaian PMS (Freeman, 2003)

<i>Instrument</i>	<i>Name</i>	<i>Date</i>	<i>#Items</i>	<i>To diagnose</i>		<i>To assess symptoms</i>
				PMS	PMDD	
DRSP	<i>Daily record of severity of problems</i>	Endicott et al., 1996	24	√	√	√
DSR	<i>Penn daily symptom rating</i>	Freeman et al., 1996	17	√	√	√
PMSD	<i>Premenstrual symptom diary</i>	Thys-Jacobs et al., 1995	17	√		√
COPE	<i>Calendar of premenstrual experiences</i>	Mortola et al., 1990	22	√		√
VAS	<i>Visual analogue scales</i>	Rubinow et al., 1984	<i>Open</i>	√		√
VAS	<i>Visual analogue scales</i>	Steiner et al., 1999	4			√
PMTO	<i>Premenstrual tension scale-observer</i>	Steiner et al., 1980	10			√
PAF	<i>Premenstrual assessment form</i>	Halbreich et al., 1982	96			√
MDQ	<i>Menstrual distress questionnaire</i>	Moos, 1968	48	√	√	√

Instrumen penilaian PMS tersebut belum terbukti keunggulannya dalam menentukan diagnosis PMS. Instrumen yang telah divalidasi DRSP, *calendar of premenstrual experiences* (COPE), *premenstrual symptom diary* (PMSD), *penn daily symptom rating* (DSR) dan *menstrual distress questionnaire* (MDQ). Beragam instrumen untuk mengetahui peringkat gejala setiap hari, namun belum ada bukti empiris bahwa instrumen tersebut mempengaruhi kualitas informasi. Instrumen bulanan yang sederhana dapat digunakan untuk mengamati apakah ada atau tidak ada gejala PMS. Analisis PMS/PMDD dengan mengidentifikasi pada hari ke 5 atau 6 sebelum timbulnya perdarahan sebagai hari pramenstruasi dan hari 5 atau 6 sampai 10 sebagai hari pascamenstruasi. Diagnosis PMS secara klinis: suasana hati (*mood*), perilaku atau gejala fisik yang terjadi berulang di fase luteal. Gejala mereda saat menstruasi dan tetap dalam remisi untuk setidaknya satu minggu fase folikuler dalam sebagian besar siklus menstruasi (Freeman, 2003).

Pada penelitian Roomruangwong *et al*, (2019) untuk mengukur tingkat keparahan PMS menggunakan DRSP, yang dinilai setiap hari selama siklus menstruasi. Skala DRSP terdiri dari 21 item yang terpisah dan dikelompokkan menjadi 11 domain dan 3 item yang menjelaskan secara spesifik jenis penurunan fungsi yang digunakan dalam evaluasi PMS, semua item dinilai dari 1 hingga 6 (1 = tidak sama sekali, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = parah, 6 = ekstrim). DRSP merupakan tes laporan diri yang menilai “ada” dan “beratnya” gejala pramenstruasi dan juga bisa digunakan untuk membuat diagnosis DSM-IV PMDD. 21 item DRSP dengan rincian faktor 1 (*mood*) terdiri dari 12 item; 1a (depresi/sedih/tertekan), 3a (perubahan suasana hati/tiba-tiba merasa sedih), 4a

(marah/iritabilitas), 2 (cemas/tegang/gelisah), 10a (kewalahan, tidak bisa mengatasi), 3b (sensitif terhadap penolakan), 1c (tidak berharga/bersalah), 10b (tidak terkendali), 1b (putus asa), 4b (konflik/masalah), 5 (kurang tertarik pada kegiatan biasa), dan 9b (susah tidur). Faktor 2 (perilaku) terdiri dari 5 item: 7 (lesu/lelah/kurang energi), 6 (kesulitan konsentrasi), 9a (tidur lama/sulit bangun), 8b (mengidam makanan tertentu), dan 8a (nafsu makan meningkat). Faktor 3 (nyeri) terdiri dari 2 item; 11c (sakit kepala) dan 11d (nyeri sendi/otot). Faktor 4 (gejala fisik) mengandung item: 11a (nyeri payudara) dan 11b (pembengkakan payudara) (Wu, 2013).

Pengisian tabel DRSP dilakukan setiap hari dimulai hari pertama menstruasi. Hasil total skor DRSP kurang dari 50 maka didiagnosis selain PMS, jika nilai total skor DRSP lebih dari 50 dengan gejala yang sama selama 2 siklus menstruasi dan jika terdapat 3 item dari 21 item DRSP serta memiliki rata-rata penilaian lebih dari 3 pada fase luteal didiagnosis PMS (Endicott, 2006). Perubahan skor DRSP di awal hingga akhir fase luteal secara signifikan terkait dengan penurunan progesteron. Ketika kadar progesteron menurun pada fase luteal mempengaruhi tingkat keparahan PMS (Roomruangwong *et al.*, 2019).

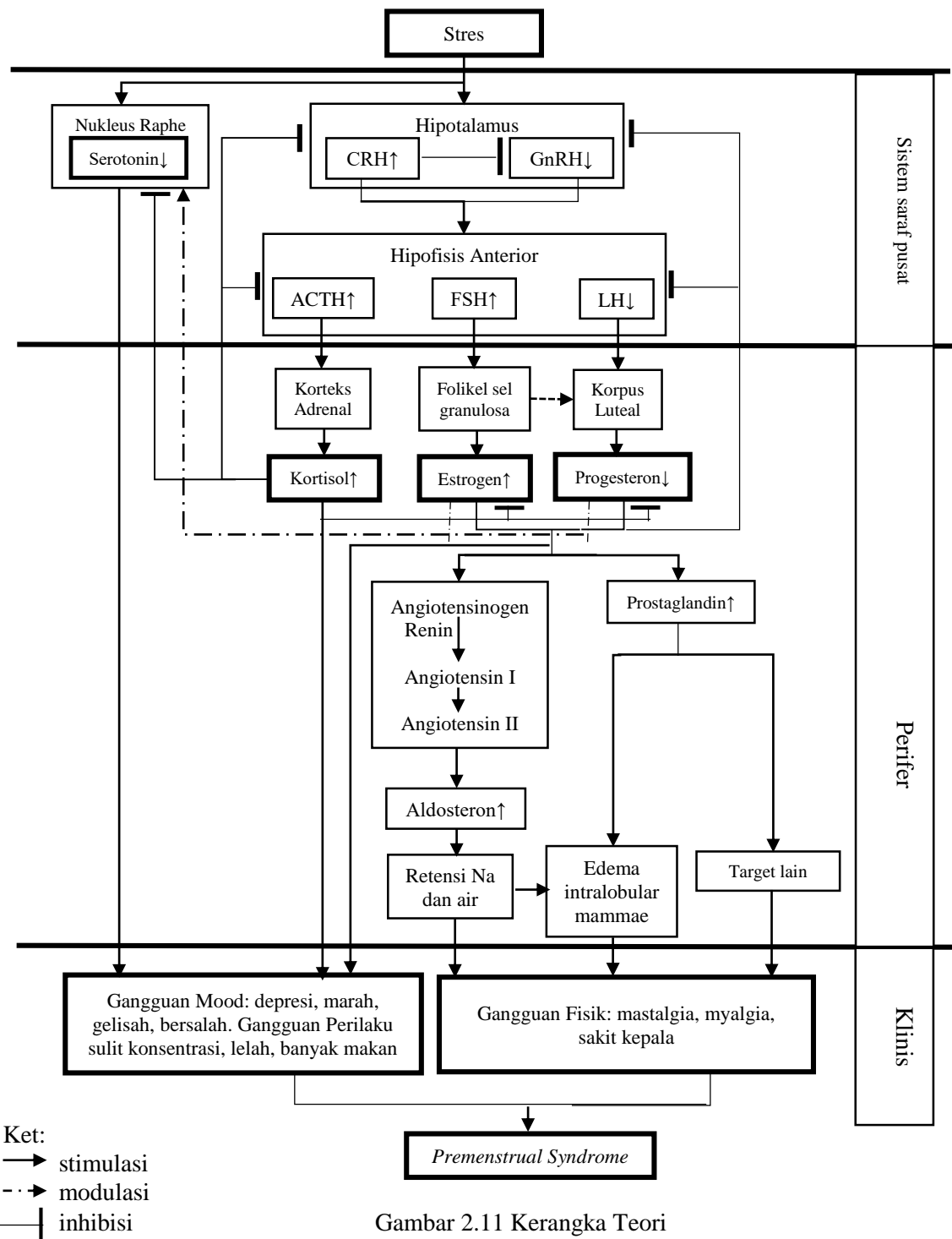
2.7 Landasan Teori

Respons stres secara fisiologis mengaktifkan HPA aksis yang akan meningkatkan sekresi CRH. CRH menstimulasi hipofisis anterior untuk melepaskan ACTH. ACTH menstimulasi korteks adrenal untuk melepaskan hormon kortisol (Tsigos *et al.*, 2016). Kortisol memberikan umpan balik negatif di hipotalamus menyebabkan terhambatnya pelepasan pulsatif GnRH, hal ini kemungkinan kortisol memediasi GnIH dan neuron KNDy di hipotalamus yang mempengaruhi

sekresi GnRH. Kortisol juga mengganggu umpan balik negatif progesteron dan umpan balik positif estrogen untuk menginduksi GnRH sehingga terjadi hambatan sekresi LH (Ralph *et al.*, 2016). Kortisol menghambat pengeluaran serotonin. Stres kronis menyebabkan disfungsi kortisol yang menyebabkan terjadi gangguan *mood*/depresi dan gangguan fisik nyeri. CRH menekan neuron GnRH secara langsung dan tidak langsung melalui peningkatan sekresi β -endorphin oleh neuron POMC arkuatus. Penghambatan sekresi pulsatif GnRH menyebabkan terjadinya hambatan sekresi LH (Tsigos *et al.*, 2016; Phumsasting *and* Moenter, 2018).

Akibat adanya hambatan sekresi LH pada fase luteal menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron dan sekresi FSH tetap meningkat sehingga kadar estrogen berlebih melebihi batas normal. Perubahan kadar progesteron dan estrogen dimulai dari fase *midluteal* sampai akhir fase luteal. Pada kondisi stres estrogen memberikan efek inhibisi pada neuron GnRH maupun ekspresi CRH. Ketidakseimbangan estrogen dan progesteron mempengaruhi *neurotransmitter* serotonin. Efek terhadap serotonin, ketidakseimbangan tersebut meningkatkan degradasi MAO dan ketersediaan *tryptophan* di otak yang meningkatkan transportasi serotonin (serotonergik) dan menurunkan ketersediaan 5-HT yang menghasilkan gangguan *mood* dan perilaku seperti depresi, marah, gelisah, rasa bersalah, kesulitan konsentrasi, nafsu makan meningkat (Walsh, 2015; Guyton *and* Hall, 2021). Estrogen dan progesteron berinteraksi dengan RAAS yang mempengaruhi cairan elektrolit dan keseimbangan cairan. RAAS melibatkan beberapa langkah dimulai dengan renin *catalyzing* konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang dikonversi oleh enzim mengubah angiotensin menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor yang manjur

meningkatkan pelepasan aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron bertindak meningkatkan retensi natrium dan air. Penurunan progesteron menstimulasi prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi, sehingga secara signifikan terjadi peningkatan *epidermal growth factor* (EGF) pada organ target seperti pada payudara (*edema intralobular* serta dipengaruhi efek retensi Na dan air) menyebabkan terjadi perubahan fisik seperti mastalgia, sedangkan pada target organ yang lain seperti otot terjadi mialgia, sakit kepala (Halbreich, 2003).

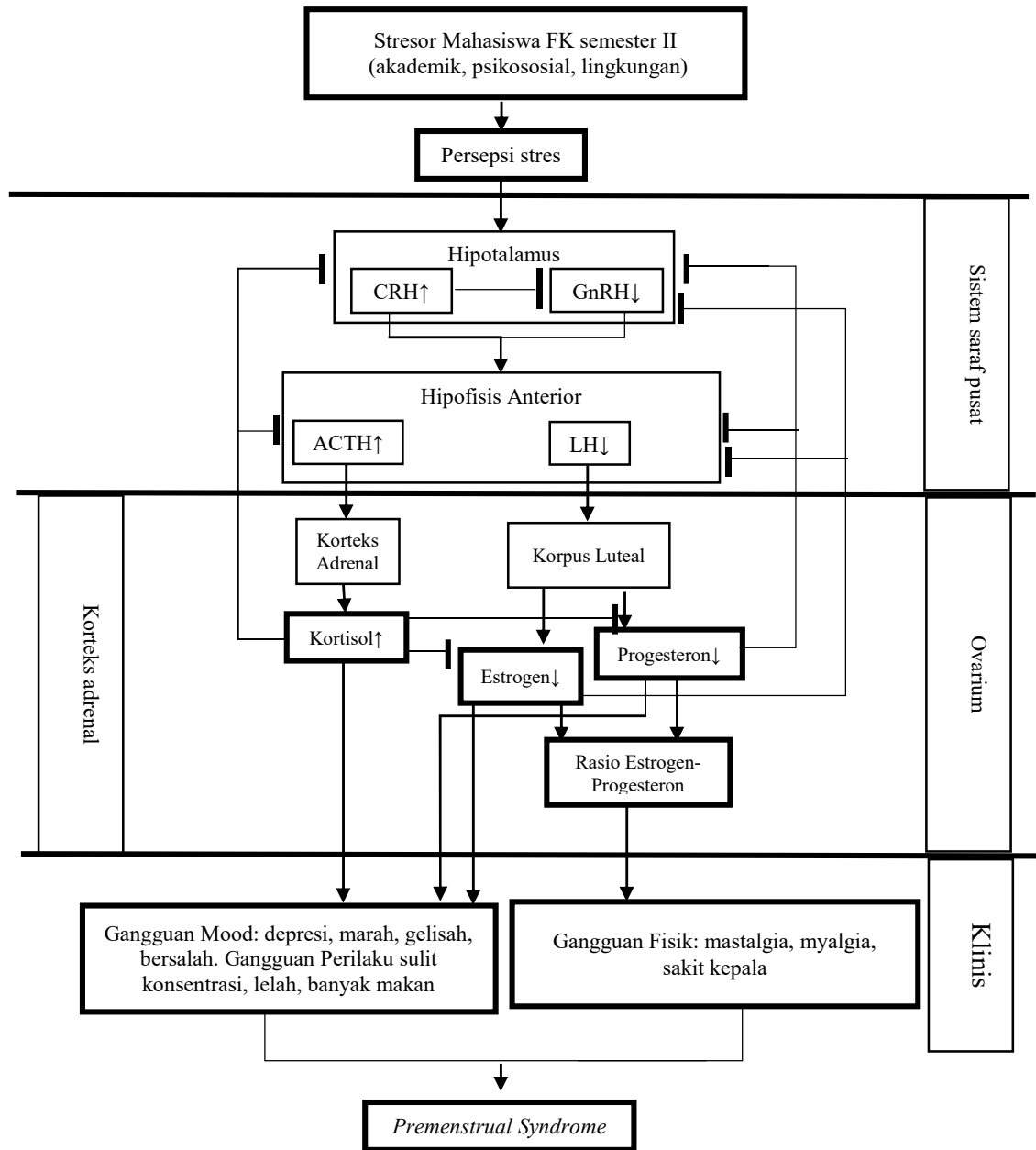


Gambar 2.11 Kerangka Teori

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Sumber stres mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran tahun pertama meliputi stresor akademik, stresor psikososial dan stresor lingkungan mempengaruhi persepsi stres. Persepsi stres yang dirasakan, amigdala mengaktifkan sumbu HPA dengan memberi sinyal ke hipotalamus dan hipotalamus mensekresi CRH yang menstimulasi hipofisa anterior untuk melepas ACTH. ACTH menstimulasi korteks adrenal untuk melepas hormon kortisol. Kortisol memberikan umpan balik negatif di hipotalamus menyebabkan terhambatnya pelepasan pulsasi GnRH. Kortisol menyebabkan terjadi penurunan sensitivitas hipofisis anterior dari GnRH yang memediasi efek kortisol pada hambatan sekresi LH. Kortisol juga mengganggu umpan balik negatif progesteron dan umpan balik positif estrogen untuk menginduksi GnRH sehingga terjadi hambatan sekresi LH (Ralp *et al*, 2016; Hannibal *and* Bishop, 2014; ElSayed, 2019).

Akibat adanya hambatan sekresi LH pada fase luteal menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron dan sekresi FSH tetap meningkat sehingga kadar estrogen berlebih melebihi batas normal. Perubahan kadar progesteron dan estrogen dimulai dari fase *midluteal* sampai akhir fase luteal. Progesteron menurun pada fase luteal akhir dan kadar estrogen juga mengalami penurunan. Efek estrogen pada respons stres, memodulasi ekspresi CRH melalui neuron GnRH (Yen *et al*, 2018)

Efek perubahan kadar estrogen dan progesteron menyebabkan perubahan fisik, estrogen dan progesteron berinteraksi dengan RAAS, aldosteron dan prostaglandin sehingga dapat menimbulkan efek seperti nyeri payudara (*mastalgia*), nyeri otot (*mialgia*) dan sakit kepala. Hormon estrogen dan progesteron mempengaruhi otak dalam proses emosional, estrogen dalam tubuh

berkurang dapat menurunkan regulasi emosi melalui efeknya di hipokampus/amigdala/sumbu HPA. Metabolit neuroaktif progesteron memodulasi *neurotransmitter* GABA di otak yang dapat mempengaruhi emosional. Kortisol memberikan efek gangguan pada *mood* dan perilaku. Perubahan *mood* seperti depresi, marah, gelisah, merasa bersalah; Perubahan perilaku seperti sulit konsentrasi, lelah, banyak makan; Perubahan *mood*, perilaku dan fisik yang dialami mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran pada fase luteal merupakan kumpulan gejala PMS yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup (Lopez *et al*, 2009, Guyton *and* Hall, 2021).

3.2 Hipotesis Penelitian

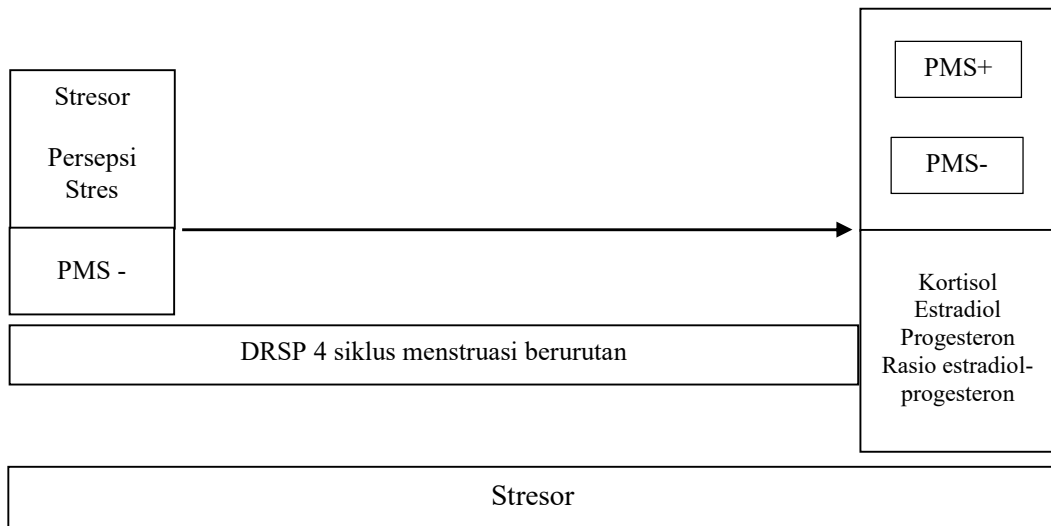
1. Stresor memiliki hubungan terhadap persepsi stres
2. Persepsi stres memiliki hubungan terhadap peningkatan kadar kortisol
3. Peningkatan kadar kortisol memiliki hubungan terhadap peningkatan kadar estradiol
4. Peningkatan kadar kortisol memiliki hubungan terhadap peningkatan kadar progesteron
5. Peningkatan kadar kortisol memiliki hubungan terhadap timbulnya gejala PMS
6. Peningkatan kadar estradiol memiliki hubungan terhadap perubahan kadar progesteron
7. Peningkatan kadar estradiol memiliki hubungan terhadap rasio estradiol-progesteron
8. Peningkatan kadar estradiol memiliki hubungan terhadap timbulnya gejala PMS

9. Peningkatan kadar progesteron memiliki hubungan terhadap rasio estradiol-progesteron
10. Peningkatan kadar progesteron memiliki hubungan terhadap timbulnya gejala PMS
11. Peningkatan rasio estradiol-progesteron memiliki hubungan terhadap timbulnya gejala PMS

BAB 4
METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah *case-cohort study*. Penelitian *case-cohort* ini dimaksudkan untuk mendapatkan subjek yang mengalami efek (kasus) berasal dari populasi yang sama dengan kohort secara keseluruhan (Sastroasmoro dan Ismael, 2016).



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

DRSP : *daily record of severity of problems*

PMS+ : mengalami *premenstrual syndrome*

PMS- : tidak mengalami *premenstrual syndrome*

4.2 Populasi, Besar Sampel dan Tehnik Pengambilan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi yang diteliti adalah mahasiswi S1 FK UMM. Responden yang terpilih mengisi surat pernyataan kesediaan peran serta dalam penelitian.

4.2.2 Sampel

Penelitian ini mempergunakan subjek :

1. Mahasiswi S1 FK UMM tahun pertama (semester dua), tahun ajaran 2019/2020.
2. Darah yang diambil untuk pemeriksaan hormon kortisol, hormon estradiol dan progesteron.

Kriteria inklusi :

1. Menyatakan kesediaan menjadi subjek penelitian dengan menandatangani surat persetujuan atau *informed consent*
2. Mahasiswi S1 FK UMM tahun pertama (semester dua), tahun ajaran 2019/2020
3. Menstruasi teratur setiap bulan dengan siklus 21-35 hari selama 4 bulan berturut-turut.
4. Menyelesaikan buku harian DRSP setiap hari
5. Sehat (tidak dalam keadaan sakit)
6. Tidak mengalami PMS pada siklus menstruasi terakhir

Kriteria Eksklusi

1. Sudah atau pernah menikah
2. *Overweight*/Obesitas (IMT) dengan mengukur tinggi badan dan berat badan.
3. Riwayat didiagnosis suatu penyakit (kanker, kelainan kelenjar gondok, kista, diabetes, lupus/autoimun, penyakit liver, penyakit ginjal).
4. Riwayat didiagnosis mengalami gangguan pada alat reproduksi dan pernah operasi pada alat reproduksi (gangguan ovarium polikistik, endometriosis)

5. Riwayat menggunakan alat kontrasepsi (pil, implant, *intrauterin device*, suntik).
6. Riwayat sebagai atlit atau memiliki aktivitas fisik berat.
7. Riwayat mengonsumsi obat-obatan (obat hormonal, kortikosteroid, dll.).
8. Riwayat didiagnosa gangguan psikiatri (psikotik, neurotik berat, Skizofrenia, Bipolar, Maniak, Depresi) dan riwayat gangguan kepribadian
9. Riwayat merokok, mengonsumsi: alkohol, kopi, coklat, garam, lemak tinggi dan makanan tinggi kalori yang berlebihan.
10. Riwayat stres kehidupan (holmes-rahe dengan skor > 300)

Kriteria *drop out*

1. Mengundurkan diri
2. Tidak menstruasi sebelum pengambilan sampel darah

4.2.3 Penentuan Besar Sampel

Pengambilan subjek sesuai dengan kriteria inklusi berdasarkan rumus jumlah populasi (n) (Dahlan, 2016):

$$n_1=n_2=2 \left(\frac{[Z_\alpha+Z_\beta]s}{x_1-x_2} \right)^2$$

$$s^2 = \frac{s_1^2(n_1-1)+s_2^2(n_2-1)}{n_1+n_2-2}$$

Z_α =Nilai standar alpha 1% hipotesis dua arah, yaitu 2.576

Z_β =Nilai standar beta 1% hipotesis dua arah, yaitu 2.326

x_1 =rata-rata kelompok 1=5.49

x_2 =rata-rata kelompok 2=2.43

s_1^2 =ragam kelompok 1=1.79

s_2^2 =ragam kelompok 2=1.43

s=simpang baku gabungan

catatan :

Kelompok 1 (stresor)

Kelompok 2 (PMS)

$$n_1=n_2=2\left(\frac{[2.576+2.326]s}{(5.49-2.43)}\right)^2$$

$$s^2=\frac{1.79(27)+1.43(27)}{28+28-2}$$

$$s=\sqrt{2.6245}=1.62$$

Maka

$$n_1=n_2=2\left(\frac{[2.576+2.326]1.62}{(5.49-2.43)}\right)^2$$

$$n_1=n_2=13.5\approx 14$$

Jadi total subjek sejumlah = 28 untuk kelompok mahasiswi S1 FK UMM (Dahlan, 2016)

Bila angka *drop out* diperkirakan 10%, dengan formula sebagai berikut (Sastroasmoro dan Ismael, 2016):

$$(n')=n/(1-f) \quad n = \text{besar sampel yang dihitung}$$

$$f = \text{perkiraan proporsi } drop \text{ out}$$

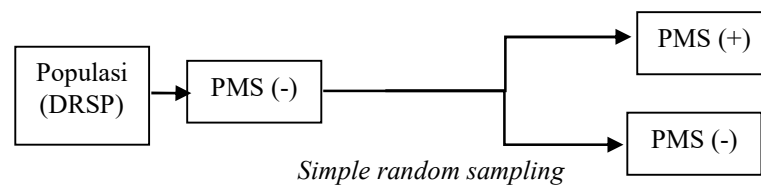
maka jumlah sampel yang direncanakan diteliti $(n') = 28/(1-0,1) = 32$ mahasiswi.

4.2.4 Tehnik Pengambilan Sampel

Langkah pengambilan subjek sebagai berikut :

1. Populasi mahasiswi FK UMM angkatan 2019/2020 sejumlah 101 orang dan pelaksanaan pengambilan subjek pada bulan Januari 2020, yang menandatangani *informed consent* 94 orang dan mengisi kuesioner data diri, kuesioner Holmes-Rahe, kuesioner PSS-10, kuesioner sumber stresor dan kuesioner DRSP sebagai dasar menentukan kriteria inklusi.
2. Subjek yang sesuai dengan kriteria inklusi sejumlah 49 orang, kemudian dipilih secara *simple random sampling* sejumlah 35 orang untuk mengikuti penelitian ini.

3. 35 subjek mengisi kuesioner DRSP setiap hari selama 4 bulan dan pada bulan Mei 2019 dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui kadar kortisol, kadar estradiol dan kadar progesteron di laboratorium sentral Rumah Sakit dr Saiful Anwar (RSSA) Malang, namun ada 7 orang yang tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium dikarenakan tidak haid, haid tidak teratur dan mengundurkan diri menjadi subjek penelitian, sehingga yang dilakukan pemeriksaan laboratorium sejumlah 28 orang.



Gambar 4.2 Langkah Pengambilan Subjek

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Klasifikasi Variabel

a. Variabel Bebas

Stresor (akademik, psikososial, lingkungan)

b. Variabel Antara

Persepsi stres

Respon biologis: kadar kortisol, kadar estradiol, kadar progesteron.

c. Variabel Tergantung

Gejala PMS (depresi, perilaku, fisik)

d. Variabel Perancu

Riwayat didiagnosis gangguan psikiatri dan gangguan kepribadian

Diet tinggi: garam, cokelat, alkohol, kopi, kalori

4.3.2 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Alat ukur	Parameter	Skala
Stresor	Kegiatan pembelajaran menyebabkan kondisi tidak nyaman secara emosional dan dirasakan sebagai situasi yang mengancam	Kuesioner stresor akademik, psikososial, lingkungan	Skor total jawaban pernyataan sesuai sumber stresor (ya=1, tidak=0) TA=Akademik TL=Lingkungan TP=Psikososial	Numerik
Persepsi stres	Perasaan dan pikiran mahasiswa selama 1 bulan terakhir diukur menggunakan <i>self report questionnaire</i> (terdiri dari 10 pertanyaan) yang dapat mengukur tingkat stres	Kuesioner PSS-10	Skor total jawaban pernyataan PSS10 (0=tidak pernah, 1=hampir tidak pernah, 2=kadang-kadang, 3=hampir sering, 4=sangat sering)	Numerik
PMS	Kumpulan gejala premenstrual dengan kriteria mengalami minimal 1 gejala psikis sedang-berat dan 1 gejala fisik	Kuesioner DRSP	Skor total jawaban Depresi Fisik Perilaku	Numerik
Progesteron	Hormon yang dihasilkan oleh korpus luteum, pengambilan darah dilakukan pada akhir fase luteal	ECLIA (electrochemiluminescence immune assay)	Kadar progesteron	Numerik
Estradiol	Hormon yang dihasilkan oleh FSH dan LH pengambilan darah dilakukan pada akhir fase luteal yaitu 3 hari sebelum menstruasi	ECLIA (electrochemiluminescence immune assay)	Kadar estradiol	Numerik
Rasio estradiol-progesteron	Perbandingan kadar estradiol dengan progesteron	ECLIA (electrochemiluminescence immune assay)	Rasio kadar estradiol-progesteron	Numerik
Kortisol	Hormon yang dihasilkan oleh korteks adrenal yang terdapat dalam darah.	ECLIA (electrochemiluminescence immune assay)	Kadar kortisol	Numerik

4.4 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan untuk penelitian ini:

1. Kuesioner data responden yang berisi informasi pribadi untuk menentukan sebagai kriteria inklusi dan eksklusi, pertanyaan tentang menstruasi teratur, sudah atau pernah menikah, memiliki riwayat penyakit, riwayat mengonsumsi obat, diet tinggi : makanan, merokok dan aktivitas fisik berat. Jawaban pertanyaan dalam bentuk ya dan tidak, jika menjawab ya maka termasuk kriteria eksklusi.
2. Kuesioner Holmes-Rahe (Holmes&Rahe, 1967) untuk mengetahui peristiwa kehidupan yang dialami selama satu tahun sebelumnya yang dapat mempengaruhi masalah kesehatan yang diakibatkan adanya stres dalam dua tahun kedepan. Kuesioner terdiri dari 43 soal dengan jawaban ya atau tidak, jika dijawab ya maka di skor sesuai dengan skor masing-masing soal sebagai berikut: (soal no1=100, no2=73, no3=65, no4=63, no5=63, no6=53, no7=50, no8=47, no9=45, no10=45, no11=44, no12=40, no13=39, no14=39, no15=39, no16=38, no17=37, no18=36, no19=33, no20=33, no21=31, no22=30, no23=30, no24=29, no25=28, no26=26, no27=26, no28=25, no29=24, no30=23, no31=20, no32=20, no33=20, no34=19, no35=19, no36=18, no37=17, no38=16, no39=15, no40=15, no41=13, no42=12, no43=11). Nilai total untuk peristiwa kehidupan yang penuh tekanan dengan menjumlahkan skor pada soal yang dijawab dengan ya (Noone, 2017).

Kriteria skor:

- Stres kehidupan ringan : < 150
- Stres kehidupan sedang : 150 – 300
- Stres kehidupan berat : > 300

Uji validitas nilai $\text{sig} < 0,05$ dan *cronbach's alpha* 0,823 (Noone, 2017).

3. Kuesioner sumber stresor (Anuradha *et al.*, 2017) untuk mengetahui kondisi yang menyebabkan situasi yang mengancam terdiri dari 15 pertanyaan dengan jawaban ya atau tidak. Pertanyaan dikelompokkan berdasarkan sumber stresor, untuk mengetahui sumber stresor akademik/TA terdiri dari 5 pertanyaan yaitu tentang luasnya kurikulum, banyaknya ujian, persaingan dengan teman, takut gagal ujian, dan kurang rekreasi. Sumber stresor psikososial/TP terdiri dari 5 pertanyaan yaitu tentang harapan orangtua tinggi, kesendirian, masalah keluarga, masalah keuangan, hubungan dengan lawan jenis. Sumber stresor lingkungan/TL terdiri dari 5 pertanyaan tentang perjalanan kost/rumah dan kampus, jarak kost/rumah dan kampus, makanan, lingkungan tempat tinggal dan ketidakmampuan menyesuaikan diri. Jika dijawab ya maka nilai =1, jika tidak nilai=0, nilai sumber stresor berdasarkan total jawaban ya. Hasil uji validitas nilai $\text{sig} < 0,05$ dan reliabilitas menggunakan *cronbach's alpha* 0,768.
4. Kuesioner PSS-10 untuk mengukur persepsi stres terdiri dari 10 pertanyaan. Skor PSS diperoleh dengan *reversing responses* (sebagai contoh, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1, 4=0) terhadap empat soal yang bersifat positif (pertanyaan 4, 5, 7 dan 8) dan menjumlahkan skor jawaban masing-masing.

- 1) Tidak pernah diberi skor 0.
- 2) Hampir tidak pernah diberi skor 1.
- 3) Kadang-kadang diberi skor 2.
- 4) Cukup sering skor 3.
- 5) Sangat sering diberi skor 4.

Kriteria skor stres

- a. Stres ringan : skor 0-13
- b. Stres sedang : skor 14-26
- c. Stres berat : skor 27-40

Uji validitas PSS-10 nilai $\text{sig} < 0,05$ dan *cronbach's alpha* 0,650. PSS-10 merupakan instrumen yang valid dan reliabel untuk menilai stres pada mahasiswa dengan *cronbach's alpha* 0,78 – 0,91 dan tes ulang koefisien reliabilitas 0,55 sampai 0,85 (Swaminathan *et al*, 2016)

5. Kuesioner DRSP untuk mengukur PMS terdiri dari 11 domain dan 3 item penurunan fungsi, semua item dinilai mulai 1 hingga 6 (1 = tidak sama sekali, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = parah, 6 = ekstrim), dengan rincian
 - 1) Faktor 1 (*mood*/depresi) terdiri dari soal nomor 1, 2, 3, 4, 5, 10.
 - 2) Faktor 2 (perilaku) terdiri dari soal nomor 11, 12, 13, 14.
 - 3) Faktor 3 (gejala fisik) terdiri dari soal nomor 6, 7, 8, 9

Kriteria skor PMS

- a. Diagnosis tidak PMS : skor < 50
- b. Diagnosis PMS : skor > 50, gejala sama selama 2 siklus menstruasi, 3 item memiliki penilaian > 3

Uji validitas DRSP nilai $\text{sig} < 0,05$ dan *cronbach's alpha* 0,949. DRSP merupakan instrumen yang valid dan reliabel untuk mengevaluasi PMS dengan *cronbach's alpha* 0,96-0,97 (Wu *et al*, 2013)

6. Penentuan kuantitatif *in vitro* kadar hormon kortisol, estradiol dan progesteron menggunakan ECLIA Cobas e411, sampel darah diambil pada pukul 07.00 – 09.00 WIB dan diperiksa di laboratorium sentral RSSA Malang. Pengambilan darah sampel subjek dilakukan pada saat -10 sampai dengan -1 pramenstruasi.

Pengujian kadar kortisol dengan 2 langkah uji; 1) inkubasi pertama: menginkubasi sampel (20 μ L) dengan kortisol antibodi biotinilasi dan kompleks rutenium terbentuk berlabel turunan kortisol, 2) inkubasi kedua: setelah penambahan mikropartikel berlapis streptavidin, kompleks menjadi terikat pada fase padat melalui interaksi biotin dan streptavidin. Campuran reaksi diambil ke dalam sel pengukur tempat mikropartikel secara magnetis ditangkap ke permukaan elektroda. Hasil ditentukan melalui kurva kalibrasi yaitu instrumen khusus yang dihasilkan oleh 2 titik kalibrasi dan kurva utama disediakan melalui kode batang reagen.

