

## Perbedaan Tingkat Estradiol Serum Fase Folikular dan Fase Luteal dengan Tingkat Kecemasan Wanita Usia Subur

Ahisa Novianti<sup>1\*</sup>, Noor Lianti Megasari<sup>2</sup>

Politeknik Kesehatan Wira Husada Nusantara

**Corresponding Author:** Ahisa Novianti [vespucci283@gmail.com](mailto:vespucci283@gmail.com)

---

### ARTICLE INFO

*Kata Kunci:* Hormon Estradiol, Folikular, Luteal, Kecemasan

*Received :* 02 Oktober

*Revised :* 12 Oktober

*Accepted:* 22 Oktober

©2022 Novianti, Megasari : This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



### ABSTRAK

Wanita pasca pubertas akan mengalami perubahan kadar hormon pada setiap fase menstruasi. Kadar estradiol yang rendah akan meningkatkan kecemasan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan kadar estradiol serum fase folikular dan luteal dengan tingkat kecemasan wanita usia subur. Desain penelitian yaitu analitik dengan pendekatan cross sectional. Teknik sampling yaitu purposive sampling, jumlah responden 40 orang dalam 2 kelompok; 20 responden untuk fase folikular dan 20 orang fase luteal. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji Fisher. Nilai p-value fase folikular (0,344) > (0,05), sehingga dapat diartikan tidak ada hubungan yang signifikan kadar estradiol serum fase folikular dengan kecemasan. Sedangkan nilai p-value fase luteal (0,083) > (0,05) sehingga dapat diartikan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar estradiol serum fase luteal dengan tingkat kecemasan.

---

## **PENDAHULUAN**

Seorang wanita akan mengalami ketidakstabilan emosi disertai kekhawatiran akan perubahan pada tubuh akibat berakhirnya menstruasi. Seperti hormon tubuh yang bisa berubah, suasana hati juga bisa berubah. Hal ini menunjukkan bahwa wanita sangat sensitif terhadap pengaruh emosi dan fluktuasi hormonal. Gangguan kecemasan di Indonesia khususnya di kota Jakarta menunjukkan prevalensi yang jauh lebih tinggi dari rata-rata umum. Prevalensi (angka morbiditas) gangguan kecemasan berkisar antara 6-7% dari populasi umum. Kelompok perempuan lebih banyak mengalami gangguan kecemasan dibandingkan dengan prevalensi kelompok laki-laki (Kusumadewi, 2008).

Sebuah penelitian serupa dengan judul hubungan antara penurunan kadar estrogen dan perubahan suasana hati yang terjadi selama periode perimenopause, menemukan bahwa kejadian depresi adalah 37,9% pada wanita perimenopause yang mengalami penurunan kadar estrogen. Kadar estrogen yang rendah memiliki risiko depresi 3,7 kali lebih besar dibandingkan mereka yang tidak mengalami penurunan estrogen (Aprillia et al., 2007). Referensi lain menyebutkan prevalensi PMS (premenstrual sindrom) terjadi pada sekitar 75% remaja dan wanita pada rentang usia 20-50 tahun. 20-50% sampai mengganggu aktivitas sehari-hari, bahkan 10% di antaranya mengalami gejala yang parah. Sindrom PMS adalah gangguan siklus yang ditandai dengan gejala fisik dan emosional yang konsisten, terjadi pada fase luteal dari siklus menstruasi (Siyamti dan Pertiwi, 2011).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yonkers et al. (2008) disebutkan bahwa wanita usia subur mengalami satu atau lebih gejala gangguan emosi saat mengalami PMS (premenstrual syndrome) pada siklus menstruasi dengan derajat ringan sampai berat (5-8%) terkait dengan penurunan mekanisme coping stres akibat perubahan faktor endokrin. Konferensi yang diadakan di Amerika Serikat mengungkapkan bahwa tingkat PMS yang parah dapat meningkat menjadi PDD (Premenstrual Dysforic Disorder) yang lebih sering terjadi pada fase luteal di mana kadar hormon estradiol menurun karena umpan estrogen negatif ke sumbu hipotalamus-hipofisis. Gejala yang sering muncul minimal 5 pada fase luteal adalah; kecemasan, ketegangan, depresi, kemarahan terus-menerus dan mudah marah.

