

Kadar Prostaglandin dan Oksitosin pada Persalinan Hewan Model Marmot (*Cavia porcellus*) Bunting Cukup Bulan dan Kurang Bulan dengan dan tanpa Amniotomi

Udin Sabarudin

*Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Hasan Sadikin,
Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161 Indonesia*

Abstrak

Ketuban pecah dini pada kehamilan prematur merupakan penyebab penting kematian maternal. Faktor-faktor yang berpengaruh pada proses pecah ketuban antara lain aktivitas prostaglandin (PG) dan oksitosin (OT). Pada beberapa kasus ditemukan ibu dengan ketuban pecah dini yang tidak diikuti dengan kontraksi uterus. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh kadar OT dan prostaglandin E-2 (PGE-2) pada hewan model marmot bunting cukup dan kurang bulan dengan dan tanpa amniotomi. Penelitian dilakukan selama bulan September-Desember 2011, di Laboratorium Reproduksi Ternak Fakultas Peternakan Universitas Padjadjaran dan analisis hasil di Laboratorium Klinik Utama Prodia. Dalam penelitian *cross sectional* ini, sebanyak 20 ekor hewan model marmot bunting dibagi menjadi 5 kelompok (kelompok marmot bunting kurang bulan, marmot bunting kurang bulan yang diamniotomi dengan dan tanpa kontraksi, dan marmot bunting cukup bulan dengan dan tanpa kontraksi). Sampel penelitian berupa serum darah digunakan untuk pemeriksaan kadar PGE-2 dan OT dengan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar PG dan OT pada seluruh kelompok ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan kelompok lainnya, kelompok bunting kurang bulan amniotomi dengan kontraksi ternyata menunjukkan kadar PGE-2 dan OT tertinggi. Simpulannya, untuk menimbulkan kontraksi diperlukan kadar PGE-2 dan OT yang lebih tinggi, terutama pada keadaan bunting kurang bulan. Selain itu, setelah terjadi pecah ketuban, kadar PG meningkat lebih cepat dari pada kadar OT. Artinya, untuk memperlambat terjadinya kontraksi pada kelompok hamil kurang bulan setelah terjadi pecah ketuban, penggunaan antiprostaglandin lebih disarankan.

Kata kunci: oksitosin, pecah ketuban, prostaglandin E-2, marmot

Prostaglandin and Oxytocin Level in Term and Preterm Parturition with and without Amniotomized Guinea Pig (*Cavia porcellus*) Model

Abstract

Early membrane rupture in preterm pregnancies is a significant cause of perinatal death. Multiple factors such as prostaglandin (PG) and oxytocin (OT) are affecting the rupture of the membrane. In some cases of premature rupture of membrane (PROM), contractions are not present. The objective of this research is to analyze the effect of the levels of OT and prostaglandin E2 (PGE-2) on guinea pigs. The research was conducted from September to December 2011, at the Laboratory of Animal Reproduction Faculty of Animal Husbandry Padjadjaran University. In this cross sectional study, research was also carried out at Prodia, a Research and Esoteric Laboratory. Twenty pregnant guinea pigs were divided into 5 groups (pre-term group, pre-term and amniotomized with and without contraction groups, full-term with and without contraction groups). Elisa method was used to examine the blood serum in determining PGE-2 and OT levels. There were significant differences between PG and OT levels in all groups ($p < 0.05$). In order to produce contractions in the preterm groups, higher levels of PGE-2 and OT are required. Among all the groups, the highest levels of PGE-2 and OT were found in preterm amniotomized with contraction group. Moreover, after membrane rupture, PG level increased more rapidly than OT level, showing that antiprostaglandin was better used to slow down the contraction of the preterm pregnant group.

Keywords: guinea pigs, oxytocin, prostaglandin E-2, rupture of membrane

Pendahuluan

Peristiwa pecah ketuban sebelum kehamilan minggu ke-37 dikenal dengan *preterm premature rupture of membrane* (PPROM).¹ Kasus PPRM terjadi dalam 1-3% dari seluruh kehamilan dan bertanggung jawab terhadap $\frac{1}{3}$ kasus persalinan kurang bulan.²⁻⁴ Kejadian PPRM lebih sering terjadi pada ibu dengan riwayat PPRM sebelumnya, riwayat persalinan kurang bulan sebelumnya, riwayat operasi serviks, kelainan rahim dan infeksi. Etiologi PPRM disebabkan oleh banyak faktor. Faktor-faktor tersebut pada akhirnya akan menyebabkan perubahan biokimia

