

PENGARUH PEMBERIAN KAFEIN SELAMA KEHAMILAN TERHADAP BERAT LAHIR DAN GAMBARAN HISTOLOGIS UTERUS DAN PLASENTA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Evy Sulistyoningrum*, Fajar Wahyu Pribadi**

Abstrak

Kafein sering digunakan secara luas oleh masyarakat baik untuk konsumsi harian maupun pengobatan. Kafein dapat melewati sawar plasenta, masuk ke fetus dalam kadar yang seimbang dengan kadar maternal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian kafein selama kehamilan terhadap berat lahir fetus serta gambaran histologis uterus dan plasenta. Penelitian ini adalah eksperimen dengan menggunakan tigapuluh ekor tikus putih galur Sprague-Dawley hamil, berumur sekitar 2 bulan dan berat 150-200 gram dibagi dalam enam kelompok, diobservasi sampai kelahiran kemudian dilakukan penimbangan berat lahir fetus dan pengamatan gambaran histologis uterus dan plasenta. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian kafein selama kehamilan menurunkan rerata berat lahir fetus dan memberikan gambaran oedema, perdarahan dan peradangan pada jaringan uterus dan plasenta

Kata kunci: *kafein, kehamilan, berat lahir fetus, gambaran histologis uterus, gambaran histologis plasenta*

PENDAHULUAN

Kafein adalah derivat xantin yang dikonsumsi secara luas dan banyak digunakan untuk pengobatan. Secara alamiah, kafein terkandung dalam kopi, teh, coklat, cola dan bermacam minuman ringan. Pada survei yang dilakukan *Market Research Corporation of America*, rata-rata konsumsi harian kafein dalam populasi total mencapai 1,900 mg/kg BB. Kafein juga digunakan untuk meningkatkan absorpsi ergotamin pada migrain, pada hipotensi karena kegagalan otonom dan efektif untuk apnea pada neonatus dan bayi-bayi pasca pembedahan. Dosis yang direkomendasikan untuk dewasa dan anak-anak di atas umur 12 tahun adalah 100-200 mg maksimal diberikan 6-8 kali per hari. Konsumsi kafein selama kehamilan lazim terjadi. Metabolisme kafein pada wanita hamil lebih lambat dibandingkan pada wanita yang tidak hamil. Kafein dapat melalui barrier plasenta masuk ke dalam aliran darah fetus. Konsentrasi kafein dalam darah fetus dipercaya dalam keadaan yang sama dengan konsentrasi maternal.

Studi laboratorium pada hewan coba menunjukkan terdapat efek teratogenik jika kafein diberikan pada dosis yang sangat tinggi (setara dengan 12-24 gelas kopi per hari pada manusia). Pada manusia, data epidemiologis menunjukkan bahwa pada dosis lebih dari 300 mg kafein per hari (setara dengan kafein yang terdapat dalam 2-3 gelas kopi) dapat menyebabkan abortus spontan atau gangguan pada irama denyut jantung bayi. Ibu hamil yang mengkonsumsi lebih dari 300 mg kafein sehari selama kehamilan mempunyai kecenderungan untuk melahirkan bayi dengan berat lahir rendah. Resiko semakin meningkat pada konsumsi yang lebih tinggi. Terdapat hubungan antara keterjadian *Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)* dengan dosis besar kafein selama kehamilan. Dari penelitian ini diharapkan dapat diketahui efek pemberian kafein terhadap berat lahir dan gambaran histologis uterus dan plasenta tikus putih sebagai konfirmasi data yang ada selama ini yang diperoleh kebanyakan lewat penelitian epidemiologis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Layanan Praktek dan Pengembangan Hewan Percobaan UGM pada bulan September-Oktober 2006. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah larutan kafein dalam aquabidestilat steril untuk injeksi intramuskuler dosis 0, 1 mg/ml yang didapatkan dari Fakultas Farmasi UGM . Hewan coba sebanyak 30 ekor tikus putih umur berkisar 2 bulan dengan berat 150-200 mg dalam keadaan hamil didapatkan dari Unit pengadaan Hewan Percobaan UGM.