Pengujian kadar estradiol II dengan 2 langkah uji; 1) inkubasi pertama: menginkubasi sampel (35 μ L) dengan spesifik-estradiol antibodi biotinilasi, 2) inkubasi kedua: setelah penambahan mikropartikel berlapis streptavidin dan kompleks rutenium terbentuk berlabel turunan estradiol, kompleks menjadi terikat pada fase padat melalui interaksi biotin dan streptavidin. Campuran reaksi diambil ke dalam sel pengukur tempat mikropartikel secara magnetis ditangkap ke permukaan elektroda. Hasil ditentukan

melalui kurva kalibrasi yaitu instrumen khusus yang dihasilkan oleh 2 titik kalibrasi dan kurva utama disediakan melalui kode batang reagen

Pengujian kadar progesteron II dengan 2 langkah uji; 1) inkubasi pertama: menginkubasi sampel (30 μ L) dengan progesteron antibodi biotinilasi dan kompleks rutenium terbentuk berlabel turunan progesteron, 2) inkubasi kedua: setelah penambahan mikropartikel berlapis streptavidin, kompleks menjadi terikat pada fase padat melalui interaksi biotin dan streptavidin. Campuran reaksi diambil kedalam sel pengukur tempat mikropartikel secara magnetis ditangkap ke permukaan elektroda. Hasil ditentukan melalui kurva kalibrasi yaitu instrumen khusus yang dihasilkan oleh 2 titik kalibrasi dan kurva utama disediakan melalui kode batang reagen.

Kadar kortisol sensitivitas 8,5 nmol/L (0,308 μ g/dL) dan spesififikasi 0,04% per 10 μ g/mL dengan rentang 171-536, kadar estrdiol II sensitivitas 18,4 pmol/L (5,0 pg/mL) dan spesififikasi 0,054% per 0,1 μ g/mL dengan rentang pada fase luteal 43,8-211 pg/mL dan kadar progesteron II sensitivitas 0,095 nmol/L (0,030 ng/mL) dan spesififikasi 0,812% dengan rentang pada fase luteal 1,7-27 ng/mL

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian di FK UMM dan waktu penelitian dimulai pada mahasiswi saat sebelum memasuki proses pembelajaran di semester kedua (setelah menyelesaikan ujian akhir semester I) dan mengikuti proses pembelajaran selama 4 bulan. Pemeriksaan sampel darah di Laboratorium Sentral RSSA Malang.

4.6 Tehnik Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner dan pemeriksaan kortisol, estradiol dan progesteron di laboratorium sentral RSSA Malang. Kuesioner yang digunakan adalah kuesioner data diri, kuesioner Holmes-Rahe, kuesioner sumber stresor dan kuesioner PSS-10 untuk mencari subjek sesuai dengan kriteria inklusi. Kuesioner sumber stresor, kuesioner PSS-10 dan kuesioner DRSP sebelumnya di uji validitas dan reliabilitas pada mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran angkatan 2018-2019 sebanyak 37 orang.

Ijin penelitian dari FK Unair diajukan kepada Dekan FK UMM sebagai lokasi penelitian. Mengajukan permohonan layak etik pada Komite Etik Penelitian Kesehatan UMM dan telah mendapatkan Keterangan Layak Etik No. E.5.a/078/KEPK-UMM/II/2020 tertanggal 18 Februari 2020. Setelah mendapatkan keterangan layak etik dan persetujuan pihak FK UMM, maka peneliti melakukan penelitian dengan memberikan penjelasan pada responden tentang maksud, tujuan, konsekuensi, manfaat dan *reward* yang diberikan selama dan setelah mengikuti penelitian. Subjek yang bersedia berpartisipasi menandatangani lembar *informed consent* (persetujuan setelah penjelasan).

Mahasiswi S1 FK UMM tahun pertama setelah menyelesaikan ujian akhir semester I mengisi surat pernyataan kesediaan (*informed consent*). Subjek sejumlah 94 mahasiswi yang menyatakan kesediaannya dilakukan skrining sesuai kriteria inklusi dengan mengisi data responden, kuesioner Holmes-Rahe, kuesioner sumber stresor, kuesioner PSS-10 dan kuesioner DRSP selama 1 siklus menstruasi. Hasil pengisian data subjek dinyatakan sesuai kriteria inklusi dan kuesioner Holmes-Rahe skor <300, kuesioner sumber stresor, kuesioner DRSP skor < 50 dan kuesioner PSS-

10 dengan skor ringan, sedang dan berat, maka dinyatakan sebagai subjek dan diambil secara *simple random sampling* sejumlah 35 mahasiswi. Subjek yang sudah ditentukan pada semester Genap 2019/2020 mengikuti kegiatan proses pembelajaran sesuai dengan kurikulum yang berlaku di FK UMM dan saat mengikuti kegiatan proses pembelajaran subjek diberi kuesioner DRSP yang diisi setiap hari selama 30 hari dan dilanjutkan pada bulan berikutnya selama proses pembelajaran 10 minggu (4 bulan). Hasil kuesioner DRSP dievaluasi dan didiagnosis mengalami PMS dan tidak mengalami PMS. Setelah terdiagnosis tahap berikutnya pengambilan darah untuk melihat respon biologis dengan melakukan pemeriksaan hormon kortisol, estradiol dan progesteron di laboratorium sentral RSSA Malang oleh tenaga profesional, pengambilan darah dilakukan pada pagi hari jam 07.00-09.00 WIB dan masa fase luteal -10 sampai dengan -1 pramenstruasi. Subjek yang memenuhi kriteria sampai dengan mengisi lengkap kuesioner DRSP dan dilakukan pemeriksaan darah sebanyak 28 mahasiswi dan yang dapat dianalisis sejumlah 27 mahasiswi.

4.7 Analisis Data

Analisis data menggunakan komputer dan langkah analisis data sebagai berikut:

4.7.1 Uji validitas dan reliabilitas

Uji validitas dan reliabilitas kuesioner persepsi stres (PSS-10), kuesioner sumber stresor dan tabel DRSP. Uji validitas menggunakan uji korelasi *Product Moment* dengan hasil $\text{sig} > 0,05$ maka item pertanyaan dinyatakan valid, sedangkan untuk uji reliabilitas menggunakan uji *Cronbach's alpha*, item pertanyaan reliabilitas mencukupi jika nilai $\alpha > 0,60$ dan jika $\alpha > 0.8$ seluruh item reliabel dan seluruh item secara konsisten memiliki reliabilitas yang kuat. Hasil uji

validitas kuesioner sumber stresor nilai $\text{sig} < 0,05$ dan reliabilitas menggunakan *cronbach's alpha* 0,768, uji validitas kuesioner PSS-10 nilai $\text{sig} < 0,05$ dan *cronbach's alpha* 0,650 dan uji validitas kuesioner DRSP nilai $\text{sig} < 0,05$ dan *cronbach's alpha* 0,949

4.7.2 Analisis deskriptif

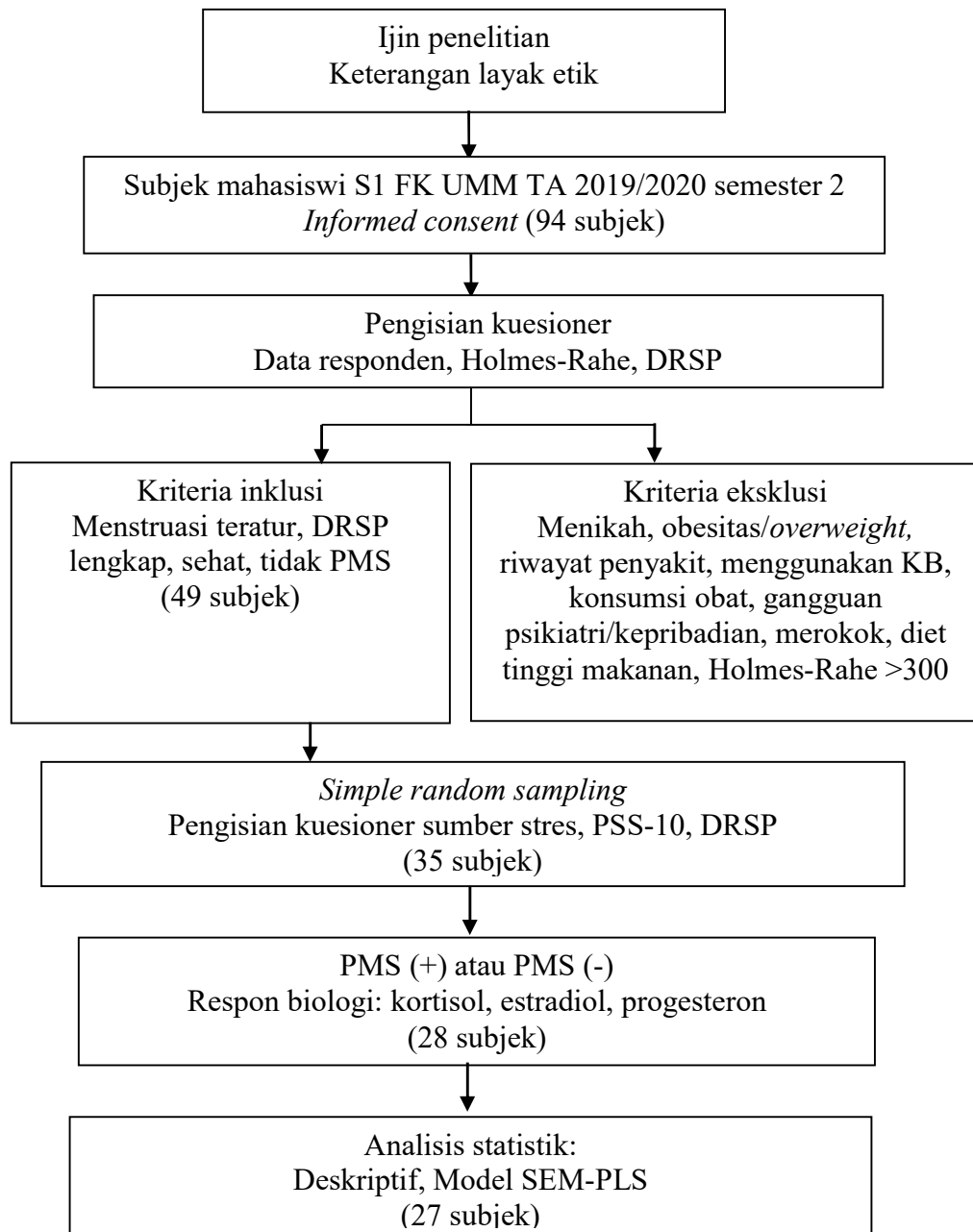
Analisis deskriptif bertujuan untuk mengetahui nilai rerata dan simpangan deviasi persepsi stres, sumber stres, skor PMS, kadar kortisol, kadar estradiol, kadar progesteron dan rasio estradiol-progesteron.

4.7.3 Menguji hipotesis

Membuktikan hipotesis dengan menggunakan Model SEM-PLS. Model SEM-PLS diolah dengan SmartPLS versi 3.2.7 untuk mengetahui signifikansi koefisien jalur *path* pada model atau signifikansi keterdukungan hipotesis. Koefisien jalur signifikan jika p kurang 0,05. Tahap pengujian hipotesis melalui dua tahap yaitu pengujian *outer model* dan pengujian *inner model*. Pengujian *outer model* bertujuan untuk mengetahui nilai korelasi variabel laten, *cross loadings*, validitas dan reliabilitas konstruk serta R Square (R^2). Pengujian *inner model* bertujuan mengetahui *path coefficient* dan *inner model* T-statistik yang menunjukkan tingkat signifikansi perubahan variabel independen terhadap variabel dependen. Analisis *Categorical Principal Component Analysis* (CATPCA) dilakukan untuk mendeskripsikan lebih dalam dari tiga konstruk yang terukur dari sejumlah item. CATPCA menjelaskan kontribusi setiap item dalam konstruk berdasarkan koefisien komponen.

4.8 Ethical Clearance

Penelitian ini melibatkan subjek manusia, oleh karena itu sebelum penelitian setiap mahasiswi yang akan menjadi subjek terlebih dahulu diberikan penjelasan mengenai tujuan penelitian, jangka waktu yang dibutuhkan untuk penelitian dan segala bentuk konsekuensinya, kemudian mereka menandatangani *informed consent* (persetujuan setelah penjelasan) sebagai tanda persetujuan untuk mengikuti seluruh rangkaian penelitian. *Ethical Clearance* dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang dan telah mendapatkan Keterangan Layak Etik No. E.5.a/078/KEPK-UMM/II/2020 tertanggal 18 Februari 2020.



Gambar 4.3 Alur Penelitian

BAB 5
HASIL PENELITIAN

5.1 Data Penelitian

5.1.1 Karakteristik Distribusi Responden

Mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran UMM angkatan 2019/2020 tingkat pertama yang mengikuti proses pembelajaran di semester kedua sesuai dengan kriteria inklusi dan dapat dianalisis sejumlah 27 subjek. Distribusi subjek berdasarkan karakteristik umur: memiliki rentang usia 17 – 21 tahun dengan rerata usia $18,67 \pm 0,961$ tahun. Sumber stresor responden dengan menggunakan kuesioner Anuradha *et al*, 2017 dianalisis secara deskriptif seperti pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Sumber Stresor

Sumber Stres	Jumlah responden yang menjawab Ya	Persentase (%)
Stresor Akademik		
- Luasnya kurikulum akademik	21	77,78
- Banyaknya ujian	25	92,59
- Persaingan dengan teman sebaya	9	33,33
- Takut gagal saat ujian	25	92,59
- Kurangnya waktu untuk rekreasi	23	85,19
Total stresor akademik (TA)	103	64,38
Stresor psikososial		
- Harapan orangtua yang tinggi	11	40,74
- Merasakan kesepian	7	25,93
- Masalah keluarga	6	22,22
- Masalah keuangan	3	11,11
- Hubungan dengan teman dekat	3	11,11
Total stresor psikososial (TP)	30	18,75
Stresor lingkungan		
- Perjalanan antara rumah dan kampus	8	29,63
- Jarak tempat tinggal dengan kampus	4	14,81
- Kualitas makanan	5	18,52
- Kondisi lingkungan tempat tinggal	2	07,41
- Ketidakmampuan menyesuaikan diri dengan teman	8	29,63
Total stresor lingkungan (TL)	27	16,88

Sumber stresor secara deskriptif sebagian besar stresor akademik dengan rincian banyaknya ujian 92,59%, takut gagal saat ujian 92,59% dan kurangnya waktu untuk rekreasi 85,19%. Persepsi stres berdasarkan kuesioner PSS-10 dianalisis secara deskriptif seperti pada tabel 5.2

Tabel 5.2 Skor Persepsi Stres

Skor Persepsi Stres	Frekuensi	Persentase (%)
Ringan (0-13)	0	0
Sedang (14-26)	23	85,19
Berat (27-40)	4	14,81
Total	27	100

Skor persepsi stres secara deskriptif sebagian besar kriteria sedang 85,19% dan kriteria berat 14,81%. Rerata skor persepsi stres $22,44 \pm 4,67$. Hasil pengisian kuesioner DRSP di tabulasi silang dengan PSS-10 seperti pada tabel 5.3

Tabel 5.3 Tabulasi Silang Persepsi Stres dan PMS

		DRSP		Total	
		PMS (-)	PMS (+)		
PSS-10	sedang	Count	21	2	23
		% within DRSP	91,3%	50,0%	85,2%
		% of Total	77,8%	7,4%	85,2%
	berat	Count	2	2	4
		% within DRSP	8,7%	50,0%	14,8%
		% of Total	7,4%	7,4%	14,8%
Total	Count	23	4	27	
	% within DRSP	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	85,2%	14,8%	100,0%	

Tabel 5.3 menunjukkan bahwa subjek yang menunjukkan gejala PMS 4 (14,81%) dan sebagian besar tidak menunjukkan gejala PMS 23 (85,19%). Subjek yang tidak menunjukkan gejala PMS sebagian besar tingkat stres sedang (91,3%), sedangkan subjek yang menunjukkan gejala PMS sebagian besar tingkat stres berat (50%). Hasil pemeriksaan laboratorium kadar kortisol, progesteron, estradiol dan rasio estradiol-progesteron, seperti dalam tabel 5.4

Tabel 5.4 Rerata Kadar Kortisol, Estradiol, Progesteron dan Rasio Estradiol-Progesteron pada Subjek dengan Gejala PMS dan Tidak Gejala PMS

PSS-10	Kortisol	Estradiol	Progesteron	Rasio Estradiol-Progesteron	PMS
Berat	236,30	48,59	0,37	134,35	Gejala (+)
Sedang	379,50	135,35	7,74	21,79	Gejala (+)
	373,46	103,52	6,57	42,92	Gejala (-)

Tabel 5.4 menunjukkan bahwa kadar kortisol, estradiol kadar progesteron pada mahasiswi yang memiliki gejala PMS dan tingkat persepsi stres berat rerata lebih rendah dibanding dengan yang tidak bergejala PMS, sedangkan rasio estradiol-progesteron pada mahasiswi yang bergejala PMS dan tingkat persepsi stres berat rerata lebih tinggi dibanding dengan yang tidak bergejala PMS. Mahasiswi yang memiliki gejala PMS dan tingkat persepsi stres sedang menunjukkan bahwa kadar kortisol, estradiol dan progesteron tinggi dibanding dengan yang tidak bergejala PMS, sedangkan rasio estradiol-progesteron lebih rendah dibanding dengan yang tidak bergejala PMS

5.2 Analisis dan Hasil Penelitian

5.2.1 Model SEM-PLS

Penelitian ini menggunakan tujuh variabel yaitu stresor, persepsi stres, kadar kortisol, estradiol, progesteron, rasio estradiol-progesteron dan PMS. Lima variabel bersifat indikator tunggal yaitu persepsi stres, kadar kortisol, kadar estradiol, kadar progesteron serta rasio estradiol-progesteron. Dua variabel lainnya disusun sejumlah indikator yang bersifat reflektif yaitu stresor dan PMS.

Nilai *loading factor* menunjukkan bobot dari setiap indikator sebagai pengukur dari masing-masing variabel. Indikator dengan *loading factor* besar menunjukkan bahwa indikator tersebut sebagai pengukur variabel yang terkuat (dominan). Pada model PLS, *loading factor* untuk indikator reflektif adalah *outer*

loading, jika nilainya paling tinggi berarti indikator tersebut merupakan pengukur terkuat / terpenting dalam merefleksikan variabel yang bersangkutan.

Tabel 5.5 *Loading Factor* Indikator

Variabel	Indikator	Label	<i>Loading Factor</i>
Stresor	TA	Stresor Akademik	0.625
	TL	Stresor Lingkungan	0.827
	TP	Stresor Psikososial	0.785
PMS	D	Depresi	0.950
	F	Gangguan fisik	0.705
	P	Gangguan perilaku	0.921

Pengukur sumber stresor yang berkontribusi paling besar adalah stresor lingkungan (0.827), stresor psikososial (0.785) dan stresor akademik (0.625). Tingginya stresor lebih banyak dijelaskan oleh stresor lingkungan seperti perjalanan dari tempat tinggal ke kampus, jarak yang terlalu jauh terhadap kampus, kualitas makanan yang kurang baik, lingkungan yang kurang bersih dan ketidakmampuan menyesuaikan diri dengan teman. Pada PMS, pengukur yang berkontribusi paling besar adalah depresi (0.950), gangguan perilaku (0.921) dan gangguan fisik (0.705).

Pengujian *inner model* bertujuan mengetahui *path coefficient* dan *inner model* T-statistik yang menunjukkan tingkat signifikansi perubahan variabel independen terhadap variabel dependen (Hartono dan Abdillah, 2009). Koefisien jalur signifikan jika p kurang 0,05, ringkasan hasil *inner model* dijelaskan pada gambar 5.2 dan tabel 5.6

Gambar 5.2 merupakan tampilan hasil uji koefisien jalur sebagai bagian dari *inner model* yang dilakukan dengan prosedur *bootstrapping*. Pada setiap jalur ditampilkan besar koefisien jalur dan tingkat signifikansinya (angka di dalam kurung atau nilai p). Nilai p sama atau kurang dari 0.10 memberikan keputusan

bahwa ada pengaruh signifikan pada jalur tersebut dan arah koefisien dapat digunakan sebagai arah gambaran pengaruh kedua variabel. Akan tetapi jika nilai p lebih dari 0.10 memberikan keputusan bahwa tidak ada pengaruh signifikan pada jalur tersebut dan arah koefisien tidak dapat digunakan sebagai arah yang menggambarkan pengaruh kedua variabel. Pada model hipotesis ini ada enam variabel endogen yaitu persepsi stres, kadar kortisol, kadar estradiol, kadar progesteron, rasio estradiol-proesteron dan PMS.

Stresor teruji berpengaruh secara signifikan dengan arah positif terhadap persepsi stres ($b=0.379$; $p=0.006$) dan kontribusi tunggal dari stresor adalah 14.4%. Kontribusi stresor terhadap perubahan persepsi stres tergolong kuat, bahwa semakin banyak stresor yang dialami mahasiswa maka semakin menguat persepsi stres pada dirinya. Kontribusi dari persepsi stres ($b=0.219$; $p=0.074$) terhadap kadar kortisol adalah 4.8%. Lemahnya kontribusi ini karena yang signifikan bagi perubahan kadar kortisol hanya berasal dari tingkat persepsi stres. Koefisien jalur dari persepsi stres terhadap kadar kortisol teruji signifikan ($p<0.10$). Kadar kortisol semakin meningkat pada mahasiswa yang memiliki persepsi stres kuat.

Kontribusi kadar kortisol ($b=0.225$; $p=0.078$) terhadap estradiol adalah 5.1%. Lemahnya kontribusi ini karena yang signifikan bagi perubahan estradiol hanya berasal dari kadar kortisol. Koefisien jalur dari kadar kortisol terhadap estradiol teruji signifikan ($p<0.10$). Kadar estradiol semakin meningkat pada mahasiswa yang memiliki kadar kortisol tinggi. Sedangkan pengaruh langsung dari stresor atau persepsi stres terhadap estradiol tidak ada di dalam model,

memberikan makna bahwa stresor atau persepsi stres berpengaruh tidak langsung terhadap tingkat estradiol melalui kortisol.

Kontribusi gabungan dari kadar kortisol ($b=-0.063$; $p=0.256$) dan kadar estradiol ($b=0.735$; $p=0.000$) terhadap kadar progesteron adalah 53.0%. Tingginya kontribusi ini karena yang signifikan bagi perubahan kadar progesteron yang berasal dari kadar estradiol adalah sangat kuat. Koefisien jalur dari kadar estradiol terhadap kadar progesteron teruji signifikan ($p<0.10$). Kadar progesteron semakin meningkat pada mahasiswi yang memiliki kadar estradiol tinggi.

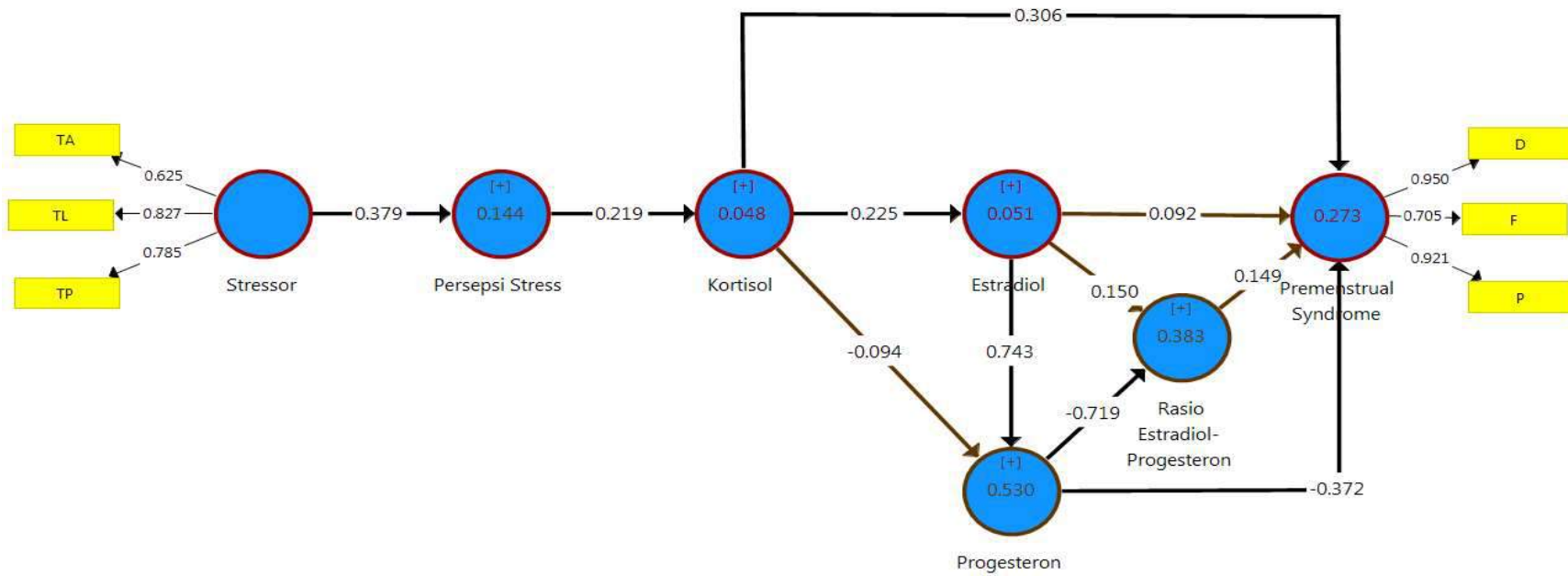
Kontribusi gabungan dari kadar estradiol ($b=0.150$; $p=0.203$) dan kadar progesteron ($b=-0.719$; $p=0.000$) terhadap rasio estradiol-progesteron adalah 38.3%. Tingginya kontribusi ini karena yang signifikan bagi perubahan rasio estradiol-progesteron yang berasal dari kadar progesteron. Koefisien jalur dari kadar progesteron terhadap rasio estradiol-progesteron teruji signifikan ($p<0.10$). Arah negatif pada koefisien ini menjelaskan bahwa besar kadar progesteron adalah lebih besar dari kadar estradiol.

Kontribusi gabungan dari kadar kortisol ($b=0.306$; $p=0.062$), kadar estradiol ($b=0.092$; $p=0.310$), kadar progesteron ($b=-0.372$; $p=0.056$) dan rasio estradiol-progesteron ($b=0.149$; $p=0.207$) terhadap PMS adalah 27.3%. Cukup tingginya kontribusi ini karena ada dua variabel yang signifikan bagi perubahan PMS yang berasal dari kadar kortisol dan progesteron. Penurunan PMS dilakukan dengan cara meningkatkan kadar progesteron dan menurunkan kadar kortisol.

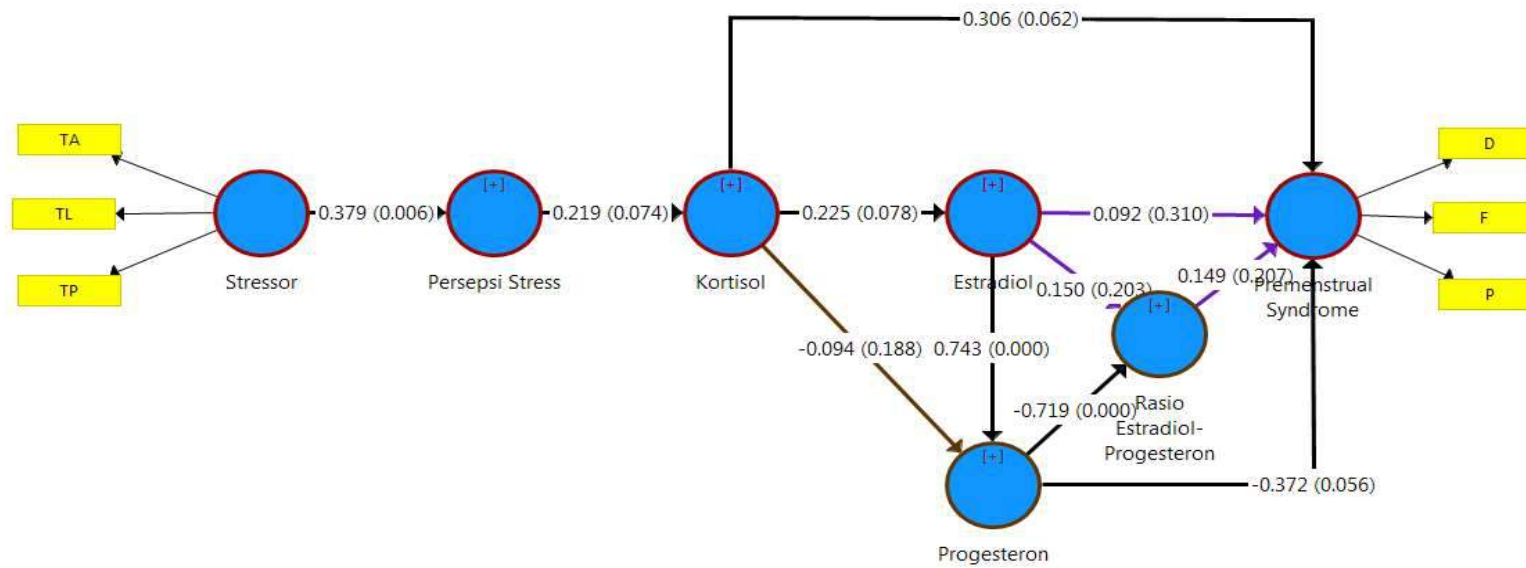
Tabel 5.6 Hasil Pengujian Koefisien Jalur Pada *Inner Model*

Pengaruh Antar Variabel	<i>Original Sample (O)</i>	<i>Standard Deviation (STDEV)</i>	<i>T Statistics (O/STDEV)</i>	<i>P Values</i>
Endogen : Persepsi stres R ² = 14.4%				
Stresor → Persepsi stres	0.379	0.150	2.525*	0.006
Endogen : Kadar kortisol R ² = 4.8%				
Persepsi stres → Kadar kortisol	0.219	0.151	1.449*	0.074
Endogen : Estradiol R ² = 5.1%				
Kadar kortisol → Kadar estradiol	0.225	0.159	1.418*	0.078
Endogen : Kadar progesteron R ² = 53.0%				
Kadar kortisol → Kadar progesteron	-0.094	0.105	0.887ns	0.188
Kadar estradiol → Kadar progesteron	0.743	0.089	8.350*	0.000
Endogen : Rasio estradiol-progesteron R ² = 38.3%				
Kadar estradiol → Rasio estradiol-progesteron	0.150	0.181	0.830ns	0.203
Kadar progesteron → Rasio estradiol-progesteron	-0.719	0.158	4.540*	0.000
Endogen : PMS R ² = 27.3 %				
Kadar kortisol → PMS	0.306	0.199	1.541*	0.062
Kadar estradiol → PMS	0.092	0.185	0.496ns	0.310
Kadar progesteron → PMS	-0.372	0.234	1.589*	0.056
Rasio estradiol-progesteron → PMS	0.149	0.183	0.817ns	0.207

Keterangan : ns = p > 0.10; * = p < 0.10



Gambar 5.1 *Outer model*

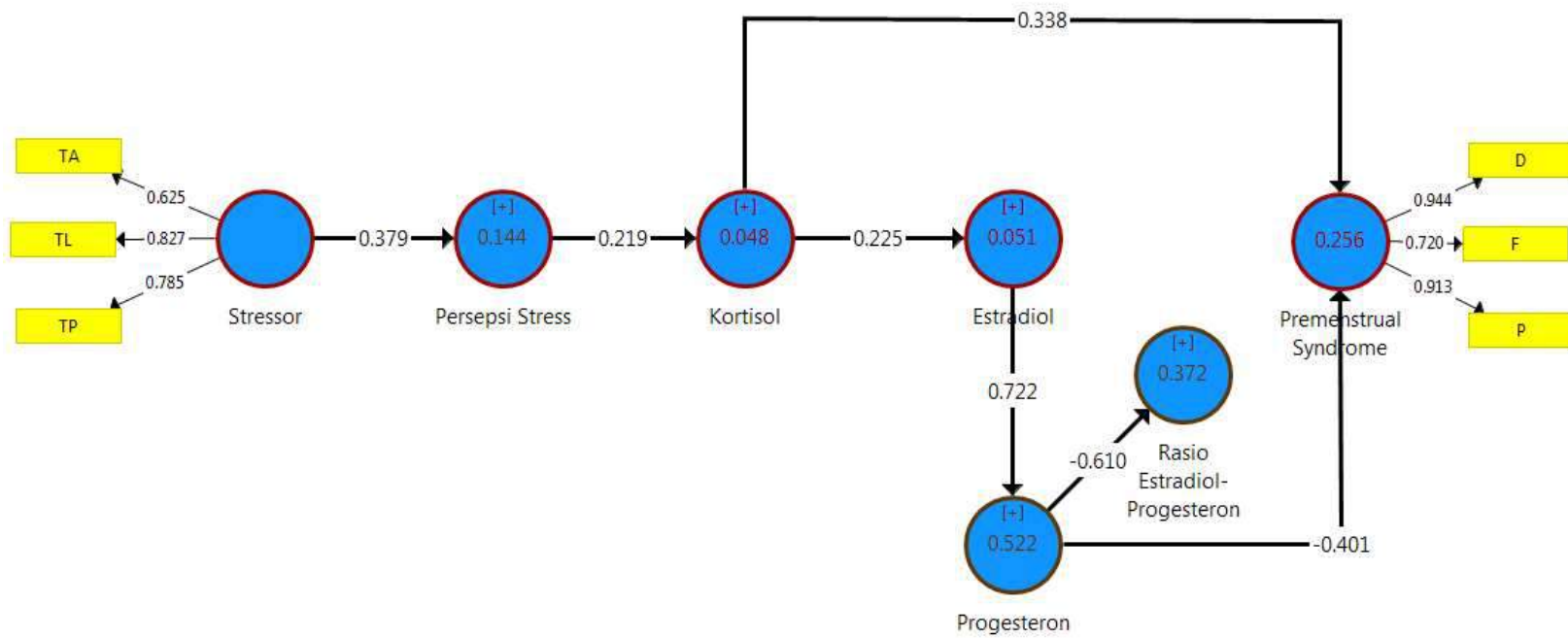


Gambar 5.2 Hasil Uji Koefisien Jalur

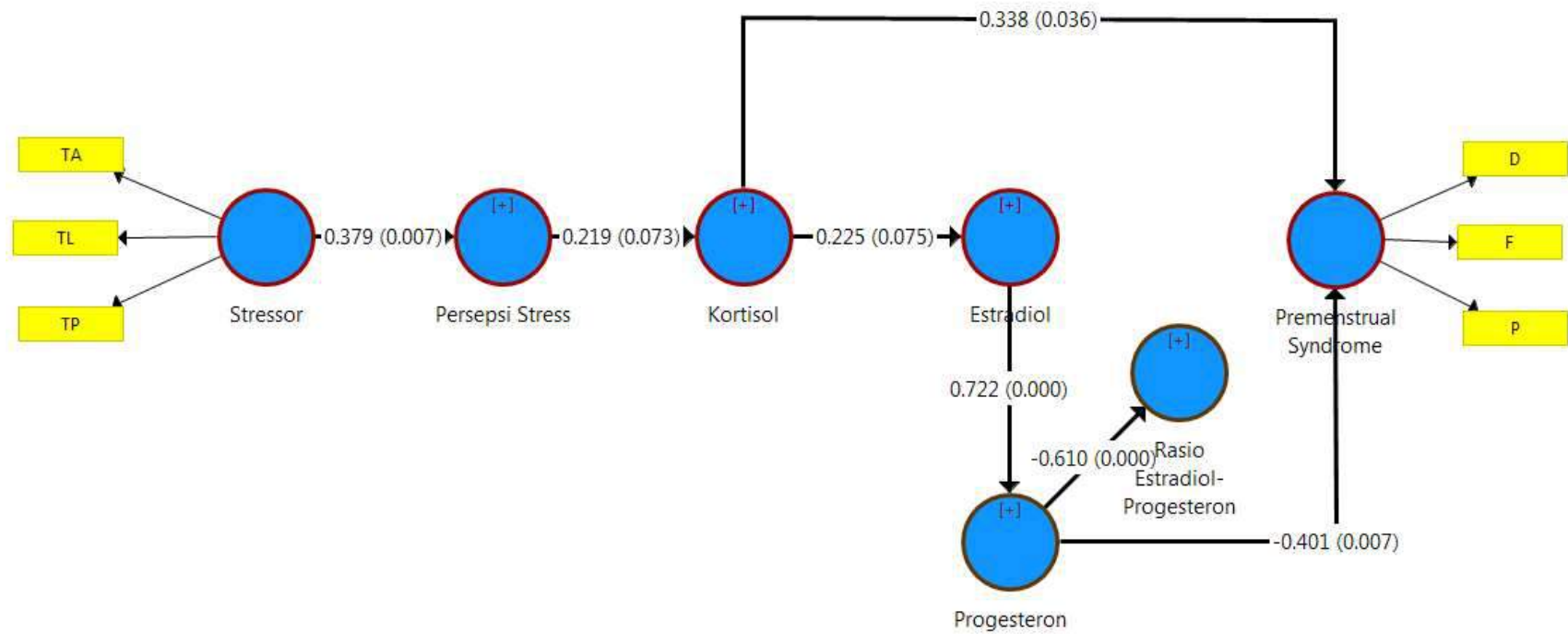
5.2.2 Model Temuan

Model hipotesis penelitian ini ada 11 jalur dan 4 koefisien diantaranya teruji tidak signifikan. Sehingga akan ditampilkan satu model evaluasi dengan menghilangkan seluruh jalur dengan teruji koefisien tidak signifikan.