pada membran amnion korion serta desidua yang mengarah pada pecah ketuban.² Mekanisme pecah ketuban secara umum merupakan peristiwa melemahnya kekuatan jaringan ketuban disebabkan oleh perubahan biokimia dan fisiologis serta peregangan berulang-ulang pada titik-titik tertentu disebut *restricted zone of extreme altered morphology* (ZAM) yang terletak berlekatan dengan serviks. Peregangan uterus (distensi uterus) dapat menginduksi ekspresi dari protein *gap junction* seperti CX-43 dan CX-26 serta protein-protein lain yang berasosiasi

dengan kontraksi seperti reseptor oksitosin serta PGHS-2 dan PGE.⁵⁻⁶ Pada umumnya peningkatan aktivitas prostaglandin dan atau oksitosin identik dengan kontraksi (his), akan tetapi pada PPRM terdapat selang waktu yang cukup jauh antara pecah ketuban sampai terjadi kontraksi yang menandai proses persalinan. Sehingga muncul pertanyaan bagaimanakah mekanisme pecah ketuban pada PPRM pada saat belum terjadi kontraksi. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar pencegahan untuk memperlambat terjadinya kontraksi pada ibu hamil kurang bulan setelah terjadi pecah ketuban.

Telah terdapat bukti kuat bahwa prostaglandin terutama yang diproduksi di jaringan intrauterin memiliki peranan penting bagi inisiasi dan proses kelahiran. Prostaglandin berperan memediasi proses pecah ketuban dan untuk menstimulasi kontraksi uterus dan secara tidak langsung meningkatkan kemampuan kontraksi uterus melalui *up-regulation* dari *gap junction*, oksitosin, dan reseptor arginin vasopresin serta sinkronisasi kontraksi. Kontraksi uterus merupakan hasil dari kinerja aktin dan miosin yang bergantung dari proses fosforilasi miosin oleh *myosin light chain kinase* (MLCK). MLCK diaktivasi oleh *calcium-calmodulin* setelah terjadi peningkatan kadar kalsium intraselular. Peningkatan ini disebabkan oleh aksi dari uterotonin yang beragam termasuk oksitosin dan prostaglandin.⁷ *Cell-to-cell coupling*, yang memungkinkan uterus menghasilkan sinkronisasi kontraksi selama persalinan difasilitasi oleh peningkatan ekspresi

protein terikat kontraksi yang termasuk di dalamnya adalah *connexin 43* sebagai komponen kunci *gap junction*. Telah didapatkan bukti adanya korelasi kuat antara peningkatan reseptor oksitosin (OT) dengan sintesis prostaglandin F yang diinduksi oleh oksitosin pada endometrium domba. Konsisten dengan aktivitas tersebut, *binding site* OT dengan afinitas tinggi ditemukan pada membran desidua manusia dan kelinci.⁸ Sintesis prostaglandin F yang distimulasi oleh oksitosin pada akhir kehamilan merupakan sintesis yang tertinggi pada manusia dan ditandai dengan konsentrasi reseptor oksitosin yang tinggi pula.⁹

Pada penelitian ini dipergunakan lima kelompok perlakuan yakni kelompok marmot bunting kurang bulan, kelompok marmot bunting kurang bulan amniotomi dengan dan tanpa kontraksi, serta kelompok marmot bunting cukup bulan dengan dan tanpa kontraksi. Amniotomi dalam penelitian ini diartikan sama dengan proses PPRM. Data dari kelompok bunting kurang bulan menggambarkan bagaimana keadaan prostaglandin dan oksitosin yang belum terlalu aktif bekerja. Data kelompok bunting kurang bulan amniotomi dengan dan tanpa kontraksi akan menggambarkan bagaimana keadaan prostaglandin dan oksitosin dalam kondisi pecah ketuban sebelum waktunya serta seberapa jauh peran prostaglandin untuk menyebabkan kontraksi pada kondisi tersebut. Adapun data pada kelompok bunting cukup bulan dengan dan tanpa kontraksi untuk membandingkan seberapa besar prostaglandin yang

dibutuhkan untuk terjadinya kontraksi bila dibandingkan dengan kondisi kelompok yang mengalami amniotomi.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan gambaran pengaruh kadar prostaglandin dan oksitosin pada proses persalinan hewan model marmot bunting cukup dan kurang bulan dengan dan tanpa amniotomi. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan saran pencegahan kontraksi pada kejadian PPRM. Jika hal tersebut tercapai maka janin dari ibu dengan PPRM masih dapat memiliki waktu untuk pematangan organ internal sebelum persalinan.