Hewan coba secara acak dibagi dalam enam kelompok perlakuan menjadi Kelompok I (kontrol 5 hari) mendapat aquabidestilat dosis 0,1 ml secara intramuskuler selama 5 hari, Kelompok II (kontrol 10 hari) mendapat aquabidestilat dosis 0,1 ml secara intramuskuler selama 10 hari. Kelompok perlakuan III, mendapat kafein dosis 0, 01 mg secara intramuskuler selama 5 hari. Kelompok perlakuan IV, mendapat kafein dosis 0, 01 mg secara intramuskuler selama 10 hari. Kelompok perlakuan V, mendapat kafein dosis 0, 02 mg secara intramuskuler selama 5 hari. Kelompok perlakuan VI, mendapat kafein dosis 0, 02 mg secara intramuskuler selama 10 hari. Setelah mendapatkan perlakuan sesuai jadwal, hewan coba diobservasi sampai dengan kelahiran. Setelah dilahirkan dilakukan penimbangan berat fetus dan pada induk dilakukan dekapitasi dan dilakukan pengambilan uterus dan plasenta untuk preparasi.

HASIL PENELITIAN

A. Berat lahir fetus

Hasil perhitungan rerata berat lahir fetus pada tiap kelompok dapat diamati pada tabel 1:

Tabel 1. Rerata dan Simpangan Baku Berat Lahir Masing-Masing Kelompok

Kelompok	Perlakuan	Berat Lahir (gram)
Kelompok I	aquabidestilat 0,1 ml selama 5 hari	3, 66 ± 0, 55587 ^c
Kelompok II	aquabidestilat 0,1 ml selama 10 hari	3, 49 ± 0, 34013 ^c
Kelompok III	kafein 0, 01 mg selama 5 hari	3, 15 ± 0, 37682 ^{a, b, c}
Kelompok IV	kafein 0, 01 mg selama 10 hari	3, 10 ± 0, 39452 ^{a, b, c}
Kelompok V	kafein 0, 02 mg selama 5 hari	3, 05 ± 0, 37265 ^{a, b, c}
Kelompok VI	kafein 0, 02 mg selama 10 hari	2, 43 ± 0, 83350 ^{a, b}

Keterangan : Data sebagai mean \pm SD; n = 5; a: berbeda bermakna dibandingkan kelompok I; b : berbeda bermakna dibandingkan kelompok II; c: berbeda bermakna dengan kelompok VI

Analisis statistik dengan uji ANOVA ($\alpha=0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara berat lahir pada kelompok I, II, III, IV, V dan VI ($F_{hitung} = 29,458 > F_{tabel} = 2,2507$). Uji *Post Hoc Tests* menunjukkan bahwa rerata berat lahir berbeda signifikan pada kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan dengan kafein. Pada kelompok kafein, terdapat perbedaan signifikan pada kelompok VI dengan kelompok III, kelompok IV, dan kelompok V. Uji regresi berganda menunjukkan bahwa besar dosis dan lama pemberian memberikan kontribusi 33,7% dalam penurunan berat lahir ($r^2 = 33,7\%$) dan terdapat hubungan yang kuat antara dosis dan lama pemberian kafein dengan penurunan berat lahir ($r = 0,580$). Uji regresi berganda menunjukkan sifat negatif yang berarti semakin besar dosis kafein yang diberikan dan semakin lama pemberian kafein akan semakin menurunkan berat lahir fetus.

B. Gambaran histopatologis uterus dan plasenta

Berdasarkan gambaran histopatologis uterus dan plasenta pada kelompok kontrol, tidak menunjukkan perubahan, beberapa pembuluh darah tampak mengalami kongesti. Kongesti pembuluh darah pada uterus dan plasenta lazim terjadi pada masa kehamilan terjadi sebagai usaha kompensasi untuk mensuplai peredaran darah fetus.