Nilai *loading factor* dari *outer model* evaluasi pada gambar 5.2 tidak banyak mengalami perubahan jika dibandingkan dengan hasil *outer model* berdasarkan model hipotesis yang ada dalam gambar 5.1. Demikian pula dengan besar koefisien determinasi pada keenam variabel endogen juga tidak banyak berbeda. Hasil pemodelan menguatkan bahwa pada dua jalur yang dihilangkan ini memang tidak memiliki *effect size* (perubahan R^2) yang tinggi. Hasil uji koefisien jalur pada model evaluasi seluruhnya teruji signifikan.



Gambar 5.3 *Outer Model* Evaluasi



Gambar 5.4 Hasil Uji Koefisien Jalur Model Evaluasi

5.2.3 Kontribusi Indikator Stresor dan PMS Dalam Model

Analisis *Categorical Principal Component Analysis* (CATPCA) dilakukan untuk mendeskripsikan lebih dalam dari dua model yang terukur dari sejumlah item yaitu stresor dan PMS. CATPCA menjelaskan kontribusi setiap item dalam model berdasarkan koefisien komponen.

5.2.3.1 CATPCA Stresor

Hasil model PLS menjelaskan bahwa stresor terkuat bersumber dari stresor lingkungan (0.839), stresor psikososial (0.778) dan stresor akademik (0.618).

Tabel 5.7 CATPCA Sumber Stresor Akademik

Item	Deskripsi	Prosentase Jawaban Ya (%)	Dimensi	
			1	2
TA.S1	Luasnya kurikulum akademik	77.8	0.676	-0.242
TA.S2	Banyaknya ujian	92.6	0.630	0.654
TA.S3	Persaingan dengan teman sebaya	33.3	-0.486	0.380
TA.S4	Takut gagal saat ujian	92.6	0.009	0.909 *)
TA.S5	Kurangnya waktu untuk rekreasi	85.2	0.718 *)	-0.100
Proporsi Varian			32.12%	29.36%

Keterangan : *) = nilai tertinggi

Hasil analisis CATPCA pada 5 item stresor akademik, terekstrak menjadi dua komponen. Komponen pertama berkontribusi 32.12% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini lebih banyak diwakili oleh kurangnya waktu untuk rekreasi (TA.S5=0.718), luasnya kurikulum akademik (TA.S1=0.676) dan banyaknya ujian (TA.S2=0.630). Sedangkan pada komponen kedua berkontribusi 29.36% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini lebih

banyak diwakili oleh rasa takut gagal saat ujian (TA.S4=0.909) dan banyaknya ujian (TA.S2=0.654). Kontribusi total dari kedua komponen dalam menjelaskan stresor akademik adalah 61.48%. Item terkuat stresor akademik adalah kurangnya waktu untuk rekreasi (TA.S5) dan hal ini dialami oleh 85.2% subjek penelitian, sehingga diperlukan rekomendasi khusus karena penyebab stres ini banyak dialami mahasiswa.

Tabel 5.8 CATPCA Sumber Stresor Psikososial

Item	Deskripsi	Prosentase Jawaban Ya (%)	Dimensi	
			1	2
TP.S6	Harapan orang tua yang tinggi	40.7	0.309	0.805 *)
TP.S7	Merasakan kesendirian	25.9	0.829	-0.027
TP.S8	Masalah keluarga	22.2	0.777	-0.336
TP.S9	Masalah keuangan	11.1	0.511	0.657
TP.S10	Hubungan dengan lawan jenis/teman dekat	11.1	0.834 *)	-0.361
Proporsi Varian			46.86%	26.47%

Keterangan : *) = nilai tertinggi

Hasil analisis CATPCA pada 5 item stresor psikososial, terekstrak menjadi dua komponen. Komponen pertama berkontribusi 46.86% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini lebih banyak diwakili oleh hubungan dengan lawan jenis teman dekat (TP.S10=0.834), merasakan kesendirian (TP.S7=0.829), masalah keluarga (TP.S8=0.777) dan masalah keuangan (TP.S9=0.511). Sedangkan pada komponen kedua berkontribusi 26.47% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini lebih banyak diwakili oleh harapan orangtua yang tinggi (TP.S6=0.805) dan masalah keuangan (TP.S9=0.657). Kontribusi total dari kedua komponen dalam menjelaskan stresor psikososial

adalah 73.33%. Item terkuat stresor psikososial adalah hubungan dengan lawan jenis/teman dekat (TP.S10) dan hal ini dialami oleh 11.1% subjek penelitian. Pada stresor psikososial ini, walaupun item TP.S10 adalah penyebab utama, namun tidak diperlukan rekomendasi khusus karena penyebab stress di item ini tidak banyak dialami mahasiswi.

Tabel 5.9 CATPCA Sumber Stresor Lingkungan

Item	Deskripsi	Prosentase Jawaban Ya (%)	Dimension	
			1	2
TL.S11	Perjalanan antara rumah dengan kampus	29.6	0.728 *)	0.260
TL.S12	Jarak kos/rumah jauh dari kampus	14.8	0.724	-0.446
TL.S13	Kualitas makanan kurang baik	18.5	-0.454	0.183
TL.S14	Lingkungan tempat tinggal di kos/rumah kurang bersih	7.4	0.556	-0.222
TL.S15	Ketidakmampuan menyesuaikan diri dengan teman	19.6	0.404	0.841 *)
Proporsi Varian			34.65%	21.12%

Keterangan : *) = nilai tertinggi

Hasil analisis CATPCA pada 5 item stresor lingkungan, terekstrak menjadi dua komponen. Komponen pertama berkontribusi 34.65% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini lebih banyak diwakili oleh perjalanan antara rumah dengan kampus (TL.S11=0.728), jarak kos/rumah jauh dari kampus (TL.S12=0.724) dan lingkungan tempat tinggal di kos/rumah kurang bersih (TL.S14=0.556). Sedangkan pada komponen kedua berkontribusi 21.127% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini lebih banyak diwakili oleh ketidakmampuan menyesuaikan diri dengan teman (TL.S15=0.841). Kontribusi total dari kedua komponen dalam menjelaskan stresor lingkungan adalah 55.76%.

Item terkuat stresor lingkungan adalah perjalanan antara rumah dengan kampus (TL.S11) dan hal ini dialami oleh 29.6% sampel penelitian. Pada stresor lingkungan ini, item TL.S11 adalah stresor utama dan diperlukan rekomendasi khusus karena penyebab stres lingkungan ini paling banyak dialami mahasiswi.

5.2.3.2 CATPCA PMS

Hasil model PLS menjelaskan bahwa gejala PMS terkuat adalah depresi (0.963), gangguan perilaku (0.939) dan gangguan fisik (0.664).

Tabel 5.10 CATPCA Depresi

Item	Deskripsi	Rata-rata Skor	Dimensi	
			1	2
PMS.D1	Merasa depresi, sedih, putus asa, tidak berharga, merasa bersalah	2.19	0.969	-0.059
PMS.D2	Merasa cemas, tegang, gelisah	2.29	0.973 *)	0.067
PMS.D3	Mengalami mood swings (tiba-tiba merasa sedih), merasa sensitive pada penolakan, perasaan mudah terluka	2.31	0.958	-0.224
PMS.D4	Merasa marah, jengkel	2.30	0.959	-0.034
PMS.D5	Kurangnya minat pada aktivitas sehari-hari, seperti bekerja, sekolah, hobi	2.49 *)	0.922	0.374
PMS.D10	Merasa kewalahan, tidak dapat mengatasi masalah atau merasa di luar kendali	2.13	0.956	-0.111
Proporsi Varian			91.41%	3.53%

Keterangan : *) = nilai tertinggi

Hasil analisis CATPCA pada 6 item gangguan depresi, terekstrak menjadi dua komponen. Komponen pertama berkontribusi 91.41% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini diwakili oleh semua item yaitu merasa depresi, sedih, putus asa, tidak berharga, merasa bersalah (PMS.D1=0.969), merasa cemas, tegang, gelisah (PMS.D2=0.973), mengalami *mood swings* (PMS.D3=0.958), merasa marah, jengkel (PMS.D4=0.959), kurangnya minat pada aktivitas sehari-hari (PMS.D5=0.922)

dan merasa kewalahan, tidak dapat mengatasi masalah atau merasa di luar kendali (PMS.D10=0.956). Sedangkan pada komponen kedua berkontribusi 3.53% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini tidak ada item yang mewakili. Kontribusi total dari kedua komponen dalam menjelaskan PMS depresi adalah 94.94%. Seluruh item karena memiliki besar koefisien yang hampir sama berfungsi sebagai gangguan depresi, utamanya adalah kurangnya minat pada aktivitas sehari-hari, seperti bekerja, sekolah, hobi (PMS.D5) karena berdasarkan nilai rata-rata tertinggi sebesar 2.49, depresi ini yang sering dialami mahasiswi. Sehingga diperlukan rekomendasi khusus untuk menurunkan gangguan depresi agar tidak banyak dialami mahasiswi.

Tabel 5.11 CATPCA Gangguan Perilaku

Item	Deskripsi	Rata-rata Skor	Dimensi	
			1	2
PMS.P6	Memiliki kesulitan dalam berkonsentrasi	2.52 *)	0.974 *)	-0.055
PMS.P7	Merasa lesu, lelah, kurang energy	2.51	0.949	-0.156
PMS.P8	Nafsu makan meningkat, terlalu banyak makan, atau ingin makan makanan yang spesifik	2.39	0.882	0.467
PMS.P9	Tidur lebih banyak, tidur siang, merasa kesulitan untuk bangun, atau kesulitan untuk tidur	2.39	0.936	-0.225
Proporsi Varian			87.60%	7.40%

Keterangan : *) = nilai tertinggi

Hasil analisis CATPCA pada 4 item gangguan perilaku terekstrak menjadi dua komponen. Komponen pertama berkontribusi 87.60% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini diwakili oleh semua item yaitu memiliki kesulitan dalam berkonsentrasi (PMS.P6=0.974), merasa lesu, lelah, kurang energi (PMS.P7=0.949), nafsu makan meningkat,

terlalu banyak makan, atau ingin makan makanan yang spesifik (PMS.P8=0.882) dan tidur lebih banyak, tidur siang, merasa kesulitan untuk bangun, atau kesulitan untuk tidur (PMS.P9=0.936). Sedangkan pada komponen kedua berkontribusi 7.40% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini tidak ada item yang mewakili. Kontribusi total dari kedua komponen dalam menjelaskan PMS depresi adalah 95.00%. Hampir seluruh item karena memiliki besar koefisien yang hampir sama berfungsi sebagai gangguan perilaku, utamanya adalah gangguan perilaku dalam bentuk kesulitan dalam berkonsentrasi (PMS.P6) karena berdasarkan nilai rata-rata tertinggi sebesar 2.52, gangguan perilaku ini yang sering dialami mahasiswi. Sehingga diperlukan rekomendasi khusus untuk menurunkan gangguan perilaku agar tidak banyak dialami mahasiswi.

Tabel 5.12 CATPCA Gangguan Fisik

Item	Deskripsi	Rata-rata Skor	Dimensi	
			1	2
PMS.F11	Nyeri payudara, pembengkakan payudara, kembung, berat badan bertambah, sakit kepala, nyeri otot, atau nyeri lainnya	1.73 *)	0.911	0.404
PMS.F12	Setidaknya ada satu masalah yang menyebabkan pengurangan produktivitas atau ketidakefisienan	1.51	0.985 *)	-0.053
PMS.F13	Setidaknya ada satu masalah yang menyebabkan berkurangnya aktivitas sosial atau mengganggu hobi	1.45	0.979	-0.041
PMS.F14	Setidaknya ada satu masalah yang mengganggu hubungan dengan orang lain	1.51	0.946	-0.291
Proporsi Varian			91.34%	6.31%

Keterangan : *) = nilai tertinggi

Hasil analisis CATPCA pada 4 item gangguan fisik terekstrak menjadi dua komponen. Komponen pertama berkontribusi 91.34% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini diwakili oleh semua item yaitu nyeri fisik (PMS.F11=0.911), gangguan fisik yang menyebabkan pengurangan produktivitas (PMS.F12=0.985), gangguan fisik yang menyebabkan berkurangnya aktivitas sosial atau mengganggu hobi (PMS.F13=0.979) dan gangguan fisik yang mengganggu hubungan dengan orang lain (PMS.F14=0.946). Sedangkan pada komponen kedua berkontribusi 6.31% dalam menjelaskan variasi total dimana berdasarkan koefisien komponen pada komponen ini tidak ada item yang mewakili. Kontribusi total dari kedua komponen dalam menjelaskan PMS depresi adalah 97.65%. Hampir seluruh item karena memiliki besar koefisien yang hampir sama berfungsi sebagai gangguan fisik, utamanya adalah gangguan fisik dalam bentuk nyeri payudara, pembengkakan payudara, kembung, berat badan bertambah, sakit kepala, nyeri otot, atau nyeri lainnya (PMS.F11) karena berdasarkan nilai rata-rata tertinggi sebesar 1.73, gangguan fisik ini yang sering dialami mahasiswi. Sehingga diperlukan rekomendasi khusus untuk menurunkan gangguan fisik agar tidak banyak dialami mahasiswi.

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *case cohort study* yang dilakukan pada mahasiswi S1 FK UMM. Penelitian ini dimaksud untuk mendapatkan subjek yang mengalami efek (kasus) berasal dari populasi yang sama dengan kohort secara keseluruhan (Sastroasmoro & Ismael, 2016). Menurut penelitian terdahulu mahasiswi FK UMM tahun pertama mengalami stres 87,2% dengan kriteria stres sedang, dan stresor akademik 66,7% merupakan faktor penyebab stres yang paling dominan (Budianta, 2016). Hubungan antara stres terhadap PMS pada mahasiswi FK UMM tahun pertama menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara stres terhadap PMS dan mahasiswi dengan tingkat stres sedang–berat rentan mengalami PMS (Haris, 2016).

Subjek penelitian ini merupakan mahasiswi tahun pertama FK UMM tahun akademik 2019/2020 dan mengisi *informed consent*, kuesioner data diri, kuesioner Holmes–Rahe, kuesioner PSS–10, kuesioner sumber stresor dan kuesioner DRSP selama 1 siklus menstruasi. Hasil pengisian data subjek dinyatakan sesuai kriteria inklusi jika kuesioner Holmes–Rahe skor <300, kuesioner sumber stresor, kuesioner DRSP skor < 50 dan kuesioner PSS–10 dengan skor ringan, sedang dan berat, maka dinyatakan sebagai subjek dan diambil secara *simple random sampling* sejumlah 35 mahasiswi. Subjek yang sudah ditentukan pada semester Genap 2019/2020 mengikuti kegiatan proses pembelajaran sesuai dengan kurikulum yang berlaku di FK UMM dan saat mengikuti kegiatan proses pembelajaran subjek diberi kuesioner DRSP yang diisi setiap hari selama 30 hari dan dilanjutkan pada bulan berikutnya selama proses pembelajaran 10 minggu (4 bulan). Hasil kuesioner DRSP

dievaluasi dan didiagnosis mengalami PMS dan tidak mengalami PMS. Setelah terdiagnosis tahap berikutnya pengambilan darah untuk melihat respons biologis dengan melakukan pemeriksaan hormon kortisol, estradiol dan progesteron di laboratorium sentral RSSA Malang oleh tenaga profesional, pengambilan darah dilakukan pada pagi hari jam 07.00–09.00 WIB dan masa fase luteal –10 sampai dengan –1 pramenstruasi. Subjek yang memenuhi kriteria dengan mengisi lengkap kuesioner DRSP dan menstruasi teratur maka dilakukan pemeriksaan darah untuk pemeriksaan hormon kortisol, estradiol dan progesteron sebanyak 28 mahasiswi dan yang dapat dianalisis sejumlah 27 mahasiswi.

Respons stres secara fisiologis mengaktifkan HPA aksis yang akan meningkatkan sekresi CRH. CRH menstimulasi hipofisis anterior untuk melepaskan ACTH. ACTH menstimulasi korteks adrenal untuk melepaskan hormon kortisol (Tsigos *et al.*, 2016). Kortisol memberikan umpan balik negatif di hipotalamus menyebabkan terhambatnya pelepasan pulsatif GnRH, hal ini kemungkinan kortisol memediasi GnIH dan neuron KNDy di hipotalamus yang mempengaruhi sekresi GnRH. Kortisol juga mengganggu umpan balik negatif progesteron dan umpan balik positif estrogen untuk menginduksi GnRH (Ralph *et al.*, 2016). Kortisol menghambat pengeluaran serotonin. Stres kronis menyebabkan disfungsi kortisol yang menyebabkan terjadi gangguan *mood*/depresi dan gangguan fisik. CRH menekan neuron GnRH secara langsung dan tidak langsung melalui peningkatan sekresi β -endorphin oleh neuron POMC arkuatus. Penghambatan sekresi pulsatif GnRH menyebabkan terjadinya hambatan sekresi LH (Tsigos *et al.*, 2016; Phumsasting *and* Moenter, 2018).

Akibat adanya hambatan sekresi LH pada fase luteal menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron dan sekresi FSH tetap meningkat sehingga kadar estrogen berlebih melebihi batas normal. Perubahan kadar progesteron dan estrogen dimulai dari fase *midluteal* sampai akhir fase luteal. Pada kondisi stres estrogen memberikan efek inhibisi pada neuron GnRH maupun ekspresi CRH. Ketidakseimbangan estrogen dan progesteron mempengaruhi *neurotransmitter* serotonin. Efek terhadap serotonin, ketidakseimbangan tersebut meningkatkan degradasi MAO dan ketersediaan *tryptophan* di otak yang meningkatkan transportasi serotonin (serotonergik) dan menurunkan ketersediaan 5-HT yang menghasilkan gangguan *mood* dan perilaku seperti depresi, marah, gelisah, rasa bersalah, kesulitan konsentrasi, nafsu makan meningkat (Walsh, 2015; Guyton and Hall, 2021). Estrogen dan progesteron berinteraksi dengan RAAS yang mempengaruhi cairan elektrolit dan keseimbangan cairan. RAAS melibatkan beberapa langkah dimulai dengan renin *catalyzing* konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang dikonversi oleh enzim mengubah angiotensin menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor yang manjur meningkatkan pelepasan aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron bertindak meningkatkan retensi natrium dan air. Penurunan progesteron menstimulasi prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi, sehingga secara signifikan terjadi peningkatan *epidermal growth factor* (EGF) pada organ target seperti pada payudara (*edema intralobular* serta dipengaruhi efek retensi Na dan air) menyebabkan terjadi perubahan fisik seperti mastalgia, sedangkan pada target organ yang lain seperti otot terjadi mialgia, sakit kepala (Halbreich, 2003). Patofisiologi PMS masih belum diketahui dengan

pasti dan belum ada yang meneliti tentang keterlibatan stres terhadap kortisol dan keterkaitannya terhadap faktor endokrin.

Pada penelitian ini stresor mahasiswi S1 FK UMM tahun pertama secara deskriptif sebagian besar stresor akademik 103 (64,38%) dengan rincian yaitu banyaknya ujian 92,59%, takut mengalami kegagalan 92,59%, kurang waktu rekreasi 85,19% dan luasnya kurikulum akademik 77,78%. Berdasarkan kriteria stres pada penelitian ini sebagian besar tingkat stres sedang 85,19% dan tingkat stres berat 14,81%. Rata-rata PSS pada penelitian ini $22,44 \pm 4,67$. Hal ini menunjukkan bahwa stres yang dirasakan mahasiswi S1 FK UMM tinggi. Mahasiswi saat memasuki perguruan tinggi setelah lulus dari SMA mengalami perubahan dalam kehidupannya. Periode tahun pertama saat menjadi mahasiswi merupakan masa yang baru dan berbeda dengan SMA seperti sistem perkuliahan, metode pembelajaran yang berbeda, materi perkuliahan lebih sulit, teman berasal dari daerah yang berbeda, dan lingkungan tempat tinggal yang baru. Ketika mahasiswi tidak dapat mengatasi berbagai tantangan dan hambatan dapat menyebabkan berbagai masalah di kemudian hari (Rahayu dan Arianti, 2020). Perubahan lingkungan yang dihadapi mahasiswi baru akan membentuk persepsi, terutama mengenai kemampuan dalam mengatasi berbagai hambatan dan tantangan dalam kehidupannya (Siah and Tan, 2015; Wider *et al.*, 2017).

Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa faktor akademik merupakan stresor bagi mahasiswi kedokteran adalah frekuensi ujian, kinerja ujian, kurikulum, kurangnya waktu rekresi, persaingan teman sebaya (Anuradha *et al.*, 2017; Swaminathan *et al.*, 2015). Faktor yang mempengaruhi terjadinya stres, hasil identifikasi pada mahasiswi tahun pertama adalah peningkatan beban yaitu ujian,

tidak mendapatkan nilai seperti yang diharapkan dan memiliki sedikit waktu untuk belajar (Solanky *et al.*, 2017; Gazzaz *et al.*, 2018). Penelitian sebelumnya juga menjelaskan bahwa prevalensi stres mahasiswi FK tahun pertama termasuk stres sedang sebesar 86,9% (Suswati dkk, 2020). Prevalensi stres tertinggi ditemukan pada mahasiswi tahun pertama sebesar 82,6% (Rafieq *and* Al-Shekh, 2018). Stres dikalangan mahasiswi kedokteran termasuk stres sedang hingga tinggi dan prevalensi stres pada mahasiswi kedokteran berkisar 30-50% lebih banyak dibandingkan dengan orang umum atau mahasiswi program lain (Rock *et al.*, 2017). Rerata skor PSS di Banglore $20,29 \pm 6,24$ (Thangaraj *and* D'sauza, 2014), penelitian di Malaysia dengan rata-rata PSS 20,4 (Al-dubai *et al.*, 2014), penelitian Swaminathan *et al.*, (2015) rata-rata PSS sebesar 20,74.

Stres dapat memberikan dampak negatif pada perempuan dewasa mengakibatkan masalah menstruasi salah satunya adalah PMS. Studi *cross-sectional* membuktikan hubungan positif yang kuat antara stres psikologis dan ketidakteraturan menstruasi, termasuk amenore, dismenore dan PMS (Rafique *and* Al-sheikh, 2018). Persentase mahasiswi mengalami gejala PMS pada penelitian ini sebesar 14,81%. Prevalensi PMS pada mahasiswi kedokteran tahun pertama sebesar 31,1-67% (Acikgoz *et al.*, 2017). Prevalensi PMS sebesar 47,8% (95% CL:32,6-62,9), di Perancis prevalensi PMS rendah sebesar 12% (95% CL:11-13) dan prevalensi PMS yang tinggi di Iran sebesar 98% (95% CI:97-100) (Roomruangwong *et al.*, 2019). Persentase mahasiswi FK UMM yang mengalami PMS pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Haris 2016, hal ini kemungkinan karena metode pengambilan data yang tidak sama, pada penelitian ini untuk mendiagnosis gejala PMS menggunakan kuesioner DRSP,

sedangkan pada penelitian Haris menggunakan kuesioner *shortened premenstrual assessment form* (*cronbach alpha* 0,704). DRSP memiliki validitas dan reliabilitas tinggi *cronbach alpha* 0,96-0,97 dan alat yang dapat digunakan untuk mendiagnosis PMS/PMDD (Wu *et al*, 2013; Hofmeister *and* Bodden, 2016). Kuesioner DRSP diisi setiap hari selama 2 bulan untuk menentukan termasuk kriteria PMS atau tidak PMS (Endicott *et al*, 2006), selain itu perbedaan persentase PMS dapat disebabkan karena stresor dan persepsi stres yang berbeda, serta kemampuan *coping* dan keadaan individu saat mengatasi ketika stres terjadi (Wheaton *and* Montazer, 2010)

6.1 Hubungan Stresor dengan Persepsi Stres

Pada penelitian ini indikator stresor yang berkontribusi adalah stresor lingkungan (0,827), stresor psikososial (0,785) dan stresor akademik (0,625). Ketiga stresor yaitu stresor akademik, psikososial dan lingkungan yang dialami oleh mahasiswi fakultas kedokteran mempengaruhi persepsi. Stresor teruji berpengaruh secara signifikan dengan arah positif terhadap persepsi stres ($b=0.379$; $p=0.006$) dan kontribusi tunggal dari stresor adalah 14.4%. Kontribusi stresor terhadap perubahan persepsi stres tergolong kuat, semakin banyak stresor yang dialami mahasiswi maka semakin menguat persepsi stres pada dirinya. Stresor merupakan peristiwa yang memicu timbulnya stres sebagai respons non spesifik terhadap tuntutan lingkungan yang terjadi pada individu. Stres merupakan stimulus yang dapat mengubah homeostasis yang diakibatkan faktor intrinsik atau ekstrinsik (stresor). Ketika situasi dianggap sebagai ancaman atau bukan ancaman, maka otak sebagai organ utama yang merasakan dan merespons stres tersebut. (Mc Ewen, 2007; Godoy *et al*, 2018). Persepsi merupakan stres yang dirasakan atau dipikirkan mahasiswi yang dapat mempengaruhi kehidupan dan menentukan tingkat

kepercayaan yang dimiliki untuk mengatasi situasi stres yang dirasakan (Lee *et al*, 2016). Persepsi stres yang dirasakan ditentukan banyak faktor seperti faktor genetik, lingkungan, dan perkembangan (Tsigos *et al.*, 2016). Stresor pada periode ‘kritis’ masa perkembangan prenatal, masa bayi, masa kanak-kanak dan remaja saat kerentanan terhadap stres meningkat dapat memberikan efek yang berkepanjangan seperti allostasis dapat bertahan seumur hidup, dan efek ini ditentukan secara epigenetik serta sebagian besar dimediasi oleh hormon stres seperti CRH dan kortisol yang memiliki efek sangat besar pada respons stres di otak, selain itu faktor lingkungan juga mempengaruhi hiperstasis dan perkembangan terhadap stresor dimasa dewasa, serta tergantung waktu, besar dan durasi stres (Chrousos, 2009). Munculnya stres dapat menimbulkan kesulitan berbeda pada individu tergantung *coping* dan keadaan individu mengatasi ketika stres terjadi (Wheaton *and* Montazer, 2010).

Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa stresor yang sangat potensial adalah stresor akademik, psikososial dan lingkungan serta ada korelasi positif antara akademik, psikososial dan lingkungan dengan stres yang dirasakan (Anuradha *et al*, 2017). Penelitian yang lain juga menjelaskan stresor yang paling signifikan secara statistik dikategorikan dalam stresor akademik, psikososial dan terkait dengan kesehatan (Swaminathan *et al*, 2015). Stresor yang paling sering dikalangan mahasiswa kedokteran terkait dengan akademik dan psikososial (Shah *et al*, 2010). Stresor mahasiswa kedokteran terkait akademik, hubungan intrapersonal dan interpersonal dan stresor yang paling menyebabkan stres terkait hubungan intrapersonal dan interpersonal (Rahmayani dkk, 2019).

Mahasiswi kedokteran harus menyelesaikan materi pembelajaran sesuai dengan kurikulum yang harus ditempuh selama menjalani pendidikan. Kurikulum kedokteran sangat luas, sehingga sebagian mahasiswi tidak mampu mengelola pendidikannya (Kulkarni, 2020). Tindakan mengurangi faktor stres seperti ujian, kurangnya waktu rekreasi, memiliki kontribusi yang positif daripada mengubah kurikulum, faktor stres tersebut dapat diatasi dengan manajemen waktu (Swaminathan *et al*, 2015). Mahasiswi menganggap bahwa ujian sebagai beban yang dapat menyebabkan stres, perlu untuk meninjau ulang sistem evaluasi atau ujian agar dapat menurunkan stres mahasiswi. Faktor psikososial kurangnya waktu rekreasi, dapat diturunkan dengan jalan perguruan tinggi memberikan fasilitas rekreasi bagi mahasiswinya (Shah *et al*, 2010).

6.2 Hubungan Persepsi Stres dengan Kortisol

Pada penelitian ini kontribusi dari persepsi stres ($b=0.219$; $p=0.074$) terhadap kadar kortisol adalah 4.8%. Kontribusi kortisol pada penelitian ini lemah karena yang signifikan pada perubahan kadar kortisol berdasarkan tingkat persepsi stres. Koefisien jalur dari persepsi stres terhadap kadar kortisol teruji secara signifikan ($p<0.10$). Penelitian ini membuktikan bahwa respons stres akademik, psikososial dan lingkungan yang dipersepsikan sebagai persepsi stres kuat dapat meningkatkan kadar kortisol. Persepsi stres tergantung dari jenis stresor, yaitu stresor fisik atau stresor psikologis. Stresor fisik menstimulasi *sympathetic-adrenomedullar* (SAM) yang mengeluarkan noradrenalin dan norepinefrin, sedangkan stresor psikologis menstimulasi HPA yang mengeluarkan glukokortikoid. (Mc Ewen, 2007; Hannibal *and* Bishop, 2014; Godoy *et al*, 2018). Stresor fisik seperti rasa sakit atau tidak berhubungan dengan rasa sakit (misal

beban kerja berlebihan, masalah keuangan, rasa malu), persepsi terhadap tuntutan lingkungan yang tidak terduga atau terkendali yang melebihi sumber daya untuk mengatasinya, akan menimbulkan respons stres fisiologi. Tuntutan lingkungan sebagai ancaman atau sebagai hal yang menakutkan dipersepsikan berbeda setiap individu, takut akan hasil buruk, takut akan rasa malu, takut sakit atau takut gagal akan mengaktifkan amigdala bagian dari sistem limbik otak (Hannibal *and* Bishop, 2014).

Komponen utama sistem stres adalah HPA dan sistem saraf otonom, yang berinteraksi dengan organ lainnya di SSP dan jaringan/organ untuk memobilisasi respons stres adaptif. Sirkuit neurokimia di SSP yang bertanggung jawab mengaktifkan sistem stres. Komponen HPA di SSP adalah neuron CRH, AVP, dan LC/NE neuron katekolaminergik. Setelah persepsi stres, amigdala mengaktifkan sumbu HPA dengan memberi sinyal ke hipotalamus untuk melepaskan CRH. Pada kondisi stres hormon CRH tersebut memicu pelepasan hormon ACTH dari hipofisis anterior dan ACTH menstimulasi pelepasan kortisol dari korteks adrenal (Tsigos *et al*, 2016). Kortisol disekresi korteks adrenal dan diatur melalui sistem umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior. Sistem umpan balik kortisol digunakan untuk mempertahankan kadar sekresi hormon kortisol agar relatif konstan di sekitar titik puncak kortisol. Faktor yang mempengaruhi konsentrasi plasma yang mengubah titik puncak kortisol: irama diurnal dan stres (Sherwood, 2015). *Cortisol awakening response* tidak memberikan efek atau titik puncak dalam kondisi terjadi gangguan stres setelah mengalami trauma, sindroma kelelahan kronis atau terjadi depresi yang atipikal (Beddig *et al*, 2019). Kortisol merupakan respons stres akibat stres fisik atau stres psikologis dengan

menunjukkan peningkatan kortisol yang digunakan untuk menyediakan energi yang diperlukan dalam mengatasi stres (Hannibal *and* Bishop, 2014).

Hasil penelitian ini sama dengan penelitian sebelumnya yaitu stres fisik (uji pemaparan air dingin) dapat meningkatkan kadar kortisol, serta terdapat korelasi positif antara perubahan kortisol sebelum dan sesudah pemaparan air dingin pada stres maupun kontrol (Herrera *et al*, 2016). Stres kehidupan pada wanita di komunitas Kaqchikel Maya Guatemala direspons sebagai stresor yang dapat menyebabkan terjadi peningkatan kortisol (Nepomnaschy *and* Strassmann, 2004). Stresor fisik dan kejiwaan yang dilakukan pada tikus *distress* menggunakan paparan predator mempengaruhi peningkatan kortisol plasma sebesar 45,98% dan IL-6 sebesar 70,16%. Peningkatan kortisol plasma akan meningkatkan kortisol hipokampus, memegang peran sentral respons terhadap stres adalah kortisol. Stres berkepanjangan pada hewan coba (tikus) menimbulkan kerusakan hipokampus yang bersifat plastis dengan petanda biologis berupa reduksi neuron piramidal area CA3 hipokampus, efek ini dimediasi oleh glukokortikoid yang meningkatkan aliran ion kalsium di dalam hipokampus, dengan peran kunci dalam destruksi neuron piramidal di area CA3 hipokampus. IL-6 merupakan mediator stres yang lebih dominan dibanding kortisol (Suparno, 2007).

6.3 Hubungan Kadar Kortisol dengan Kadar Estradiol

Pada penelitian ini kontribusi kadar kortisol ($b=0.225$; $p=0.078$) terhadap estradiol adalah 5.1%. Koefisien jalur dari kadar kortisol terhadap estradiol teruji secara signifikan ($p<0.10$). Kadar estradiol semakin meningkat pada mahasiswa yang memiliki kadar kortisol tinggi. Stresor atau persepsi stres berpengaruh tidak langsung terhadap tingkat estradiol melalui kortisol. Respons stres mengaktivasi

HPA yang akan meningkatkan sekresi CRH. CRH menstimulasi pituitari anterior untuk melepaskan ACTH. ACTH menstimulasi korteks adrenal untuk melepaskan hormon kortisol. Kortisol memberikan umpan balik negatif di hipotalamus menyebabkan terhambatnya pelepasan GnRH pulsatif dan terjadi hambatan sekresi LH (Breen *and* Mellon, 2014). Kortisol menekan sekresi LH dengan mengurangi sensitivitas hipofisis terhadap GnRH dan menekan sekresi GnRH di hipotalamus, kortisol menghambat proses reproduksi melalui penekanan sekresi GnRH melalui reseptor glukokortikoid tipe II (GR) yang menyebabkan terjadi hambatan sekresi LH. Pada hewan babi, peningkatan kortisol yang berkelanjutan menghambat lonjakan LH, estrus dan ovulasi. Kortisol dapat mengganggu efek umpan balik positif estradiol, yang dibuktikan dengan hambatan lonjakan LH dan penurunan umpan balik negatif progesteron yang dibuktikan dengan peningkatan frekuensi nadi, berkorelasi dengan penurunan NKB dan dinorfin tetapi tidak kisspeptin pada sel KNDy. Efek penghambatan kortisol dalam fase folikuler pada estradiol dan efek penghambatan progesteron selama fase luteal (Ralp *et al*, 2016). Pada kondisi stres estrogen memberikan efek inhibisi pada neuron GnRH maupun ekspresi CRH yang menyebabkan peningkatan ACTH (Tortora, 2017). Pada PMS kadar FSH di awal fase luteal terjadi peningkatan menyebabkan kenaikan estradiol pada fase luteal akhir yang menstimulasi folikel. Folikel mengalami kemunduran karena pada fase luteal kadar progesteron mulai hadir. Level estradiol pada PMS lebih tinggi daripada kontrol selama 4 hari terakhir dari siklus ($p < 0,01$). Tingginya kadar estradiol dan LH pada fase luteal terkait dengan gejala yang lebih parah pada pasien PMS. Konsentrasi estradiol tinggi terkait dengan level LH dan FSH yang tinggi (Munday *et al*, 1981; Sippel, 1992).