Bahan dan Cara

Hewan uji yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah marmot (*Cavia porcellus*) betina dewasa dengan berat badan \pm 400 g, sebanyak 20 ekor dengan masing-masing kelompok terdiri atas 4 ekor marmot. Usia kebuntingan yang diinginkan pada penelitian ini adalah 30-40 hari untuk kebuntingan kurang bulan serta 64-71 hari untuk kebuntingan cukup bulan dengan pembagian kelompok penelitian sebagai berikut:

- I) kelompok hewan bunting kurang bulan (kelompok kontrol)
- II) kelompok hewan bunting cukup bulan namun belum mengalami kontraksi
- III) kelompok hewan bunting cukup bulan yang sudah ada kontraksi.
- IV) kelompok hewan bunting kurang bulan dengan ketuban pecah dini buatan (amniotomi)

V) kelompok hewan bunting kurang bulan dengan ketuban pecah dini buatan (amniotomi), kemudian ditunggu sampai terjadi kontraksi.

Bahan penelitian adalah sampel darah marmot yang diambil dari jantung sebanyak \pm 7 mL. Pengambilan darah dari jantung bukan dari uterus karena sangat sulit untuk mencari pembuluh darah di daerah uterus, sedang prostaglandin dan oksitosin akhirnya akan beredar dalam darah. Selanjutnya sampel tersebut dibagi menjadi dua bagian untuk pengukuran kadar prostaglandin dan oksitosin dengan menggunakan metode ELISA. Hasil pemeriksaan dinyatakan dalam satuan pg/mL untuk kadar prostaglandin dan satuan ng/mL untuk kadar oksitosin.

Analisis data dengan uji Anova, jika terdapat perbedaan yang bermakna analisis dilanjutkan dengan uji rentang ganda Duncan pada derajat kepercayaan 95% dengan nilai $p \leq 0,05$.

Hasil dan Pembahasan

Hasil analisis statistik perbedaan rata-rata kadar PGE-2 dan OT seluruh kelompok penelitian ditampilkan pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan bahwa terdapat perbedaan antara rata-rata kadar PGE-2 dan OT pada seluruh kelompok penelitian ($p < 0,05$). Selanjutnya untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan dalam hasil perhitungan, maka dilakukan analisis lanjutan berdasarkan uji rentang ganda Duncan seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 1. Hasil Analisis Varians Perbedaan Kadar Prostaglandin dan Oksitosin dari Berbagai Perlakuan

Variabel	Perlakuan					F* hit	Nilai p
	I	II	III	IV	V		
Kadar Oksitosin							
Mean (SD)	2,4 (0,03)	2,35 (0,08)	3,25 (0,58)	2,52 (0,27)	3,30 (0,78)	4,28	0,017
Rentang	2,36-2,43	2,24-2,43	2,81-4,09	2,32-2,93	2,85-4,48		
Kadar Prostaglandin							
Mean (SD)	4,46 (0,97)	9,56 (2,23)	12,14 (6,78)	7,41 (1,97)	16,8 (3,84)	6,25	0,004
Rentang	3,48-5,32	7,16-12,47	6,12-20,83	4,67-8,89	11,15-19,59		

Ket: I : Bunting Kurang Bulan
 II : Bunting Cukup Bulan tanpa Kontraksi
 III : Bunting Cukup Bulan dengan Kontraksi
 IV : Bunting Kurang Bulan Amniotomi tanpa Kontraksi
 V : Bunting Kurang Bulan Amniotomi dengan Kontraksi

Tabel 2. Analisis Lanjutan Variabel Kadar Prostaglandin dan Oksitosin

Kelompok	Variabel (rata-rata)	
	Prostaglandin	Oksitosin
I	4,46 (a)	2,40 (a)
II	9,56 (ab)	2,35 (a)
III	12,14 (bc)	3,24 (b)
IV	7,42 (ab)	2,53 (a)
V	16,79 (c)	3,30 (b)

