

MAJALAH OBGIN EMAS

ISSN 2085-6431

Tahun VII, Volume 1, Nomor 21, Januari – April 2016

DAFTAR ISI

ARTIKEL PENELITIAN

- Perbedaan Rerata Kadar P-Selektin Serum Dan Trombosit Pada Preeklamsia Berat Dan Eklamsia**
Yudha M. Kartika, Joserizal Serudji, Erkadius 1 – 6
- Perbedaan Level Rerata Kekuatan Otot Dasar Panggul Sebelum Dan Setelah Persalinan Spontan Pada Kelompok Inkontinensia Urin Dan Kelompok Normal**
Bobby Indra Utama, Hasni Kemala Sari, Hafni Bachtiar 7 – 12
- Perbedaan Rerata Kadar Il-6 Serum Maternal Berdasarkan Keberhasilan Pemberian Tokolitik Pada Partus Prematurus Imminens**
Joserizal Serudji, Rika Effendy, Hafni Bachtiar 13 – 18
- Perbedaan Rerata Rasio Kalsium Magnesium Dan Rerata Rasio Natrium Kalium Serum**
Helga, Joserizal Serudji, Hafni Bachtiar 19 – 24
- Perbedaan Rerata Kadar Aktivin A Serum Maternal Antara Preeklamsia Berat Dengan Bukan Preeklamsia Berat**
Dovy Djanas, Bayu Pramudyo Ariwibowo, Hafni Bachtiar 25 – 32
- Orelasi Ekspresi Immunositokimia Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF A) Dengan Protein Gene Product 9,5 (PGP 9,5) Darah Haid Pada Patofisiologi Endometriosis**
Dedy Hendry, Tita Husnitawati Madjid, Ruswana Anwar, Anita Rachmawati 33 – 40

PERBEDAAN RERATA KADAR P-SELEKTIN SERUM DAN TROMBOSIT PADA PREEKLAMPSIA BERAT DAN EKLAMPSIA

Differences in Mean Serum Levels of P-Selectin and Platelet on Severe Preeclampsia and Eclampsia

Yudha M. Kartika, Joserizal Serudji, Erkadius
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Preeklampsia-eklampsia merupakan komplikasi kehamilan utama yang insidennya semakin meningkat di seluruh dunia dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas maternal. P-selektin (CD62P) dilepaskan dari permukaan sel dan sirkulasi sebagai molekul terlarut dalam plasma. Kedua bentuk baik bentuk membran dan bentuk terlarut, p-selektin merupakan agonis dari proses trombosis dan inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar p-selektin serum dan trombosit pada preeklampsia berat dan eklampsia. Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional* di IGD kamar bersalin bagian kebidanan dan penyakit kandungan RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai bulan Juni 2015 sampai jumlah sampel terpenuhi diantaranya 20 orang pasien preeklampsia berat dan 8 orang pasien eklampsia, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Kemudian dilakukan analisa statistik dengan uji-t untuk mengetahui perbedaan rerata kadar p-selektin serum dan trombosit pada preeklampsia berat dan eklampsia. Perbedaan rerata kadar p-selektin dan kadar trombosit pada kedua kelompok secara statistik bermakna ($p = 0,000$). Trombosit yang teraktifasi pada eklampsia lebih tinggi daripada preeklampsia berat, yang ditunjukkan dengan tingginya kadar p-selektin serum dan rendahnya trombosit tersisa pada eklampsia dibanding preeklampsia berat.

Kata Kunci: P-selektin, Trombosit, Preeklampsia Berat, Eklampsia.

Abstract

Preeclampsia-eclampsia is a main complication of pregnancy in which the incidence is increasing worldwide and is associated with maternal morbidity and mortality. P-selectin (CD62P) is released from the cell surface and circulation as soluble molecules in the plasma. Both forms of, as membrane and soluble forms, p-selectin is an agonist of the process of thrombosis and inflammation. This research was conducted by cross sectional method in maternity emergency room of obstetrics and gynecology department of Central General Hospital of Dr. M. Djamil Padang from June 2015 through the sample size is met with 20 patients of severe preeclampsia and 8 patients of eclampsia, who met the inclusion criteria and there is no exclusion criteria. Then performed statistical analysis using t-test to determine differences in mean serum levels of p-selectin and platelet of severe preeclampsia and eclampsia. Differences in mean serum levels of p-selectin and platelet in the two groups was statistically significant ($p = 0.000$). Activated platelets at eclampsia is higher than severe preeclampsia, which is indicated by the high levels of p-selectin serum and low platelets remaining in eclampsia than severe preeclampsia.

Keywords: P-selectin, Platelet, Severe Preeclampsia, Eclampsia

Koresponden: Yudha Meiriza Kartika, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Preeklamsia didefinisikan sebagai kondisi hipertensi ($\geq 160/110$ mmHg) dengan atau tanpa proteinuria dapat disertai dengan sindroma preeklamsia lain setelah usia kehamilan 20 minggu. Preeklamsia merupakan komplikasi kehamilan utama yang insidennya semakin meningkat di seluruh dunia dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas maternal. Eklamsia merupakan suatu kondisi kejang pada perempuan dengan preeklamsia yang tidak disebabkan oleh penyebab lain. Preeklamsia dan eklamsia merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal di Indonesia.^{1,2}

P-selektin (CD62P) dilepaskan dari permukaan sel dan sirkulasi sebagai molekul terlarut dalam plasma. Kedua bentuk baik bentuk membran dan bentuk terlarut, p-selektin merupakan agonis dari proses trombotik dan inflamasi. Lebih jauh lagi, CD62P mendukung interaksi trombosit dan mempunyai peranan dalam inflamasi tahap awal, trombotik, dan aterosklerosis dengan memediasi pembentukan dan perkembangan plak. Walaupun p-selektin terdapat di dalam trombosit dan sel endotel, beberapa peneliti menyimpulkan bahwa trombosit merupakan sumber utama dari p-selektin dalam plasma. Antibodi anti p-selektin telah menunjukkan hambatan terhadap pembentukan trombus, yang menunjukkan bukti bahwa p-selektin memainkan peranan dalam trombotik.^{3,4}

Penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui jumlah trombosit yang mengalami agregasi dengan mengetahui kadar p-selektin serum dikarenakan trombosit merupakan sumber utama p-selektin.