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa estrogen pada awal fase luteal lebih rendah daripada kontrol pada wanita dengan PMDD, tingkat estrogen yang rendah berkontribusi terhadap efek progesteron di fase luteal (Yen *et al*, 2019). Berbeda dengan penelitian Herrera *et al*, 2016, hasil penelitian tidak menemukan efek stres terhadap estradiol dan dijelaskan bahwa kelenjar adrenal menghasilkan jumlah estradiol yang relatif rendah dibandingkan progesteron serta wanita menopause menunjukkan bahwa pemberian ACTH tidak menghasilkan peningkatan kelenjar adrenal.

6.4 Hubungan Kadar Kortisol dengan Kadar Progesteron

Pada penelitian ini koefisien jalur dari kadar kortisol terhadap progesteron tidak teruji signifikan ($p > 0.10$), artinya tidak ada hubungan antara kadar kortisol dengan kadar progesteron, namun secara deskriptif kadar kortisol dan kadar progesteron pada mahasiswi yang mengalami PMS dengan tingkat stres berat menunjukkan kadar kortisol dan progesteron lebih rendah dibanding dengan yang tidak mengalami PMS, mahasiswi yang mengalami PMS dengan tingkat stres sedang menunjukkan kadar kortisol dan progesteron lebih tinggi dibanding dengan yang tidak mengalami PMS. Hal ini menunjukkan bahwa respons stres dapat mempengaruhi tinggi rendahnya kadar kortisol dan progesteron.

Respons stres mengaktifkan HPA aksis yang meningkatkan sekresi CRH dan menstimulasi hipofisis anterior untuk melepaskan ACTH. ACTH melepas hormone kortisol. Kortisol di tingkat hipotalamus menghambat pelepasan GnRH pulsatif dan terjadi hambatan sekresi LH (Breen *and* Mellon, 2014). Hambatan sekresi LH pada fase luteal akan menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron. Kortisol juga mengganggu umpan balik negatif progesteron (Ralp *et al*,

2016). Penghambatan progesteron yang dipicu oleh stres selama fase luteal dipicu oleh penurunan kadar folikel gonadotropin. Pada fase *midluteal* peningkatan kadar kortisol memprediksi kadar progesteron rendah, selama fase folikuler kadar kortisol tinggi dikaitkan dengan kadar gonadotropin yang tinggi. Ada hubungan negatif antara kortisol dan progesteron pada fase luteal hari +4 hingga +10 (Nepomnaschy and Strassmann, 2004). Meningkatnya kadar kortisol akibat respons stres dapat meningkatkan kadar progesteron, hal ini kemungkinan berhubungan dengan besarnya stresor. Peningkatan progesteron yang diinduksi stres memfasilitasi umpan balik negatif HPA aksis melalui metabolit progesteron *allopregnanolone*, mengurangi kecemasan, ketegangan atau depresi dan menimbulkan efek sedatif seperti perasaan kelelahan (Herrera *et al*, 2016).

Penelitian sebelumnya yaitu penelitian tentang stres fisik (uji pemaparan air dingin) dapat meningkatkan kadar progesteron pada siklus menstruasi, selama stres terjadi perubahan progesteron dari awal sampai 42 menit setelah onset stres dimediasi oleh besarnya perubahan kadar kortisol dalam rentang waktu yang sama, namun penelitian ini tidak membahas respons stres terhadap progesteron di seluruh siklus menstruasi fase folikuler dan fase luteal (Herrera *et al*, 2016). Stres fisik dengan *treadmill* pada wanita dengan PMS tidak menunjukkan peningkatan pada fase luteal akibat latihan dalam merangsang aktivitas HPA, pada wanita yang tidak PMS/normal hormon progesteron memperkuat aktivitas HPA akibat stres olahraga. Wanita dengan PMS memiliki respons abnormal terhadap hormon progesteron dibanding kontrol, walaupun mekanisme yang mendasari respons abnormal terhadap progesteron tidak diketahui (Roca *et al*, 2003).

6.5 Hubungan Kadar Kortisol dengan Gejala PMS

Koefisien jalur dari kadar kortisol terhadap PMS teruji signifikan ($p < 0.10$). Gejala PMS meningkat pada mahasiswi yang memiliki kadar kortisol tinggi. Stres mengaktivasi amigdala yang menstimulasi HPA untuk melepaskan CRH, peningkatan CRH menstimuli pelepasan ACTH ke dalam darah, menyebabkan kenaikan kadar kortisol darah (Tsigos *et al*, 2016), kadar kortisol yang tinggi memiliki hubungan meningkatnya gejala PMS. Dalam kondisi gelisah, cemas, dan depresi sekresi kortisol meningkat. Akibat stres sekresi kortisol dapat meningkat hingga 20 kali lipat (Lisdiana, 2012).

Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa tidak ada korelasi antara kortisol dengan ceklist stres versi Jepang, metode yang sangat sensitif untuk mengevaluasi stres pada wanita dengan PMS dengan menggunakan Sekretori-IgA. Saliva S-IgA dapat digunakan sebagai alat yang membantu mengevaluasi kemajuan dan keberhasilan manajemen stres dan pengurangan gejala PMS. (Watanabe *and* Shirakawa, 2015). Penelitian yang lain menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan kortisol selama fase folikuler dan fase luteal pada wanita sehat, namun ada korelasi yang signifikan antara kortisol di fase *mid*-folikuler dan skor PMS. Pada wanita PMS, kekambuhan gejala secara siklik pada fase luteal akhir dapat dianggap sebagai stresor, paparan stresor kronis dapat menyebabkan perubahan terus-menerus dalam sistem neurobiologi khususnya sumbu HPA (Hou *et al*, 2019). Fungsi HPA pada wanita PMDD tidak sensitif selama siklus menstruasi, sehingga kortisol turun atau normal. Kortisol turun pada kondisi yang terkait dengan stres seperti gangguan stres pasca trauma, kelelahan kronis, stres fisik (Beddig *et al*, 2019)

6.6 Hubungan Kadar Estradiol dengan Kadar Progesteron

Kontribusi gabungan dari kadar kortisol ($b=-0.063$; $p=0.256$) dan kadar estradiol ($b=0.735$; $p=0.000$) terhadap kadar progesteron adalah 53.0%. Tingginya kontribusi ini karena yang signifikan bagi perubahan kadar progesteron yang berasal dari kadar estradiol adalah sangat kuat. Koefisien jalur dari kadar estradiol terhadap kadar progesteron teruji signifikan ($p<0.10$). Kadar progesteron semakin meningkat pada mahasiswi yang memiliki kadar estradiol tinggi. Secara deskriptif kadar kortisol, progesteron dan estradiol pada mahasiswi yang mengalami PMS pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mengalami PMS.

Hambatan sekresi LH pada fase luteal menyebabkan penurunan konsentrasi hormon progesteron dan sekresi FSH tetap meningkat sehingga kadar estrogen berlebih melebihi batas normal. Perubahan kadar progesteron dan estrogen dimulai dari fase *midluteal* sampai akhir fase luteal. Pada kondisi stres estrogen memberikan efek inhibisi pada neuron GnRH maupun ekspresi CRH (Yen *et al*, 2018)

Penelitian sebelumnya menjelaskan kadar progesteron hari -9 hingga -5 pramenstruasi secara signifikan lebih rendah dari kontrol dan kadar estradiol pada PMS lebih tinggi daripada kontrol (Munday, 1981). Fluktuasi estradiol dan progesteron selama siklus lebih erat kaitannya dengan timbulnya gejala PMS. Kadar progesteron yang lebih rendah secara rata-rata lebih rendah daripada siklus dan ditambah dengan perubahan dari waktu ke waktu kadar estradiol memiliki efek signifikan dengan skor DRSP (Roomruangwong *et al*, 2019). Wanita dengan PMDD menunjukkan pada fase luteal awal kadar estrogen lebih rendah dan kadar

progesteron lebih tinggi daripada kontrol. Tingkat estrogen yang rendah berkontribusi pada kerentanan terhadap efek perubahan progesteron di fase luteal pada wanita dengan PMDD. Estrogen yang dikombinasi dengan progesteron memicu lebih banyak gejala pramenstruasi daripada estrogen saja (Yen *et al*, 2019).

6.7 Hubungan Kadar Estradiol dan Kadar Progesteron dengan Rasio Estradiol-Progesteron

Kontribusi gabungan dari kadar estradiol ($b=0.150$; $p=0.203$) dan kadar progesteron ($b=-0.719$; $p=0.000$) terhadap rasio estradiol-progesteron adalah 38.3%. Tingginya kontribusi ini karena penjas yang signifikan bagi perubahan rasio estradiol-progesteron yang berasal dari kadar progesteron. Koefisien jalur dari kadar progesteron terhadap rasio estradiol-progesteron teruji signifikan ($p<0.10$). Arah negatif pada koefisien ini menjelaskan bahwa besar kadar progesteron adalah lebih besar dari kadar estradiol. Penelitian ini secara deskriptif rasio estrogen-progesteron pada mahasiswi yang mengalami PMS dengan persepsi stres skor berat rasionya lebih tinggi dibanding dengan yang tidak mengalami PMS.

Penelitian sebelumnya menjelaskan tingkat penurunan progesteron dan rasio antara estrogen progesteron terkait dengan gejala keparahan PMS (Ford, 2012). Rasio estrogen-progesteron secara signifikan lebih tinggi dalam 3-6 hari terakhir dari siklus wanita dengan PMS dibandingkan dengan kontrol (Munday, 1981). Wanita dengan gejala PMDD tidak hanya disebabkan fluktuasi progesteron, tetapi disebabkan juga konsentrasi serum dan atau estradiol dan rasio estradiol-progesteron (Yen *et al*, 2019).

6.8 Hubungan Kadar Progesteron, Estradiol dan Rasio Estradiol-Progesteron dengan Gejala PMS

Koefisien jalur dari kadar progesteron terhadap PMS teruji signifikan ($p < 0.10$), namun koefisien jalur dari kadar estradiol terhadap PMS tidak teruji signifikan ($p > 0.10$). Gejala PMS meningkat pada mahasiswi yang memiliki kadar progesteron yang rendah. PMS dikaitkan dengan hormon reproduksi termasuk estradiol dan progesteron. PMS dikaitkan dengan hormon progesteron yang memiliki peran yang relevan dalam patofisiologi PMS yang muncul selama fase luteal saat progesteron diproduksi dan dilepaskan dari *corpus luteum*, kemudian menurun pada fase luteal lanjut. Progesteron serum kadarnya lebih rendah pada PMS baik pada fase folikel dan fase luteal, sedangkan kadar estrogen dalam serum berada dalam kisaran normal (Lopez *et al*, 2009; Roomrangwong *et al*, 2019). Penurunan kadar progesteron pada fase luteal merupakan faktor pencetus timbulnya gejala PMS, pemberian progesteron pada fase luteal menjadi pengobatan yang efektif (Yonkers *et al*, 2008). Estrogen yang dikombinasi dengan progesteron memicu lebih banyak gejala premenstruasi. Efek interaksi estrogen dan progesteron pada fase luteal awal terkait dengan keparahan PMDD, hal ini menunjukkan bahwa fase luteal awal level progesteron memprediksi keparahan gejala PMDD pada fase luteal akhir (Yen *et al*, 2019).

Kontribusi gabungan dari kadar kortisol ($b=0.306$; $p=0.062$), kadar estradiol ($b=0.092$; $p=0.310$), kadar progesteron ($b=-0.372$; $p=0.056$) dan rasio estradiol-progesteron ($b=0.149$; $p=0.207$) terhadap PMS adalah 27.3%. Cukup tingginya kontribusi ini karena ada dua yang signifikan bagi perubahan PMS yang berasal dari kadar kortisol dan progesteron. PMS dipengaruhi secara langsung oleh

tingginya kadar kortisol dan rendahnya kadar progesteron, dipengaruhi secara tidak langsung oleh tingginya estradiol dan rasio estradiol-progesteron. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa gejala PMS 82,7% masih dipengaruhi oleh faktor lainnya yang tidak diteliti pada penelitian ini. Faktor penyebab PMS diduga akibat berbagai faktor yang kompleks, seperti faktor hormonal, faktor kimia, faktor genetik, faktor psikologis dan faktor gaya hidup. Pada penelitian ini faktor hormonal yang memiliki hubungan dengan gejala PMS adalah tingginya kadar kortisol, kadar estradiol dan rasio estradiol-progesteron serta rendahnya kadar progesteron, secara deskriptif perubahan faktor hormonal pada mahasiswi dengan gejala PMS yang memiliki skor persepsi stres berat, hasil pemeriksaan kadar kortisol, estradiol, progesteron rendah dan rasio estradiol-progesteron tinggi, sedangkan mahasiswi dengan gejala PMS yang memiliki skor persepsi stres sedang, hasil pemeriksaan kadar kortisol, estradiol dan progesteron tinggi dibanding mahasiswi tanpa gejala PMS.

Kadar progesteron dan kadar estradiol memiliki hubungan terhadap keparahan gejala pada wanita PMS. Kadar estrogen fase luteal tinggi memiliki korelasi dengan tingkat keparahan gejala PMS dan ada korelasi yang signifikan antara laju perubahan progesteron (peningkatan atau penurunan) dan pada tingkat yang lebih rendah, tingkat perubahan estrogen dengan tingkat keparahan gejala PMS. Progesteron dan estrogen kadarnya berfluktuasi pada tingkat yang berbeda, ada korelasi yang signifikan antara perbedaan tingkat dan keparahan gejala PMS (Halbreich, 2003). Peningkatan dan fluktuasi hormon gonad bukan satu-satunya penyebab PMS tetapi dapat menyebabkan gejala yang lebih parah pada individu yang sensitif. Pada fase pertengahan luteal kadar progesteron stabil skor gejala

PMS semakin meningkat secara progresif, gejala PMS makin memburuk ketika progesteron mengalami penurunan secara tajam sebelum menstruasi (Lovick, 2017).

Peran metabolit neuroaktif progesteron mempengaruhi suasana hati dan perilaku. Progesteron di otak dan ovarium dimetabolisme membentuk steroid neuroaktif *3-alpha-hydroxy-5-alpha-pregnanolone-20 (allopregnanolone)* dan *3-alpha-hydroxy-5-beta-pregnanolone-20 (pregnanolone)*. *Allopregnanolone* merupakan metabolit neuroaktif progesteron pada efek jangka pendek memodulasi *neurotransmitter* GABA-A di otak yang mempengaruhi perubahan *mood*, suasana hati negatif: kecemasan, depresi, dan perilaku (Freeman *et al.*, 2002; Roomruangwong *et al.*, 2019). Pada konsentrasi tinggi *allopregnanolone* dan *pregnanolone* menghasilkan efek *anxiolytic*, *sedative* dan anestesi, pada konsentrasi rendah menyebabkan peningkatan gangguan *mood* seperti iritabilitas, kecemasan, dan agresif (Walsh, 2015). Wanita dengan stres memiliki ketidakcukupan respons *allopregnanolone* sehingga stres berat dapat menyebabkan perubahan sensitivitas fungsi reseptor GABA (Perez-lopez *et al.*, 2009). Pada tikus penurunan progesteron memicu kecemasan dan peningkatan respons terhadap stres psikologis. Efek ini dimediasi oleh metabolit neuroaktif *allopregnanolone*. Perbedaan sensitivitas terhadap *allopregnanolone* pada fase luteal pada wanita dengan gejala PMS dapat menyebabkan disfungsi reseptor GABA yang terkait dengan kerentanan PMS (Lovick, 2017)

Estrogen terbukti mempengaruhi proses di SSP, diduga terlibat dalam pengaturan *mood*, perilaku dan kognisi. Estrogen mempengaruhi *neurotransmitter* otak, memodulasi *monoamine* seperti serotonin. Kadar serotonin selama siklus

menstruasi berubah-ubah. Pada penderita PMS kadar dan aktivitas serotonin rendah yang dimulai pada awal fase luteal. Hal ini menunjukkan bahwa selama fase luteal awal terjadi perubahan hormon gonad dan aktivitas serotonin. Aktivitas serotonergik berhubungan dengan gejala depresi, kecemasan, kelelahan, impulsif, agresif ketertarikan, perubahan pola makan, dan kesulitan untuk tidur (Ramadani, 2013; Khajehei, 2015). Estrogen bertindak sebagai agonis tambahan GABA dengan meningkatkan pengikatan agonis GABA, regulasi reseptor GABA dan menurunkan aktivitas asam glutamat dekarboksilase di hipotalamus (Halbreich, 2003). Estrogen berperan dalam regulasi metabolisme kalsium, hipokalsemia dikaitkan dengan gangguan afektif yang mirip dengan gejala PMS. Wanita dengan gejala PMS memiliki gangguan regulasi kalsium, dalam uji coba terkontrol kalsium karbonat 1200mg/hari dalam dosis terbagi terbukti mengurangi gejala PMS. Kalsium dapat mengurangi kelelahan, perubahan nafsu makan dan depresi pada wanita dengan PMS (Rapkin *and* Akopian, 2012)

Kontribusi stresor dalam model SEM-PLS yaitu stresor akademik tentang kurangnya waktu untuk rekreasi yang dialami 85.2% subjek, sehingga diperlukan rekomendasi khusus karena penyebab stres ini banyak dialami mahasiswi. Stresor psikososial adalah hubungan dengan lawan jenis/teman dekat dialami oleh 11.1% subjek. Pada stresor psikososial ini, walaupun item tersebut sebagai penyebab utama, namun tidak diperlukan rekomendasi khusus karena penyebab stres di item ini tidak banyak dialami mahasiswi. Stresor lingkungan adalah perjalanan antara rumah dengan kampus yang dialami 29.6% subjek. Pada stresor lingkungan ini merupakan stresor utama sehingga diperlukan rekomendasi khusus karena penyebab stres lingkungan ini paling banyak dialami mahasiswi

Kontribusi gejala PMS dalam model SEM-PLS yaitu pada gangguan depresi, utamanya adalah kurangnya minat pada aktivitas sehari-hari, seperti bekerja, sekolah, hobi dengan nilai rata-rata tertinggi sebesar 2.49 dan depresi yang sering dialami mahasiswi, sehingga diperlukan rekomendasi khusus untuk menurunkan gangguan depresi. Pada gangguan perilaku, utamanya adalah gangguan perilaku dalam bentuk kesulitan dalam berkonsentrasi dengan nilai rata-rata tertinggi sebesar 2.52, gangguan perilaku ini yang sering dialami mahasiswi, sehingga diperlukan rekomendasi khusus. Pada gangguan fisik, utamanya adalah gangguan fisik dalam bentuk nyeri payudara, pembengkakan payudara, kembung, berat badan bertambah, sakit kepala, nyeri otot, atau nyeri lainnya dengan nilai rata-rata tertinggi sebesar 1.73, gangguan fisik ini yang sering dialami mahasiswi, sehingga diperlukan rekomendasi khusus untuk menurunkan gangguan fisik agar tidak banyak dialami mahasiswi.

Mahasiswi kedokteran tahun pertama mengalami banyak perubahan atau transisi kehidupan karena perpindahan dari masa Sekolah Menengah Atas menjadi mahasiswa baru di Perguruan Tinggi. Awal studi merupakan tahap baru memasuki kehidupan baru yang penuh tekanan dan tuntutan. Perubahan kehidupan tersebut merupakan stresor bagi mahasiswi (Hill *et al*, 2018; Bergmann *et al*, 2019). Saat awal studi terjadi perubahan domisili, perubahan hubungan dengan anggota keluarga, sendirian di lingkungan baru, tidak mengenal siapapun (Diehl *et al*, 2018). Masalah psikososial dan lingkungan dapat diatasi dengan jalan membuat kegiatan yang berorientasi kelompok selama studi di kedokteran. Perkenalan studi di kedokteran perlu diberikan agar mahasiswa baru dapat mengetahui kegiatan, kebutuhan dan persiapan yang digunakan untuk memulai perubahan kehidupan di

perguruan tinggi. Mahasiswa juga perlu diberi jalan lain yang lebih efektif untuk memecahkan masalah dalam bentuk konseling (Swaminathan *et al*, 2016). Mahasiswa kedokteran pada awal studi perlu dilatih mengembangkan ketrampilan untuk mengelola studi (Melaku *et al*, 2015), serta mengatasi stres sehingga persepsi stres menjadi *eustress* merupakan stres yang baik bertindak sebagai motivasi untuk menyelesaikan suatu hal tertentu atau menurunkan angka kejadian PMS

6.9 Keterbaruan penelitian

Penelitian ini adalah penelitian yang pertama kali mengungkap

1. Mekanisme stresor mahasiswa S1 FK berupa akademik, psikososial dan lingkungan memiliki hubungan secara langsung pada persepsi stres dan secara tidak langsung memiliki hubungan dengan kadar kortisol, estradiol, progesteron, rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS
2. Mekanisme peningkatan gejala PMS secara langsung berasal dari tingginya kadar kortisol dan rendahnya kadar progesteron serta tidak langsung dipengaruhi oleh tingginya estradiol dan rasio estradiol-progesteron.

6.10 Keterbatasan penelitian

1. Penelitian ini mengukur faktor psikologis dan biologis yang dipengaruhi berbagai faktor, sehingga masih memerlukan pengukuran faktor yang lainnya seperti serotonin, GABA (*allopregnanolone*), pemeriksaan kortisol menggunakan S-IgA, serta mengukur faktor stresor fisik

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini dihasilkan penjelasan mekanisme stresor, persepsi stres, kortisol, estradiol, progesteron, rasio estradiol-progesteron terhadap gejala PMS, karena:

1. Stresor memiliki hubungan terhadap persepsi stres
2. Persepsi stres kuat memiliki hubungan dengan peningkatan kadar kortisol
3. Peningkatan kadar kortisol memiliki hubungan dengan peningkatan kadar estradiol
4. Peningkatan kadar kortisol tidak memiliki hubungan dengan kadar progesteron
5. Peningkatan kadar kortisol memiliki hubungan dengan peningkatan gejala PMS
6. Peningkatan kadar estradiol memiliki hubungan dengan peningkatan kadar progesteron
7. Peningkatan kadar estradiol tidak memiliki hubungan dengan rasio estradiol-progesteron
8. Peningkatan kadar estradiol tidak memiliki hubungan dengan gejala PMS
9. Peningkatan kadar progesteron memiliki hubungan dengan rasio estradiol-progesteron

10. Peningkatan kadar progesteron memiliki hubungan dengan penurunan gejala PMS
11. Peningkatan rasio estradiol-progesteron tidak memiliki hubungan dengan gejala PMS

Berdasar berbagai hasil tersebut, dapat disimpulkan: (1) mekanisme stresor mahasiswa S1 FK memiliki hubungan dengan persepsi stres, persepsi stres memiliki hubungan dengan peningkatan kadar kortisol, peningkatan kadar kortisol memiliki hubungan dengan peningkatan estradiol dan gejala PMS, peningkatan estradiol memiliki hubungan dengan peningkatan progesteron dan rasio estradiol-progesteron, peningkatan progesteron memiliki hubungan dengan peningkatan rasio estradiol-progesteron dan penurunan gejala PMS. (2) mekanisme terjadinya peningkatan gejala PMS memiliki hubungan dengan peningkatan kadar kortisol dan penurunan kadar progesteron.

7.2 Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut untuk meneliti mekanisme stresor, persepsi stres dan hormon serotonin dan GABA (*allopregnanolone*) terhadap gejala PMS
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk meneliti mekanisme stresor psikologis dan stresor fisik, persepsi stres, kortisol, hormon gonad terhadap gejala PMS
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk meneliti mekanisme stresor, persepsi stres dan kortisol dengan menggunakan S-IgA terhadap gejala PMS

4. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menurunkan kejadian PMS pada mahasiswi S1 FK dengan mengurangi faktor stresor dengan memberikan kegiatan orientasi kelompok, pengenalan studi, pelatihan mengembangkan ketrampilan mengelola studi, manajemen stres dan konseling

DAFTAR PUSTAKA

- Acikgoz, A., Dayi, A., Binbay, T. 2017. Prevalence of Premenstrual Syndrome and Its Relationship to Depressive Symptoms in First-year University Students. *Saudi Med J*; Vol 38 (11), 1125-1131.
- Adityarini, G.A.C.S., Purnawati, S. 2013. Hubungan Stres Psikologis Terhadap Prevalensi Sindrom Premenstruasi (PMS) pada Mahasiswi Semester I Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, diunduh 30 April 2021. <http://sinta.unud.ac.id/upload/wisuda>.
- Akbari, M., Sudharani, M., Kallapurackal, S., Ramya, V., Gowda, M. S. 2017. Prevalence of Premenstrual Syndrome among Medical Students. *National Journal of Community Medicine*; Volume 8 Issue 6, 292-294.
- Al-Dubai, S.A.R., Ganasegeran, K., Elkalmi, R., Alshakka, M. 2016. Perceived stress among Malaysian railway workers. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 38-43
- Alford C, Nurudeen S. 2013. *Physiology of Reproduction in Women. Current diagnosis & treatment obstetrics & gynecology Edisi ke-11*. McGraw Hill Medical; 97-118.
- Amin, Z., Canli, T., Epperson, C. 2005. Effect of Estrogen-Serotonin Intercations on Mood and Cognitian. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 43-58.
- Anggaresti, A.P., Indriyati., Timor, A.B. 2016. Hubungan Stres Akademik dengan Tipe *Premenstrual Syndrome* pada Mahasiswi Semester III Pendidikan Dokter Universitas Sebelas Maret. *Nexus Kedokteran Komunitas* Vol 5/No 2. 12-22.
- Anuradha, R., Dulta, R., Raja, J. D., Sivaprakasam, P., Patil, A. B. 2017. Stress and Stressors among Medical Undergraduate Students: A Cross-sectional Study in a Private Medical College in Tamil Nadu. *Indian Journal of Community Medicine*, 42 (4).
- Backstrom, T., Andreen, L., Bjorn, I., Johansson, I., Lofgren, M. 2007. The Role of Pregesterone and GABA in PMS/PMDD. *PMDD_CH-13.qxp*, 117-119.
- Barbieri, R. 2014. The Endocrinology of the Menstrual Cycle. In Z. Rosenwaks, P. Wassarman, Human Fertility: Methods and Protocols, *Methods in Molecular Biology* Vol 1154. New York: Springer Science Busines Media, 145-169.
- Beall, J., DeHart, R., Riggs, R., Hensley, J. 2015. Perceived Stress, Stressors, and Coping Mechanisms among Doctor of Pharmacy Students. *Pharmacy*, 344-354.
- Beddig, T., Reinhard, I., Kuehner, C. 2019. Stress, Mood, and Cortisol During Daily Life in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 109; 1-10

- Bentler, P. M dan Chou, C.P. 1999. *Some New Covariance Structure Model di dalam K.A. Bollen dan J.Scott Long (Editors)*. Testing Structural Equation Model. Sage Publication.
- Berek, J. 2020. *Berek & Novak's Gynecology Sixteenth Edition*. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins,a Wolters Kluwer business.
- Bergmann C, Muth T, Loerbroks A. 2019. Medical students' perceptions of stress due to academic studies and its interrelationships with other domains of life: a qualitative study. *Med Educ Online* [Internet]. 24(1):1–10 <https://doi.org/10.1080/10872981.2019.1603526>
- Botelho, F., Bergamo, I., Oliveira, M., Trevizan, F., Pacca, F., Fucuta, P., Cury, P. 2017. Stress Level Assessment of Medical School Program and Correlations between Learning Styles and Teaching Methodologies. *Amees MedEdPublish*, 1-11.
- Breen, K., & Mellon, P. 2014. Influence of Stress-Induced Intermediateds on Gonadotropin Gene Expression in Gonadotrope Cells. *Mol Cell Endocrinol*, 1-17.
- Budianta, R. 2016. Faktor Penyebab Stres yang Dominan pada Mahasiswa Tahun Pertama Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang. Retrieved from UMM Institutional Repository: <http://eprint.umm.ac.id>
- Chrousos, GP. 2009. Stress and Disorders of The Stress System. *Nature Reviews Endocrinology*, Vol 5. 374-381.
- Dahlan, MS. 2016. *Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Edisi 4*. Jakarta. CV Sagungseto
- Diehl K, Jansen C, Ishchanova K, Hilger-Kolb J. 2018. Loneliness at universities: Determinants of emotional and social loneliness among students. *Int J Environ Res Public Health*. 15(9)
- Eippel, L, Eriksson, O., Grankvist, K., Shoultz, BV, Backstrom, T. 2000. Physical Symptoms in Premenstrual Syndrome are Related to Plasma Progesterone and Desoxycorticosterone. *Gynecol endocrinol*; 14: 173-181
- ElSayed S.A, S. J. 2019. *Physiology, Pituitary Gland*. USA: StatPearls Publishing.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W. 2006. Daily Record of Severity of Problems (DRSP); Reliability and Validity. *Archives of Women's Mental Health*. 9: 41-49
- Eva, E.O., Islam,M.Z., Mosaddek, A.S., Rozario, R.J., Iftekhar, A.F.M.H., Ahmed, T.S., Jahan, I., Abubakar, A.R., Dali, W.P.E.W., Razzaque, M.S., Habib, R., Haque, M. 2015. Prevalence Stress Among Medical Students: a Comparative Study Between Public and Private Medical Schools in Bangladesh. *BMC Research Notes*, 8:327. 1-7.
- Ford, O., Lethaby, A., Robert, H., Mol, BWJ. 2012 Progesterone for Premenstrual Syndrome (review). *Wiley publishers since 1807*; 1-33
- Freeman, E. 2003. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder; Definitions and Diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* vol 28, 25-37.

- Freeman, E., Frye, C., Rickels, K., Martin, P. S. 2002. Allopregnanolone Levels and Symptom Improvement in Severe Premenstrual Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 516-520.
- Garson, 2016. *Partial Least Square : Regression & Structural Equation Models*. Statistical Publishing Associates
- Gazzaz, ZJ., Baig, M., Alhendi, BSM., Al-Suliman, MMO., Alhendi, AS., Al-Grad, MSH., qurayshah, MAA., 2018. Perceived Stress, Reasons for and Sources of Stress Among Medical Students at Rabigh Medical College, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia. *BMC Medical Education*. 2-9
- Ghozali, I. 2008. *Structural Equation Modeling, Metode Alternatif dengan Partial Least Square PLS*. Semarang: Badan Penerbitan Universitas Diponegoro
- Godoy, L.D., Rossignoli, M.T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., Umeoka, E.D.H. 2018. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Vol 12; 1-23
- Guyton, A., Hall, J. 2021. *Textbook of Medical Physiology 14th edition*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders.
- Hair, J. F., Hult, G.T., Ringle, C.M. dan Sarstedt, M. 2014. *A Primer on Partial Least Squares Structural Equation Modeling (PLS-SEM)*. Sage Publication, Inc. California.
- Halbreich, U. 2003. The Etiology, Biology, and Evolving Pathology of Premenstrual Syndromes. *Psychoneuroendocrinology*, 55-99.
- Hannibal, KE., Bishop, MD., 2014. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Journal of the American Physical Therapy Association* 94; 1816-1825
- Haris, A. 2016. Hubungan antara Stres Terhadap Premenstrual Syndrome (PMS) pada Mahasiswa Tahun Pertama di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang. Retrieved from UMM Institutional Repository: <http://eprint.umm.ac.id>
- Hartono, J. dan Abdillah, W. 2009. *Konsep dan aplikasi PLS (Partial Least Square) untuk penelitian bisnis*. BPFE-Yogyakarta.
- Hecker, N., Gambone, J., Hobel, C. 2016. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics & Gynecology*. Philadelphia: Elsevier.
- Heinen, I., Bullinger, M., Kocalevent, R. 2017. Perceived Stress in First Year Medical Students - Associations with Personal Resources and Emotional Distress. *BMC Medical Education*, 1-14.
- Herrera, AY., Nielsen, SE., Mather, M., 2016. Stress-Induced Increases in Progesterone and Cortisol in Naturally Cycling Women. *Neurobiology of stress* 3; 96-104

- Hill, M. R., Goicocchea, S., Melo, L. J. 2018. In Their Own Words: Stressors Facing Medical Students in the Millennial Generation. *Medical Education Online*, 23 (01).
- Hill, MR., Goicochea S, Merlo LJ. 2018. In their own words: stressors facing medical students in the millennial generation. *Med Educ Online* [Internet]. 2018;23(1) <https://doi.org/10.1080/10872981.2018.1530558>
- Hofmeister, S., Bodden, S. 2016. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *American Academy of Family Physician*, 236-240.
- Hou, L., Huang, Y., Zhou, R., 2019. Premenstrual Syndrome is Associated with Altered Cortisol Awakening Response. *The International Journal on the Biology of Stress*. 1-7.
- Ilahi S, I. T. 2018. *Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary)*. USA: StatPearls Publishing.
- Jafri, S.A.M., Zaidi, E., Aamir, I.S., Aziz, H.W., Din, I.U., Shah, M.A.H. 2017. Stress Level Comparison of Medical and Non-medical Students: A Cross Sectional Study done at Various Professional Colleges in Karachi, Pakistan. *Acta Psychopathologica*, Vol 3 No. 2:8, 1-6
- Johnson E.R.B, R. A.-U. 2014. Association of Inflammation Markers with Menstrual Symptom Severity and Premenstrual Syndrome in Young Women. *Human Reproduction* Vol 29, 1987-1994.
- Johny, M., Rajagopalan, A., Sailesh, K.S., Basetti, S., Kurien, M.J. 2017. An Overview on Pathophysiology of Premenstrual Syndrome. *Anatomy Physiology & biochemistry International journal*. Vol 2 issue 1. 1-6.
- Khajehei, M. 2015. Etiologi, Diagnosis and Management of Premenstrual Syndrome. *Pain&Relief* Vol 4-Issue 4, 1-4.
- Konturek, P., Brzozowski, T., Konturek, S. 2011. Stress and The Gut: Pathophysiology, Clinical Consequences, Diagnostic Approach and Treatment Options. *Journal Physiol Pharmacol*, 62(6), 591-599.
- Kulkarni, M. 2020. Time Management Skills among Medical Students. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. Vol 11, no 6: 488-493
- Kumar, M., Sharma, S., Gupta, S., Vaish, S., Misra, R. 2014. Effect of Stress on Academic Performance in Medical Students - a cross sectional study. *Indian J Physiol Pharmacol*, 81-86.
- Lee, J., Kim. EY., Wachholtz., 2016. The Effect of Perceived Stress on Life Satisfaction : The Mediating Effect of Self-Efficacy. *HHS Public Access*. 2-14
- Li, X., Shao, B., Lin, C. O., Lin, Y. 2015. Stress-Induced Inhibition of LH pulses in Female rats; Role of GABA in Arcuate Nucleus. *Journal of Molecular Endocrinology*, 9-19.
- Lisdiana., 2012. Regulasi Kortisol pada Kondisi Stres dan Addiction. *Biosaintifika Berkala Ilmiah Biologi*, 18-26.