Pada uterus kelompok perlakuan dengan kafein 0, 01 mg selama 5 dan 10 hari terjadi perubahan jaringan berupa kongesti pembuluh

darah, oedem pada lapisan submukosa, dan pada perbesaran kuat ditemukan sel radang . Pada uterus kelompok perlakuan kafein 0, 02 mg selama 5 dan 10 hari perubahan yang dapat diamati adalah kongesti pembuluh darah, oedem pada lapisan submukosa, ditemukan sel radang pada lapisan mukosa dan perdarahan. Oedem pada lapisan submukosa ditandai dengan pengumpulan cairan pada jaringan. Proses ini terjadi akibat permeabilitas pembuluh darah yang meningkat pada peradangan. Terjadinya peradangan juga ditandai dengan pelebaran pembuluh darah dan ditemukannya infiltrasi sel radang pada jaringan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara pemberian kafein selama kehamilan dan berat lahir yang rendah. Dosis kafein yang digunakan pada penelitian ini adalah 0,01 mg dan 0,02 mg kafein/hari yang setara dengan dosis oral manusia sebanyak 5-10 mg/kgBB/hari. Konsumsi kafein harian sebanyak 150 mg selama masa kehamilan dihubungkan dengan berat lahir rendah pada masa aterm. Terdapat peningkatan resiko abortus spontan dan berat lahir rendah pada wanita yang mengkonsumsi lebih dari 150 mg kafein per hari, atau setara dengan 2 cangkir kopi sehari.¹³ Selain dengan penurunan berat badan konsumsi kafein dalam kehamilan dihubungkan dengan kejadian abortus spontan, prematuritas dan teratogenitas.¹⁴

Distribusi kafein merata ke seluruh jaringan tubuh dan dapat melewati barrier otak dan plasenta. Metabolisme kafein pada kehamilan berlangsung lebih lambat sehingga memperpanjang waktu paruh kafein mencapai lebih dari sepuluh jam. Selama waktu ini, fetus mendapatkan paparan kafein untuk jangka panjang karena baik fetus dan plasenta belum mampu melakukan metabolisme terhadap kafein. Mekanisme timbulnya efek pada fetus didasari oleh kerusakan pada sirkulasi uteroplasental, fetoplasental, atau pada aliran darah villus. Aliran darah intervillus plasenta menurun sebanyak 25 % setelah konsumsi 200 mg maternal kafein.

Pada gambaran histopatologis uterus dan plasenta, perubahan jaringan dapat diamati pada kelompok perlakuan kafein berupa kongesti pembuluh darah, ditemukan sel radang pada lapisan mukosa dan perdarahan. Peradangan pada plasenta dapat berlanjut ke infark plasenta yang akan menyebabkan terjadi gangguan nutrisi janin sehingga janin lahir dengan berat badan yang lebih kecil atau mati dalam kandungan.¹⁹ Perdarahan mengindikasikan ekstrasvasi darah akibat rupturnya dinding pembuluh darah. Perdarahan juga dapat disebabkan karena gangguan pada faktor-faktor pembekuan darah, seperti trombosit dan fibrinogen. Obat-obatan golongan xantin dapat menurunkan kadar fibrinogen dalam plasma darah dan penurunan viskositas darah yang dapat menyebabkan terjadinya perdarahan. Mekanisme pasti yang menjelaskan pengaruh kafein terhadap berat lahir dan pada jaringan uterus dan plasenta masih perlu diteliti lebih lanjut.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna rerata berat lahir fetus kelompok yang diberikan perlakuan dengan kafein dengan kelompok kontrol. Semakin besar dosis kafein yang diberikan dan semakin lama pemberian kafein akan semakin menurunkan berat lahir fetus. Pada gambaran histopatologis uterus pasca perlakuan dengan kafein ditemukan adanya oedema, perdarahan dan sel radang. Sedangkan pada plasenta ditemukan adanya perdarahan dan sel radang.