METODE

Penelitian ini merupakan *cross sectional study*. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada pasien di RSUD Dr. M. Djamil Padang periode Juni sampai November 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi, sampai jumlah sampel terpenuhi. Penelitian ini menggunakan uji-t untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan dua rerata.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Dari 28 sampel didapatkan karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, gravida, dan usia kehamilan seperti yang terlihat pada tabel 1. Nilai rerata usia ke-lompok penderita preeklamsia berat lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok penderita eklamsia didapatkan $33,9 \pm 4,3$ tahun : $26,9 \pm 7,9$ tahun, $p = 0,005$. Hal ini menunjukkan bahwa ter-dapat perbedaan usia rata-rata pada penderita preeklamsia berat dengan eklamsia.

Nilai rerata gravida kelompok penderita preeklamsia berat lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok penderita eklamsia didapatkan $2,4 \pm 1,1$: $2,0 \pm 1,8$, $p = 0,537$. Hal ini menunjukkan bahwa gravida pada penderita preeklamsia berat setara dengan eklamsia.

Nilai rerata usia kehamilan penderita eklamsia lebih rendah dibandingkan dengan nilai rerata usia kehamilan pada penderita preeklamsia berat didapatkan $34,1 \pm 3,2$ minggu : $35,0 \pm 4,1$ minggu, $p = 0,594$. Hal ini menunjukkan bahwa usia kehamilan pada penderita preeklamsia berat setara dengan eklamsia.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	PEB (Rerata \pm SD)	Eklamsia (Rerata \pm SD)	
Usia	$33,9 \pm 4,3$	$26,9 \pm 7,9$	0,005
Gravida	$2,4 \pm 1,1$	$2,0 \pm 1,8$	0,537
Usia Kehamilan	$35,0 \pm 4,1$	$34,1 \pm 3,2$	0,594

Perbedaan Rerata Kadar P-Selektin Serum pada Preeklamsia Berat dan Eklamsia

Berdasarkan tabel 2 didapatkan rerata kadar p-selektin serum pada eklamsia lebih tinggi yaitu $241,5 \pm 19,1$ ng/ml dibandingkan dengan rerata kadar p-selektin serum pada preeklamsia berat yaitu $120,7 \pm 26,9$ ng/ml. Hasil analisis statistik dengan uji-t didapatkan perbedaan bermakna rerata kadar p-selektin pada pasien eklamsia

dengan penderita preeklamsia berat, hal ini dapat dilihat dari nilai p 0,000.

Tabel 2. Perbedaan Kadar P-Selektin Serum pada Preeklamsia Berat dan Eklamsia

	PEB n = 20	Eklamsia n = 8	P
Mean	120,7	241,5	0,000
SD	26,9	19,1	

Perbedaan Rerata Kadar Trombosit pada Preeklamsia Berat dan Eklamsia

Berdasarkan tabel 3 didapatkan rerata kadar trombosit pada preeklamsia berat lebih tinggi yaitu $263.690 \pm 31.371,9/\text{mm}^3$ dibandingkan dengan rerata kadar trombosit pada eklamsia yaitu $177.875 \pm 83.011,9/\text{mm}^3$. Hasil analisis statistik dengan uji-t didapatkan perbedaan bermakna rerata kadar trombosit pada pasien preeklamsia berat dengan penderita eklamsia, hal ini dapat dilihat dari nilai p 0,000.

Tabel 3. Perbedaan Kadar Trombosit pada Preeklamsia Berat dan Eklamsia

	PEB n = 20	Eklamsia n = 8	P
Mean	263.690	177.875	0,000
SD	31.371,9	83.011,9	

DISKUSI

Karakteristik

Kejadian preeklamsia meningkat pada usia wanita diatas 35 tahun.^{2,5} Usia di bawah 17 tahun sangat terkait dengan eklamsia.⁶ Pada penelitian ini, nilai rerata usia kelompok penderita preeklamsia berat yakni $33,9 \pm 4,3$ tahun sedangkan nilai rerata usia pada kelompok penderita eklamsia didapatkan $26,9 \pm 7,9$ tahun. Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan usia pada preeklamsia berat dengan penderita eklamsia memiliki perbedaan yang bermakna, hal ini terlihat dari nilai p sebesar 0,005.

Risiko preeklamsia berat meningkat pada nulipara dibandingkan multipara.² Pada penelitian ini berdasarkan karakteristik gravida didapatkan nilai rerata gravida kelompok penderita preeklamsia berat yaitu $2,4 \pm 1,1$ dibandingkan nilai rerata pada kelompok penderita eklamsia yaitu $2,0 \pm 1,8$. Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan gravida pada penderita preeklamsia berat dengan penderita eklamsia tidak memiliki perbedaan yang bermakna, hal ini terlihat dari nilai p sebesar 0,537.

Risiko preeklamsia meningkat seiring dengan meningkatnya usia kehamilan. Kejadian preeklamsia semakin meningkat pada usia kehamilan diatas 34 minggu.⁷ Sampel pada penelitian ini diambil usia kehamilan diatas 20 minggu dan didapatkan nilai rerata usia kehamilan kelompok penderita preeklamsia berat lebih tinggi yaitu $35,0 \pm 4,1$ minggu dibandingkan nilai rerata pada kelompok penderita eklamsia yaitu $34,1 \pm 3,2$ minggu. Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan usia kehamilan pada penderita preeklamsia berat dengan penderita eklamsia memiliki perbedaan yang tidak bermakna, hal ini terlihat dari nilai p sebesar 0,594.

Kadar P-Selektin

Terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar p-selektin serum kelompok penderita preeklamsia berat yakni $120,7 \pm 26,9 \text{ ng/ml}$ dengan kelompok eklamsia sebesar $241,5 \pm 19,1 \text{ ng/ml}$, $p = 0,000$. Preeklamsia berhubungan dengan aktivasi trombosit yang luas. P-selektin mengekspos mikropartikel dengan aktifitas prokoagulan yang dilepaskan dari aktivasi trombosit, dapat ditemukan pada darah tepi wanita preeklamsia. P-selektin ditemukan lebih banyak jumlahnya di dalam serum atau plasma pada pasien preeklamsia. Pemacuan dini dari p-selektin menggambarkan awal dari gangguan asimp-tomatik dari sistem vaskular maternal.⁸