- Lopez, FR., Chedraui, P., Roncero, GP., Baena, MT., Lopez, JL. 2009. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder; Symptoms and Cluster Influences. *The open psychiatry journal*. 3. 39-49
- Lovick T.A, G. V.-F. 2017. A Specific Profile of Luteal Phase Progesterone is Associated with The Development of Premenstrual Symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 83-90.
- Lyon, B. L. 2012. Stress, Coping, and Health. In V. H. Rive, Handbook of Stress, Coping, and Health: Implications for Nursing Research, Theory, and Practice. Thousand Oaks, CA, US: *Sage Publications*, Inc, 2-20.
- McEwen, B. 2007. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev* Vol 87: 873-904
- McEwen, B., Akil, H. 2020. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *The journal of neuroscience*. 40(1): 12-21
- McKenzie, S. H., Harris, M. F. 2013. Understanding The Relationship between Stress, Distress and Healthy Lifestyle Behaviour: a Qualitative Study of Patients and General Practitioners. *BMC Family Practice. BioMed Central*. ,14;166.
- Melaku L, Mossie A, Negash A. 2015. Stress among Medical Students and Its Association with Substance Use and Academic Performamance. *J Biomed Educ* 1-9
- Miri, M., Kermani, T., Khoshbakht, H., Moodi, M. 2013. The Relationship between Emotional Intelligence and Academic Stress in Students of Medical Sciences. *Journal of Education and Health Promotion*, 1-5.
- Muck-Seler, D., Pivac, N. 2011. Serotonin. *Periodicum Biologorum* Vol 113, 29-41.
- Munday, MR., Brush, MG., Taylor, RW. 1981 Correlations Between Progesterone, Oestradiol and Aldosterone Levels in The Premenstrual Syndrome. *Clinical endocrinology* 15. 1-9
- National Research Council. 2008. *Stress and Distress: Definitions*. In N. R. Council, *Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals*. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Navas, S. 2012. Stress among Medical Students. *Kerala Medical Journal* vol V issue 2. 34-37.
- Nepomnaschy, PA., Strassmann, B. 2004. Stress and Female Reproductive Function: A Study of Daily Variations in Cortisol, Gonadotrophins, and Gonadal Steroids in a Rural Mayan Population. *American journal of human biology* 16: 523-532
- Noone, P.A. 2017. The Holmes-Rahe Stress Inventory. *Occupational Medicine*. 67: 581-582
- Padmavathi, P., Sankar, S., Kokilavani, N. 2014. Premenstrual Symptoms and Academic Performance among Adolescent Girls. *International Journal of Health Sciences and Research*, 116-123.

- Panagiotakopoulos, L., Neigh, G. 2014. Development of the HPA axis: Where and When do Sex Differences Manifest? *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1-18.
- Panay, N. 2011 Management of Premenstrual Syndrome: Evidence-Based Guidelines. *Obstetric, Gynecology and Reproductive Medicine* 21:8; 221-228
- Pathmanathan, V.V., Husada, M.S., 2013. Gambaran Tingkat Stres pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Semester Ganjil Tahun Akademik 2012/2013. *E-journal FK USU* Vol 1 No 1, 1-4.
- Perez-Lopez, F., Chedraui, P., Perez-Roncero, G., Lopez-Baena, M.T., Cuadros-Lopez, J.L. 2009. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: Symptom Cluster Influences. *The Open Psychiatry Journal*, 39-49.
- Phumsatitpong, C., Moenter, S. 2018. Estradiol-Dependent Stimulation and Suppression of Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Firing Activity by Corticotropin-Releasing Hormone in Female Mice. *Endocrinology*, 414-426.
- Pilver, C., Libby, D., Hoff, R. 2013. Premenstrual Dysphoric Disorder as a correlate of Suicidal Ideation, Plans and Attempts among a Nationally Representative Sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 437-446.
- Priy, A. L., Saraswathi I, S. A., & C, R. 2011. Prevalence of Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhoeae among Female Students and Its Association with College Absenteeism. *International Journal of Biological & Medical Research*, 1011-1016.
- Rafique, N., Al-Sheikh, M.N., 2018. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J*; Vol 39 (1). 67-73
- Rahayu, M.N.M., Arianti, R. 2020. Penyesuaian Mahasiswa Tahun Pertama di Perguruan Tinggi: Studi pada Mahasiswa Fakultas Psikologi UKSW. *Jurnal Psikologi Sains dan Profesi*. Vol 4, No 2. 73-84
- Rahmayani, R.D., Liza, R.G., Syah, N.A. 2019. Gambaran Tingkat Stres Berdasarkan Stresor pada Mahasiswa Kedokteran Tahun Pertama Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Angkatan 2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2019: 8(1), 103-111.
- Ralph, C., Lehman, M., Goodman, R., Tilbrook, A. 2016. Impact of Psychosocial Stress on Gonadotrophins and Sexual Behaviour in Females: role for cortisol? *Society for Reproduction and Fertility*, R1-R14.
- Ramadani, M. 2013. Premenstrual Syndrome (PMS). *Jurnal Kesehatan Masyarakat* Vol 7 No 1, 21-25.
- Rapkin, A.J., Akopians, A.L. 2012. Pathophysiology of Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Menopause International* vol 18 No2. 52-59
- Reiche, E., Nunes, S., Morimoto, H. 2004. Stress, Depression, The Immune System, and Cancer. *The Lancet Oncology*, 617 - 625.

- Roca, C.A., Schmidt, P.J., Altemus, M., Deuster, P., Danaceau, M.A., Putnam, K., Rubinow, D.R. 2003. Differential Menstrual Cycle Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Women with Premenstrual Syndrome and Controls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(7), 3057-3063
- Rock, B., Ronald, R., Elampatithi, T., Zakeena, S., Susin, M., Sundri, R., Vivek, J., Naveen, K. 2017. Prevalence of Stress and Its Risk Factors among Medical Students. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. Dec;4(12): 4589-4594
- Roomruangwong, C., Comhaire, F., Carvalho, A., Maes, M. 2019. Lowered Plasma Steady-state Levels of Progesterone Combined with Declining Progesterone Levels During the Luteal Phase Predict Peri-menstrual Syndrome and Its major Subdomains. *Research Gate*, 1-39.
- Sadr, S., Ardestani, S., Razjouyan, K., Daneshvari, K., Zahed, G. 2014. Premenstrual Syndrome and Comorbid Depression Among Medical Students in The Internship Stage: A Descriptive Study. *Iran J Psychiatry Behav Sci*, Vol 8, Number 4, 74-79.
- Sastroasmoro, S., Ismael, S. 2016. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke 5. Jakarta. CV Sagungseto
- Setiawati, S. E. 2015. Pengaruh Stres terhadap Siklus Menstruasi pada Remaja. *Journal Majority* Volume 4 Nomor 1 , 94 - 98.
- Shah, M., Hasan, S., Malik, S., Sreeramareddy, C. 2010. Perceived Stress, Sources and Severity of Stress among medical undergraduates in a Pakistani Medical School. *BMC Medical Education*, 1-8.
- Sherwood, L. 2015. *Human Physiology: From Cells to Systems 9th Edition*. Florence, United States: Cengage Learning, Inc.
- Siah, P.C. Tan, S. H. 2015. Motivational Orientation, Perceived Stress and University Adjustment among First Year Undergraduates in Malaysia. *Journal of Institutional Research South East Asia*, 13, (1), 13-29
- Siverthorn, D.U. 2019. *Human Physiology an integrated approach eighth edition*. Pearson Education, Inc. the United States of America.
- Suswati, I., Hendaro, H., Maramis, MM. 2020. Perceived stress, Stressor and The Holmes-Rahe Life Stress of Female Medical Students. *International knowledge sharing platform*. Vol 11 no 27.
- Swaminathan, A., Viswanathan, S., Gnanadurai, T., Ayyavoo, S., Manickam, T. 2016. Perceived Stress and Sources of Stress among First-year Medical Undergraduate Students in a private Medical College -Tamil Nadu. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, Volume 6, Issue 1, 9-14.
- Tenenhaus, M., Vinci, V. E., Chatelin, Y. M., dan Lauro, C. 2005. *PLS path modeling. Computational Statistics and Data Analysis*, Vol. 48:159-205.

- Thangaraj, S., D'souza, L. 2014. Prevalence of Stress Levels among First Year Medical Undergraduate Students. *International journal of interdisciplinary and multidisciplinary studies*, vol 1, No 5; 176-181
- Tilbrook, A., Turner, A., Clarke, I. 2000. Effects of Stress on Reproduction in Non-Rodent Mammals: The Role of Glucocorticoids and Sex Differences. *Rev Reprod*, 5(2):105-113.
- Tolossa, F., Bekele, M. 2014. Prevalence, Impact and Medical Management of Premenstrual Syndrome among Female Students: Cross-Sectional Study in College of Health Sciences, Mekelle University, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Women's Health*, 1-9.
- Tortora G.J, D. B. 2017. *Principles of Anatomy & Physiologi*. United state America: John Weely & Sons Inc.
- Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., Chrousos, G. P. 2016. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. South Dartmouth (MA): *MDText.com*, Inc.
- Vrijkotte, T., van Doornen, L., de Geus, E. 2000. Effects of Work Stress on Ambulatory Blood Pressure, Heart Rate, and Heart Rate Variability. *Hypertension*, 35(4):880-886.
- Wahyudi, R., Bebasari, E., Nazriati, E. 2015. Gambaran Tingkat Stres pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Riau Tahun Pertama. *JIK* Jilid 9, nomor 2. 107-113.
- Walsh S, I. E. 2015. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Premenstrual Syndrome. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 99-104.
- Watanabe, K., Shirakawa, T., 2015. Characteristics of Perceived Stress and Salivary Levels of Secretory Immunoglobulin A and Cortisol in Japanese Women with Premenstrual Syndrome. *Nurs midsifery stud* 4(2). 1-6
- Wheaton, B., Montazer, S. 2010. *Stressors, Stress, and Distress*. In T. L. Scheid, A Handbook for the Study of Mental Health, Second Edition. New York: Cambridge University Press, 171-199.
- Wider, W., Mustapha, M., Halik, M., Bahari, F. 2017. Attachment as a Predictor of University Adjustment among Freshmen: Evidence form a Malaysian Public University. *Malaysian Journal of Learning and Instruction*, 14, (1), 111-144
- Wijayanti, Y. 2015. Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Premenstrual Syndrom pada Remaja Putri. *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai* Vol VIII No 2, 1-7.
- Wu, L., He, Z., Zhao, H., Ma, D., Zhang, S., Deng, H., Liang, T. 2013. Chinese version of Daily Record of Severity of Problems; Reliability and Validity. *Journal of advanced nursing*, 1-8.
- Wu, X. 2001. Epidemiological Studies on The Relationship between Psychosocial Factors and Cardiovascular Disease. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 23(1):73-7, 82.

- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T., Sahebkar, A. 2017. The Impact of Stress on Body Function: A review. *EXCLI Journal Experimental and Clinical Sciences*, 1057 - 1072.
- Yen, J-Y., Lin H-C., Lin P-C., Liu T-L., Long, C-Y., Ko, C-H. 2019. Early-and Late-Luteal-Phase Estrogen and Progesterone Levels of Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 1-11.
- Yen, J-Y., Wang,P-W., Su, C-H., Liu, T-L., Long, C-Y, Ko, C-H., 2018. Estrogen Levels, Emotion Regulation, and Emotional Symptoms of Women with Premenstrual Dysphoric Disorder: The Moderating Effect of Estrogen Receptor 1 α Polymorphism. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1-8
- Yonkers, KA., O'Brien, PMS., Eriksson, E. 2008. Premenstrual syndrome. *NIH Public access. Lancet*. 371(9619): 1200-1210
- Zangeneh, F., & Shooshtary, F. 2009. Chronic Stress and Limbic-Hypothalamopituitary-Adrenal Axis (LHPA) Response in Female Reproductive System. *Journal of Family and Reproductive Health*, 101-108.

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH MALANG

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

No.E.5.a/078/KEPK-UMM/II/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Irma Suswati, M.Kes
Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas Muhammadiyah Malang
Name of the Institution

Dengan judul:
Title

**"PENGARUH STRESOR AKADEMIK TERHADAP PERSEPSI STRES, KORTISOL,
SEROTONIN, RASIO ESTROGEN PROGESTERON DAN PREMENSTRUAL SYNDROME
PADA MAHASISWI S1 FAKULTAS KEDOKTERAN"**

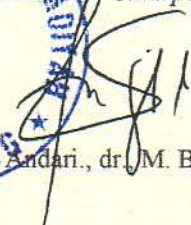
*"THE EFFECT OF ACADEMIC STRESS ON PERCEPTION STRESS, CORTISOL, SEROTONIN,
PROGESTERONE ESTROGEN RATIO, AND PREMENSTRUAL SYNDROME IN STUDENTS OF
MEDICAL FACULTY"*


Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 18 Februari 2020 sampai dengan tanggal 18 Februari 2021.

This declaration of ethics applies during the period February 18, 2020 until February 18, 2021.

February 18, 2020
Professor and Chairperson,

Drs. Andari., dr. M. Biomed



LAMPIRAN 2. INFORMED CONSENT

Persetujuan Setelah Penjelasan (*Informed Consent*):

Saya Irma Suswati adalah peneliti dari Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor Universitas Airlangga Surabaya, 08155519205 dengan ini meminta Anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul **”Mekanisme Stresor terhadap Persepsi Stres, Kortisol, Estradiol, Progesteron, Rasio Estradiol Progesteron dan Gejala *Premenstrual Syndrome* (PMS) pada Mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran”** dengan beberapa penjelasan sebagai berikut:

1. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis pengaruh stresor akademik terhadap persepsi stres, kortisol, serotonin, rasio estrogen-progesteron dengan kejadian PMS pada mahasiswi S1 fakultas kedokteran, dengan metode/prosedur *case-cohort study*.
2. Anda dilibatkan dalam penelitian karena merupakan mahasiswi S1 Fakultas Kedokteran UMM, hasil penelitian sebelumnya menunjukkan angka kejadian stres mahasiswi S1 FK UMM berdampak meningkatnya kejadian PMS, sedangkan peran hormon endokrin dan neurotransmitter belum dilakukan penelitian, oleh karena itu dalam penelitian ini ingin mengetahui peran hormon endokrin dan neurotransmitter pada mahasiswi dengan stres yang berdampak PMS. Keterlibatan anda dalam penelitian ini bersifat sukarela.
3. Seandainya anda tidak menyetujui cara ini maka anda dapat memilih cara lain yaitu mengundurkan diri atau anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu anda tidak akan dikenai sanksi apapun
4. Penelitian ini akan berlangsung selama 4 bulan dengan sampel pengisian kuesioner data diri, kuesioner holmes-hare, kuesioner sumber stresor, kuesioner DRSP dan sampel darah untuk pemeriksaan hormon kortisol, serotonin, estrogen dan progesteron yang diambil diakhir penelitian sebanyak 1 (satu) kali pada sampel yang diambil secara simple random sampling sejumlah 32 mahasiswi.
5. Anda akan diberikan imbalan pengganti/ kompensasi berupa snack dan air mineral/sejumlah Rp. 20.000,- (dua puluh ribu rupiah) saat melakukan pengisian kuesioner atas kehilangan waktu/ketidakhnyamanan lainnya setelah dilakukan pengambilan sampel darah akan diberikan imbalan pengganti berupa nasi kotak, susu kaleng, air mineral dan obat penambah darah (hufabion 1 strip) seharga Rp. 40.000,- (empat puluh ribu rupiah).
6. Setelah selesai penelitian, anda akan diberikan informasi tentang hasil penelitian secara umum melalui dalam bentuk laporan tertulis per individu.

7. Anda akan mendapatkan informasi tentang keadaan kesehatan anda selama pengambilan data/sampel kuesioner data diri, kuesioner holmes-hare, kuesioner sumber stresor, kuesioner DRSP dan sampel darah untuk pemeriksaan hormon kortisol, serotonin, estrogen dan progesteron.
8. Anda akan mendapatkan informasi bila ditemukan salah satu kriteria eksklusi dan atau drop out selama penelitian ini.
9. Anda juga akan diinformasikan data lain yang berhubungan dengan keadaan anda yang kemungkinan ditemukan saat pengambilan sampel/data berlangsung, kecuali data kuesioner sudah dimusnahkan dengan cara dipotong kecil dan dibakar dan sisa sampel darah sudah dimusnahkan sesuai prosedur yang diberlakukan di lab sentral RSSA, penyimpanan data dilakukan seperti kuesioner untuk dianalisis pada penelitian berikutnya.
10. Prosedur pengambilan sampel adalah dengan pengisian kuesioner yang mempengaruhi ketidaknyamanan dan pengambilan darah vena mediana cubiti sebanyak 5 cc dalam waktu 1 (satu) kali pengambilan di akhir penelitian, cara ini mungkin menyebabkan rasa sakit dan rasa tidak nyaman yang kemungkinan dialami oleh subjek, dari tindakan/ intervensi/ perlakuan yang diterima selama penelitian; dan kemungkinan bahaya bagi subjek atau orang lain termasuk keluarganya akibat keikutsertaan dalam penelitian. Termasuk risiko terhadap kesehatan dan kesejahteraan subjek dan keluarganya
11. Keuntungan yang anda peroleh dengan keikutsertaan anda adalah anda dapat mengetahui tingkat stres, pengaruh stresor akademik yang menyebabkan gejala PMS dan pengaruh stresor terhadap perubahan kadar kortisol, serotonin, estrogen dan progesteron secara laboratorium pada kejadian PMS.
12. Penelitian dilakukan dengan harapan dapat memberikan manfaat bagi masyarakat luas terutama wanita yang mengalami PMS karena stresor akademik dan efeknya terhadap perubahan hormon gonad dan neurotransmitter, sehingga dapat digunakan untuk mencegah dampak PMS dan pengobatan lebih lanjut untuk wanita dengan PMS
13. Setelah penelitian ini selesai, anda dapat meneruskan perawatan/ pelayanan kesehatan lanjutan dengan ahli (dr spesialis psikiatri atau bimbingan konseling/psikolog) dengan **tidak membayar sejumlah atau gratis ditanggung peneliti.**
14. Setelah menerima **pengobatan atau tindakan kesehatan** sebagai hasil penelitian, anda harus menunggu hingga **pengobatan atau tindakan kesehatan** itu disahkan secara legal.
15. Selama menunggu mengesahkan secara legal, anda dapat menggunakan pengobatan obat anti nyeri atau tindakan lainnya.
16. Anda akan diberikan informasi bila didapatkan informasi baru dari penelitian ini ataupun dari sumber lain.
17. Semua data dalam penelitian ini akan disimpan oleh peneliti (tim peneliti) dalam bentuk file selama 4 bulan.

18. Semua informasi yang anda berikan dalam penelitian ini tidak akan disebar luaskan sehingga kerahasiaannya akan terjamin.
19. Penelitian ini mendapatkan dana dari Universitas Muhammadiyah Malang, namun pihak pemberi dana tidak dapat mengakses data hasil penelitian tanpa ijin dari peneliti. Peneliti telah memastikan tidak ada konflik kepentingan dalam hal ini
20. Peneliti menjadi peneliti sepenuhnya dalam penelitian ini.
21. Selama penelitian, peneliti akan bertanggungjawab terhadap terjadinya kondisi pingsan saat dilakukan pengambilan darah.
22. Apabila terjadi risiko lain maka anda bisa mendapatkan pelayanan kesehatan berupa pemeriksaan dan pengobatan selama 5 hari di Klinik dr.Irma secara gratis.
23. Jika terjadi kecacatan atau kematian akibat penelitian ini, maka peneliti tidak menjamin oleh karena pengambilan sampel darah vena mediana cubiti tidak mengakibatkan kecacatan atau kematian
24. Hal tersebut di atas sesuai dengan tidak menyediakan kompensasi karena tidak menimbulkan kecacatan atau kematian.
25. Penelitian ini telah mendapat persetujuan laik etik dari KEPK UMM.
26. Anda akan diberikan informasi apabila terjadi pelanggaran pelaksanaan protokol penelitian ini; dan jika terjadi pelanggaran, maka ketua peneliti akan menginformasikan dan evaluasi pelanggaran yang terjadi dan keamanan dan kesejahteraan subyek akan dijamin.
27. Anda akan mendapatkan penjelasan tentang rancangan penelitian dan perlakuan yang akan dilakukan hingga penelitian selesai.
Anda akan diberi tahu bagaimana prosedur penelitian ini berlangsung dari awal sampai selesai penelitian termasuk cara pengisian kuisioner.
28. Semua informasi penting akan diungkapkan selama penelitian berlangsung dan anda berhak untuk menarik data/informasi selama penelitian berlangsung
29. Penelitian ini metodenya observasional menggunakan instrument kuisioner dan pemeriksaan sampel darah untuk pemeriksaan hormon kortisol, serotonin, estrogen dan progesterone dan tidak menggunakan hasil tes genetik dan informasi genetik keluarga.
30. Penelitian ini metodenya observasional menggunakan instrument kuisioner, tidak menggunakan catatan medis dan menggunakan hasil pemeriksaan darah dilaboratorium sentral RSSA sampel darah milik anda jika anda mengijinkan.
31. Penelitian ini menggunakan sampel darah milik anda. Peneliti akan menggunakan sampel darah tersebut sesuai tujuan penelitian ini dan bila ada sisa sampel akan dilakukan pemusnahan agar tidak disalahgunakan.
32. Penelitian ini metodenya observasional menggunakan instrument kuisioner, dan pemeriksaan sampel darah di laboratorium sentral RSSA malang, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan

tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk bila ada wanita usia subur.

33. Penelitian ini metodenya observasional menggunakan instrument kuisisioner, dan pemeriksaan sampel darah di laboratorium sentral RSSA malang, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk bila ada wanita hamil/menyusui
34. Penelitian ini metodenya observasional menggunakan instrument kuisisioner, dan pemeriksaan sampel darah di laboratorium sentral RSSA malang, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk disitu bila ada individu yang pernah mengalami atau menjadi korban bencana.
35. Penelitian ini tidak dilakukan secara online dan tidak menggunakan alat online atau digital.

Saya berharap Saudara bersedia untuk menjadi responden dalam penelitian ini dimana saudara akan melakukan pengisian kuesioner yang terkait dengan penelitian. Setelah Saudara membaca maksud dan tujuan penelitian di atas maka saya mohon untuk mengisi nama dan tanda tangan dibawah ini.

Saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Nama : _____

Tanda tangan : _____

Terimakasih atas kesediaan anda untuk ikut serta di dalam penelitian ini.

Dengan hormat

Saksi

Peneliti

.....

.....

LAMPIRAN 3. PERMOHONAN MENJADI RESPONDEN

PERMOHONAN MENJADI RESPONDEN

Yth. Calon Responden Penelitian

Di Tempat

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Dengan Hormat,

Saya yang bertanda tangan dibawah ini adalah mahasiswa Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor Universitas Airlangga Surabaya, akan melakukan penelitian dengan judul "**Mekanisme Stresor terhadap Persepsi Stres, Kortisol, Estradiol, Progesteron, Rasio Estradiol Progesteron dan Gejala *Premenstrual Syndrome* (PMS) pada Mahasiswi S1 Kedokteran**".

Adapun tujuan penelitian ini yaitu untuk mengungkap kajadian PMS (*Premenstrual Syndrome*) pada mahasiswa S1 Kedokteran yang mendapat stresor akademik. Oleh karena itu, Saya mohon kesediaannya untuk menjadi responden dalam penelitian ini. Semua jawaban yang Saudara isi akan dijamin kerahasiaannya. Jika bersedia menjadi responden, mohon untuk menandatangani lembar persetujuan yang telah disediakan.

Demikian surat permohonan ini Saya buat, atas partisipasi dan perhatiannya Saya ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Malang, Januari 2019
Hormat Saya,

Irma Suswati

LAMPIRAN 4. DATA RESPONDEN

DATA RESPONDEN

Coret *) salah satu pernyataan dibawah ini yang tidak sesuai dan isi titik-titik sesuai dengan kondisi saudara

Umur :th
 Status : Belum Menikah / Menikah*)
 Tinggi badan :cm
 Berat badan :kg
 Menstruasi per bulan : Teratur / Tidak*)
 Kondisi sehat : Ya / Tidak*)
 Menggunakan alat kontrasepsi : Ya / Tidak*)
 Riwayat sebagai atlit/memiliki aktivitas berat : Ya / Tidak*)
 Merokok : Ya / Tidak*)

Berilah tanda silang (x) pada jawaban yang paling sesuai dengan kondisi saudara.

A. Apakah Saudara mengkonsumsi makanan **secara berlebihan** seperti pada tabel dibawah ini?

No	Konsumsi	Ya	Tidak
1	Alkohol		
2	Kopi		
3	Cokelat		
4	Garam		
5	Lemak tinggi		
6	Makanan tinggi kalori		

B. Apakah Saudara memiliki **riwayat penyakit** seperti pada tabel dibawah ini?

No	Penyakit/gangguan	Ya	Tidak
1	Penyakit kanker		
2	Kelainan kelenjar gondok		
3	Kista		
4	Diabetes		
5	Lupus /penyakit autoimun		
6	Penyakit liver		
7	Penyakit ginjal		
8	Gangguan ovarium polistik dan pernah operasi		
9	Gangguan endometriosis dan pernah operasi		
10	Gangguan psikotik, skizofrenia, bipolar, maniak, depresi		
11	Gangguan neurotik		
12	Gangguan kepribadian		

LAMPIRAN 5. KUESIONER

LAMPIRAN 5.1 KUESIONER PSS 10

KUESIONER PSS 10

Kuesioner ini merupakan survei mengenai *Perceived Stress Scale* (PSS) yang digunakan untuk mengukur tingkat stres. Pertanyaan yang diajukan dimaksudkan untuk mengetahui perasaan dan pikiran mahasiswa selama satu bulan terakhir. Terdapat lima pilihan jawaban yang disediakan untuk setiap pernyataan, yaitu:

0 : Tidak pernah.

1 : Hampir tidak pernah (1-2 kali).

2 : Kadang-kadang (3-4 kali).

3 : Hampir sering (5-6 kali) .

4 : Sangat sering (lebih dari 6 kali).

Petunjuk Pengisian :

Anda diminta untuk menjawab pertanyaan dibawah dengan cara memberi tanda silang (x) pada salah satu pilihan jawaban yang paling sesuai dengan perasaan dan pikiran anda selama satu bulan terakhir.

No	PERTANYAAN	PILIHAN JAWABAN				
		0	1	2	3	4
1	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda marah karena sesuatu yang tidak terduga	0	1	2	3	4
2	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa sulit mengontrol hal-hal penting dalam hidup anda	0	1	2	3	4
3	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa gelisah dan tertekan	0	1	2	3	4
4	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa yakin terhadap kemampuan diri untuk mengatasi masalah pribadi	0	1	2	3	4
5	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa segala sesuatu yang terjadi sesuai dengan harapan anda	0	1	2	3	4

No	PERTANYAAN	PILIHAN JAWABAN				
		0	1	2	3	4
6	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa tidak mampu menyelesaikan hal-hal yang biasanya bisa dikerjakan	0	1	2	3	4
7	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda mampu mengontrol rasa mudah tersinggung dalam kehidupan anda	0	1	2	3	4
8	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa lebih mampu mengatasi masalah, dibandingkan dengan orang lain	0	1	2	3	4
9	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda marah karena adanya masalah yang tidak dapat anda kendalikan	0	1	2	3	4
10	Selama sebulan terakhir, seberapa sering anda merasakan kesulitan yang menumpuk sehingga anda tidak mampu untuk mengatasinya	0	1	2	3	4
SKOR						

Sumber : (Cohen, 1994)

LAMPIRAN 5.2 KUESIONER HOLMES RAHE

KUESIONER HOLMES RAHE

PETUNJUK: berilah tanda silang (x) pada salah satu kolom yang paling sesuai dari masing-masing peristiwa kehidupan yang telah terjadi pada Anda selama **satu tahun sebelumnya**.

Peristiwa	Ya	Tidak
1. Kematian pasangan/suami		
2. Perceraian		
3. Pemisahan perkawinan dengan pasangan		
4. Menjalani hukuman di penjara atau institusi lain		
5. Kematian salah satu orang anggota keluarga terdekat		
6. Cedera atau menderita sakit		
7. Pernikahan		
8. Dipecat dari tempat kerja		
9. Pemulihan hubungan pernikahan dengan pasangan		
10. Pensiun dari pekerjaan		
11. Perubahan kesehatan anggota keluarga		
12. Kehamilan		
13. Kesulitan Seksual		
14. Memiliki anggota keluarga baru		
15. Penyesuaian bisnis		
16. Perubahan dalam keuangan		
17. Kematian seorang teman dekat		
18. Ubah jalur /pekerjaan yang berbeda		
19. Perubahan jumlah pertengkaran dengan pasangan		
20. Mengambil pinjaman untuk rumah, bisnis, lebih dari 100juta.		
21. Penyitaan pinjaman		
22. Perubahan dalam tanggung jawab di tempat kerja		
23. Putra atau putri meninggalkan rumah		
24. Masalah mertua		

Peristiwa	Ya	Tidak
25. Prestasi pribadi yang luar biasa		
26. Pasangan memulai atau berhenti bekerja di luar rumah		
27. Mulai atau berhenti sekolah formal		
28. Perubahan dalam kondisi kehidupan		
29. Merubah kebiasaan		
30. Masalah dengan atasan		
31. Ubah jam kerja		
32. Berganti tempat tinggal		
33. Beralih ke sekolah baru		
34. Perubahan dalam jenis dan/atau jumlah rekreasi		
35. Perubahan dalam kegiatan agama		
36. Perubahan dalam aktivitas sosial		
37. Mengambil pinjaman kurang dari 100juta		
38. Ubah kebiasaan tidur		
39. Ubah jumlah pertemuan dengan keluarga		
40. Ubah kebiasaan makan		
41. Liburan		
42. Liburan panjang		
43. Pelanggaran kecil terhadap hukum		

LAMPIRAN 5.3 DAILY RECORD OF SEVERITY OF PROBLEMS (DRSP)

**DAILY RECORD OF SEVERITY OF PROBLEMS (DRSP)
(CATATAN HARIAN KEPARAHAN MASALAH)**

Nama : _____
Bulan/Tahun : _____

Petunjuk Pengisian.

Berilah tanda silang (x) pada kotak berikut yang menurut anda paling sesuai dengan masalah yang sedang anda hadapi. Terdapat enam pilihan jawaban yang disediakan untuk setiap pernyataan, yaitu:

- 1 : Tidak pernah sama sekali.
- 2 : Hampir tidak pernah.
- 3 : Jarang.
- 4 : Kadang-kadang.
- 5 : Hampir sering.
- 6 : Sangat sering.

KET: F adalah keluarnya bercak darah atau flek coklat jumlah sedikit di pertengahan atau diluar siklus menstruasi
M adalah keluarnya darah yang terjadi akibat siklus menstruasi alami pada tubuh wanita

No	Tulis "F" jika ada Flek																																					
	Tulis "M" jika Menstruasi																																					
	Siklus mens hari ke-		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31					
1	Merasa depresi, sedih, putus asa, tidak berharga, merasa bersalah	1																																				
		2																																				
		3																																				
		4																																				
		5																																				
		6																																				
2	Merasa cemas, tegang, gelisah	1																																				
		2																																				
		3																																				
		4																																				
		5																																				
		6																																				

	kesulitan untuk bangun, atau kesulitan untuk tidur	3																																																					
		4																																																					
		5																																																					
		6																																																					
10	Merasa kewalahan, tidak dapat mengatasi masalah atau merasa di luar kendali	1																																																					
		2																																																					
		3																																																					
		4																																																					
		5																																																					
		6																																																					
11	Nyeri payudara, pembengkakan payudara, kembung, berat badan bertambah, sakit kepala, nyeri otot, atau nyeri lainnya	1																																																					
		2																																																					
		3																																																					
		4																																																					
		5																																																					
		6																																																					
12	Di sekolah, rumah atau rutinitas harian, setidaknya ada satu masalah pada pertanyaan di atas yang menyebabkan pengurangan produktivitas atau ketidakefisienan	1																																																					
		2																																																					
		3																																																					
		4																																																					
		5																																																					
		6																																																					
13	Setidaknya ada satu masalah pada pertanyaan di atas yang menyebabkan berkurangnya aktivitas sosial atau melakukan hobi	1																																																					
		2																																																					
		3																																																					
		4																																																					
		5																																																					
		6																																																					
14	Setidaknya ada satu masalah pada pertanyaan di atas dapat mengganggu hubungan dengan orang lain	1																																																					
		2																																																					
		3																																																					
		4																																																					
		5																																																					
		6																																																					

Cortisol

Cortisol

LAMPIRAN 6. METODE ECLIA

LAMPIRAN 6.1 ECLIA KORTISOL

cobas[®]

Urine can be used for analysis after extraction with dichloromethane (to lower interfering substances).

Untreated saliva is used directly after centrifugation.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₂⁺)

11875116 122

100 tests

REF

• Indicates analyzers on which the kit can be used

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
•	•	•	•	•
<i>English</i>				

Intended use

Immunoassay for the in vitro quantitative determination of cortisol in human serum, plasma, urine, and saliva. The determination of cortisol is used for the recognition and treatment of functional disorders of the adrenal gland.

The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.

Summary

Cortisol (hydrocortisone) is the most prominent glucocorticosteroid, and it is essential for the maintenance of several body functions. Like other glucocorticosteroids, cortisol is synthesized from the common precursor cholesterol in the zona fasciculata of the cortex of the adrenal gland. For the transport of cortisol in blood, about 90 % of cortisol is bound to corticosteroid-binding globulin (CBG) and to albumin. Only a small amount of cortisol circulates unbound in blood and is free to interact with its receptors.¹

The most important physiological effects of cortisol are the increase of blood glucose levels (enhancement of gluconeogenesis, catabolic action), and its anti-inflammatory and immunosuppressive action.¹

Synthesis and secretion of cortisol by the adrenal gland are controlled by a negative feedback mechanism within the hypothalamus-pituitary-adrenal cortex-axis. If the cortisol level is low, corticotropin-releasing hormone (CRH) is secreted by the hypothalamus, which causes the pituitary to release adrenocorticotropic hormone (ACTH). This stimulates the synthesis and secretion of cortisol by the adrenal gland. Cortisol itself acts in a negative feedback mechanism on the pituitary gland and the hypothalamus. In addition, stress is followed by increased cortisol secretion.¹

Serum cortisol concentrations normally show a diurnal variation.¹ Maximum concentrations (700 nmol/L or 25.4 µg/dL) are usually reached early in the morning and then concentrations decline throughout the day to an evening level that is about half of the morning concentration. Therefore, for interpretation of results, it is important to know the collection time of the serum sample.

The cortisol status of a patient is used to diagnose the function or malfunction of the adrenal gland, the pituitary, and the hypothalamus.^{2,3} Thereby cortisol serum concentrations are used for monitoring of several diseases with an overproduction (e.g. Cushing's syndrome)^{4,5} or underproduction (e.g. Addison's disease) of cortisol and for the monitoring of several therapeutic approaches (e.g. dexamethasone suppression therapy in Cushing's syndrome and hormone replacement therapy in Addison's disease).

The determination of cortisol in 24-hour urine is the method of choice for the detection of Cushing's syndrome since cortisol excretion in urine is not subject to the diurnal rhythm of cortisol secretion.⁶ This allows a more exact differentiation between healthy individuals and patients with

Cushing's syndrome. Cortisol which is excreted into urine without alteration is referred to as urinary free cortisol (UFC). Usually there is a direct proportional relationship between urinary free cortisol and the unbound and hence biologically active cortisol in the blood.¹

Recent studies have demonstrated that several night-time salivary cortisol measurements are superior to the measurement of urinary free cortisol in establishing the diagnosis of Cushing syndrome.^{7,8,9,10} Determination of night-time salivary cortisol is particularly helpful in children, psychiatric patients, and subjects where a variety of stress factors might affect the adrenal cortex, causing increased adrenal steroid concentrations.¹¹

The Elecsys Cortisol assay makes use of a competition test principle using a polyclonal antibody which is specifically directed against cortisol. Endogenous cortisol in the sample which has been liberated from binding protein with danazol competes with exogenous cortisol derivative in the test which has been labeled with ruthenium complex^a for the binding sites on the biotinylated antibody.

Test principle

Competition principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 20 µL of sample is incubated with a cortisol-specific biotinylated antibody and a ruthenium complex labeled cortisol derivative. Depending on the concentration of the analyte in the sample and the formation of the respective immune complex, the labeled antibody binding site is occupied in part with sample analyte and in part with ruthenylated hapten.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescence emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and amaster curve provided via the reagent barcode.