Ket: Uji rentang ganda Duncan. Harga rata-rata yang diikuti huruf beda pada arah kolom menunjukkan ada perbedaan yang bermakna berdasarkan uji rentang ganda Duncan
 I : Bunting Kurang Bulan
 II : Bunting Cukup Bulan tanpa Kontraksi
 III : Bunting Cukup Bulan dengan Kontraksi
 IV : Bunting Kurang Bulan Amniotomi tanpa Kontraksi
 V : Bunting Kurang Bulan Amniotomi dengan Kontraksi

Berdasarkan hasil analisis lanjutan didapatkan bahwa yang menunjukkan perbedaan pada kadar PGE-2 yaitu kelompok I (bunting kurang bulan) dengan kelompok III (bunting cukup bulan dengan kontraksi) serta kelompok I (bunting kurang bulan) dengan kelompok V (bunting kurang bulan

amniotomi dengan kontraksi). Selanjutnya yang menunjukkan perbedaan pada kadar OT yaitu kelompok I (bunting kurang bulan) dengan kelompok III (bunting cukup bulan dengan kontraksi) serta kelompok I (bunting kurang bulan) dengan

kelompok V (bunting kurang bulan amniotomi dengan kontraksi).

Selama kehamilan, membran amnion korion mengalami regangan. Permukaan intrauterin meningkat atau bertambah luas selama kehamilan. Pada saat persalinan, ruptur membran dapat juga diartikan sebagai pelemahan membran yang disebabkan oleh regangan berulang-ulang. Ruptur membran amnion korion melibatkan urutan kejadian yang dimulai dari distensi dan hilangnya elastisitas, pelepasan lapisan korion dan amnion, disrupsi korion, distensi dan herniasi amnion, serta akhirnya ruptur amnion.

Pada Tabel 2 terlihat bahwa kelompok bunting kurang bulan memerlukan kadar PGE-2 yang lebih tinggi untuk menimbulkan kontraksi bila dibandingkan dengan kelompok bunting cukup bulan. Terbukti bahwa terdapat perbedaan hasil kadar PGE-2 pada kelompok I (kelompok bunting kurang bulan) dengan kelompok III (kelompok bunting cukup bulan dengan kontraksi). Hal ini sesuai dengan kondisi bahwa semakin mendekati waktu persalinan akan makin mudah untuk terjadi kontraksi. Kondisi ini didukung dengan kondisi membran desidua yang sudah cukup mengalami regangan, oleh karena itu tidak diperlukan kenaikan kadar PG yang terlalu tinggi untuk terjadinya kontraksi.

Dari sebuah penelitian diperlihatkan bahwa pada persalinan spontan terdapat peningkatan signifikan OT plasma dalam pembuluh arteri umbilikal fetus bila dibandingkan dengan pembuluh vena.¹⁰ Peningkatan yang signifikan tersebut berasal dari

sirkulasi fetus menuju maternal jika ibu mengalami persalinan spontan dan mencapai puncak saat kala dua persalinan.¹¹ Dapat dikatakan bahwa fetus menghasilkan OT dan menyalurkannya kepada ibu selama persalinan. Oksitosin tersebut melewati sawar plasenta dalam keadaan terinaktivasi untuk selanjutnya menuju cairan amnion dan bekerja langsung pada reseptor OT yang terdapat di uterus. Selanjutnya, OT tersebut dapat menstimulasi kontraksi miometrium uterus dan sel-sel mioepitel *mamary*.¹² Walaupun demikian, efek stimulator OT pada frekuensi kontraksi uterus hanya bekerja pada saat mendekati persalinan dan tidak terlibat pada mekanisme *onset* dan waktu (*timing*) persalinan.¹³ Hal tersebut juga ditemui pada marmot. Penelitian yang lain mendapatkan hasil bahwa sensitivitas uterus terhadap OT meningkat dramatis pada saat proses persalinan, namun tidak ada perbedaan signifikan konsentrasi plasma OT sebelum dengan sesudah persalinan. Walaupun demikian, hasil penelitian dari analisis *Northern blot* pada tikus dan manusia menyatakan bahwa sintesis OT uterus meningkat setelah *onset of labour*.¹⁴

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar OT pada seluruh kelompok. Perbedaan tersebut terletak pada kelompok I (kelompok bunting kurang bulan) dengan kelompok III (kelompok bunting cukup bulan dengan kontraksi) serta pada kelompok I (kelompok bunting kurang bulan) dengan kelompok V (kelompok bunting kurang

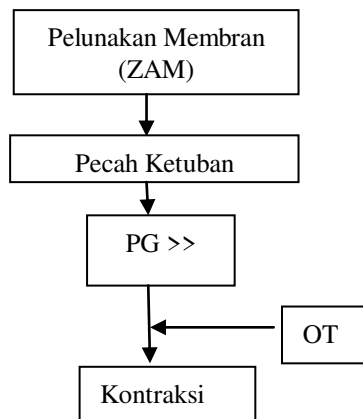
bulan amniotomi dengan kontraksi) (Tabel 2).