Peningkatan p-selektin pada pre-eklamsia tampaknya mengkonfirmasi bahwa proses ini terjadi pada kehamilan preeklamsia. Kadar p-selektin yang lebih tinggi pada kehamilan preeklamsia menunjukkan bahwa kelebihan p-selektin yang beredar berkontribusi pada patogenesis gangguan kehamilan tertentu. P-selektin

merupakan agonis proses trom-bosis dan inflamasi, dan dianggap sebagai penanda untuk aktivasi trombosit dan endotel serta sebagai penginduksi dari prokoagulan. P-selektin memainkan peran penting dalam aterosklerosis dan pem-bentukan plak aterosklerotik. Hasil ini menunjukkan bahwa p-selektin mungkin setidaknya sebagian bertanggung jawab atas etiopatogenesis dari sindrom mater-nal preeklamsia.^{4,9}

P-selektin secara signifikan lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan pada kehamilan normal dan wanita tidak hamil.¹⁰ Halim (1996) dan Chaiwora-pongsa (2002) menyimpulkan terjadi pe-ningkatan kadar p-selektin pada kehami-lan preeklamsia dan eklamsia.^{9,11} Bosio *et al.* menunjukkan peningkatan signifikan konsentrasi p-selektin plasma pada wani-ta preeklamsia selama kehamilan jika dibandingkan dengan populasi kehamilan normotensif dan hipertensi gestasional.¹²

Kadar Trombosit

Terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar trombosit serum kelompok pende-rita preeklamsia berat yakni $263.690 \pm 31.371,9/\text{mm}^3$ dengan kelompok eklamsia sebesar $177.875 \pm 83.011,9/\text{mm}^3$, $p = 0,000$. Data menunjukkan bahwa pera-dangan pada mikrovaskular adalah faktor penting yang berkontribusi pada patogenesis preeklamsia. Abnormal plasentasi dianggap bertanggung jawab dari pelepasan mikropartikel dan faktor antiangiogenik ke dalam sirkulasi sistemik maternal. Faktor-faktor yang larut ini memulai aktivasi trombosit, memproduksi sitokin inflamasi, dan disfungsi endotel vasku-lar.^{2,13}

Meskipun trombosit yang beredar berada dalam keadaan beristirahat, ketika mereka terkena mediator larut atau mi-kropartikel di pembuluh darah meradang seperti pada preeklamsia, trombosit diak-tifkan oleh pengikatan mediator pada re-septor permukaan mereka. Setelah aktifa-si, trombosit melepaskan berbagai molekul terlarut dan adhesi seperti CD40L, *platelet endothelial cell adhesion mole-cule-1* (PECAM-1 / CD 31). Ketika me-diator larut melepaskan ke dalam lingku-ngan inflamasi mereka memicu interaksi antara trombosit, leukosit, dan sel endotel (ECs). *Cross-talk* antara

trombosit dan leukosit merangsang migrasi neutrofil ke situs inflamasi dengan membentuk agregat trombosit-leukosit. Ikatan trombosit-leukosit meningkatkan permeabilitas endotel dan menginduksi produksi sitokin inflamasi sehingga menyebabkan amplifikasi morfologi dan respon inflamasi molekuler.¹⁴

Dalam kondisi fisiologis normal, trombosit yang beredar berada dalam ke-adaan diam. Endotel pembuluh darah yang sehat mengeluarkan beberapa medi-ator seperti nitrat oksida (NO), dan ade-nosine yang menghambat aktivasi trom-bosit, adhesi ke endotel.^{2,13} Namun, pera-dangan pada endotel mengakibatkan pro-duksi dari mediator pelindung ini berku-rang.¹⁵ Sebaliknya, kadar metabolit NO dan adenosin meningkat pada pasien pre-eklamsia secara paralel terhadap aktivasi trombosit yang signifikan dibandingkan dengan kehamilan normotensif.¹⁰ Lyall *et al.* menunjukkan bahwa konsentrasi NO meningkat di sirkulasi fetoplasenta pada preeklamsia. Mereka juga menyarankan bahwa peningkatan kadar NO berkompensasi lanjut terhadap aktivasi trombosit pada wanita preeklamsia.¹³

Trombosit yang beredar terkena faktor larut seperti mediator lipid, sitokin, dan kemokin yang dilepaskan oleh leuko-sit dan sel endotel yang diaktifkan dikare-nakan inflamasi pembuluh darah. Aku-mulasi dari mediator ini memunculkan respon aktivasi yang ditandai oleh degra-nulasi granulo-granul trombosit.^{14,15,16} Chavarria (2008) menyatakan bahwa ka-dar yang lebih tinggi dari p-selektin dapat mengkonfirmasi kehadiran aktivasi trom-bosit dan sel endotel pada preeklamsia.¹⁷

KESIMPULAN

Trombosit yang teraktivasi pada pasien eklamsia lebih tinggi daripada pasien pre-eklamsia berat, yang ditunjukkan dengan tingginya kadar p-selektin serum dan ren-dahnya trombosit tersisa pada pasien eklamsia dibanding pasien preeklamsia berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roeshadi HR. Hipertensi dalam kehamilan. Dalam: Ilmu Kedokteran Fetomaternal.

- Edisi 1. Himpunan Kedokteran Fetomaternal Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Surabaya: 2004. 494-500.
2. Cunningham FG, *et al.* Hypertensive Disorders. Dalam: William Obstetrics: Obstetrical Complications. Edisi 24. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York: 2014. 1508-1612.
 3. Holmes VA, Wallace JMW, Gilmore WS, dan McFaul P. Soluble P-selectin levels during normal pregnancy: a longitudinal study. BJOG 2002; 109: 997-1002.
 4. Laskowska M, Laskowska K, dan Oleszczuk J. Elevated maternal serum sP-selectin levels in preeclamptic pregnancies with and without intrauterine fetal growth restriction, but not in normotensive pregnancies complicates by isolated IUGR. Med Sci Monit 2013; 19: 118-124.
 5. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, dan Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 42: 634-643.
 6. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, dan Souza JP. Preeclampsia, eclampsia, and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. RCOG. 2014; 121 (Suppl I): 14-24.
 7. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, dan Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate, and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical, and bio chemical markers at 11-13 weeks Prenat Diagn. 2011; 31: 66-74. Monte S. Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. Journal of Prenatal Medicine. 2011; 5 (3): 69-77.
 8. Lurie S, Sherman D, Bukovsky I. *Omphalocele delivery enigma: the best mode of delivery still remains dubious.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1999:82.
 9. Chaiworapongsa T, Romero R, dan Yoshimatsu J. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and preeclampsia. J Matern Fetal and Neonatal Med 2002; 12: 19-27.
 10. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Power GG, dan Araki T. Increased plasma adenosine concentrations and the severity of preeclampsia. Obstet Gynecol. 2002; 100(6): 1266-1270.
 11. Halim A, Kanayama N, dan el Maradny E. Plasma p-selectin (GMP-140) and glycosialicin are elevated in preeclampsia and eclampsia: their significances. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 272-277.
 12. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, dan Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop preeclampsia. BJOG 2001; 108: 709-715.
 13. Sahin S, Ozakpinar OB, Eroglu M, dan Retik S. Platelets in Preeclampsia: Function and Role in the Inflammation. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences 2014 ; 4 (2): 111-116.
 14. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, dan Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. Blood Rev. 2007; 21(2): 99-111.
 15. Stokes KY dan Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. J Physiol. 2012; 590(5): 1023-1034.
 16. Gear AR dan Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. Microcirculation 2003; 10(3-4): 335-350.
 17. Chavarría ME, Lara-González L, García-Paleta Y, Vital-Reyes VS, dan Reyes A. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 137(2): 157-164.