Reagents - working solutions

- M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 6.5 mL:
Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-cortisol-Ab~biotin (gray cap), 1 bottle, 9 mL:
Biotinylated polyclonal anti-cortisol antibody (ovine) 90 ng/mL; MES^b buffer 100 mmol/L, pH 6.0; preservative.
- R2 Cortisol-peptide~Ru(bpy)₂⁺ (black cap), 1 bottle, 9 mL:
Cortisol derivative (synthetic), labeled with ruthenium complex 25 ng/mL; danazol 20 µg/mL; MES buffer 100 mmol/L, pH 6.0; preservative.
b) MES = 2-morpholino-ethane sulfonic acid

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents. Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request.

Avoid the formation of foam with all reagents and sample types (specimens, calibrators, and controls).

Reagent handling

The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.

All information required for correct operation is read in via the respective reagent barcodes.

Storage and stability

Store at 2-8 °C.

Store the Elecsys Cortisol reagent kit **upright** in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:

unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks
on the analyzers	8 weeks

Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested.

Serum and plasma:

- Serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.
- Li-, Na-, NH₄⁺-heparin, K₂-, K₃-, Na₂-EDTA, and sodium citrate plasma. When sodium citrate is used the results must be corrected by + 10 %.
- Criterion: Recovery within 90-110 % of serum value or slope 0.9-1.1 + intercept within < ± 2 x analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95.

Cortisol

cobas®

Cortisol

The values obtained for sodium fluoride/potassium oxalate plasma are by 27 % lower than those obtained for serum.

Please note: Due to the circadian rhythm of cortisol levels in serum and plasma, the sample collection time must be noted.

Stable for 5 days at 2-8 °C, 3 months at -20 °C. Freeze only once.

Saliva:

Collect a saliva sample using a Salivette device. Do not use vials containing citric acid.

Remove the swab from the suspended insert and gently chew for about 2 minutes to saturate the swab with saliva. Replace the swab into the suspended insert and close the tube. Centrifuge the Salivette for 2 minutes at 1000 g to separate off the saliva into the outer tube. Use the clear supernatant for the Elecsys Cortisol assay. Use saliva samples in the same way as serum or plasma specimens.

The centrifuged saliva sample is stable for 5 days at 2-8 °C, 3 months at -20 °C. Freeze only once.¹²

Urine:

Collect 24-hour urine in clean containers without preservatives and measure the volume (L/24 h). If necessary, centrifuge precipitates prior to extraction. Use the extracted urine samples in the analysis in the same way as serum and plasma samples.

Stability of the urine samples: 7 days at 2-8 °C, 3 months at -20 °C. Freeze only once.

Stability of the reconstituted extract: 7 days at 2-8 °C, 4 weeks at -20 °C. Freeze only once.

The sample types listed (serum and plasma) were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested.

Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay. Do not use heat-inactivated samples. Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the patients' samples, calibrators, and controls are at ambient temperature (20-25 °C) before measurement.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Materials provided

See "Reagents - working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- [REF] 11875124122, Cortisol CalSet, for 4 x 1 mL
- [REF] 1731416122, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2 or [REF] 1731416190, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL sample diluent or [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL sample diluent
 - General laboratory equipment
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 or **cobas e** analyzer. Additionally required for the determination of cortisol in urine:
 - Dichloromethane (methylene chloride)
- Suitable glass tubes, pipettes, rotating shaker (e.g. vortex), nitrogen, and extractor hood

Additionally required for the determination of cortisol in saliva:

- Salivette®, sample collection tube (cotton swab tube without preparation), Sarstedt, Nümbrecht, Germany, [REF] 51.1534

Accessories for Elecsys 2010 and **cobas e** 411 analyzers:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL system buffer
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL measuring cell cleaning solution
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL washwater additive
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reaction vessels
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipette tips

Accessories for MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 and **cobas e** 602 analyzers:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L system buffer
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuring cell cleaning solution
- [REF] 3141001, PC/CC-Cups, 12 cups to prewarm ProCell Mand CleanCell M before use
- [REF] 5712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL cleaning solution for finalization and rinsing during reagent change
- [REF] 2137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 magazines x 84 reaction vessels or pipette tips, waste bags
- [REF] 03023150001, WasteLiner, waste bags
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Accessories for all analyzers:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution

Assay

Extraction and reconstitution of the urine samples

1. Mix well 600 µL of urine + 3.0 mL of dichloromethane in a glass tube for 7 minutes.
2. Centrifuge for 5 minutes at 2500 g to separate the phases.
3. Remove and discard the aqueous phase and possible residues at the phase interface.
4. Transfer 1.5 mL of the dichloromethane phase into a clean glass tube and, under a hood, reduce until dry by exposing it to a gentle nitrogen flow.
5. Reconstitute the dry residue with 300 µL of Elecsys Diluent Universal and incubate for 30 minutes at 15-25 °C while occasionally mixing 4 times for 1 minute in a rotating shaker.
6. Analyze the reconstituted sample in the same way as serum and plasma samples.

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Resuspension of the microparticles takes place automatically before use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. If in exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers.

Bring the cooled reagents to approx. 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid the formation of foam. The system **automatically** regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

Calibration

Traceability: This method has been standardized against the Enzy-mun-TestCortisol method. This in turn was standardized via ID-MS.¹³

The Elecsys Cortisol assay showed recovery results from 89-111 % in the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements, Geel, Belgium)/IFCC-451 Panel (ID/GC/MS),^{13,14} which consists of 34 samples in the concentration range of 83-764 nmol/L.

Every Elecsys Cortisol reagent set has a barcoded label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer by the use of Elecsys Cortisol CalSet.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer).

Renewed calibration is recommended as follows:

- after 1 month (28 days) when using the same reagent lot
- after 7 days (when using the same reagent kit on the analyzer)
- as required: e.g. quality control findings outside the specified limits

Quality control

For quality control, use Elecsys PreciControl Universal. Other suitable control material can be used in addition. Urine controls should be extracted and analyzed the same way urine samples are.

Controls for the various concentration ranges should be run as single determinations at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit, and after every calibration. The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements.

Values obtained should fall within the defined limits.

Cortisol



Cortisol

Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample (either in nmol/L, µg/dL or µg/L).

Conversion factors:
 $\text{nmol/L} \times 0.03625 = \mu\text{g/dL}$
 $\text{nmol/L} \times 0.3625 = \mu\text{g/L}$
 $\mu\text{g/dL} \times 27.586 = \text{nmol/L}$
 $\mu\text{g/L} \times 2.7586 = \text{nmol/L}$

Manual calculation for urinary free cortisol: cortisol excretion over 24-hours (cortisol concentration/24 h):

Multiply the analyzer results by the volume of the 24-hour urine (L/24 h) (when the analyzer result is given in µg/dL, multiply again by 10 = µg/24 h). The average yield of extraction (n = 25) was determined to be 94 %.

Limitations - interference

When performed in serum and plasma, the assay is unaffected by icterus (bilirubin < 1026 µmol/L or < 60 mg/dL), hemolysis (Hb < 1.2 mmol/L or < 1.9 g/dL), lipemia (Intralipid < 2700 mg/dL), and biotin < 123 nmol/L or < 30 ng/mL.

Criterion: Recovery within ± 10 % of initial value.

When performed in urine, the assay is unaffected by 60 mg/dL protein, 750 mmol/L NaCl, 350 mmol/L urea, 5 mmol/L creatinine, 2 mmol/L glucose. Criterion: Recovery within ± 15 % of initial value.

In patients receiving therapy with high biotin doses (i.e. > 5 mg/day), no sample should be taken until at least 8 hours after the last biotin administration.

No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 1100 IU/mL.

In vitro tests were performed on 17 commonly used pharmaceuticals. No interference with the assay was found.

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

Pregnancy, contraceptives and estrogen therapy give rise to elevated cortisol concentrations.

In samples from patients who have been treated with prednisolone, methylprednisolone or prednisone, falsely elevated concentrations of cortisol may be determined.

During metyrapon tests, 11-deoxycortisol levels are elevated. Falsely elevated cortisol values may be determined due to cross reactions (see section on analytical specificity).

Patients suffering from 21-hydroxylase deficiency exhibit elevated 21-deoxycortisol levels and this can also give rise to elevated cortisol levels. The time of sample collection must be taken into account when interpreting results due to the cortisol secretion circadian rhythm. Severe stress can also give rise to elevated cortisol levels.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Limits and ranges Measuring range

0.5-1750 nmol/L or 0.018-63.4 µg/dL (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). Values below the detection limit are reported as < 0.5 nmol/L (< 0.018 µg/dL). Values above the measuring range are reported as > 1750 nmol/L (> 63.4 µg/dL) (or up to 17500 nmol/L or 634 µg/dL for 10-fold diluted samples).

Lower limits of measurement

Lower detection limit

Lower detection limit: 0.500 nmol/L (0.018 µg/dL)

The detection limit represents the lowest measurable analyte level that can be distinguished from zero. It is calculated as the value lying two standard deviations above that of the lowest standard (master calibrator, standard 1 + 2 SD, repeatability study, n = 21).

Dilution

Serum and plasma samples with cortisol concentrations above the measuring range can be diluted with Elecsys Diluent Universal. The recommended dilution is 1:10 (either automatically by the MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and **cobas e** analyzers or manually). The concentration of the diluted sample must be > 50 nmol/L or > 1.8 µg/dL. After manual dilution, multiply the result by the dilution factor. After dilution by the analyzers, the MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and **cobas e** software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration. Urine samples with concentrations above the measuring range can be diluted prior to extraction using urine with a low analyte concentration. This dilution must be taken into account when calculating the cortisol concentration in the urine.

Expected values

Cortisol in serum and plasma

In studies with the Elecsys Cortisol assay, the following values were determined using samples from healthy individuals (5th-95th percentile):

Morning hours 7-10 a.m.: 171-536 nmol/L (6.2-19.4 µg/dL) (n = 144)
 Afternoon hours 4-8 p.m.: 64-327 nmol/L (2.3-11.9 µg/dL) (n = 135)

Urinary free cortisol

The following values were determined in studies with the Elecsys Cortisol assay covering urine samples from 88 healthy individuals (5th-95th percentile):

100-379 nmol/24 h (36-137 µg/24 h)

Cortisol in saliva

The following values were determined in saliva samples from 154 healthy individuals (95th percentile) using the Elecsys Cortisol assay:

Morning hours 8-10 a.m.: < 19.1 nmol/L (< 0.69 µg/dL) Afternoon hours 2:30-3:30 p.m.: < 11.9 nmol/L (< 0.43 µg/dL) Midnight hours: see reference¹⁵

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using Elecsys reagents, pooled human sera, and controls in accordance with a modified protocol (EP5-A) of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 times daily for 10 days (n = 60); repeatability on MODULAR ANALYTICS E170 analyzer, n = 21. The following results were obtained:

Elecsys 2010 and **cobas e** 411 analyzers

Sample	Mean		Repeatability ^c			Intermediate precision		
	nmol/L	µg/dL	SD nmol/L	SD µg/dL	CV %	SD nmol/L	SD µg/dL	CV %
HS ^d 1	208	7.53	2.76	0.10	1.3	3.29	0.12	1.6
HS 2	561	20.3	7.40	0.23	1.3	8.36	0.30	1.5
HS 3	1268	46.0	14.0	0.52	1.1	19.9	0.72	1.6
PC U ^e 1	363	13.2	5.08	0.18	1.4	5.67	0.21	1.6
PC U2	865	31.4	8.54	0.31	1.0	12.5	0.45	1.4

c) Repeatability = within-run precision

d) HS = human serum

e) PC U = PreciControl Universal

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** and **cobas e 602** analyzers

Sample	Repeatability					Intermediate precision				
	Mean		SD		CV	Mean		SD		CV
	nmol/L	µg/dL	nmol/L	µg/dL	%	nmol/L	µg/dL	nmol/L	µg/dL	%
HS 1	129	4.69	2.25	0.08	1.7	124	4.51	2.79	0.10	2.2
HS 2	352	12.8	5.19	0.19	1.5	341	12.4	9.72	0.35	2.8
HS 3	717	26.0	12.5	0.45	1.7	691	25.1	12.4	0.45	1.8
PC U1	418	15.1	4.59	0.17	1.1	410	14.8	6.76	0.25	1.7
PC U2	866	31.4	8.90	0.32	1.0	846	30.7	11.5	0.42	1.4

In order to describe the effect of extraction and reconstitution on precision, the following table may be used in comparison to the respective table above with serum samples.

Precision of the cortisol determination in urine was determined using Elecsys reagents, urine samples, and a urine control by 25-fold extraction in one run (repeatability n = 25) and by measuring 10 urine single extracts in single determinations in 10 runs (intermediate precision n = 10):

Elecsys 2010 and **cobas e 411** analyzers

Sample	Repeatability incl. extract.					Intermediate precision incl. extract.				
	Mean		SD		CV	Mean		SD		CV
	nmol/L	µg/dL	nmol/L	µg/dL	%	nmol/L	µg/dL	nmol/L	µg/dL	%
Urine 1	617	22.3	13.3	0.48	2.2	639	23.2	15.9	0.58	2.5
Urine 2	917	33.2	21.2	0.77	2.3	922	33.4	29.4	1.07	3.2
Urine 3	1156	41.9	33.2	1.20	2.9	1162	42.1	28.7	1.04	2.5
Urine 4	1683	61.0	39.1	1.42	2.3	1625	58.9	30.0	1.09	1.8
Urine Control 1	-	-	-	-	-	77.8	2.82	3.66	0.13	4.7

Precision of the cortisol determination in saliva was determined using Elecsys reagents, native saliva samples, and spiked saliva samples in one run (repeatability, n = 21) and in a single determination of 10 runs (intermediate precision, n = 10). Different saliva samples were used for the determination of repeatability and intermediate precision:

Elecsys 2010 and **cobas e 411** analyzers

Sample	Repeatability					Intermediate precision				
	Mean		SD		CV	Mean		SD		CV
	nmol/L	µg/dL	nmol/L	µg/dL	%	nmol/L	µg/dL	nmol/L	µg/dL	%
Saliva 1	4.68	0.170	0.287	0.010	6.1	2.08	0.075	0.696	0.025	33.4
Saliva 2	11.5	0.417	0.309	0.011	2.7	8.05	0.292	0.924	0.033	11.5
Saliva 3	15.1	0.547	0.611	0.022	4.0	13.1	0.475	0.938	0.034	7.1
Saliva 4	15.9	0.576	0.245	0.009	1.5	34.6	1.25	1.69	0.061	4.9
Saliva 5	19.8	0.718	0.611	0.022	2.8	42.5	1.54	1.76	0.064	4.1

Method comparison

Serum:

A comparison of the Elecsys Cortisol assay (y) with the Enzymun-Test Cortisol method (x) in 95 clinical serum samples gave the following correlations (nmol/L):

Passing/Bablok¹⁶

$$y = 1.11x - 25.3$$

$$\tau = 0.885$$

Linear regression

$$y = 1.08x - 22.2$$

$$r = 0.985$$

The sample concentrations were between approx. 100 and 1240 nmol/L or 3.6 and 45 µg/dL.

Urine:

A comparison of the Elecsys Cortisol assay (y) with a commercially available cortisol test (x) in 127 extracted urine samples gave the following correlations (nmol/L):

Passing/Bablok¹⁶

$$\text{Slope: } 1.32 \text{ (95 \% confidence range: } 1.26\text{-}1.44\text{)}$$

$$\text{Intercept: } 2.32 \text{ (95 \% confidence range: } -7.82\text{-}7.18\text{)}$$

$$\tau = 0.787$$

Linear regression:

$$\text{Slope: } 1.23 \text{ (95 \% confidence range: } 1.20\text{-}1.26\text{)}$$

Intercept: 15.3 (95 % confidence range: 9.89-20.70)

r = 0.990

The sample concentrations were between 5.52 and 1402 nmol/L or 0.20 and 50.82 µg/dL for the commercially available cortisol test.

Saliva:

A comparison of the Elecsys Cortisol assay (y) with a commercially available cortisol test developed specifically for the determination of cortisol in saliva (x) in 326 saliva samples gave the following correlations (nmol/L):

Passing/Bablok¹⁶

$$\text{Slope: } 1.12 \text{ (95 \% confidence range: } 1.03\text{-}1.22\text{)}$$

$$\text{Intercept: } 0.52 \text{ (95 \% confidence range: } -0.06\text{-}0.83\text{)}$$

$$\tau = 0.531$$

Linear regression:

$$\text{Slope: } 0.90 \text{ (95 \% confidence range: } 0.87\text{-}0.94\text{)}$$

$$\text{Intercept: } 1.71 \text{ (95 \% confidence range: } 1.47\text{-}1.96\text{)}$$

$$r = 0.942$$

The sample concentrations were between 1.29 and 50.4 nmol/L or 0.05 and 1.83 µg/dL for the commercially available cortisol test.

Analytical specificity

For the antibody derivative used, the following cross-reactivities (%) were found:

a) substance added per 10 µg/mL:

corticosterone	5.8
cortisol-21-sulfate	0.04
cortisone	0.30
11-deoxycorticosterone	0.69
11-deoxycortisol	4.1
dexamethasone	0.08
17-α-hydroxyprogesterone	1.50
prednisone	0.28
progesterone	0.35

b) substance added per 1 µg/mL:

21-deoxycortisol	45.4
6-β-hydroxycortisol	158

c) substance added per 0.1 µg/mL:

allotetrahydrocortisol	165
prednisolone	171
6-α-methylprednisolone	389

Functional sensitivity

< 8.5 nmol/L (< 0.308 µg/dL)

The functional sensitivity is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with an intermediate precision coefficient of variation of 20 %. It has been determined using low concentration saliva samples.

References

- Aron DC, Tyrell JB. Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: Greensoan FS, Baxter JD (eds), Basic & Clinical Endocrinology, 4th edition Appleton & Lange, USA 1994;307-346.
- Hasinski S. Assessment of adrenal glucocorticoid function. Postgrad Med 1998;104(1):61-64.
- Rosalki SB. Biochemical Testing of adrenocortical function. Int J Clin Pract 1998;52(3):189-191.
- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. Endocr Rev 1998;19(5):647-672.
- Ross RJM, Trainer PJ. Endocrine investigation: Cushing's syndrome. Clin Endocrinol 1998;49:153-155.
- Miyachi Y. Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome. Biomed Pharmacother 2000;54:113-117.
- van Aken, Romijn JA, Miltenburg JA, Lentjes GWM. Automated Measurement of Salivary Cortisol. Clin Chem 2003;49(8):1408-1409.
- Raff H, Findling JW. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome. Ann Intern Med 2003;138(12):980-991.
- Raff H, Homar PJ, Skoner DP. New Enzyme Immunoassay for Salivary

Cortisol

Cortisol

cobas®

Cortisol. Clin Chem 2003;49(1):203-204.

10. Gröschl M, Rauh M, Dörr HG. Circadian Rhythm of Salivary Cortisol, 17 α -Hydroxyprogesterone, and Progesterone in Healthy Children. Clin Chem 2003;49(10):1688-1691.
11. Chiu SK, Collier CP, Clark AF, Wynn-Edwards KE. Salivary cortisol on Roche Elecsys immunoassay system: pilot biological variations studies. Clin Biochem 2003;36:211-214.
12. Aardal E, Holm AC. Cortisol in Saliva - Reference Ranges and Relation to Cortisol in Serum. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995;33:927-932.
13. Siekmann L, Breuer H. Determination of Cortisol in Human Plasma by Isotope Dilution Mass Spectrometry. J Clin Chem Clin Biochem 1982;20:883-892.
14. Thienpont LM, De Brabandere VI, Stöckl D, De Leenheer AP. Candidate Reference Method for Determining Serum Cortisol Based on Isotope Dilution-Gas Chromatography/Mass Spectrometry Using Heptafluorobutyrylation as Derivatization Method. Anal Biochem 1996;234:204-209.
15. Yaneva M, Kirilov G, Zacharieva S. Midnight salivary cortisol, measured by highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay, for the diagnosis of Cushing's syndrome. Cent Eur J Med 2009;4(1):59-64.
16. Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets, the product information, and the package inserts of all necessary components.

COBAS, COBAS E, ELECSYS, ENZYMU-TEST and MODULAR are trademarks of Roche.
INTRALIPID


is a trademark of Fresenius Kabi AB. Salivette is a trademark of Sarstedt, Nümbrecht, Germany.

Other brand or product names are trademarks of their respective holders.

Significant additions or changes are indicated by a change bar in the margin. Changes to reagent barcode test parameters which have already been read in should be edited manually.

© 2010, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Estradiol II

Estradiol - E2



LAMPIRAN 6.2 ECLIA ESTRADIOL

03000079 122

100

tests

- Indicates analyzers on which the kit can be used

Elecsys 1010	Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•	•

English

Intended use

Immunoassay for the in vitro quantitative determination of estradiol in human serum and plasma.

The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.

Summary^{1,2,3,4}

Estrogens are responsible for the development of the secondary female sex characteristics. Together with gestagens they control all the important female reproductive processes.

The biologically most active estrogen is 17 β -estradiol. This is a steroid hormone having a molecular weight of 272 daltons.

Estrogens are produced primarily in the ovary (follicle, corpus luteum), but small quantities are also formed in the testes and in the adrenal cortex. During pregnancy, estrogens are mainly formed in the placenta. About 98 % of estradiol is bound to transport proteins (SHBG = sex hormone binding globulin). Estrogen secretion is biphasic during the menstrual cycle. The determination of estradiol is utilized clinically in the elucidation of fertility disorders in the hypothalamus-pituitary-gonad axis, gynecomastia, estrogen-producing ovarian and testicular tumors and in hyperplasia of the adrenal cortex. Further clinical indications are the monitoring of fertility therapy and determining the time

of ovulation within the framework of in vitro fertilization (IVF).

The Elecsys Estradiol II assay employs a competitive test principle using a polyclonal antibody specifically directed against 17 β -estradiol.

Endogenous estradiol released from the sample by mesterolone competes with the added estradiol derivative labeled with a ruthenium complex^a for the binding sites on the biotinylated antibody.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)²⁺)

Test principle

Competition principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: By incubating the sample (35 μ L) with an estradiol-specific biotinylated antibody, an immunocomplex is formed, the amount of which is dependent upon the analyte concentration in the sample.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles and an estradiol derivative labeled with a ruthenium complex, the still-vacant sites of the biotinylated antibodies become occupied, with formation of an antibody-hapten complex. The entire complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

Reagents - working solutions

- M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 6.5 mL: Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-estradiol-Ab~biotin (gray cap), 1 bottle, 8 mL: Biotinylated polyclonal anti-estradiol antibody (rabbit) 45 ng/mL; Mesterolone 130 ng/mL; MES buffer 50 mmol/L, pH 6.0; preservative.
- R2 Estradiol-peptide~Ru(bpy)²⁺ (black cap), 1 bottle, 8 mL: Estradiol derivative, labeled with ruthenium complex 2.75 ng/mL; MES buffer 50 mmol/L, pH 6.0; preservative.

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents. Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request.

Avoid the formation of foam with all reagents and sample types (specimens, calibrators, and controls).

Reagent handling

The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.

All information required for correct operation is read in via the respective reagent barcodes.

Storage and stability

Store at 2-8 °C.

Store the Elecsys Estradiol II reagent kit upright in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:

unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks
on MODULAR ANALYTICS E170 and cobas e 601	8 weeks
on Elecsys 2010 and cobas e 411	8 weeks
on Elecsys 1010	4 weeks (stored alternately in the refrigerator and on the analyzer - ambient temperature 20-25 °C; up to 20 hours opened in total)

Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested and found acceptable. Serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.

Li-, Na-, NH⁺-heparin, K₃-EDTA, sodium citrate, and sodium fluoride/potassium oxalate plasma.

Criterion: Recovery within 90-110 % of serum value or slope 0.9-1.1 + intercept within $\pm 2 \times$ analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95 .

Stable for 2 days at 2-8 °C, 6 months at -20 °C. Freeze only once.⁵

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect

the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay. Do not use heat-inactivated samples. Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the patients' samples, calibrators, and controls are at ambient temperature (20-25 °C) before measurement.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Materials provided

See "Reagents - working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- Cat. No. 03064921, Estradiol II CalSet II, for 4 x 1 mL
- Cat. No. 11731416122, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2 or Cat. No. 11731416190, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2
- Cat. No. 11731416160, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2 (for USA)
- Cat. No. 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL sample diluent
 - General laboratory equipment
- Elecsys 1010/2010, MODULAR ANALYTICS E170 or cobas e analyzer

Estradiol II

Estradiol - E2



Accessories for Elecsys 1010/2010 and **cobas e 411** analyzers:

- Cat. No. 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL system buffer
- Cat. No. 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL measuringcell cleaning solution
- Cat. No. 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL washwater additive
 - Cat. No. 11933159001, Adapter for SysClean
- Cat. No. 11706829001, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 reaction vessels or Cat. No. 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reaction vessels
 - Cat. No. 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipette tips

Accessories for MODULAR ANALYTICS E170 and **cobas e 601** analyzers:

- Cat. No. 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L system buffer
- Cat. No. 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuringcell cleaning solution
- Cat. No. 12135027190, CleanCell M, 1 x 2 L measuringcell cleaning solution (for USA)
- Cat. No. 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cups to prewarm ProCell M and CleanCell M before use
- Cat. No. 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL cleaning solution for run finalization and rinsing during reagent change
 - Cat. No. 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL detection cleaning solution
- Cat. No. 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 magazines x 84 reaction vessels or pipette tips, waste bags
 - Cat. No. 03023150001, WasteLiner, waste bags
 - Cat. No. 03027651001, SysClean Adapter M

Accessories for all analyzers:

- Cat. No. 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution
Only available in the USA:
- Cat. No. 11776835160, Elecsys Estradiol II CalCheck, 3 concentration ranges

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

MODULAR ANALYTICS E170 and **cobas e 601** analyzers:
PreClean M solution is necessary.

Resuspension of the microparticles takes place automatically before use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. If in exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers.

MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and **cobas e** analyzers: Bring the cooled reagents to approx. 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid the formation of foam. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

Elecsys 1010 analyzer: Bring the cooled reagents to approx. 20-25 °C and place on the sample/reagent disk of the analyzer (ambient temperature 20-25 °C). Avoid the formation of foam. **Open** bottle caps **manually** before use and **close manually** after use. Store at 2-8 °C after use.

Calibration

Traceability: This method has been standardized via ID-GC/MS ("isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry").⁶

Every Elecsys Estradiol II reagent set has a barcoded label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer by the use of Elecsys Estradiol II CalSet II.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer). Renewed calibration is recommended as follows:

- MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and **cobas e** analyzers:
- after 1 month (28 days) when using the same reagent lot
 - after 7 days (when using the same reagent kit on the analyzer)

Elecsys 1010 analyzer:

- with every reagent kit

- after 7 days (ambient temperature 20-25 °C)
- after 3 days (ambient temperature 25-32 °C)

For all analyzers:

- as required: e.g. quality control findings outside the specified limits

Quality control

For quality control, use Elecsys PreciControl Universal 1 and 2. Other suitable control material can be used in addition.

Controls for the various concentration ranges should be run as single determinations at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit, and after every calibration. The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements.

Values obtained should fall within the defined limits.

Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample (either in pmol/L, pg/mL, ng/L or additionally in nmol/L with MODULAR ANALYTICS E170 and **cobas e 601** analyzers).

$$\begin{aligned} \text{Conversion factors:} \quad & \text{pmol/L} \times 0.273 = \text{pg/mL (ng/L)} \\ & \text{pg/mL} \times 3.67 = \text{pmol/L} \end{aligned}$$

Limitations - interference

The assay is unaffected by icterus (bilirubin < 1129 µmol/L or < 66 mg/dL), hemolysis (Hb < 0.621 mmol/L or < 1.0 g/dL), lipemia (Intralipid < 1000 mg/dL), and biotin < 147 nmol/L or < 36 ng/mL. Criterion:

Recovery within ± 10 % of initial value.

In patients receiving therapy with high biotin doses (i.e. > 5 mg/day), no sample should be taken until at least 8 hours after the last biotin administration.

No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 1200 IU/mL.

In vitro tests were performed on 18 commonly used pharmaceuticals. No interference with the assay was found.

Erroneous test results may be obtained from samples taken from patients who have been exposed to vaccines containing rabbit serum or when keeping rabbits as pet animals.

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Measuring range

18.4-15781 pmol/L (5.00-4300 pg/mL) (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). Values below the detection limit are reported as < 18.4 pmol/L or < 5.00 pg/mL. Values above the measuring range are reported as > 15781 pmol/L or > 4300 pg/mL (or up to 78905 pmol/L or 21500 pg/mL for 5-fold diluted samples).

Dilution

Samples with estradiol concentrations above the measuring range can be diluted automatically with Elecsys Diluent MultiAssay by the MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010/2010 and **cobas e** analyzers. The recommended dilution is 1:5. The concentration of the diluted sample must be

> 1835 pmol/L (> 500 pg/mL). After dilution by the analyzers, the MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010/2010 and **cobas e** software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration. The endogenous analyte concentration of the diluent (< 220 pmol/L or < 60 pg/mL) is not taken into account for dilutions above the measuring range.

Expected values

Studies with the Elecsys Estradiol II assay conducted in four clinical centers in Germany and Austria covering a total of 520 samples from healthy individuals gave the following reference values listed below (study No.: B00P023 and C00P032 - status December 2001):

Estradiol II

Estradiol - E2

Test subjects	N	Percentiles			
		50 th		5-95 th	
		pmol/L		pg/mL	
Men	109	76.2	28.0-156	20.8	7.63-42.6
Women					
• Follicular phase	88	228	46.0-607	62.2	12.5-166
• Ovulation phase	49	812	315-1828	221	85.8-498
• Luteal phase	83	389	161-774	106	43.8-211
• Postmenopause	32	44.0	< 18.4-201*	12.0	< 5.00-54.7*
Pregnancy					
• 1st trimester	20	3685	789-> 15781	1004	215-> 4300
Children (1-10 years)					
• Boys	74	40.4	< 18.4-73.4	11.0	< 5.00-20.0
• Girls	65	47.7	22.0-99.1	13.0	6.0-27.0

Details are available on request and also contained in the Elecsys Estradiol II product information.

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Reproducibility was determined using Elecsys reagents, pooled human sera and controls in a modified protocol (EP5-A) of the NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards): 6 times daily for 10 days (n = 60); within-run precision on MODULAR ANALYTICS E170 analyzer, n = 21. The following results were obtained:

Elecsys 1010/2010 and cobas e 411 analyzers								
Sample	Mean		Within-run precision			Total precision		
	pmol/L	pg/mL	SD	CV	%	SD	CV	%
HS ^b 1	128	34.8	7.24	1.97	5.7	7.99	2.18	6.2
HS 2	286	77.9	10.4	2.84	3.6	11.2	3.06	3.9
HS 3	484	132	10.3	2.82	2.1	11.2	3.04	2.3
HS 4	3734	1018	70.1	19.1	1.9	105	28.7	2.8
HS 5	11043	3009	248	67.5	2.2	398	108	3.6
PC U ^c 1	398	108	8.28	2.26	2.1	11.7	3.20	2.9
PC U2	5093	1385	83.1	22.6	1.6	119	32.5	2.3

b) HS = human serum

c) PC U = PreciControl Universal

MODULAR ANALYTICS E170 and cobas e 601 analyzers										
Sample	Within-run precision					Total precision				
	Mean		SD		CV	Mean		SD		CV
	pmol/L	pg/mL	pmol/L	pg/mL	%	pmol/L	pg/mL	pmol/L	pg/mL	%
HS 1	130	35.4	4.28	1.17	3.3	120	32.7	5.70	1.55	4.7
HS 2	257	70.0	5.78	1.57	2.2	249	67.9	8.28	2.26	3.3
HS 3	467	127	7.90	2.15	1.7	472	129	11.8	3.20	2.5
HS 4	4681	1276	92.1	25.1	2.0	4693	1279	105	28.5	2.2
HS 5	13633	3715	415	113	3.0	12935	3525	336	91.7	2.6
PC U1	338	92.2	5.93	1.62	1.8	335	91.3	16.3	4.43	4.9
PC U2	1248	340	16.9	4.60	1.4	1266	345	32.6	8.88	2.6

The following are the results obtained for the total precision values of the human serum pools in the low concentration range. These values were determined in three laboratories (USA, Japan, Austria) in the course of the MODULAR ANALYTICS E170 performance study.

MODULAR ANALYTICS E170 and cobas e 601 analyzers					
Total precision	Mean		SD		CV
	pmol/L	pg/mL	pmol/L	pg/mL	%
Lab 8	84.0	22.9	5.18	1.41	6.2
Lab 6	101	27.6	9.56	2.61	9.5
Lab 5	139	37.9	18.0	4.91	13

Analytical sensitivity (lower detection limit)

18.4 pmol/L (5.0 pg/mL)

The detection limit represents the lowest analyte level that can be distinguished from zero. It is calculated as the value lying two standard deviations above that of the lowest standard (master calibrator, standard 1 + 2 SD, within-run precision, n = 21).

Method comparison

a) Method comparison of the Elecsys Estradiol II assay (y) in 32 samples measured with ID-GC/MS (x) - pg/mL:

$$\begin{aligned} \text{Passing/Bablok}^7 \\ y = 1.00x + 4.43 \\ \tau = 0.855 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Linear regression} \\ y = 1.01x + 18.0 \\ r = 0.996 \end{aligned}$$

The sample concentrations were between approx. 13 and 11500 pmol/L (approx. 3.6 and 3141 pg/mL).

b) Method comparison of the Elecsys Estradiol II assay (y) with a commercial Estradiol test (x) in 136 patient samples - pg/mL:

$$\begin{aligned} \text{Passing/Bablok}^7 \\ y = 1.06x - 18.6 \\ \tau = 0.918 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Linear regression} \\ y = 1.07x - 18.2 \\ r = 0.984 \end{aligned}$$

The sample concentrations were between approx. 88 and 3652 pmol/L (approx. 24 and 995 pg/mL).

Analytical specificity

For the antibody derivative used, the following cross-reactivities were found (in %):

a) Substance added per 0.1 µg/mL:

Aldosterone	0.006
Androstendione	n.d.*
Equiline	0.018
Estrinol	0.077
Estrone	0.515
Estrone-3β-glucuronide	0.012
Estrone-3-sulfate	0.004
Ethisterone	0.010
Norethindrone acetate	0.006
Pregnenolone	0.008
Progesterone	0.009
2-Methoxy-estradiol	0.054
17β-Estradiol-3,17-sulfate	0.411
17β-Estradiol-3-β-D-glucuronide	0.033
17β-Estradiol-17-β-D-glucuronide	0.014
17β-Estradiol-3-glucuronide-17-sulfate	0.013
17β-Estradiol-3-sulfate-17-glucuronide	0.011
17β-Estradiol-3-sulfate	0.038
17β-Estradiol-17-valerate	0.294
17β-Estradiol-17-sulfate	0.002
17-Hydroxyprogesterone	0.010

b) Substance added per 0.2 µg/mL:

Cortisol	0.003
Cortisone	n.d.
Tamoxifen	n.d.
17-α-Ethinyl-estradiol	0.309

c) Substance added per 0.25 µg/mL:

Chlomiphene	n.d.
-------------	------

d) Substance added per 1.0 µg/mL:

Prednisolone	0.001
--------------	-------

Estradiol II

Estradiol - E2



e) Substance added per 10 µg/mL:

Danazol	0.001
DHEA-S	n.d.
Mesterolone	0.011
Testosterone	n.d.
5- α -Dihydrotestosterone	0.001
5-Androstene-3 β -,17 β -diol	0.001

* n.d. = not detectable

Functional sensitivity

44 pmol/L (12 pg/mL)

The functional sensitivity is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with a between-run coefficient of variation of $\leq 20\%$.