Pada Tabel 1 terlihat bahwa peningkatan kadar PG E-2 juga diikuti dengan peningkatan kadar OT terutama pada kelompok V dan III. Kedua kelompok tersebut adalah kelompok yang sudah mengalami kontraksi. Hal ini dapat mendukung pendapat di atas bahwa dalam penelitian ini, OT dapat menstimulasi aktivitas uterus sejalan dengan aktivitas PG.

Pada Tabel 2, nilai kadar PG di kelompok IV (bunting kurang bulan amniotomi tanpa kontraksi) meningkat dibanding kelompok I (bunting kurang bulan), namun setelah terjadi kontraksi kadar PG meningkat sampai lebih dari 2 kali lipat. Kadar OT setelah dilakukan amniotomi pada kelompok IV (bunting kurang bulan tanpa kontraksi) hampir

tidak berbeda dengan kelompok I (bunting kurang bulan). Perbedaan baru terjadi pada kelompok V (bunting kurang bulan amniotomi dengan kontraksi), namun peningkatan kadarnya tidak terlalu besar. Keadaan ini dapat diartikan bahwa kadar PG lebih cepat meningkat setelah terjadi pecah ketuban dibandingkan dengan OT.

Penjelasan di atas mengindikasikan bahwa bila diaplikasikan pada ibu, maka pemberian antiprostaglandin dinilai lebih efektif bila dibandingkan dengan antioksidan untuk menghambat kontraksi uterus pada ibu yang mengalami ketuban pecah dini. Selanjutnya penjelasan tersebut terangkum di dalam konsep terjadinya kontraksi pada kebuntingan kurang bulan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Konsep Terjadinya Kontraksi pada Kebuntingan Kurang Bulan

Simpulan

1. Terdapat perbedaan kadar prostaglandin E-2 dan oksitosin antara marmot bunting kurang bulan, marmot bunting kurang bulan yang diamniotomi dengan dan tanpa kontraksi, serta marmot bunting cukup bulan dengan dan tanpa kontraksi.
2. Kadar prostaglandin E-2 dan oksitosin tertinggi didapatkan pada kelompok bunting kurang bulan amniotomi dengan kontraksi bila dibandingkan dengan seluruh kelompok.
3. Kadar prostaglandin lebih cepat meningkat setelah terjadi pecah ketuban dibandingkan dengan kadar oksitosin.

Daftar Pustaka

1. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):178-93.
2. Simhan H & Canavan T. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG.* 2005;112(1):32-7.
3. Medina T & Hill A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006;73(4):659-64.
4. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush B, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine.* 2009;22(11):1051-6.
5. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:375-86.
6. Norwitz E, Robinson J, Challis J. The control of labour. *N Engl J Med.* 1999;341(9):660-6.
7. Behrman R & Butler A, editors. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention.* Washington DC: The National Academic Press; 2007.
8. Soloff MS, Hinko A. Oxytocin receptors and prostaglandin release in rabbit amnion. *Ann New York Acad Sci.* 1993:207-18.
9. Ulug U, Goldman S, Ben-Shlomo I, Shalev E. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term decidua and fetal membranes: the effect of prostaglandin F_{2α} and indomethacin. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(12):1187-93.
10. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological Rev.* 2001;81(2):629-83.
11. Challis J, Sloboda D, Alfaidy N, Lye S, Gibb W, Patel F, *et al.* Prostaglandin and mechanisms of preterm birth. *Reproduction.* 2002;(124):1-17.
12. Hao K, Wang X, Niu T, Xu X, Li A, Chang W, *et al.* A candidate gene association study on preterm delivery: application of high-throughput genotyping technology and advanced statistical methods. *Hum Mol Genet.* 2004;13(7):683-91.
13. Schellenberg JC. The effect of oxytocin receptor blockade on parturition in guinea pigs. *J Clin Invest.* 1995;95:13-9.
14. Wathes DC, Borwick SC, Timmons PM, Leung ST, Thornton S. Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. *J Endocrinol.* 1999;161:143-51.