PERBEDAAN LEVEL RERATA KEKUATAN OTOT DASAR PANGGUL SEBELUM DAN SETELAH PERSALINAN SPONTAN PADA KELOMPOK INKONTINENSIA URIN DAN KELOMPOK NORMAL

Differences In Mean Levels of The Difference Of Pelvic Floor Muscle Strength Before and After Spontaneous Labor Between Stress Urinary Incontinence Group and Normal Group

Bobby Indra Utama, Hasni Kemala Sari, Hafni Bachtiar
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Trauma pada dasar tulang panggul selama persalinan sekarang diketahui sebagai faktor etiologi utama terhadap kelainan otot dasar panggul seperti inkontinensia urin, prolaps organ pelvis, dan inkontinensia fekal. Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan rerata selisih kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan antara kelompok stress inkontinensia urin dengan kelompok normal. Penelitian dilakukan dengan metode analitik dengan desain cross sectional pada 13 wanita dengan stress inkontinensia urin, dan 17 wanita dengan kelompok normal. Subjek penelitian dikumpulkan di RSUD Pariaman, dari bulan Juli sampai Oktober 2014. Pemeriksaan kekuatan otot dasar panggul dilakukan dengan alat perineometer. Perbedaan rerata selisih kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan antara kedua kelompok dianalisis menggunakan uji t independent. Diperoleh hasil rerata selisih kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan pada kelompok stress inkontinensia urine lebih besar daripada kelompok normal ($3,85 \pm 1,281 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $2,00 \pm 1,173 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p = 0,000$). Dapat disimpulkan bahwa rerata selisih kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan pada kelompok stress inkontinensia urine lebih besar secara bermakna daripada kelompok normal.

Kata Kunci : Otot Dasar Panggul, Inkontinensia Urin, Persalinan Spontan

Abstract

Trauma to the pelvic floor during delivery is now recognized as a major etiological factor against PFM disorders such as urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. This study was conducted to analyze the differences in mean levels of differences of pelvic muscle strength before and after spontaneous labor between stress urinary incontinence group and normal group. This research was done using analytic method with cross sectional design in 13 women with stress urinary incontinence, and 17 women with normal group. Subjects were collected in hospitals of Pariaman, Padang from May to December 2014. Examination of the pelvic floor muscle strength was performed with a perineometer. Differences between the mean difference in the strength of the pelvic floor muscles before and after spontaneous delivery between the two groups were analyzed using independent t test. The mean difference between the strength of the pelvic floor muscles before and after spontaneous labor in stress urinary incontinence group was larger than normal group ($3.85 \pm 1.281 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs $2.00 \pm 1.173 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p = 0.000$). The mean difference between the strength of the pelvic floor muscles before and after spontaneous labor in stress urinary incontinence group was significantly greater than the normal group.

Keywords: Pelvic Floor Muscle, Urinary Incontinence, Spontaneous Labor

Koresponden: Hasni Kemala Sari, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Melemahnya kekuatan otot dasar panggul dapat menyebabkan berbagai macam gejala yang dapat mengganggu kualitas hidup dan sebagai masalah fungsi reproduksi umum pada wanita.

Tidak hanya disebabkan karena perubahan anatomis otot dasar panggul pada kehamilan dan persalinan, namun juga disebabkan trauma yang terjadi selama proses persalinan. Trauma pada otot dasar panggul selama persalinan saat ini diketahui sebagai faktor etiologi utama terhadap kelainan otot dasar panggul seperti inkontinensia urin, prolaps organ pelvis, dan inkontinensia fekal. Hampir 50% wanita yang melahirkan menderita prolaps organ genitourinaria, 40% menderita inkontinensia urin, dan 4,2% mengalami inkontinensia fekal. Evaluasi kekuatan otot dasar panggul merupakan suatu parameter penting sebagai subjek klinis maupun sains dan hubungannya terhadap kelemahan dasar panggul.^{1,2}

Beberapa studi melaporkan tipe inkontinensia urin paling umum pada wanita post-partum adalah stress inkontinesia urin (SUI) yang didefinisikan sebagai output urin yang tidak dapat dikontrol, dikarenakan peningkatan tekanan intravesika yang melebihi tekanan penutupan uretra, diasosiasikan dengan aktifitas tubuh (batuk, tertawa, aktifitas fisik), ketika tidak ada kontraksi kandung kemih. Beberapa studi kasus dan epidemiologi mengindikasikan wanita yang mengalami persalinan pervaginam mempunyai resiko yang lebih tinggi untuk terjadinya SUI dibandingkan wanita nulipara dan wanita dengan persalinan seksio Caesar. Hal ini diasosiasikan dengan adanya kerusakan pada dasar panggul karena proses persalinan pervaginam yang menyebabkan perubahan persarafan pada dasar panggul, menyebabkan suatu efek langsung pada konduksi saraf pudendum yang mempengaruhi tekanan penutupan vagina dan uretra. Kejadian SUI post-partum diperkirakan mencapai 34% wanita.^{1,3,4}

Peschers melaporkan bahwa kekuatan otot dasar panggul langsung terpengaruh sesaat setelah persalinan pervaginam dan akan kembali normal dalam waktu 2 bulan. Pada primipara yang menjalani persalinan pervaginam ditemukan adanya penurunan kekuatan otot dasar panggul sebanyak 22%

selama persalinan dan 35% selama post partum. Mascharenhas T mengukur kekuatan otot dasar panggul menggunakan perineometri dan digital pada 66 primigravida antepartum, post partum 6 minggu, dan post partum 6 bulan dengan hasil bahwa terdapat penurunan signifikan kekuatan otot dasar panggul pada wanita yang melahirkan pervaginam dibandingkan melahirkan secara seksio ($p = 0.049$).^{5,6}