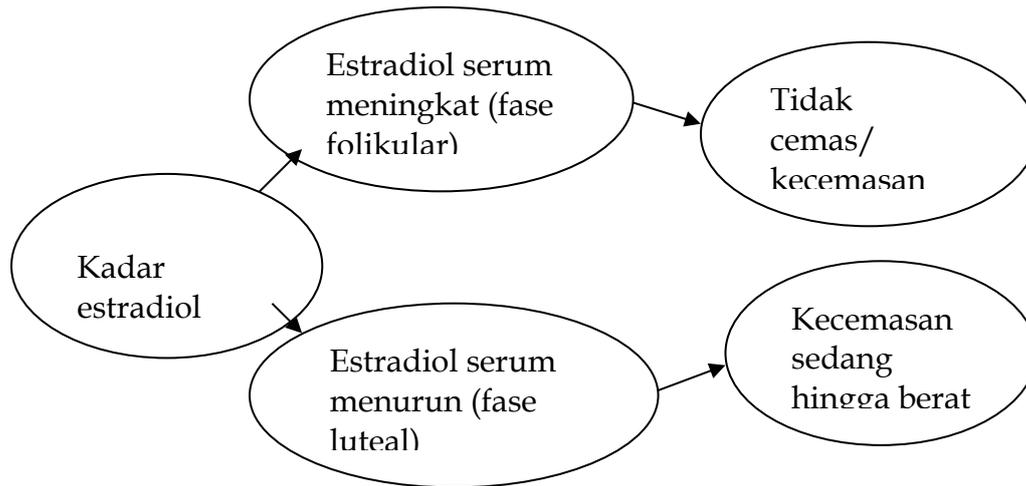
Penelitian lain yang dilakukan oleh Woolley dan McEwen (1992) menemukan bahwa sinapsis pada stratum area CA1 radiatum hipokampus pada tikus betina mengalami peningkatan densitas pada fase estrus yang terjadi selama 5 hari. Area amigdala di hipokampus dapat mempengaruhi psikologi seseorang. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa ketika jumlah estradiol rendah, kepadatan sinaps akan menurun, sedangkan kadar estradiol yang tinggi menyebabkan sinapsis di area hipokampus otak menjadi lebih padat. Penurunan densitas sinaptik di hipokampus yang terjadi pada fase luteal dapat menimbulkan perasaan cemas dibandingkan fase folikular dimana kadar estradiol serum meningkat secara signifikan, sehingga tingkat kecemasan menurun.

## TINJAUAN PUSTAKA

Estradiol adalah bagian dari hormon estrogen alami selain estrol (E2) dan estriol (E3), secara biologis, estradiol adalah hormon yang paling aktif dengan perbandingan, estradiol, estron dan estriol masing-masing 10: 5: 1. Kadar estradiol dalam siklus ovulasi adalah 50-100 pg/ml (Pramana, 2004). Fungsi utama dari sistem reproduksi wanita adalah untuk menghasilkan sel telur dan memastikan bahwa sel telur dibuahi. Dalam setiap siklus di ovarium sejumlah folikel berkembang di bawah pengaruh hormon luteinizing (LH) yang merangsang produksi estrogen. Selama fase praovulasi atau folikular, konsentrasi FSH rendah karena peningkatan estradiol dan inhibin yang memberikan umpan balik negatif untuk menekan produksi FSH. Saat maturasi, folikel de-graaf menghasilkan lebih sedikit estrogen dan lebih banyak progesteron. Folikel kemudian menjadi corpus luteum yang mensekresi progesteron, jika tidak terjadi pembuahan maka corpus luteum yang mensekresi progesteron akan menyusut sehingga kadar progesteron yang dihasilkan juga menurun secara signifikan (Greenstein dan Wood, 2007).