1 DAFTAR PUSTAKA

- 2 Diaz-Reval, ma Irene, R Ventura-Martinez, GP Hernandez-Delgadillo, FJ Lopez-Munoz. 2001. Effects of Caffeine on Antinociceptive Action of Ketoprofen in Rats. *Archives of Medical Research*, 32: 13-20
- 3 Laurence, DR, PN Bennet, MJ Brown. 1997. *Clinical Pharmacology*, 8th Edition. Churchill Livingstone, New York
- 4 Caudle, Austin G. 2000. *Caffeine and Theobromine Contents of Ready-to-eat Chocolate Sereals*. Available from URL: http://www.findarticles.com/cf_o/search.jhtml
- 5 Ford-Martin, Paula. 2001. *Caffeine*. Available from URL: http://www.findarticles.com/cf_o/search.jhtml
- 6 Ross-Flanigan, Nancy. 1999. *Caffeine*. Available from URL: http://www.findarticles.com/cf_o/search.jhtml

- 7 Walling, Anne D. 2000. *Is Caffeine Safe During Pregnancy?* Available from URL: http://www.findarticles.com/cf_o/search.jhtml
- 8 Cnattingius, Sven, Lisa B Signorello, Goran Anneren, Britt Clauson, Anders Ekblom, Elisabeth Ljunger, William J Blot, Joseph K McLaughlin, Gunnar Petersson, Anders Ranne, Fredrik Granath. 2000 Caffeine Intake and the Risk of First-trimester Spontaneous Abortion. *The New England Journal of Medicine*, 343, 25:1839-45
- 9 Cook, Derek G. 1996. Relation of Caffeine Intake and Blood Caffeine Concentrations During Pregnancy to Fetal Growth: Prospective Population Based Study. *British Medical Journal*, 313: 1358-62
- 10 Blonz, ED .1995. *The Buzz about Caffeine (Health Aspect of Coffee)*. Available from URL: http://www.findarticles.com/cf_o/search.jhtml.
- 11 Alm, B, G Wennergren, G Norvenius, R Skjaerven, N Øyen, K Helweg-Larsen, H Lagercrantz, L M Irgens. 1999. Caffeine and Alcohol as A Risk Factors for Sudden Infant Death Syndrome. *Arch Dis Chil*, 81: 107-11.
- 12 Ganiswarno, Sulistia (editor). 1995. *Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- 13 Martin TR dan Michael B Bracken. 1987. The Association between Low Birth Weight and Caffeine Consumption during Pregnancy. *Am J Epidemiol*:126:159-63
- 14 Eskenazi, Brenda. 1999. Caffeine—Filtering the Facts. *The New England Journal of Medicine*; 341;1688-9
- 15 Bolumar, F, J Olsen, M Rebagliato, L Bisanti. 1997. Caffeine Intake and Delayed Conception: A European Multicenter study on Infertility and Subfecundity, *Am J Epidemiol*:145:323-34.
- 16 Vlajinac, Hristina D, Radmilla R Petrovic, Jelena M Marinkovic, Sandra B Sipetic, Benko J Adanca. 1997. Effect of Caffeine Intake During Pregnancy on Birth Weight, *Am J Epidemiol*:145: 335-8
- 17 Bracken, Michael B, Elizabeth W Triche, Kathleen Belanger, Karen Hellenbrand, Brian P Leaderer. 2003. Association of Maternal Caffeine Consumption with Decrements in Fetal Growth, *Am J Epidemiol*:157:456-66
- 18 Kurniasih, 2006. *Komunikasi Pribadi*. Fakultas Kedokteran Hewan, UGM. Jogjakarta.
- 19 Cotrans Ramzi S, Vinay Kumar, Tucker Collins. 1999. *Robbins Pathological Basis of Disease. 6th Edition*. WB Saunders Company, Philadelphia
- 20 Wiknjastro, Hanifa. 2002. *Ilmu Kebidanan. Edisi ketiga*. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo, Jakarta