Persalinan pervaginam juga merupakan faktor kontribusi utama kejadian SUI. Hal ini tidak hanya disebabkan karena persalinan berakibat pada perubahan mekanis dan hormonal, namun juga kerusakan jaringan otot dan saraf. Terjadinya regangan otot yang kuat pada saat persalinan menyebabkan kelemahan dan kerusakan dari otot dasar panggul sehingga terjadi penurunan tekanan penutupan uretra dibandingkan tekanan kandung kemih. Regangan kuat juga terjadi pada leher kandung kemih, otot dan ligament sfingter uretra. Beberapa faktor resiko terjadinya peningkatan insidensi SUI post partum telah dipelajari, seperti umur, paritas, cara melahirkan, berat badan, episiotomy, rupture perineum spontan, lingkaran kepala anak, ekstraksi vakum atau forsep.^{7,8,4}

Piliansjah (2003) pada studi deskriptif mengukur kekuatan otot dasar panggul menggunakan perineometri. Dari 50 wanita yang nulipara, primipara, dan multipara yang datang ke RSCM, ditemukan adanya kelemahan kekuatan otot dasar panggul pada primipara dan multipara, walaupun keduanya menunjukkan hasil yang sama. Studi tersebut menemukan bahwa hampir semua wanita yang melahirkan anak pertama secara pervaginam akan mengalami denervasi sebagian dari dasar panggul, namun hanya denervasi yang bersifat ringan dan hamper semuanya kembali normal 2 bulan setelah post partum.^{9,4}

Dietz (2002) membandingkan 3 teknik pengukuran kekuatan otot dasar panggul yang berbeda, yaitu *digital proofing*, perineometri dan ultrasonografi (USG). Studi tersebut melibatkan 48 wanita dengan disfungsi traktus urinaria bawah atau prolaps organ pelvis. Studi tersebut menemukan hubungan kuat antara perineometri dan palpasi, dengan nilai kappa 0.73 (interval kepercayaan 95%), sementara parameter ultrasonografi hanya memiliki

hubungan kuat dengan mobilitas leher kandung kemih. Pengukuran menggunakan perineometri dipandang sebagai standard emas dalam pengukuran kekuatan otot dasar pelvis. Teknik terbaru yang digunakan adalah ultrasonografi transperineal, yang dapat menentukan elevasi leher kandung kemih, merubah sudut antara garis dan batas uretrovesikel pubis dan kecenderungan perubahan uretra proksimal.^{10,11,12,13}

Kerusakan pada dasar pelvis timbul terutama akibat persalinan pervaginam karena tekanan pada jaringan lunak. Proses pada tahap II persalinan mengakibatkan tekanan antara kepala bayi dan dinding vagina pada rerata 100-230 mmHg. Ketika hal itu terjadi dalam waktu lama maka tekanan obstetrik ini akan menyebabkan perubahan fisik permanen. Persalinan sebagai faktor yang menyebabkan stress inkontinensia urin pada wanita telah dipelajari beberapa studi yang melihat hubungan antara persalinan dan stress inkontinensia urin.^{14,15, 16}

METODE

Penelitian bersifat analitik, crosssectional pada 13 wanita dengan stress inkontinensia urin, dan 17 wanita kelompok normal. Subjek dikumpulkan di RSUD Pariaman, dari bulan Juli sampai Oktober 2016.

Kriteria inklusi adalah wanita primigravida yang melakukan kontrol pada kehamilan term di klinik kebidanan RSUD Pariaman atau yang datang ke ruang bersalin RSUD Pariaman dengan umur 20-40 tahun, kehamilan tunggal, EFW 2500-4000 gram, tidak menderita SUI selama kehamilan, tidak memiliki cacat panggul, tidak ada sejarah tindakan operatif pada vagina, rektum atau dasar panggul, normal lingkaran kepala bayi, yang bersedia untuk bergabung pada penelitian ini. Kriteria eksklusi adalah kelahiran dengan tindakan atau secara perabdominam, bayi dengan EBW > 4000 g, tahap kedua memanjang, ruptur perineum grade IV, obesitas (BMI > 25.0 kg/m²), melakukan latihan Kegel dalam 3 bulan terakhir, ditemukan anomali pada genitalia internal dan eksternal dan adanya infeksi genital.

Pemeriksaan kekuatan otot dasar panggul dilakukan dengan mengukur kekuatannya menggunakan instrumen bernama perineometri,

sedangkan penentuan status SUI dilakukan dengan Pad Test. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 20. Distribusi data dalam penelitian ini normal dengan $p > 0,05$. Perbedaan antara rerata dalam kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan antara kelompok stress inkontinensia urin dengan kelompok normal diuji dengan uji t independen.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

30 subjek terdiri dari 13 orang stress inkontinensia urin dan 17 orang normal. Tidak ada perbedaan pada karakteristik usia ibu, kelompok usia ibu, kelompok BMI, dan BMI berat lahir antara kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$ seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek antara Kelompok Stress Inkontinensia Urin dan Kelompok Normal

Karakteristik	Stress inkontinensia (n = 13)	Normal (n=17)	P
Usia Ibu (x ± SD), tahun	26,15 ± 3,891	24,24 ± 3,580	0,172
BB Bayi Lahir (x ± SD), gram	3.153,85 ± 401,799	3.123,53 ± 198,524	0,788
IMT (x ± SD), kg/m ²	21,61 ± 1,214	21,233 ± 1,267	0,418
• Normoweight	11 (84,62%)	15 (88,24%)	0,773
• Overweight	2 (15,38%)	2 (11,76%)	

Perbedaan Rerata Kekuatan Otot Panggul Sebelum dan Setelah Persalinan Spontan antara Kelompok Stress Inkontinensia Urin dan Kelompok Normal

Kekuatan otot panggul sebelum kelahiran pada kelompok stress inkontinensia urin adalah 10,85 + 0,899 cmH₂O, sedangkan pada kelompok normal adalah 10,88 + 0,928 cmH₂O. Kekuatan otot dasar panggul setelah persalinan pada kelompok stress inkontinensia urin adalah 7,00 + 0,707 cmH₂O, sedangkan pada kelompok normal adalah 8,88 + 1,166 cmH₂O. Perbedaan rata-rata kekuatan otot dasar panggul sebelum dan setelah persalinan spontan pada kelompok stress inkontinensia urin adalah 3,85

+ 1,281 cmH₂O, sedangkan pada kelompok normal 2,00 + 1,173 cmH₂O, dengan 95% CI 0,908-2,784. Hal ini signifikan dengan p <0,000.