Estradiol memiliki pengaruh terhadap tubuh, otak dan keadaan emosi seseorang yang berkaitan dengan proses fisiologis dan psikologis. Wanita lebih sering mengalami kecemasan dan depresi dibandingkan pria, selain itu tingkat kekambuhan pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria. Penyebab utama dari gejala ini diduga karena estrogen. Prevalensi gangguan kecemasan terjadi pada usia setelah pubertas dimana seorang wanita pada saat itu telah mengalami menstruasi sehingga terjadi perubahan sekresi kadar estrogen dalam satu siklus menstruasi. Jumlah estradiol plasma pada wanita yang mengalami kecemasan atau depresi lebih rendah. Dalam sebuah penelitian hampir separuh jumlah responden yang datang ke psikiater yang mengalami gangguan psikologis saat sebelum dan saat menstruasi. Studi lain mengungkapkan prevalensi upaya bunuh diri pada wanita lebih tinggi pada fase luteal (distrus) dibandingkan dengan fase folikular (estrus). Pada penelitian ini pemberian estrogen (E2) subkutan pada hipokampus dan amigdala pada tikus betina yang sebelumnya telah dilakukan ovariectomi dapat menurunkan kecemasan dan gejala depresi. Reseptor estrogen intraseluler (ER) diduga bertindak sebagai ansiolitik (anti-kecemasan) dan antidepresan (Walf dan Frye, 2006).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Bryant (2005) pada sejumlah wanita yang mengalami PMS dengan satu atau lebih gejala yang muncul, dapat dikurangi dengan mengonsumsi isoflavon kedelai isolat protein yang mengandung 68 mg/d. Berdasarkan hasil wawancara yang dilakukan terhadap 30 wanita usia subur (WUS) pada hari ke-1 atau ke-2 sebelum menstruasi, ditemukan 12 orang (40%) mengalami kecemasan berat, 12 orang (40%) mengalami kecemasan sedang, dan 4 orang mengalami kecemasan sedang. (13%) mengalami kecemasan berat, 2 orang (7%) tidak merasa cemas. Berdasarkan latar belakang masalah di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut dengan melakukan verifikasi hipotesis.



Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian

## METODOLOGI

### *Desain Penelitian*

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik. Penelitian analitik observasional merupakan penelitian terhadap fenomena yang ada (Sani, 2016). Desain yang digunakan adalah cross sectional. Desain penelitian cross sectional adalah penelitian yang dilakukan dengan mengamati objek dan mengukur variabel penelitian dalam satu waktu (Sani, 2016).

### *Tempat dan Waktu Penelitian*

Penelitian ini dilaksanakan di kawasan Tlogomas dan LSIH Universitas Brawijaya Kota Malang pada bulan Mei hingga Oktober 2018.

### *Variabel Penelitian*

Menurut Notoatmojo (2002) Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi atau menyebabkan variabel lain bergantung. Dalam penelitian ini variabel bebasnya adalah kadar estradiol serum fase folikular (X1), kadar estradiol serum fase luteal (X2) dan variabel terikatnya adalah tingkat kecemasan wanita usia subur fase folikular (Y1) dan fase luteal (Y2).

### *Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel*

Menurut Sugiyono (2010), Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri dari objek-objek atau subjek-subjek yang memiliki kualitas karakteristik tertentu untuk dipelajari dan ditarik kesimpulannya. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh wanita usia subur di RT. 005 Wilayah Tlogomas Malang. Menurut Sugiyono (2010) Sampel adalah bagian dari jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling*. Sampel dalam penelitian ini adalah wanita usia subur sesuai dengan kriteria inklusi peneliti sebanyak 40 responden dimana 20 responden diamati kadar estradiol dan kecemasannya pada fase folikular sedangkan 20 responden lainnya diobservasi tingkat kecemasannya

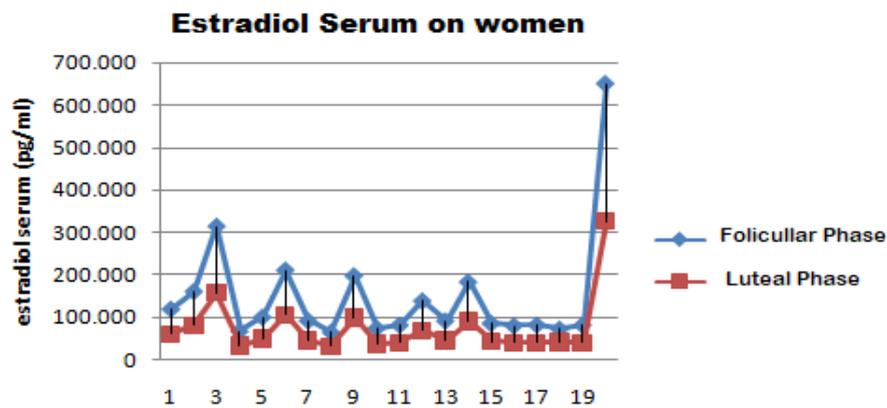
pada fase luteal dimana instrument penelitian yang digunakan untuk pengukuran estradiol serum menggunakan tes ELISA, sedangkan tingkat kecemasan di ukur menggunakan skala HARS.