References

- Johnson MR, Carter G, Grint C, Lightman SL. Relationship between ovarian steroids, gonadotropin and relaxin during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 1993;129/2:121-125.
- Lichtenberg V, Schulte-Baukloh A, Lindner Ch, Braendle W. Discrepancies between results of serum 17 β -Oestradiol E2 determinations carried out using different immunoassay kits in women receiving oestrogen replacement therapy. *Lab med* 1992;16:412-416.
- Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994; Band 1:83-86,517-524. Band 2:395-400,403-408. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
- Iqbal MJ, Dalton M, Sawers RS. Binding of testosterone and oestradiol to sex hormone binding globulin, human serum albumin and other plasma proteins: evidence for non-specific binding of oestradiol to sex hormone binding globulin. *Clin Science* 1983;64:307-314.
- DG Klinische Chemie Mitteilungen 1995;26(5):210.
- Thienpont L, Verhseghe PG, Van Brussel KA, De Leenheer AP. Estradiol-17 β Quantified in Serum by Isotope Dilution-Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *ClinChem* 1988(34);10:2066-2069.
- Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets, the product information, and the package inserts of all necessary components.

FOR US CUSTOMERS ONLY: LIMITED WARRANTY

Roche Diagnostics warrants that this product will meet the specifications stated in the labeling when used in accordance with such labeling and will be free from defects in material and workmanship until the expiration date printed on the label. THIS LIMITED WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR PARTICULAR PURPOSE. IN NO EVENT SHALL ROCHE DIAGNOSTICS BE LIABLE FOR INCIDENTAL, INDIRECT, SPECIAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES.


COBAS, COBAS E, ELECSYS and MODULAR are trademarks of Roche. Other brand or product names are trademarks of their respective holders.

INTRALIPID is a trademark of Fresenius Kabi AB.

Significant additions or changes are indicated by a change bar in the margin. Changes to reagent barcode test parameters which have already been read in should be edited manually.

© 2009, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim Distribution in USA by:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336



Progesterone II

LAMPIRAN 6.3 ECLIA PROGESTERON

Progesterone

12145383 122

100 tests

• Indicates analyzers on which the kit can be used

Elecsys 1010	Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•	•

English

Intended use

Immunoassay for the in vitro quantitative determination of progesterone in human serum and plasma.

The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.

Summary

The gestagen progesterone is a steroid hormone having a molecular weight of 314.5 daltons. Progesterone is mainly formed in the cells of the corpus luteum and during pregnancy in the placenta.

The progesterone concentration correlates with the development and regression of the corpus luteum. Whereas progesterone is barely detectable in the follicular phase of the female cycle, a rise in the progesterone level is observed one day prior to ovulation. Increased progesterone synthesis occurs during the luteal phase. In the second half of the cycle pregnanediol is excreted in urine as the main degradation product of progesterone.¹

Progesterone brings about the conversion of the uterine mucosa into a tissue rich in glands (secretion phase), in order to prepare for the intrauterine implantation of the fertilized ovum. During pregnancy, progesterone inhibits the contraction of the myometrium. In the mammary gland, progesterone (together with estrogens) promotes the proliferation and secretion disposition of the alveoli.^{1,2}

The determination of progesterone is utilized in fertility diagnosis for the detection of ovulation and assessment of the luteal phase.^{2,3}

Test principle

Competition principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 30 µL sample - in the presence of a biotinylated monoclonal progesterone-specific antibody and a progesterone derivative labeled with ruthenium complex^a - are incubated with Danazol to release progesterone. Progesterone from the sample competes with the labeled progesterone derivative for the antibody binding site.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin. The amount of the labeled progesterone derivative bound to the solid phase is inversely proportional to the progesterone content of the sample.
 - The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescence emission which is measured by a photomultiplier.
 - Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₂²⁺)

Reagents - working solutions

- M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 6.5 mL:
Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-progesterone-Ab-biotin (gray cap), 1 bottle, 10 mL:
Biotinylated monoclonal anti-progesterone antibody (mouse)

cobas®

0.15 mg/L, phosphate buffer 25 mmol/L, pH 7.0; preservative.

- R2 Progesterone-peptide~Ru(bpy)₂²⁺ (black cap), 1 bottle, 8 mL:
Progesterone (of vegetable origin) coupled to a synthetic peptide labeled with ruthenium complex, 10 ng/mL; phosphate buffer 25 mmol/L, pH 7.0; preservative.

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.

Safety data sheet available for professional user on request.

Avoid the formation of foam with all reagents and sample types (specimens, calibrators, and controls).

Reagent handling

The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.

All information required for correct operation is read in via the respective reagent barcodes.

Storage and stability

Store at 2-8 °C.

Store the Elecsys Progesterone II reagent kit upright in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:

unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks
on MODULAR ANALYTICS E170 and cobas e 601	8 weeks
on Elecsys 2010 and cobas e 411	8 weeks
on Elecsys 1010	4 weeks (stored alternately in the refrigerator and on the analyzer - ambient temperature 20-25 °C; up to 20 hours opened in total)

Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.

Serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.

Na-, Li-heparin, K₃-EDTA, sodium citrate, and sodium fluoride/potassium oxalate plasma. When sodium citrate is used, the results must be corrected by + 10 %.

Criterion: Recovery within 90-110 % of serum value or slope 0.9-1.1 + intercept within $\pm 2 \times$ analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95 .

Stable for 5 days at 2-8 °C, 6 months at -20 °C. Freeze only once.

Stability of serum obtained with separating tubes: 48 hours at 2-8 °C (note the data provided by the tube manufacturer).

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer. Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay. Do not use heat-inactivated samples. Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the patients' samples, calibrators, and controls are at ambient temperature (20-25 °C) before measurement.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Materials provided

See "Reagents - working solutions" section for reagents.

Progesterone II

Materials required (but not provided)

- Cat. No. 12145391122, Progesterone II CalSet, for 4 x 1 mL
- Cat. No. 11731416122, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2 or
Cat. No. 11731416190, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2
- Cat. No. 11731416160, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2 (for USA)
- Cat. No. 03028542122, Elecsys Diluent Estradiol/Progesterone, 2 x 22 mL sample diluent

Progesterone

- General laboratory equipment
 - Elecsys 1010/2010, MODULAR ANALYTICS E170 or **cobas e** analyzer
Accessories for Elecsys 1010/2010 and **cobas e** 411 analyzers:
 - Cat. No. 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL system buffer
 - Cat. No. 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL measuringcell cleaning solution
 - Cat. No. 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL washwater additive
 - Cat. No. 11933159001, Adapter for SysClean
 - Cat. No. 11706829001, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 reaction vessels or Cat. No. 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reaction vessels
 - Cat. No. 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipette tips
- Accessories for MODULAR ANALYTICS E170 and **cobas e** 601 analyzers:
- Cat. No. 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L system buffer
 - Cat. No. 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuringcell cleaning solution
 - Cat. No. 12135027190, CleanCell M, 1 x 2 L measuringcell cleaning solution (for USA)
 - Cat. No. 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cups to prewarm ProCell M and CleanCell M before use
 - Cat. No. 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL cleaning solution for run finalization and rinsing during reagent change
 - Cat. No. 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 magazines x 84 reaction vessels or pipette tips, waste bags
 - Cat. No. 03023150001, Wasteliner, waste bags
 - Cat. No. 03027651001, SysClean Adapter M
Accessories for all analyzers:
 - Cat. No. 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution
- Only available in the USA:
- Cat. No. 12145413122, Elecsys Progesterone II CalCheck, 3 concentration ranges

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Resuspension of the microparticles takes place automatically before use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. If in exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers.

MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and **cobas e** analyzers: Bring the cooled reagents to approx. 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid the formation of foam. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

Elecsys 1010 analyzer: Bring the cooled reagents to approx. 20-25 °C and place on the sample/reagent disk of the analyzer (ambient temperature 20-25 °C). Avoid the formation of foam. **Open** bottle caps manually before use and **close manually** after use. Store at 2-8 °C after use.

Calibration

Traceability: This method has been standardized via ID-GC/MS ("Isotope Dilution Gas Chromatography Mass Spectrometry").⁴

Every Elecsys Progesterone II reagent set has a barcoded label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer by the use of Elecsys Progesterone II CalSet.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer). Renewed calibration is recommended as follows:

MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and **cobas e** analyzers:

- after 1 month (28 days) when using the same reagent lot
- after 7 days (when using the same reagent kit on the analyzer)
Elecsys 1010 analyzer:
 - with every reagent kit
 - after 7 days (ambient temperature 20-25 °C)
- after 3 days (ambient temperature 25-32 °C)

For all analyzers:

- as required: e.g. quality control findings outside the specified limits

Quality control

For quality control, use Elecsys PreciControl Universal 1 and 2.

Other suitable control material can be used in addition.

Controls for the various concentration ranges should be run as single determinations at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit, and after every calibration. The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements.

Values obtained should fall within the defined limits.

Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample (either in nmol/L, ng/mL or in µg/L).

Conversion factors: nmol/L x 0.314 = ng/mL (µg/L)
ng/mL x 3.18 = nmol/L

Limitations - interference

The assay is unaffected by icterus (bilirubin ditaurate < 54 mg/dL or < 923 µmol/L), hemolysis (Hb < 1.0 g/dL or < 0.621 mmol/L), lipemia (Intralipid < 720 mg/dL), and biotin < 82 nmol/L or < 20 ng/mL.

Criterion: Recovery within ± 10 % of initial value.

In patients receiving therapy with high biotin doses (i.e. > 5 mg/day), no sample should be taken until at least 8 hours after the last biotin administration.

No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.

In vitro tests were performed on 18 commonly used pharmaceuticals.

Of these, only phenylbutazone at therapeutic dosage levels showed interference with the assay (progesterone values depressed).

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies (such as HAMA), streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Measuring range

0.095-191 nmol/L or 0.030-60.0 ng/mL (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). Values below the detection limit are reported as < 0.095 nmol/L or < 0.030 ng/mL. Values above the measuring range are reported as > 191 nmol/L or > 60.0 ng/mL (or up to 1910 nmol/L or 600 ng/mL for 10-fold diluted samples).

Progesterone II

Dilution

Samples with progesterone concentrations above the measuring range can be diluted using Elecsys Diluent Estradiol/Progesterone or a suitable humanserum with a low analyte concentration. The recommended dilution is 1:10. The concentration of the diluted sample must be > 6 nmol/L (> 2 ng/mL). After dilution, multiply the result by the dilution factor.

Expected values

Studies with the Elecsys Progesterone II assay have revealed the following progesterone values:

Test subjects	N	Percentiles			
		50 th		5-95 th	
		nmol/L		ng/mL	
Men	33	1.8	0.7-4.3	0.6	0.2-1.4
Women					
• Follicular phase	192	2.1	0.6-4.7	0.7	0.2-1.5
• Ovulation phase	13	3.9	2.4-9.4	1.2	0.8-3.0
• Luteal phase	158	36	5.3-86	11	1.7-27
• Postmenopause	89	1.0	0.3-2.5	0.3	0.1-0.8

Elecsys Progesterone II Multicenter Evaluation, 5/99

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Reproducibility was determined using Elecsys reagents, pooled humansera, and controls in a modified protocol (EP5-A) of the NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards): 6 times daily for 10 days (n = 60); within-run precision on MODULAR ANALYTICS E170 analyzer, n = 21. The following results were obtained:

Elecsys 1010/2010 and cobas e 411 analyzers								
Sample	Mean		Within-run precision			Total precision		
	nmol/L	ng/mL	SD	CV	%	SD	CV	%
HS ^b 1	4.99	1.57	0.13	0.04	2.4	0.29	0.09	5.4
HS 2	38.2	12.0	0.54	0.17	1.5	1.53	0.48	4.1
HS 3	96.0	30.2	2.42	0.76	2.7	4.90	1.54	5.5
PC U ^c 1	28.1	8.83	0.60	0.19	2.3	1.21	0.38	4.6
PC U2	66.1	20.8	1.11	0.35	1.7	2.45	0.77	3.7

b) HS = human serum

c) PC U = PreciControl Universal

MODULAR ANALYTICS E170 and cobas e 601 analyzers										
Sample	Within-run precision					Total precision				
	Mean		SD		CV	Mean		SD		CV
HS 1	2.31	0.73	0.07	0.02	2.9	2.52	0.79	0.12	0.04	4.8
HS 2	9.57	3.01	0.13	0.04	1.4	10.0	3.13	0.28	0.09	2.8
HS 3	103	32.4	0.96	0.30	0.9	112	35.3	2.23	0.70	2.0
PC U1	15.6	4.89	0.17	0.05	1.1	16.7	5.26	0.55	0.17	3.3
PC U2	61.5	19.3	0.45	0.14	0.7	64.7	20.4	1.19	0.38	1.8

Analytical sensitivity (lower detection limit)

0.095 nmol/L (0.030 ng/mL)

The detection limit represents the lowest measurable analyte level that can be distinguished from zero. It is calculated as the value lying two standard deviations above that of the lowest standard (master calibrator, standard 1 + 2 SD, within-run precision, n = 21).

Method comparison

A comparison of the Elecsys Progesterone II assay (y) with the Elecsys Progesterone assay (x) using clinical samples gave the following correlations (ng/mL):

Number of samples measured: 88

$$\text{Passing/Bablok}^5$$

$$y = 0.91x + 0.29$$

$$\tau = 0.933$$

$$\text{Linear regression}$$

$$y = 0.90x + 0.50$$

$$r = 0.998$$

The sample concentrations were between approx. 0.6 and 140 nmol/L (approx. 0.2 and 44 ng/mL).

Analytical specificity

For the antibody derivative used, the following cross-reactivities were found (in %):

Androstendiol	0.002
Androstendione	0.136
Corticosterone	0.687
Cortisol	0.005
Danazol	0.002
DHEA-S	0.009
D-(-)-Norgestrel	0.008
Estradiol	0.009
Ethisterone	0.002
Ethinoldiolacetate	n.d. ^d
Medroxyprogesterone	0.812
Norethindrone	0.010
Norethindrone acetate	n.d.
Testosterone	0.020
4-Pregnen-11 β -17 α -diol-3,20-dione	0.338
11-Deoxycorticosterone	0.296
11-Deoxycortisol	0.392
5- α -Dihydrotestosterone	0.040
5- β -Dihydroprogesterone	20.7
5 α -Pregnen-3 β -ol-20-one	0.858
5 β -Pregnan-3 α -ol-20-one	0.211
6 α -Methyl-17 α -hydroxy-progesterone acetate	0.257
6 α -Methylprednisolone	n.d.
17 α -Hydroxypregnenolone	0.018
17 α -Hydroxyprogesterone	1.30
20 α -Hydroxy-4-pregnen-3-one	0.016

a) n.d. = not detectable

Functional sensitivity

0.48 nmol/L (0.15 ng/mL)

The functional sensitivity is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with a between-run coefficient of variation of < 20 %.

References

- Johnson MR, Carter G, Grint C, Lightman SL. Relationship between ovarian steroids, gonadotrophins and relaxin during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 1993;129:121-125.
- Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994; Band 1:36-38,70,116 Band 2:137,360,398-399,408-409,422-423. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
- Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza B, Wang CF, Garcia A, Friberg J. Maternal serum levels of estradiol, progesterone and h-Choriongonadotropin in ectopic pregnancy and their correlation with endometrial histologic findings. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:9-12.
- Thienpont LM, Verhseghe PG, Van Brussel KA, De Leenheer AP. Efforts by industry toward standardization of serum estradiol-17 β measurements. *Clin Chem* 1998;44(3):671-674.
- Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

Progesterone II



For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets, the product information, and the package inserts of all necessary components.

FOR US CUSTOMERS ONLY: LIMITED WARRANTY

Roche Diagnostics warrants that this product will meet the specifications stated in the labeling when used in accordance with such labeling and will be free from defects in material and workmanship until the expiration date printed on the label. THIS LIMITED WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR PARTICULAR PURPOSE. IN NO EVENT SHALL ROCHE DIAGNOSTICS BE LIABLE FOR INCIDENTAL, INDIRECT, SPECIAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES.

COBAS, COBAS E, ELECSYS and MODULAR are trademarks of Roche. Other brand or product names are trademarks of their respective holders. INTRALIPID is a trademark of Fresenius Kabi AB. Significant additions or changes are indicated by a change bar in the margin. Changes to reagent barcode test parameters which have already been read in should be edited manually.
2009, Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim
Distribution in USA by:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
US Customer Technical Support 1-800-428-2336



LAMPIRAN 7. REKAPITULASI DATA HASIL KUESIONER

Data sumber stres

Subjek	Total Sumber Stres (TOTAL)	Total Stresor Akademik (TA)	Total Stresor Psikososial (TP)	Total Stresor Lingkungan (TL)
1	7	4	2	1
2	10	5	3	2
3	5	3	0	2
4	5	4	1	0
5	6	4	1	1
6	2	2	0	0
7	9	5	1	3
8	4	3	0	1
9	6	4	0	2
10	5	4	1	0
11	6	4	1	1
12	5	4	0	1
13	2	2	0	0
14	5	4	0	1
15	5	5	0	0
16	9	5	2	2
17	8	4	3	1
18	5	4	0	1
19	6	3	2	1
20	9	5	3	1
21	5	2	3	0
22	5	4	0	1
23	3	3	0	0
24	5	4	1	0
25	5	4	1	0
26	5	4	0	1
27	13	4	5	4

Data persepsi stres

Subjek	Total Skor	Kriteria	Subjek	Total Skor	Kriteria	Subjek	Total Skor	Kriteria
1	24	Sedang	11	21	Sedang	21	25	Sedang
2	24	Sedang	12	17	Sedang	22	18	Sedang
3	19	Sedang	13	17	Sedang	23	18	Sedang
4	24	Sedang	14	22	Sedang	24	23	Sedang
5	23	Sedang	15	16	Sedang	25	21	Sedang
6	25	Sedang	16	28	Berat	26	36	Berat
7	29	Berat	17	21	Sedang	27	24	Sedang
8	18	Sedang	18	24	Sedang			
9	20	Sedang	19	26	Sedang			
10	15	Sedang	20	28	Berat			

Data kuesioner DRSP dan Hasil pemeriksaan laboratorium

NO	D	F	P	T	K	E	PG	R-EPG
1	16	8	11	35	395	83,1	0,46	180,7
2	19	5	12	36	378	82,27	3,72	22,1
3	6	4	5	15	177	94,27	9,56	9,9
4	14	4	11	29	504	200,4	14,12	14,2
5	10	4	11	25	228	107,3	14,69	7,3
6	10	7	8	25	270	27,6	0,71	38,9
7	24	12	14	50	135	53	0,42	126,2
8	7	4	4	16	392	142,9	11,82	12,1
9	17	7	11	35	505	19,21	0,59	32,6
10	8	5	5	17	428	124,9	14,09	8,9
11	8	4	5	17	225	176,3	7,28	24,2
12	6	4	4	14	171	21,8	0,35	62,3
13	11	4	9	24	254	139,8	4,8	29,1
14	17	10	12	39	366	11,99	0,67	17,9
15	6	4	6	16	246	179,2	8,96	20,0
16	25	6	19	50	337	44,18	0,31	142,5
17	12	8	8	28	536	18,04	0,92	19,6
18	8	4	4	16	210	55,54	2,97	18,7
19	24	9	20	52	436	114,4	4,04	28,3
20	21	5	17	43	614	113,8	0,8	142,3
21	13	4	9	26	361	157,4	10,45	15,1
22	6	4	4	14	330	107,3	17,3	6,2
23	12	8	8	28	417	34,22	0,15	228,1
24	14	7	9	30	431	97,45	2,15	45,3
25	11	7	8	26	624	226,7	11,68	19,4
26	18	13	13	44	531	159,5	12,79	12,5
27	28	5	17	50	323	156,30	10,24	15,3

Catatan:

D = depresi

F = fisik

P = perilaku

T = total

K = kortisol (nmol/L)

E = estradiol (pg/mL)

PG = progesteron (ng/mL)

R-EPG = rasio estradiol-progesteron (pg/mL:ng/mL)

LAMPIRAN 8. HASIL UJI VALIDITAS DAN RELIABILITAS KUESIONER

Correlations

		Soal1	Soal2	Soal3	Soal4	Soal5	Soal6	Soal7	Soal8	Soal9	Soal10	PSS10
Soal1	Pearson Correlation	1	.579**	.272	-.288	.080	-.080	-.089	-.315	.402*	.218	.337*
	Sig. (2-tailed)		.000	.104	.084	.637	.637	.601	.057	.014	.196	.041
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal2	Pearson Correlation	.579**	1	.424**	-.241	-.070	.070	-.066	-.225	.353*	.325*	.425**
	Sig. (2-tailed)	.000		.009	.151	.681	.681	.698	.180	.032	.050	.009
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal3	Pearson Correlation	.272	.424**	1	.039	-.064	.145	.229	.245	.539**	.450**	.699**
	Sig. (2-tailed)	.104	.009		.817	.706	.393	.173	.145	.001	.005	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal4	Pearson Correlation	-.288	-.241	.039	1	.447**	-.020	.068	.546**	.024	.042	.353*
	Sig. (2-tailed)	.084	.151	.817		.006	.908	.691	.000	.888	.803	.032
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal5	Pearson Correlation	.080	-.070	-.064	.447**	1	.031	.081	.236	.285	.076	.409*
	Sig. (2-tailed)	.637	.681	.706	.006		.856	.635	.160	.087	.656	.012
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal6	Pearson Correlation	-.080	.070	.145	-.020	.031	1	-.081	.086	.231	.476**	.366*
	Sig. (2-tailed)	.637	.681	.393	.908	.856		.635	.614	.170	.003	.026
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal7	Pearson Correlation	-.089	-.066	.229	.068	.081	-.081	1	.337*	.094	.260	.394*
	Sig. (2-tailed)	.601	.698	.173	.691	.635	.635		.041	.581	.119	.016
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal8	Pearson Correlation	-.315	-.225	.245	.546**	.236	.086	.337*	1	.073	-.056	.417*
	Sig. (2-tailed)	.057	.180	.145	.000	.160	.614	.041		.668	.741	.010
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal9	Pearson Correlation	.402*	.353*	.539**	.024	.285	.231	.094	.073	1	.604**	.738**
	Sig. (2-tailed)	.014	.032	.001	.888	.087	.170	.581	.668		.000	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Soal10	Pearson Correlation	.218	.325*	.450**	.042	.076	.476**	.260	-.056	.604**	1	.705**
	Sig. (2-tailed)	.196	.050	.005	.803	.656	.003	.119	.741	.000		.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
PSS10	Pearson Correlation	.337*	.425**	.699**	.353*	.409*	.366*	.394*	.417*	.738**	.705**	1
	Sig. (2-tailed)	.041	.009	.000	.032	.012	.026	.016	.010	.000	.000	
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Uji validitas dan reliabilitas PSS10

Masing-masing item pertanyaan memiliki nilai sig < 0.05 sehingga item pertanyaan memenuhi validitas.

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	N of Items
.650	10

Koefisien Cronbach Alpha > 0.6 sehingga data reliabel.

Correlations

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	Stressor
P1 Pearson Correlation	1	.339*	.250	.470**	.470**	.356*	.298	.082	.358*	.195	.009	.009	.204	.260	.305	.661**
P1 Sig. (2-tailed)		.040	.136	.003	.003	.031	.074	.629	.029	.247	.956	.956	.225	.120	.066	.000
P1 N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P2 Pearson Correlation	.339*	1	.055	.054	.054	.272	.110	-.054	.168	.226	.121	.121	.197	.016	.153	.367*
P2 Sig. (2-tailed)	.040		.745	.751	.751	.104	.516	.751	.320	.178	.475	.475	.242	.926	.365	.026
P2 N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P3 Pearson Correlation	.250	.055	1	.335*	-.108	.055	.133	.108	-.040	.307	.131	.131	-.124	.228	.008	.362*
P3 Sig. (2-tailed)	.136	.745		.043	.526	.748	.431	.526	.815	.064	.441	.441	.466	.174	.960	.028
P3 N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P4 Pearson Correlation	.470**	.054	.335*	1	.295	.377*	.399*	.233	.233	.163	-.054	-.054	.113	.139	.213	.566**
P4 Sig. (2-tailed)	.003	.751	.043		.076	.021	.014	.165	.165	.334	.751	.751	.505	.413	.207	.000
P4 N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P5 Pearson Correlation	.470**	.054	-.108	.295	1	.235	-.023	.057	.233	.012	.168	.168	-.048	.139	.025	.360*
P5 Sig. (2-tailed)	.003	.751	.526	.076		.162	.893	.737	.165	.943	.320	.320	.779	.413	.882	.029
P5 N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P6 Pearson Correlation	.356*	.272	.055	.377*	.235	1	.264	.335*	.335*	.224	.087	.087	.077	.027	.413*	.583**

	Sig. (2-tailed)	.031	.104	.748	.021	.162		.115	.043	.043	.182	.607	.607	.650	.873	.011	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P7	Pearson Correlation	.298	.110	.133	.399*	-.023	.264	1	.585**	.585**	.306	.067	.067	.302	.117	.234	.637**
	Sig. (2-tailed)	.074	.516	.431	.014	.893	.115		.000	.000	.066	.693	.693	.070	.489	.163	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P8	Pearson Correlation	.082	-.054	.108	.233	.057	.335*	.585**	1	.295	.290	.276	.276	.048	.017	.162	.510**
	Sig. (2-tailed)	.629	.751	.526	.165	.737	.043	.000		.076	.082	.098	.098	.779	.921	.338	.001
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P9	Pearson Correlation	.358*	.168	-.040	.233	.233	.335*	.585**	.295	1	.290	.054	.054	.209	.017	.162	.556**
	Sig. (2-tailed)	.029	.320	.815	.165	.165	.043	.000	.076		.082	.751	.751	.215	.921	.338	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P10	Pearson Correlation	.195	.226	.307	.163	.012	.224	.306	.290	.290	1	.154	.154	.045	-.130	-.126	.443**
	Sig. (2-tailed)	.247	.178	.064	.334	.943	.182	.066	.082	.082		.362	.362	.793	.445	.458	.006
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P11	Pearson Correlation	.009	.121	.131	-.054	.168	.087	.067	.276	.054	.154	1	1.000**	.208	.180	.319	.442**
	Sig. (2-tailed)	.956	.475	.441	.751	.320	.607	.693	.098	.751	.362		.000	.216	.286	.054	.006
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P12	Pearson Correlation	.009	.121	.131	-.054	.168	.087	.067	.276	.054	.154	1.000**	1	.208	.180	.319	.442**
	Sig. (2-tailed)	.956	.475	.441	.751	.320	.607	.693	.098	.751	.362	.000		.216	.286	.054	.006
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P13	Pearson Correlation	.204	.197	-.124	.113	-.048	.077	.302	.048	.209	.045	.208	.208	1	.364*	.263	.416*
	Sig. (2-tailed)	.225	.242	.466	.505	.779	.650	.070	.779	.215	.793	.216	.216		.027	.115	.010
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P14	Pearson Correlation	.260	.016	.228	.139	.139	.027	.117	.017	.017	-.130	.180	.180	.364*	1	.393*	.409*

	Sig. (2-tailed)	.120	.926	.174	.413	.413	.873	.489	.921	.921	.445	.286	.286	.027		.016	.012
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
P15	Pearson Correlation	.305	.153	.008	.213	.025	.413*	.234	.162	.162	-.126	.319	.319	.263	.393*	1	.510**
	Sig. (2-tailed)	.066	.365	.960	.207	.882	.011	.163	.338	.338	.458	.054	.054	.115	.016		.001
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Stresor	Pearson Correlation	.661**	.367*	.362*	.566**	.360*	.583**	.637**	.510**	.556**	.443**	.442**	.442**	.416*	.409*	.510**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.026	.028	.000	.029	.000	.000	.001	.000	.006	.006	.006	.010	.012	.001	
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Uji validitas dan reliabilitas sumber stresor

Masing-masing item pertanyaan memiliki nilai sig < 0.05 sehingga item pertanyaan memenuhi validitas.

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	N of Items
.768	15

Koefisien Cronbach Alpha > 0.6 sehingga data reliabel.

Correlations

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	DRSP	
S1	Pearson Correlation	1	.854**	.688**	.716**	.757**	.705**	.577**	.723**	.674**	.716**	.361*	.284	.506**	.481**	.845**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.028	.088	.001	.003	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
S2	Pearson Correlation	.854**	1	.622**	.603**	.726**	.702**	.643**	.644**	.715**	.670**	.322	.174	.361*	.347*	.794**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.052	.302	.028	.035	.000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

S3	Pearson	,688**	,622**	1	,860**	,687**	,610**	,593**	,570**	,553**	,688**	,417*	,374*	,445**	,554**	,798**
	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,010	,023	,006	,000	,000
S4	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson	,716**	,603**	,860**	1	,773**	,722**	,681**	,610**	,575**	,722**	,421**	,311	,499**	,551**	,838**
	Correlation															
S5	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,009	,061	,002	,000	,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson	,757**	,726**	,687**	,773**	1	,896**	,746**	,487**	,620**	,804**	,468**	,336*	,633**	,581**	,885**
S6	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,002	,000	,000	,004	,042	,000	,000	,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
S7	Pearson	,705**	,702**	,610*	,722**	,896**	1	,724**	,412*	,665**	,775**	,450**	,378*	,639**	,572**	,860**
	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,011	,000	,000	,005	,021	,000	,000	,000
S8	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson	,577**	,643**	,593**	,681**	,746**	,724**	1	,509**	,561**	,838**	,619**	,448**	,634**	,596**	,851**
	Correlation															
S9	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000		,001	,000	,000	,000	,005	,000	,000	,000	,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson	,723**	,644**	,570**	,610**	,487**	,412*	,509**	1	,605**	,504**	,277	,154	,179	,210	,653**
S10	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,002	,011	,001		,000	,001	,097	,364	,290	,212	,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
S11	Pearson	,674**	,715**	,553**	,575**	,620**	,665**	,561**	,605**	1	,503**	,539**	,416*	,413*	,445**	,771**
	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,002	,001	,011	,011	,006	,000
S12	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson	,716**	,670**	,688**	,722**	,804**	,775**	,838**	,504**	,503**	1	,364*	,346*	,699**	,659**	,861**
	Correlation															
S11	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,002		,027	,036	,000	,000	,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson	,361*	,322	,417*	,421**	,468**	,450**	,619**	,277	,539**	,364*	1	,864**	,572**	,599**	,651**
S11	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,028	,052	,010	,009	,004	,005	,000	,097	,001	,027		,000	,000	,000	,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
S12	Pearson	,284	,174	,374*	,311	,336*	,378*	,448**	,154	,416*	,346*	,864**	1	,726**	,711**	,568**
	Correlation															
	Sig. (2-tailed)	,088	,302	,023	,061	,042	,021	,005	,364	,011	,036	,000		,000	,000	,000

	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
S13	Pearson Correlation	,506**	,361*	,445**	,499**	,633**	,639**	,634**	,179	,413*	,699**	,572**	,726**	1	,918**	,734**
	Sig. (2-tailed)	,001	,028	,006	,002	,000	,000	,000	,290	,011	,000	,000	,000		,000	,000
S14	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	Pearson Correlation	,481**	,347*	,554**	,551**	,581**	,572**	,596**	,210	,445**	,659**	,599**	,711**	,918**	1	,732**
DRSP	Sig. (2-tailed)	,003	,035	,000	,000	,000	,000	,000	,212	,006	,000	,000	,000	,000		,000
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
DRSP	Pearson Correlation	,845**	,794**	,798**	,838**	,885**	,860**	,851**	,653**	,771**	,861**	,651**	,568**	,734**	,732**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Uji validitas dan reliabilitas DRSP

Masing-masing item pertanyaan memiliki nilai sig < 0.05 sehingga item pertanyaan memenuhi validitas.

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	N of Items
,949	14

Koefisien Cronbach Alpha > 0.6 sehingga data reliabel.

LAMPIRAN 9 ANALISIS DATA SEM-PLS

SmartPLS Report MODEL SEM-PLS

Please cite the use of SmartPLS: Ringle, C. M., Wende, S., and Becker, J.-M. 2015. "SmartPLS 3." Boenningstedt: SmartPLS GmbH, <http://www.smartpls.com>.

Final Results

Path Coefficients

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Premenstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol-Progesteron	Stressor
Estradiol				0.092	0.743	0.150	
Kortisol	0.225			0.306	-0.094		
Persepsi Stress		0.219					
Premenstrual Syndrome							
Progesteron				-0.372		-0.719	
Rasio Estradiol-Progesteron				0.149			
Stressor			0.379				

Indirect Effects

Total Indirect Effects

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Premenstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol-Progesteron	Stressor
Estradiol				-0.334		-0.534	
Kortisol				-0.010	0.168	-0.019	
Persepsi Stress	0.049			0.065	0.016	-0.004	
Premenstrual Syndrome							
Progesteron				-0.107			
Rasio Estradiol-Progesteron							
Stressor	0.019	0.083		0.025	0.006	-0.002	

Specific Indirect Effects

	Specific Indirect Effects
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol	0.019
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol	0.083
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Premenstrual Syndrome	0.002
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Premenstrual Syndrome	0.025
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron -> Premenstrual Syndrome	-0.005

Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Progesteron -> Premenstrual Syndrome	0.003
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Rasio Estradiol- Progesteron -> Premenstrual Syndrome	0.000
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron -> Rasio Estradiol- Progesteron -> Premenstrual Syndrome	-0.001
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Progesteron -> Rasio Estradiol- Progesteron -> Premenstrual Syndrome	0.001
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron	0.014
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Progesteron	-0.008
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Rasio Estradiol- Progesteron	0.003
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron -> Rasio Estradiol- Progesteron	-0.010
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Progesteron -> Rasio Estradiol- Progesteron	0.006

Total Effects

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Premenstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol- Progesteron	Stressor
Estradiol				-0.242	0.743	-0.384	
Kortisol	0.225			0.296	0.074	-0.019	
Persepsi Stress	0.049	0.219		0.065	0.016	-0.004	
Premenstrual Syndrome							
Progesteron				-0.479		-0.719	
Rasio Estradiol- Progesteron				0.149			
Stressor	0.019	0.083	0.379	0.025	0.006	-0.002	

Outer Loadings

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol- Progesteron	Stressor
D				0.950			
F				0.705			
P				0.921			
RasioEsPg						1.000	
TA							0.625
TL							0.827
TP							0.785
Total.P			1.000				
cortisol		1.000					
estradiol	1.000						
progesteron					1.000		

Latent Variable Correlations

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estradiol-Pro gesteron	Stressor
Estradiol	1.000	0.225	0.010	-0.163	0.722	-0.369	-0.051
Kortisol	0.225	1.000	0.219	0.308	0.074	0.062	0.052
Persepsi Stress	0.010	0.219	1.000	0.747	-0.148	0.170	0.379
Premenstrual Syndrome	-0.163	0.308	0.747	1.000	-0.374	0.361	0.548
Progesteron	0.722	0.074	-0.148	-0.374	1.000	-0.610	-0.141
Rasio Estradiol-Pro gesteron	-0.369	0.062	0.170	0.361	-0.610	1.000	0.130
Stressor	-0.051	0.052	0.379	0.548	-0.141	0.130	1.000

Quality Criteria

R Square

	R Square	R Square Adjusted
Estradiol	0.051	0.013
Kortisol	0.048	0.010
Persepsi Stress	0.144	0.109
Premenstrual Syndrome	0.273	0.140
Progesteron	0.530	0.491
Rasio Estradiol-Pro gesteron	0.383	0.332

Construct Reliability and Validity

	Cronbach's Alpha	rho_A	Composite Reliability	Average Variance Extracted (AVE)
Estrogen	1.000	1.000	1.000	1.000
Kortisol	1.000	1.000	1.000	1.000
Persepsi Stress	1.000	1.000	1.000	1.000
Premenstrual Syndrome	0.823	0.879	0.898	0.750
Progesteron	1.000	1.000	1.000	1.000
Rasio Estrogen-Pro gesteron	1.000	1.000	1.000	1.000
Stressor	0.614	0.648	0.792	0.564

Discriminant Validity
Fornell-Larcker Criterion

	Estrogen	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estrogen-Pro gesteron	Stressor
Estrogen	1.000						
Kortisol	0.225	1.000					
Persepsi Stress	0.010	0.219	1.000				
Premenstrual Syndrome	-0.151	0.307	0.740	0.866			
Progesteron	0.722	0.074	-0.148	-0.369	1.000		
Rasio Estrogen-Pro gesteron	-0.369	0.062	0.170	0.358	-0.610	1.000	
Stressor	-0.058	0.040	0.379	0.573	-0.142	0.127	0.751

Cross Loadings

	Estrogen	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estrogen-Pro gesteron	Stressor
D	-0.103	0.263	0.664	0.963	-0.346	0.336	0.710
F	-0.273	0.230	0.591	0.664	-0.331	0.290	0.085
P	-0.067	0.304	0.677	0.939	-0.296	0.309	0.576
RasioEsPg	-0.369	0.062	0.170	0.358	-0.610	1.000	0.127
TA	-0.039	0.110	0.208	0.283	-0.102	0.182	0.618
TL	-0.235	-0.257	0.305	0.488	-0.148	0.056	0.839
TP	0.145	0.273	0.324	0.484	-0.073	0.085	0.778
Total.P	0.010	0.219	1.000	0.740	-0.148	0.170	0.379
cortisol	0.225	1.000	0.219	0.307	0.074	0.062	0.040
estradiol	1.000	0.225	0.010	-0.151	0.722	-0.369	-0.058
progesteron	0.722	0.074	-0.148	-0.369	1.000	-0.610	-0.142

Heterotrait-Monotrait Ratio (HTMT)

	Estrogen	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estrogen-Pro gesteron	Stressor
Estrogen							
Kortisol	0.225						
Persepsi Stress	0.010	0.219					
Premenstrual Syndrome	0.189	0.341	0.827				
Progesteron	0.722	0.074	0.148	0.416			
Rasio Estrogen-Pro gesteron	0.369	0.062	0.170	0.400	0.610		
Stressor	0.237	0.362	0.474	0.770	0.183	0.183	

SmartPLS Report HASIL UJI KOEFISIEN

Please cite the use of SmartPLS: Ringle, C. M., Wende, S., and Becker, J.-M. 2015. "SmartPLS 3." Boenningstedt: SmartPLS GmbH, <http://www.smartpls.com>.