Tabel 2. Perbedaan Rerata Kekuatan Otot Pelvis Sebelum dan Sesudah Persalinan Spontan antara Kelompok Stres Inkontinensia Urin dan Kelompok Normal

Kekuatan otot dasar panggul	Stres inkontinensia (n=13)	normal (n = 17)	p
Sebelum persalinan (x ± SD), (cmH ₂ O)	10,85 ± 0,899	10,88 ± 0,928	0,915
Sesudah persalinan (x ± SD), (cmH ₂ O)	7,00 ± 0,707	8,88 ± 1,166	0,000
Selisih kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan (x ± SD), (cmH ₂ O)	3,85 ± 1,281	2,00 ± 1,173	0,000

DISKUSI

Perbedaan rerata kekuatan otot dasar panggul sebelum dan setelah persalinan spontan pada kelompok stres inkontinensia urin adalah 3,85 + 1,281 cmH₂O, sedangkan pada kelompok normal 2,00 + 1,173 cmH₂O, dengan 95% CI 0,908-2,784. Uji statistik menunjukkan nilai p <0,000, yang berarti bahwa perbedaan antara kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan pada kelompok stres inkontinensia urin secara signifikan lebih tinggi dibanding kelompok normal. Melemahnya kekuatan otot dasar panggul dapat menyebabkan berbagai gejala yang mengganggu kualitas hidup. Kehamilan dan persalinan akan menyebabkan melemah atau rusaknya dasar panggul sehingga tidak berfungsi dengan baik. Kekenduran otot yang mengelilingi vagina sering disebabkan karena persalinan pervaginam. Hampir 50% dari wanita yang telah melahirkan akan mengalami prolaps organ urogenital dan 40% akan disertai dengan inkontinensia urin.^{1,2}

Selama kehamilan terjadi perubahan di saluran kemih bawah yang disebabkan oleh pengaruh hormonal. Uretra mukosa tampak hiperemis dan membesar, epitel transisional akan berubah

menjadi skuamosa karena peningkatan hormon estrogen. Uretra secara pasif meluas sampai 5 cm sampai ke kandung kemih yang kemudian ditekan oleh penurunan kepala bayi dan ukuran rahim. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan tekanan penutupan uretra 61-73 cmH₂O. Peningkatan ini akan memastikan kehamilan dipertahankan. Kandung kemih akan bergeser ke anterior dan superior seiring dengan kehamilan sehingga kandung kemih mungkin lebih berada di abdomen daripada panggul pada trimester ketiga. Hormon estrogen akan menyebabkan hipertrofi otot detrusor sementara, hormon progesteron akan menyebabkan hipotoni otot detrusor seiring peningkatan kapasitas kandung kemih. Sebagai reaksi terhadap efek progesteron pada peningkatan tekanan kandung kemih dari 9 cmH₂O pada awal kehamilan menjadi 20 cmH₂O hanya dalam hitungan bulan pada kehamilan dan akan kembali normal ketika post partum.^{4, 16}

Persalinan spontan dibagi menjadi tiga tahap: tahap pertama dimulai pada awal pembukaan serviks sampai lengkap, tahap II dimulai ketika pembukaan serviks lengkap dan berakhir ketika janin lahir, dan tahap III dimulai segera setelah janin lahir dan berakhir ketika plasenta dan selaput janin lahir. Pada akhir tahap II oksiput mencapai bagian bawah panggul dalam posisi occipitoanterior. Proses ini mendorong kepala bayi melalui introitus vagina yang mengakibatkan penurunan ke bagian bawah panggul, sehingga sebagian besar dari tekanan rahim diarahkan ke tubuh perineal dan anorektum. Penurunan kepala lebih lanjut mendorong kepala ke depan sehingga oksiput lahir dan meningkatkan regangan di sekitar pubis. Ketika puncak kepala, dahi dan wajah lahir, terdapat regangan dan tekanan ke arah belakang sfingter ani. Selama tahap II struktur dasar panggul mempunyai resiko tinggi untuk terjadinya kerusakan.^{16, 17}

Suryani 2006, telah melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh persalinan pervaginam dengan kekuatan otot-otot dasar panggul. Rata-rata kekuatan otot-otot dasar panggul sebelum kelahiran adalah 10,783 + 0,951 cmH₂O, hampir sama dengan yang diperoleh pada penelitian ini. Rata-rata kekuatan otot-otot dasar panggul setelah 3 hari post partum adalah 3,913 + 0,733, 6 minggu setelah melahirkan adalah 8,304 + 1,020 cmH₂O, dan 3 bulan post partum

adalah $8,478 + 1,082$ cmH₂O, tetapi tidak terkait dengan stres inkontinensia urin. Kesimpulan dalam penelitian ini diperoleh perbedaan yang signifikan antara kekuatan otot-otot dasar panggul pada 3 hari setelah persalinan dengan 6 minggu dan 3 bulan setelah melahirkan, sedangkan tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan pada kekuatan otot dasar panggul pada 6 minggu post partum dan 3 bulan post partum.¹⁸

Syukur 2010, telah meneliti hubungan antara cara persalinan dengan kejadian stres inkontinensia urin post partum. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa kejadian stres inkontinensia urin pada persalinan pervaginam adalah 23,3% lebih tinggi dari kejadian stres inkontinensia urin pada persalinan perabdominam bahwa hanya 5%, sehingga kami mendapatkan perbedaan yang signifikan dengan $p = 0,009$. Namun, penelitian ini tidak menilai perubahan dalam otot dasar panggul setelah melahirkan pervaginam.¹⁹

Hasil yang sama diperoleh Press pada tahun 2007 yang menunjukkan bahwa persalinan melalui operasi Caesar memiliki resiko lebih rendah untuk terjadinya stres inkontinensia urin post partum (10%) dibandingkan persalinan pervaginam (22%). Hasil yang sama diperoleh Wesnes (2009), yang menunjukkan bahwa resiko kejadian SUI meningkat 3,2 kali lipat lebih tinggi dibandingkan persalinan perabdominam. Chaliha (2004) menemukan insiden SUI yang lebih tinggi saat melahirkan pervaginam (36%) dibandingkan dengan pengiriman abdominam (3%).^{13, 20, 21}