*Pengumpulan Data dan Analisis Data*

Pengumpulan data dilakukan dengan teknik cross sectional dimana variabel bebas dan variabel terikat dikumpulkan secara bersamaan. Pengumpulan 2 kelompok data yaitu kadar estradiol serum darah pada fase folikular dan luteal dilakukan dengan pengukuran yang dilakukan di laboratorium, sedangkan 2 kelompok data tingkat kecemasan dilakukan dengan observasi dan wawancara. Hasil Analisis Univariat dan Bivariat menggunakan Fisher Test.

**HASIL PENELITIAN**

Data khusus pada penelitian ini berupa kadar estradiol serum saat dua fase menstruasi (folikular dan luteal) diperoleh menggunakan tes ELISA, sedangkan tingkat kecemasan responden diobservasi menggunakan skala kecemasan HARS. Berdasarkan kedua hasil statistik variable-variabel penelitian tersebut, maka didapatkan hasil Analisis Univariat dan Bivariat menggunakan Fisher Test dengan responden wanita usia subur berikut ini:



Gambar 2. Estradiol Serum pada Wanita

Berdasarkan Gambar 2. di atas terdapat perbedaan kadar estradiol serum pada kedua fase menstruasi, dimana ketika fase folikular kadar estradiol serum pada 20 orang responden akan meningkat, sedangkan saat periode luteal kadar estradiol serum mengalami penurunan.

Tabel 1. Kecemasan pada Fase Folikular

Frekuensi	Prosentase (%)	Tingkat Kecemasan
19	65	tidak cemas
11	35	cemas
30	100	

Berdasarkan Tabel 1 di atas menunjukkan bahwa pada fase folikular sebagian besar responden 19 (65%) tidak mengalami kecemasan dan hanya 11 (35%) responden yang mengalami kecemasan.

Tabel 2. Kecemasan pada Fase Luteal

Frekuensi	Prosentase (%)	Tingkat Kecemasan
18	55	cemas
12	45	tidak cemas
30	100	

Pada Tabel 2. diperoleh data statistik bahwa pada fase luteal sebagian besar responden yaitu sebanyak 18 (55%) mengalami kecemasan dan sebagian kecil responden 12 (45%) tidak mengalami kecemasan.

Tabel 3. Kadar Estradiol Serum Fase Folikular

Frekuensi	Kadar Estradiol Serum (pg/ml)	Kriteria	Tingkat Kecemasan
1	15-120	normal	ringan
2	15-120	normal	sedang
11	<15 atau >120	abnormal	tidak cemas/ringan
6	<15 atau >120	abnormal	sedang/berat
30			

Berdasarkan Tabel 3. di atas diketahui bahwa sebanyak 1 responden memiliki kadar estradiol serum normal pada fase folikular yaitu berkisar antara 15 -120 pg/ml tanpa kecemasan atau kecemasan ringan (33,3%), 2 responden dengan kadar estradiol serum normal pada fase folikular dengan tingkat kecemasan sedang atau berat (66,6%) sedangkan 11 responden (64,7%) memiliki kadar estradiol serum yang abnormal (<15 pg/ml atau > 120 pg/ml) selama fase folikular tanpa kecemasan atau kecemasan ringan. dan 6 responden (35,5%) memiliki kadar estradiol serum kurang normal pada fase folikular dengan tingkat kecemasan sedang atau kecemasan berat.

Tabel 4. Kadar Estradiol Serum Fase Luteal

Frekuensi	Kadar Estradiol Serum (pg/ml)	Kriteria	Tingkat Kecemasan
8	125-375	normal	tidak cemas/ringan
7	125-375	normal	sedang/berat
15	<125 atau >375	abnormal	tidak cemas/ringan
30			

Berdasarkan Tabel 4. pada fase luteal yaitu sebelum menstruasi sebanyak 8 responden (27%) memiliki kadar estradiol serum normal yaitu berkisar antara 125-375 pg/ml tanpa kecemasan atau kecemasan ringan, 7 responden (23%) dengan kadar estradiol serum normal pada fase luteal dengan kecemasan sedang atau berat, sedangkan 5 responden (50%) memiliki kadar estradiol serum

abnormal (<125 pg/ml atau >375 pg/ml) pada fase luteal tanpa kecemasan atau kecemasan ringan.