Final Results

Path Coefficients

Mean, STDEV, T-Values, P-Values

	Original Sample (O)	Sample Mean (M)	Standard Deviation (STDEV)	T Statistics (O/STDEV)	P Values
Estradiol -> Premenstrual Syndrome	0.092	0.197	0.185	0.496	0.310
Estradiol -> Progesteron	0.743	0.749	0.089	8.350	0.000
Estradiol -> Rasio Estradiol- Progesteron	0.150	0.222	0.181	0.830	0.203
Kortisol -> Estradiol	0.225	0.249	0.159	1.418	0.078
Kortisol -> Premenstrual Syndrome	0.306	0.355	0.199	1.541	0.062
Kortisol -> Progesteron	-0.094	-0.138	0.105	0.887	0.188
Persepsi Stress -> Kortisol	0.219	0.252	0.151	1.449	0.074
Progesteron -> Premenstrual Syndrome	-0.372	-0.418	0.234	1.589	0.056
Progesteron -> Rasio Estradiol- Progesteron	-0.719	-0.767	0.158	4.540	0.000
Rasio Estradiol- Progesteron -> Premenstrual Syndrome	0.149	0.226	0.183	0.817	0.207
Stressor -> Persepsi Stress	0.379	0.467	0.150	2.525	0.006

Outer Loadings

	Original Sample (O)	Sample Mean (M)	Standard Deviation (STDEV)	T Statistics (O/STDEV)	P Values
D <- Premenstrual Syndrome	0.950	0.937	0.062	15.278	0.000
F <- Premenstrual Syndrome	0.705	0.707	0.138	5.102	0.000
P <- Premenstrual Syndrome	0.921	0.909	0.068	13.517	0.000
RasioEsPg <- Rasio Estradiol- Progesteron	1.000	1.000	0.000		
TA <- Stressor	0.625	0.603	0.233	2.678	0.004
TL <- Stressor	0.827	0.747	0.185	4.461	0.000
TP <- Stressor	0.785	0.756	0.171	4.592	0.000
Total.P <- Persepsi Stress	1.000	1.000	0.000		
cortisol <- Kortisol	1.000	1.000	0.000		
estradiol <- Estradiol	1.000	1.000	0.000		
progesteron <- Progesteron	1.000	1.000	0.000		

SmartPLS Report MODEL SEM-PLS EVALUASI

Please cite the use of SmartPLS: Ringle, C. M., Wende, S., and Becker, J.-M. 2015. "SmartPLS 3." Boenningstedt: SmartPLS GmbH, <http://www.smartpls.com>.

Final Results

Path Coefficients

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estradiol-Pro gesteron	Stressor
Estradiol					0.722		
Kortisol	0.225			0.338			
Persepsi Stress		0.219					
Premenstrual Syndrome							
Progesteron				-0.401		-0.610	
Rasio Estradiol-Pro gesteron							
Stressor			0.379				

Indirect Effects

Total Indirect Effects

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estradiol-Pro gesteron	Stressor
Estradiol				-0.290		-0.441	
Kortisol				-0.065	0.163	-0.099	
Persepsi Stress	0.049			0.060	0.036	-0.022	
Premenstrual Syndrome							
Progesteron							
Rasio Estradiol-Pro gesteron							
Stressor	0.019	0.083		0.023	0.013	-0.008	

Specific Indirect Effects

	Specific Indirect Effects
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol	0.019
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol	0.083
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Premenstrual Syndrome	0.028
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron -> Premenstrual Syndrome	-0.005
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron	0.013
Stressor -> Persepsi Stress -> Kortisol -> Estradiol -> Progesteron -> Rasio Estradiol-Pro gesteron	-0.008

Total Effects

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol- Progesteron	Stressor
Estradiol				-0.290	0.722	-0.441	
Kortisol	0.225			0.273	0.163	-0.099	
Persepsi Stress	0.049	0.219		0.060	0.036	-0.022	
Premenstrual Syndrome							
Progesteron				-0.401		-0.610	
Rasio Estradiol- Progesteron							
Stressor	0.019	0.083	0.379	0.023	0.013	-0.008	

Outer Loadings

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol- Progesteron	Stressor
D				0.944			
F				0.720			
P				0.913			
RasioEsPg						1.000	
TA							0.625
TL							0.827
TP							0.785
Total.P			1.000				
cortisol		1.000					
estradiol	1.000						
progesteron					1.000		

Latent Variable Correlations

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	PMS	Progesteron	Rasio Estradiol- Progesteron	Stressor
Estradiol	1.000	0.225	0.010	-0.168	0.722	-0.369	-0.051
Kortisol	0.225	1.000	0.219	0.309	0.074	0.062	0.052
Persepsi Stress	0.010	0.219	1.000	0.749	-0.148	0.170	0.379
Premenstrual Syndrome	-0.168	0.309	0.749	1.000	-0.376	0.362	0.539
Progesteron	0.722	0.074	-0.148	-0.376	1.000	-0.610	-0.141
Rasio Estradiol- Progesteron	-0.369	0.062	0.170	0.362	-0.610	1.000	0.130
Stressor	-0.051	0.052	0.379	0.539	-0.141	0.130	1.000

SmartPLS Report UJI KOEFISIEN MODEL SEM-PLS EVALUASI

Please cite the use of SmartPLS: Ringle, C. M., Wende, S., and Becker, J.-M. 2015. "SmartPLS 3." Boenningstedt: SmartPLS GmbH, <http://www.smartpls.com>.

Final Results

Path Coefficients

Mean, STDEV, T-Values, P-Values

	Original Sample (O)	Sample Mean (M)	Standard Deviation (STDEV)	T Statistics (O/STDEV)	P Values
Estradiol -> Progesteron	0.722	0.728	0.074	9.734	0.000
Kortisol -> Estradiol	0.225	0.246	0.156	1.442	0.075
Kortisol -> Premenstrual Syndrome	0.338	0.374	0.188	1.801	0.036
Persepsi Stress -> Kortisol	0.219	0.250	0.151	1.454	0.073
Progesteron -> Premenstrual Syndrome	-0.401	-0.435	0.163	2.458	0.007
Progesteron -> Rasio Estradiol-Progesteron	-0.610	-0.616	0.071	8.630	0.000
Stressor -> Persepsi Stress	0.379	0.458	0.153	2.483	0.007

Outer Loadings

	Original Sample (O)	Sample Mean (M)	Standard Deviation (STDEV)	T Statistics (O/STDEV)	P Values
D <- Premenstrual Syndrome	0.944	0.917	0.089	10.656	0.000
F <- Premenstrual Syndrome	0.720	0.750	0.111	6.499	0.000
P <- Premenstrual Syndrome	0.913	0.884	0.092	9.967	0.000
RasioEsPg <- Rasio Estradiol-Progesteron	1.000	1.000	0.000		
TA <- Stressor	0.625	0.586	0.248	2.521	0.006
TL <- Stressor	0.827	0.749	0.181	4.571	0.000
TP <- Stressor	0.785	0.761	0.164	4.790	0.000

Quality Criteria

R Square

	R Square	R Square Adjusted
Estradiol	0.051	0.013
Kortisol	0.048	0.010
Persepsi Stress	0.144	0.109
Premenstrual Syndrome	0.256	0.194
Progesteron	0.522	0.503
Rasio Estradiol-Progesteron	0.372	0.347

Construct Reliability and Validity

	Cronbach's Alpha	rho_A	Composite Reliability	Average Variance Extracted (AVE)
Estradiol	1.000	1.000	1.000	1.000
Kortisol	1.000	1.000	1.000	1.000
Persepsi Stress	1.000	1.000	1.000	1.000
Premenstrual Syndrome	0.823	0.879	0.898	0.748
Progesteron	1.000	1.000	1.000	1.000
Rasio Estradiol-Progesteron	1.000	1.000	1.000	1.000
Stressor	0.614	0.651	0.793	0.564

Discriminant Validity

Fornell-Larcker Criterion

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estradiol-Pro gesteron	Stressor
Estradiol	1.000						
Kortisol	0.225	1.000					
Persepsi Stress	0.010	0.219	1.000				
Premenstrual Syndrome	-0.150	0.307	0.740	0.866			
Progesteron	0.722	0.074	-0.148	-0.369	1.000		
Rasio Estradiol-Pro gesteron	-0.369	0.062	0.170	0.358	-0.610	1.000	
Stressor	-0.056	0.043	0.379	0.575	-0.142	0.127	0.750

Cross Loadings

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Pro gesteron	Rasio Estradiol-Pro gesteron	Stressor
D	-0.103	0.263	0.664	0.963	-0.346	0.336	0.712
F	-0.273	0.230	0.591	0.663	-0.331	0.290	0.083
P	-0.067	0.304	0.677	0.939	-0.296	0.309	0.578
RasioEsPg	-0.369	0.062	0.170	0.358	-0.610	1.000	0.127
TA	-0.039	0.110	0.208	0.283	-0.102	0.182	0.610
TL	-0.235	-0.257	0.305	0.489	-0.148	0.056	0.837
TP	0.145	0.273	0.324	0.484	-0.073	0.085	0.785
Total.P	0.010	0.219	1.000	0.740	-0.148	0.170	0.379
cortisol	0.225	1.000	0.219	0.307	0.074	0.062	0.043
estradiol	1.000	0.225	0.010	-0.150	0.722	-0.369	-0.056
progesteron	0.722	0.074	-0.148	-0.369	1.000	-0.610	-0.142

Heterotrait-Monotrait Ratio (HTMT)

	Estradiol	Kortisol	Persepsi Stress	Pre menstrual Syndrome	Progesteron	Rasio Estradiol-Pro gesteron	Stressor
Estradiol							
Kortisol	0.225						
Persepsi Stress	0.010	0.219					
Premenstrual Syndrome	0.189	0.341	0.827				
Progesteron	0.722	0.074	0.148	0.416			
Rasio Estradiol-Pro gesteron	0.369	0.062	0.170	0.400	0.610		
Stressor	0.237	0.362	0.474	0.770	0.183	0.183	

Model_Fit

Fit Summary

	Saturated Model	Estimated Model
SRMR	0.108	0.132
d_ ULS	0.773	1.150
d_ G1	0.980	1.030
d_ G2	0.666	0.820
Chi-Square	70.408	79.847
NFI	0.653	0.607

LAMPIRAN 10 CATPCA - Principal Components Analysis for Categorical Data

CATPCA STRESOR

Credit

CATPCA Version 1.1 by Data Theory Scaling System Group (DTSS) Faculty of Social and Behavioral Sciences Leiden University, The Netherlands

Case Processing Summary

Valid Active Cases	27
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	27
Cases Used in Analysis	27

Iteration History

Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
0 ^a	3.07403	.00000	6.92597	6.92597	.00000
1 ^b	3.07403	.00000	6.92597	6.92597	.00000

- a. Iteration 0 displays the statistics of the solution with all variables, except variables with optimal scaling level Multiple Nominal, treated as numerical.
b. The iteration process stopped because the convergence test value was reached.

Model Summary

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.472	1.606	32.123
2	.398	1.468	29.357
Total	.843 ^a	3.074	61.481

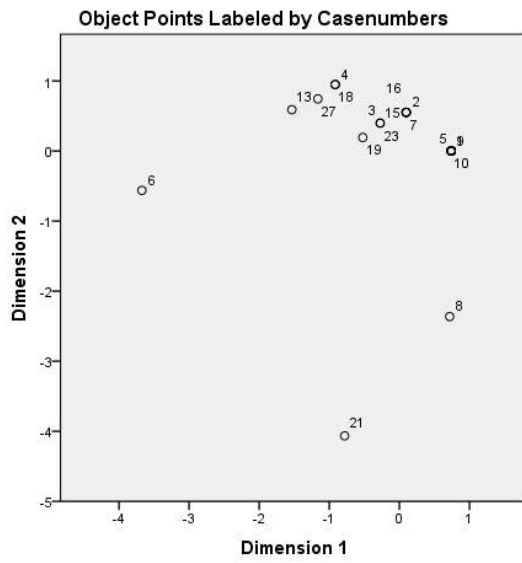
- a. Total Cronbach's Alpha is based on the total Eigenvalue.

Correlations Transformed Variables

	TA.S1	TA.S2	TA.S3	TA.S4	TA.S5
TA.S1	1.000	.189	-.189	-.151	.279
TA.S2	.189	1.000	-.100	.460	.280
TA.S3	-.189	-.100	1.000	.200	-.147
TA.S4	-.151	.460	.200	1.000	-.118
TA.S5	.279	.280	-.147	-.118	1.000
Dimension	1	2	3	4	5
Eigenvalue	1.606	1.468	.845	.717	.364

Objects

Object Points Labeled by



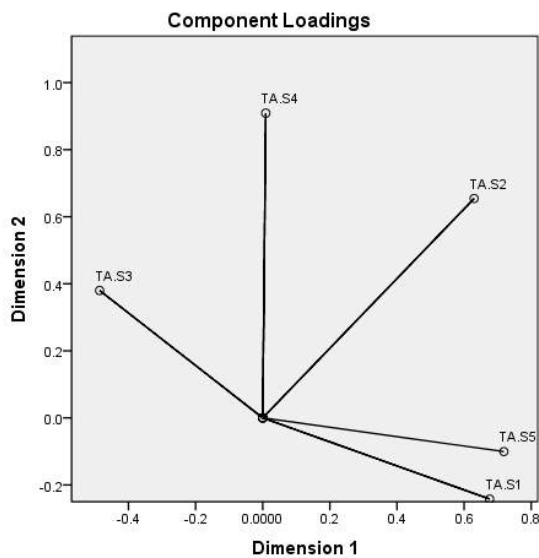
Variable Principal Normalization.

Component Loadings

Component Loadings

	Dimension	
	1	2
TA.S1	.676	-.242
TA.S2	.630	.654
TA.S3	-.486	.380
TA.S4	.009	.909
TA.S5	.718	-.100

Variable Principal Normalization.



Variable Principal Normalization.

CATPCA PSIKOSOSIAL

Credit

CATPCA Version 1.1 By Data Theory Scaling System Group (DTSS) Faculty of Social and Behavioral Sciences Leiden University, The Netherlands

Case Processing Summary

Valid Active Cases	27
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	27
Cases Used in Analysis	27

Iteration History

Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
0 ^a	3.66656	.00001	6.33344	6.33344	.00000
1 ^b	3.66656	.00000	6.33344	6.33344	.00000

a. Iteration 0 displays the statistics of the solution with all variables, except variables with optimal scaling level Multiple Nominal, treated as numerical.

b. The iteration process stopped because the convergence test value was reached.

Model Summary

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.717	2.343	46.863
2	.305	1.323	26.469
Total	.909 ^a	3.667	73.331

a. Total Cronbach's Alpha is based on the total Eigenvalue.

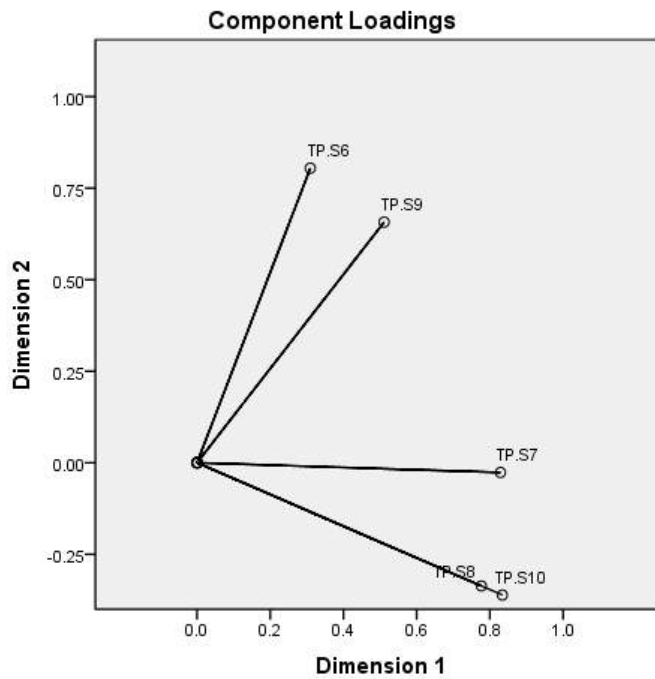
Correlations Transformed Variables

	TP.S6	TP.S7	TP.S8	TP.S9	TP.S10
TP.S6	1.000	.197	.101	.426	-.053
TP.S7	.197	1.000	.497	.329	.598
TP.S8	.101	.497	1.000	.094	.661
TP.S9	.426	.329	.094	1.000	.250
TP.S10	-.053	.598	.661	.250	1.000
Dimension	1	2	3	4	5
Eigenvalue	2.343	1.323	.635	.452	.247

Objects
Component Loadings

	Dimension	
	1	2
TP.S6	.309	.805
TP.S7	.829	-.027
TP.S8	.777	-.336
TP.S9	.511	.657
TP.S10	.834	-.361

Variable Principal Normalization.



Variable Principal Normalization.

Frequencies
Frequency Table

TP.S6

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	16	59.3	59.3
	Ya	11	40.7	100.0
	Total	27	100.0	100.0

TP.S7

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	20	74.1	74.1
	Ya	7	25.9	100.0
	Total	27	100.0	100.0

TP.S8

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	21	77.8	77.8	77.8
	Ya	6	22.2	22.2	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TP.S9

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	24	88.9	88.9	88.9
	Ya	3	11.1	11.1	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TP.S10

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	24	88.9	88.9	88.9
	Ya	3	11.1	11.1	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

CATPCA LINGKUNGAN

Credit

CATPCA Version 1.1 by Data Theory Scaling System Group (DTSS) Faculty of Social and Behavioral Sciences Leiden University, The Netherlands

Case Processing Summary

Valid Active Cases	27
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	27
Cases Used in Analysis	27

Iteration History

Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
0 ^a	2.78804	.00004	7.21196	7.21196	.00000
1 ^b	2.78804	.00000	7.21196	7.21196	.00000

a. Iteration 0 displays the statistics of the solution with all variables, except variables with optimal scaling level Multiple Nominal, treated as numerical.

b. The iteration process stopped because the convergence test value was reached.

Model Summary

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.528	1.732	34.646
2	.066	1.056	21.115
Total	.802 ^a	2.788	55.761

a. Total Cronbach's Alpha is based on the total Eigenvalue.

Correlations Transformed Variables

	TL.S11	TL.S12	TL.S13	TL.S14	TL.S15
TL.S11	1.000	.414	-.101	.126	.289
TL.S12	.414	1.000	-.199	.280	-.042
TL.S13	-.101	-.199	1.000	-.135	-.101
TL.S14	.126	.280	-.135	1.000	.126
TL.S15	.289	-.042	-.101	.126	1.000
Dimension	1	2	3	4	5
Eigenvalue	1.732	1.056	.927	.855	.430

Objects

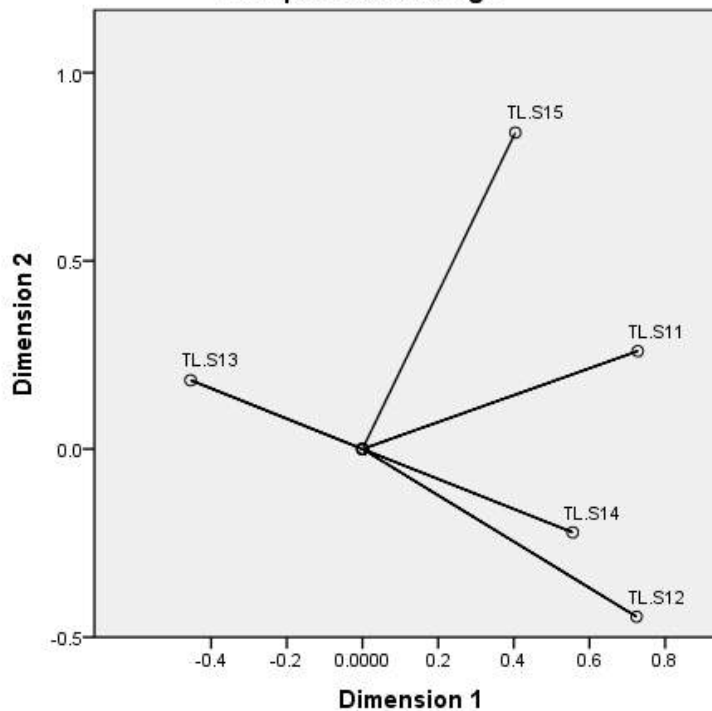
Component Loadings

Component Loadings

	Dimension	
	1	2
TL.S11	.728	.260
TL.S12	.724	-.446
TL.S13	-.454	.183
TL.S14	.556	-.222
TL.S15	.404	.841

Variable Principal Normalization.

Component Loadings



Variable Principal Normalization.

Frequencies

Frequency Table

TL.S11

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	19	70.4	70.4	70.4
	Ya	8	29.6	29.6	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TL.S12

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	23	85.2	85.2	85.2
	Ya	4	14.8	14.8	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TL.S13

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	22	81.5	81.5	81.5
	Ya	5	18.5	18.5	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TL.S14

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	25	92.6	92.6	92.6
	Ya	2	7.4	7.4	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TL.S15

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak	19	70.4	70.4	70.4
	Ya	8	29.6	29.6	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

CATPCA - DEPRESI

Credit

CATPCA Version 1.1 By Data Theory Scaling System Group (DTSS) Faculty of Social and Behavioral Sciences Leiden University, The Netherlands

Case Processing Summary

Valid Active Cases	27
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	27
Cases Used in Analysis	27

Iteration History

Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
8 ^a	5.69618	.00001	6.30382	5.32428	.97954

a. The iteration process stopped because the convergence test value was reached.

Model Summary

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.981	5.485	91.410
2	-.471	.212	3.526
Total	.989 ^a	5.696	94.936

a. Total Cronbach's Alpha is based on the total Eigenvalue.

Variance Accounted For

	Centroid Coordinates			Total (Vector Coordinates)		
	Dimension		Mean	Dimension		Total
	1	2		1	2	
PMS.D1	.959	.257	.608	.938	.004	.942
PMS.D2	.948	.031	.489	.946	.005	.951
PMS.D3	.926	.171	.548	.917	.050	.968
PMS.D4	.927	.105	.516	.920	.001	.921
PMS.D5	.888	.322	.605	.850	.140	.990
PMS.D10	.925	.218	.572	.913	.012	.925
Active Total	5.572	1.103	3.338	5.485	.212	5.696
% of Variance	92.873	18.389	55.631	91.410	3.526	94.936

Correlations Transformed Variables

	PMS.D1	PMS.D2	PMS.D3	PMS.D4	PMS.D5	PMS.D10
PMS.D1	1.000	.931	.931	.915	.867	.909
PMS.D2	.931	1.000	.917	.915	.907	.909
PMS.D3	.931	.917	1.000	.913	.810	.921
PMS.D4	.915	.915	.913	1.000	.863	.894
PMS.D5	.867	.907	.810	.863	1.000	.847
PMS.D10	.909	.909	.921	.894	.847	1.000
Dimension	1	2	3	4	5	6
Eigenvalue	5.485	.212	.105	.086	.063	.050

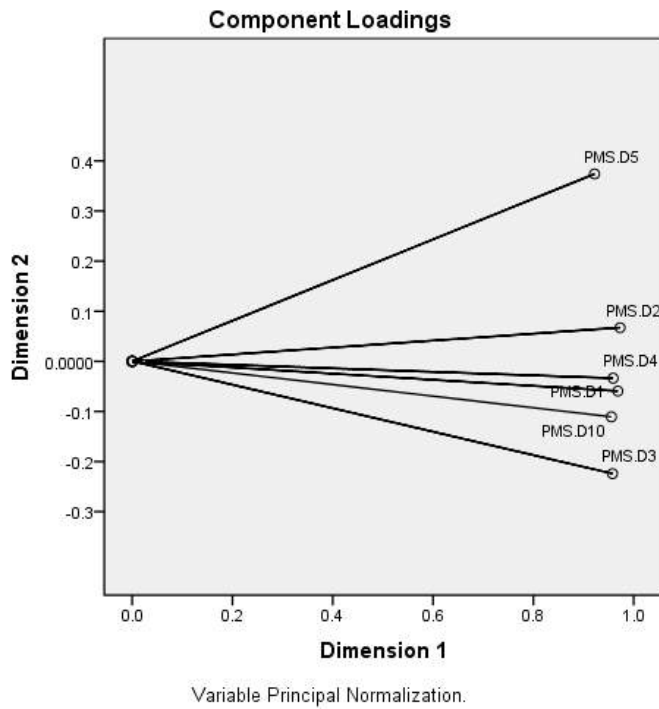
Objects

Component Loadings

Component Loadings

	Dimension	
	1	2
PMS.D1	.969	-.059
PMS.D2	.973	.067
PMS.D3	.958	-.224
PMS.D4	.959	-.034
PMS.D5	.922	.374
PMS.D10	.956	-.111

Variable Principal Normalization.



Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
PMS.D1	27	1.00	4.60	2.1889	1.10639
PMS.D2	27	1.00	4.50	2.2926	1.09612
PMS.D3	27	1.00	5.00	2.3074	1.11629
PMS.D4	27	1.00	5.00	2.3037	1.08539
PMS.D5	27	1.00	4.70	2.4889	1.19690
PMS.D10	27	1.00	5.00	2.1333	1.13273
Valid N (listwise)	27				

CATPCA – GANGGUAN PERILAKU

Credit

CATPCA
Version 1.1
by
Data Theory Scaling System Group (DTSS)
Faculty of Social and Behavioral Sciences
Leiden University, The Netherlands

Case Processing Summary

Valid Active Cases	27
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	27
Cases Used in Analysis	27

Iteration History

Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
7 ^a	3.79976	.00000	4.20024	3.28325	.91699

a. The iteration process stopped because the convergence test value was reached.

Model Summary

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.953	3.504	87.595
2	-.3.172	.296	7.399
Total	.982 ^a	3.800	94.994

a. Total Cronbach's Alpha is based on the total Eigenvalue.

Variance Accounted For

	Centroid Coordinates			Total (Vector Coordinates)		
	Dimension		Mean	Dimension		Total
	1	2		1	2	
PMS.P6	.962	.437	.700	.949	.003	.952
PMS.P7	.924	.129	.527	.900	.024	.924
PMS.P8	.822	.345	.583	.779	.218	.997
PMS.P9	.900	.197	.549	.876	.051	.927
Active Total	3.608	1.108	2.358	3.504	.296	3.800
% of Variance	90.212	27.707	58.959	87.595	7.399	94.994

Correlations Transformed Variables

	PMS.P6	PMS.P7	PMS.P8	PMS.P9
PMS.P6	1.000	.920	.823	.898
PMS.P7	.920	1.000	.760	.865
PMS.P8	.823	.760	1.000	.734
PMS.P9	.898	.865	.734	1.000
Dimension	1	2	3	4
Eigenvalue	3.504	.296	.135	.065

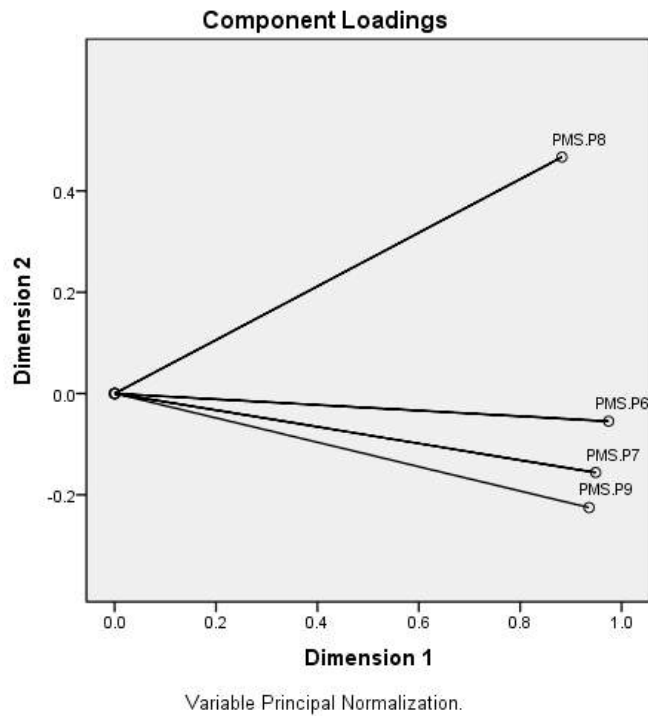
Objects

Component Loadings

Component Loadings

	Dimension	
	1	2
PMS.P6	.974	-.055
PMS.P7	.949	-.156
PMS.P8	.882	.467
PMS.P9	.936	-.225

Variable Principal Normalization.



Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
PMS.P6	27	1.00	5.50	2.5185	1.37869
PMS.P7	27	1.00	5.00	2.5111	1.19561
PMS.P8	27	1.00	4.80	2.3926	1.15456
PMS.P9	27	1.00	5.00	2.3852	1.26573
Valid N (listwise)	27				

CATPCA - FISIK

Credit

CATPCA
Version 1.1
by
Data Theory Scaling System Group (DTSS)
Faculty of Social and Behavioral Sciences
Leiden University, The Netherlands

Case Processing Summary

Valid Active Cases	27
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	27
Cases Used in Analysis	27

Iteration History

Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
5 ^a	3.90608	.00000	4.09392	3.15512	.93880

a. The iteration process stopped because the convergence test value was reached.

Model Summary

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.968	3.654	91.339
2	-.947	.253	6.313
Total	.992 ^a	3.906	97.652

a. Total Cronbach's Alpha is based on the total Eigenvalue.

Variance Accounted For

	Centroid Coordinates			Total (Vector Coordinates)		
	Dimension		Mean	Dimension		Total
	1	2		1	2	
PMS.F11	.897	.539	.718	.831	.163	.994
PMS.F12	.977	.132	.554	.970	.003	.972
PMS.F13	.967	.106	.537	.959	.002	.960
PMS.F14	.920	.307	.613	.895	.085	.980
Active Total	3.761	1.084	2.422	3.654	.253	3.906
% of Variance	94.025	27.097	60.561	91.339	6.313	97.652

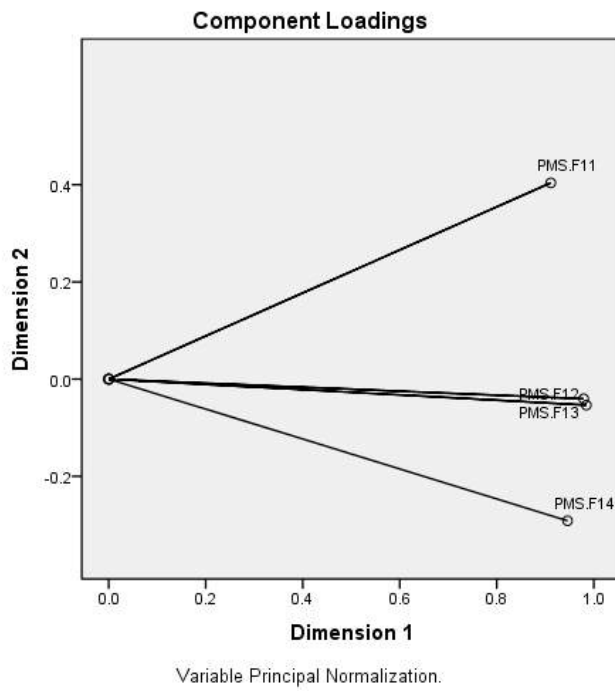
Correlations Transformed Variables

	PMS.F11	PMS.F12	PMS.F13	PMS.F14
PMS.F11	1.000	.870	.865	.756
PMS.F12	.870	1.000	.955	.936
PMS.F13	.865	.955	1.000	.919
PMS.F14	.756	.936	.919	1.000
Dimension	1	2	3	4
Eigenvalue	3.654	.253	.056	.038

Component Loadings**Component Loadings**

	Dimension	
	1	2
PMS.F11	.911	.404
PMS.F12	.985	-.053
PMS.F13	.979	-.041
PMS.F14	.946	-.291

Variable Principal Normalization.



Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
PMS.F11	27	1.00	4.00	1.7259	.80603
PMS.F12	27	1.00	3.40	1.5111	.64171
PMS.F13	27	1.00	3.20	1.4481	.59315
PMS.F14	27	1.00	3.40	1.5074	.66096
Valid N (listwise)	27				

LAMPIRAN 11. SERTIFIKAT RSSA PEMANTAPAN MUTU EKSTERNAL





PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr.SAIFUL ANWAR
TERAKREDITASI SNARS-ED 1 INTERNASIONAL



18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021

Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111

Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384

E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id

Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id

HASIL LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK

No. Registrasi : 2004060240
Nama Pasien : NIRMAYA AMALIA PUTRI
Jenis Kelamin : Perempuan
Usia : 19 Tahun 8 Bulan 10 Hari
Tanggal Lahir : 27-07-2000
Jam Selesai : 06-04-2020 12:42:38



Tgl. Registrasi : 06-04-2020 09:40:55
No. MR : 202003696716
Dokter : -
Pengirim : PASIEN IRJA / LABORATORIUM
Alamat Pasien : DR IRMA SUSWATI
MALANG

JENIS PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN DEWASA NORMAL	KETERANGAN
IMUNOSEROLOGI				
Estradiol	55,54	pg/mL	Follicular phase : 12,5 - 166 Ovulatory phase : 85,5 - 498 Luteal phase : 43,8 - 211 Postmenopause : 5,0 - 54,7	
Progesteron	2,97	ng/mL	Pregnancy, 1st trimester : 215 - 4300 Follicular phase : 0,2 - 1,5 Ovulatory phase : 0,8 - 3,0 Luteal phase : 1,7 - 27 Postmenopause : 0,1 - 0,8	
ADRENAL				
Cortisol	210,30	nmol/L	Pagi (07,00 - 10,00) 171-536 Sore (16,00 - 20,00) 64-327	

Autorisasi Hasil,

dr. Neshya Ruriana Putri / dr. Agustin Iskandar, M.Kes, SpPK(K)