Lubis 2009, telah melakukan penelitian membandingkan kekuatan otot panggul (PFM/ Pelvic Floor Muscle) pada wanita setelah melahirkan normal dan pasca operasi Caesar dengan perineometri. Dalam penelitian ini, terdapat perbedaan rerata signifikan dengan $p = 0,000$ antara kekuatan rerata otot-otot dasar panggul pada wanita setelah melahirkan normal dan pasca operasi Caesar di mana kekuatan otot-otot dasar panggul setelah melahirkan normal adalah $9,41 + 0,969$ cmH₂O, sedangkan pada wanita setelah operasi Caesar adalah $11,09 + 0,941$ cmH₂O.²²

Penelitian yang dilakukan oleh Eason (2004) berkaitan dengan dampak dari kehamilan dan persalinan, diperoleh hasil bahwa terdapat peningkatan insiden stres inkontinensia

urin selama kehamilan dan segera setelah persalinan. Studi ini menyimpulkan bahwa stres inkontinensia urin sebagai akibat dari kerusakan dasar panggul, terjadi tidak hanya sebagai akibat dari proses persalinan, namun karena kehamilan itu sendiri sudah merupakan risiko stres inkontinensia urin. Dari hasil penelitian ini, kejadian stres inkontinensia urin adalah 31,2% pada persalinan pervaginam pertama, 36,8% pada persalinan normal berikutnya dan 11,5% pada persalinan dengan operasi Caesar.⁴

Berdasarkan hal tersebut diatas, terdapat hubungan antara persalinan pervaginam dan perubahan kekuatan otot panggul. Terdapat pula hubungan antara peningkatan inkontinensia urin pada persalinan pervaginam dibandingkan persalinan dengan operasi Caesar, karena kekuatan otot dasar panggul secara signifikan lebih rendah setelah persalinan pervaginam dibandingkan setelah operasi Caesar. Oleh karena itu dapat disimpulkan dari penelitian di atas bahwa perbedaan otot-otot dasar panggul secara signifikan lebih besar pada saat sebelum dan setelah melahirkan spontan yang akan menyebabkan stres inkontinensia urin. Hal ini sesuai dengan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, dimana terdapat perbedaan rerata antara kelompok inkontinensia urin dengan kelompok normal dengan $p = 0,000$ ($p < 0,000$).

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan berarti pada kekuatan otot dasar panggul sebelum dan sesudah persalinan spontan antara stres kelompok inkontinensia urin dengan kelompok normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187;167-78.
2. Patric H. Urogenital prolapse : The Pelvic Floor Its Function and Disorders. WB Saunders 2002 : 251-63.

3. Reilly et al. Anatomy of pelvic support. In: Bent AE, Ostergard DR, Cundiff GW, Swift SE, eds. Ostergard's urogynecology and pelvic floor dysfunction. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:19-35.
4. Eason E, Labrecoue m, Marcoux S, Mondor M. Effect of Carrying Pregnancy and Methods of Urinary Incontinence : A Prospective Cohort Study. BMC Pregnancy and Childbirth 2004; 4 (4) : 1-6
5. Peschers UM, Schaer GN, DeLancey JOL, Schuessler B. Levator ani function before and after childbirth. Br J Obstet Gynecol 1997;104:1004-8.
6. Coffey SW, Wilder E, Majsak MJ, Stolove R, Quinn L. The effects of a progressive exercise program with surface electromyographic biofeedback on a adult with fecal incontinence. Phys Ther 2002; 82:798-811.
7. Culligan PJ, Heit M. Urinary incontinence in woman: evaluation and management. Am Fam Physician 2000;62:2433-44,2447,2452.
8. Viktrup L, Lose G. Lower urinary tract symptoms five years after the first delivery. Int J Urogynecol 2000; 11: 336-40
9. Piliansjah T, Somad NM. Pengukuran kekuatan otot dasar panggul wanita dengan perineometer. Maj Obstet Ginekol Indones 2003;27:1-124.
10. Isherwood PJ, Rane A. Comparative assessment of pelvic floor strength using a perineometer and digital examination. Br J Obstet Gynecol 2000;107:1007-11. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G, 2003. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In Pre-eclampsia, Critchly H, MacLean A, Poston L, Walker J, eds. London, RCOG Press. 189-207.
11. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. Br J Obstet Gynecol 2000;107:1460-70
12. Dietz HP, Jarvis SK, Vancaillie T. A comparison of three different techniques for the assessment of pelvic floor muscle strength. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2002;13:156-9.
13. Chaliha, Charlotte. *Pregnancy and childbirth and the effect on pelvic floor*. In : Textbook of female urology and urogynecology, Volume I, second edition. Chapter 46. Editor in chief Linda Cardozo, David Staskin, Informa Healthcare. UK Ltd. 2006.p681-693.
14. Daneshgari F, Moore C. Pathophysiology of Stress Urinary Incontinence in Women. In Multidisciplinary Management of Female Pelvic Floor Disorder, 2007 : 45-50
15. Goldberg Rp, Kwon C, Gandhi S, Atkuru LV, et al. Urinary incontinence among mothers of multiples : the protective effect of cesarean delivery. AJOG 2003 :189 (6) :1447-52
16. Rock, John A, Jones, Howard W. Te Linde's Operative Gynecology, 10th Edition. 2008. Lippincott Williams & Wilkins
17. Santoro GA, Budi Iman. Inkontinensia Urin pada Perempuan. Majalah Kedokteran Indonesia, volume 58, nomer 7, Juli 2002.
18. Suryani N. Pengaruh persalinan pervaginam terhadap kekuatan otot dasar panggul. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNAND/RS Dr M Djamil Padang. 2006.
19. Syukur S. Hubungan cara persalinan dengan kejadian *Stress Urinary Incontinence* post partum. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNAND/RS Dr M Djamil Padang. 2010.
20. Press JZ, Klein MC, Kaczorowski J, Liston RM, Von-Dadelszen P. Does caesarean section reduce postpartum urinary incontinence? A systemic review. Birth. 2007. 34 (3): 228 – 237.
21. Wesnes SL, Hunskaar S, Bo K, Rortveit. The effect of urinary incontinence status during pregnancy and delivery mode on incontinence postpartum. A Cohort study. BJOG 2009: 700 – 7.
22. Lubis DL. Kekuatan otot dasar panggul pada wanita pasca persalinan normal dan pasca seksio sesarea dengan perineometer. Departemen obstetri dan ginekologi FK USU/RSUP Adam Malik-RSUD Dr Pringadi. Medan. 2009.