Tabel 5. Hasil Analisa Data Menggunakan Uji Fisher

Nilai Alfa	p-value fase folikular	p-value fase luteal
0.05	0,344	0,083

Berdasarkan Tabel 5. di atas menunjukkan bahwa pada fase folikular nilai kadar estradiol serum dengan tingkat kecemasan adalah p-value (0,344) > nilai (0,05) sehingga dapat diartikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar estradiol serum fase folikular dalam satu siklus menstruasi dengan tingkat kecemasan wanita usia subur. Sedangkan pada fase luteal nilai kadar estradiol serum dengan tingkat kecemasan adalah p-value (0,083) > nilai (0,05) sehingga dapat diartikan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar estradiol serum fase luteal dalam satu siklus menstruasi dengan tingkat kecemasan pada wanita usia subur.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan gambar 2 ditemukan di konsentrasi estradiol serum lebih tinggi pada fase folikular dibandingkan pada fase luteal. Teori ini sesuai dengan teori Ricci dan Kyle (2009) bahwa kadar estradiol akan menurun sebelum menstruasi, sehingga endometrium menjadi involusi. Studi lain oleh Todd et al. (1989) dengan sampel 30 wanita sehat yang memiliki siklus menstruasi normal, kemudian diamati selama 2 sampai 3 siklus menstruasi, hasilnya selama fase luteal konsentrasi estradiol (E2) menurun. Hasil penelitian pada Tabel 1. diatas menunjukkan bahwa pada fase folikular sebagian besar responden 65% tidak mengalami kecemasan dan hanya 35% responden yang mengalami kecemasan, sedangkan pada fase luteal sebagian besar responden yaitu sebanyak 55% mengalami kecemasan dan sebagian kecil responden tidak mengalami kecemasan. Data tersebut sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Woolley dan McEwen (1992) Penurunan densitas sinaptik di hipokampus yang terjadi pada fase luteal dapat menimbulkan perasaan cemas dibandingkan dengan kadar estradiol yang tinggi pada fase folikular dimana kadar estradiol serum meningkat secara signifikan sehingga mengakibatkan tingkat kecemasan berkurang.

Berdasarkan Tabel 3. di atas diketahui bahwa sebanyak 1 responden memiliki kadar estradiol serum normal pada fase folikular yaitu berkisar antara 15 -120 pg/ml tanpa kecemasan atau kecemasan ringan (33,3%), 2 responden dengan kadar estradiol serum normal pada fase folikular dengan tingkat kecemasan sedang atau berat (66,6%) sedangkan 11 responden (64,7%) memiliki kadar estradiol serum yang abnormal (<15 pg/ml atau > 120 pg/ml) selama fase folikular tanpa kecemasan atau kecemasan ringan. dan 6 responden (35,5%) memiliki kadar estradiol serum kurang normal pada fase folikular dengan tingkat kecemasan sedang atau kecemasan berat. Pada fase luteal (Tabel 4) yaitu periode sebelum menstruasi sebanyak 8 responden (27%) memiliki kadar estradiol serum normal yaitu berkisar antara 125-375 pg/ml tanpa kecemasan atau kecemasan

ringan, 7 responden (23%) dengan kadar estradiol serum normal pada fase luteal dengan kecemasan sedang atau berat, sedangkan 15 responden (50%) memiliki kadar estradiol serum abnormal (<125 pg/ml atau >375 pg/ml) pada fase luteal tanpa kecemasan atau kecemasan ringan. Pada Tabel 5. diperoleh hasil uji statistic menggunakan Uji Fisher dimana p-value (0,344)>nilai (0,05) sehingga dapat diartikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar estradiol serum fase folikular dalam satu siklus menstruasi dengan tingkat kecemasan wanita usia subur. Sedangkan pada fase luteal nilai kadar estradiol serum dengan tingkat kecemasan adalah p-value (0,083)>nilai (0,05) sehingga dapat diartikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar estradiol serum fase luteal dalam satu siklus menstruasi dengan tingkat kecemasan pada wanita usia subur.

## KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Berdasarkan gambar 2 ditemukan di konsentrasi estradiol serum lebih tinggi pada fase folikular dibandingkan pada fase luteal. Teori ini sesuai dengan teori Ricci dan Kyle (2009) bahwa kadar estradiol akan menurun sebelum menstruasi, sehingga endometrium menjadi involusi. Studi lain oleh Todd et al. (1989) dengan sampel 30 wanita sehat yang memiliki siklus menstruasi normal, kemudian diamati selama 2 sampai 3 siklus menstruasi, hasilnya selama fase luteal konsentrasi estradiol (E2) menurun. Hasil penelitian pada Tabel 1. diatas menunjukkan bahwa pada fase folikular sebagian besar responden 65% tidak mengalami kecemasan dan hanya 35% responden yang mengalami kecemasan, sedangkan pada fase luteal sebagian besar responden yaitu sebanyak 55% mengalami kecemasan dan sebagian kecil responden tidak mengalami kecemasan. Data tersebut sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Woolley dan McEwen (1992) Penurunan densitas sinaptik di hipokampus yang terjadi pada fase luteal dapat menimbulkan perasaan cemas dibandingkan dengan kadar estradiol yang tinggi pada fase folikular dimana kadar estradiol serum meningkat secara signifikan sehingga mengakibatkan tingkat kecemasan berkurang.

Berdasarkan Tabel 3. di atas diketahui bahwa sebanyak 1 responden memiliki kadar estradiol serum normal pada fase folikular yaitu berkisar antara 15 -120 pg/ml tanpa kecemasan atau kecemasan ringan (33,3%), 2 responden dengan kadar estradiol serum normal pada fase folikular dengan tingkat kecemasan sedang atau berat (66,6%) sedangkan 11 responden (64,7%) memiliki kadar estradiol serum yang abnormal (<15 pg/ml atau > 120 pg/ml) selama fase folikular tanpa kecemasan atau kecemasan ringan. dan 6 responden (35,5%) memiliki kadar estradiol serum kurang normal pada fase folikular dengan tingkat kecemasan sedang atau kecemasan berat. Pada fase luteal (Tabel 4) yaitu periode sebelum menstruasi sebanyak 8 responden (27%) memiliki kadar estradiol serum normal yaitu berkisar antara 125-375 pg/ml tanpa kecemasan atau kecemasan ringan, 7 responden (23%) dengan kadar estradiol serum normal pada fase luteal dengan kecemasan sedang atau berat, sedangkan 15 responden (50%) memiliki kadar estradiol serum abnormal (<125 pg/ml atau >375 pg/ml) pada fase luteal tanpa kecemasan atau kecemasan ringan. Pada Tabel 5. diperoleh hasil uji statistic menggunakan Uji Fisher dimana p-value (0,344)>nilai (0,05) sehingga dapat diartikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar estradiol serum

fase folikular dalam satu siklus menstruasi dengan tingkat kecemasan wanita usia subur. Sedangkan pada fase luteal nilai kadar estradiol serum dengan tingkat kecemasan adalah  $p\text{-value } (0,083) > \text{nilai } (0,05)$  sehingga dapat diartikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar estradiol serum fase luteal dalam satu siklus menstruasi dengan tingkat kecemasan pada wanita usia subur.

#### **PENELITIAN LANJUTAN**

Peneliti menyadari masih banyak keterbatasan dalam artikel ini, maka diharapkan penelitian ini dapat menjadi referensi untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan kekhususan endokrinologi dan psikologi wanita.

#### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih mendalam kepada semua pihak yang membantu terselesaikannya penelitian ini. terutama pada Ibu Noorlianti Megasari sebagai rekan penelitian yang ulet serta DRPM selaku pemberi dana utama untuk menunjang terlaksananya penelitian hingga akhir.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Aprillia, N.I dan Puspitasari, N. (2007). Faktor Yang Mempengaruhi Tingkat Kecemasan Pada Wanita Perimenopause. *The Indonesian Journal of Public Health*. Vol. 4 (1). p. 35.
- Aron, D.C., & Findling, J.W. (1997). Hypothalamus & pituitary. In Francis S.G and Gordon J.S (eds), *Basic and Clinical Endocrinology*. 5th ed London Prentice-Hall International Inc.
- Benson, R.C. (2009). *Buku Saku Obstetri dan Ginekologi*. Jakarta: EGC.
- Bryant, M., Cassidy, A., Hill, C., Powell, J., Duncan, T., Dye, L. (2005). Effect Of Consumption Of Soy Isoflavones On Behavioural, Somatic And Affective Symptoms In Women With Premenstrual Syndrome. *British Journal of Nutrition*. p. 731
- Demers, L.M. (1999). Pituitary function. In Carl- A.13 dan Edward, R.A (eds), *The textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia : WB. Saunders Company.
- Greenstein, Ben., & Wood, Diana. (2010). *At A Glance, System Endokrin*. Edisi Kedua. Jakarta: Erlangga.
- Gronowski, A.M., & Landau-Levine, M. (1999). Reproductive endocrine function. In Carl, A.B dan Edward, R.A (eds), *The textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company.
- Heffner, L.J., Schust, D.J. (2005). *At A Glance Sistem Reproduksi Edisi Kedua*. Jakarta: Erlangga. p.38
- Kresno, S.B. (2010). *Imunologi: Diagnosis Dan Prosedur Laboratorium*. Edisi Kelima. FKUI
- Kusumadewi, Sri. (2008). Aplikasi Fuzzy Toal Integral Pada Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). *Seminar Nasional Aplikasi Teknologi Informasi*. Yogyakarta. p. E.73
- Manuaba, IAC. (2009). *Memahami Kesehatan Reproduksi Wanita Edisi 2*.

- Jakarta: EGC.
- Melmed, Slobo dan Conn, P.M. (2007). *Endocrinology: Basic And Clinical Principles*, Edition 2. Phyladelphia: Humana Press.
- Pramana, Cipta. (2004). *Kadar Estradiol Serum Pada Wanita Usia Reproduksi Dengan Perdarahan Uterus Disfungsi*. Tesis. Bagian Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro RS Dr. Kariadi Semarang. p.4.
- Ruswana, Anwar. (2005). *Sintesis, Fungsi dan Interpretasi Pemeriksaan Hormon Reproduksi*. Bandung. Prosiding; Fertilitas Endokrinologi Reproduksi bagian Obstetri dan Ginekologi RSHS/FKUP Bandung.
- Sani, K.F. *Metodologi Penelitian Farmasi Komunitas dan Eskperimental*. Yogyakarta: Deep publish.p. 21-22
- Semiun, Yustinus. (2006). *Kesehatan Mental 2*. Yogyakarta; Kanisius. p. 334-335.
- Sulistina, D,R. (2009). *Hubungan Pengetahuan Menstruasi Dengan Perilaku Kesehatan Remaja Puteri Tentang Menstruasi di SMPN I Trenggalek*. Karya Tulis Ilmiah. Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Syaifuddin. (2012). *Anatomi Fisiologi Kurikulum Berbasis Kompetensi Untuk Keperawatan dan Kebidanan Edisi 4*. Jakarta: EGC
- Siyamti, S., & Pertiwi, H.W. (2011). *Hubungan Antara Tingkat Kecemasan Dengan Sindrom Premenstruasi Pada Mahasiswi Tingkat II Akademi Kebidanan Estu Utomo Boyolali*. *Jurnal Kebidanan*. Vol III (1). p. 29.
- Todd, BN., Nancy, E.R., Robert, P.K., John, C.M. (1989). *The Roles of Estradiol and Progesterone in Decreasing Luteinizing Hormone Pulse Frequency In The Luteal Phase of The Menstrual Cycle*. *The Journal of Endocrinology and Metabolism*. Vol 69 (1). p. 67.
- Walf, A.A., & Frye, C.A. (2006). *Perspective A Review and Update of Mechanisms of Estrogen in the Hippocampus and Amygdala for Anxiety and Depression Behavior*. *Journal of Neuropsychopharmacology*. p. 1097-1098.
- Wooley, C.S., & McEwen, B.S. (1992). *Estradiol Mediates Fluctuation in Hippocampal Synapse Density during the Estrous Cycle in the Adult Rat*. *The Journal of Neuroscience*. Vol 12 (7) p. 2549.
- Yonkers, K.A., O'Brien, P.M.S., Eriksson, Elias. (2008). *Premenstrual Syndrome*. *National Institute of Health Public Access*. Lancet. p.1.
- Yunarsih., & Antono, D.S. (2014). *Hubungan Pola Menstruasi Dengan Kejadian Anemia Pada Remaja Putri Kelas VII SMPN 6 Kediri*. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. Vol 3 (1) p. 25.