PERBEDAAN RERATA KADAR IL-6 SERUM MATERNAL BERDASARKAN KEBERHASILAN PEMBERIAN TOKOLITIK PADA PARTUS PREMATURUS IMMINENS

The Differences Between The Mean Levels of Maternal Serum IL-6 Based on The Success of The Administration of Tocolytic In Preterm Labor

Joserizal Serudji, Rika Effendy, Hafni Bachtiar

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Persalinan preterm perlu dicegah dengan pemberian tokolitik yang dapat mencegah berlanjutnya proses persalinan yang bermanfaat untuk proses pematangan paru. Kehamilan preterm berkaitan dengan peningkatan konsentrasi sitokin seperti Interleukin (IL), salah satunya IL-6. Penelitian ini menggunakan rancangan *Cross-Sectional Comparative* untuk mengetahui perbedaan rerata kadar IL-6 serum maternal berdasarkan keberhasilan pemberian tokolitik pada partus prematurus imminens. Penelitian ini dilakukan pada wanita hamil yang datang ke IGD kebidanan RSUD DR. MA. Hanafiah Batusangkar pada Agustus – November 2015. Total jumlah wanita yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 34 orang, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 17 orang pada kelompok penderita yang gagal tokolitik dan 17 orang pada kelompok yang berhasil tokolitik. Analisis statistik untuk menilai kemaknaan menggunakan *t-test*. Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar IL-6 serum maternal penderita partus prematurus imminens yang gagal tokolitik dan berhasil tokolitik, dengan nilai $p=0,000$. Kadar IL-6 serum maternal pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan yang berhasil tokolitik.

Kata Kunci: IL-6, Tokolitik, Persalinan preterm

Abstract

Preterm labor needs to be prevented, one of the prevention methods is by tocolytic administration which could prevent labor thus providing a chance for lung maturation. Preterm Pregnancy is associated with increased concentrations of cytokines such as Interleukin(IL). The increasing of concentration of maternal serum IL-6 can be used for predict preterm labor. This research uses design Cross- Sectional Comparative to determine differences in means of maternal serum levels of IL-6 based on the success of the administration of tocolytic agent on preterm labor. This study was performed on pregnant women who come to obstetric emergency room of DR. MA. Hanafiah Batusangkar Hospital within August-November 2015. The total number which was included in statistical analysis was 34 pregnant women which was divided into 2 groups, 17 people in the group of patients who failed in tocolytic agent administration and 17 people in the group who success in managed with tocolytic agent. A statistical analysis was performed to analyze the validity using T-test. There are significant differences in the average rate of maternal serum IL-6 in patients who failed to treat with tocolytic agent and successful to treat with tocolytic agent. Seen from the p-value 0.000. Levels of maternal serum IL-6 in patients who failed to treat with tocolytic agent was higher than successful to treat with tocolytic agent.

Keywords: IL-6, Tocolytic, Preterm labor

Koresponden: Rika Effendy, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Persalinan preterm merupakan penyebab utama mortalitas neonatus dan berhubungan dengan morbiditas neonatus baik jangka pendek maupun jangka panjang. Persalinan *preterm* adalah istilah yang digunakan untuk bayi yang dilahirkan pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu.^{1,2}

Persalinan preterm berhubungan dengan banyak faktor maternal namun etiologinya belum dapat dipastikan. Infeksi intrauterin memegang peranan yang penting. Banyak usaha untuk mencegah persalinan preterm telah dilakukan namun belum ada yang terbukti efektif. Kebanyakan intervensi dilakukan ketika tanda persalinan telah muncul. Karena itu, intervensi lebih ditujukan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas neonatus.^{2,3}

Angka persalinan preterm di Eropa kira-kira 5-7%. Di Amerika Serikat angka persalinan preterm sebesar 11 %. Di RSUP Dr. M Djamil Padang selama tahun 2002 didapatkan angka kejadian persalinan preterm 17.83% (340 kasus baik yang lahir pervaginam maupun perabdominan) dari 1906 persalinan tahun tersebut. Dari jumlah tersebut terdapat 56 kasus (2.94%) adalah partus prematurus imminens, dengan angka kematian perinatal sebanyak 4.98%. Data Rekam Medik RS. M. Djamil Padang pada tahun 2014 tercatat 132 kasus Partus Prematurus Imminens dari 1885 persalinan (7%).^{3,4}

Persalinan preterm menyebabkan dampak yang besar terhadap morbiditas jangka pendek dan jangka panjang. Tingkat morbiditas tersebut dapat dikurangi dengan pencegahan persalinan preterm, seperti prediksi dini dan akurat, intervensi untuk menghilangkan faktor risiko serta menunda terjadinya persalinan. Sehingga hal ini mendorong kami untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan, bayi preterm terutama yang lahir dengan usia kehamilan <32 minggu, mempunyai resiko kematian 70 kali lebih tinggi, karena mereka mempunyai kesulitan untuk beradaptasi dengan kehidupan diluar rahim akibat ketidakmatangan sistem organ tubuhnya seperti paru- paru, jantung, ginjal, hati dan sistem pencernaannya. Semakin dini kejadian kelahiran preterm, semakin besar risiko

morbiditas dan mortalitas. Atas pertimbangan sebagai penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatal maka persalinan preterm perlu dicegah, salah satu caranya adalah dengan pemberian tokolitik yang dapat mencegah berlanjutnya proses persalinan yang bermanfaat setidaknya memberi kesempatan proses pematangan paru.^{3,5,6,7}

Persalinan spontan berkaitan dengan aktivasi reaksi inflamasi dalam kehamilan. Sitokin menyebabkan perekrutan sel inflamasi ke dalam membran koriodesidua dan diduga menjadi faktor penyebab dalam terjadinya persalinan preterm. Pada penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa kehamilan preterm berkaitan dengan peningkatan konsentrasi sitokin seperti Interleukin (IL), salah satunya IL-6. Secara khusus, peningkatan konsentrasi IL-6 tampaknya menjadi penanda terjadinya persalinan preterm. Sitokin tersebut dapat merangsang amnion dan desidua untuk memproduksi prostaglandin.^{8,9}

Pengamatan ini mendorong kami untuk menyelidiki partisipasi IL-6 dalam persalinan preterm. IL-6 dikenal seperti sitokin lainnya sebagai mediator utama dalam menanggapi infeksi dan jaringan yang cedera. Penelitian-penelitian sebelumnya menemukan bahwa pelepasan IL-6 akan merangsang jaringan uterus untuk membentuk prostaglandin yang akan mencetuskan proses parturisi dan menyebabkan persalinan preterm.^{7,11,12} Jika terjadi banyaknya pelepasan IL-6, maka uterus akan semakin terangsang untuk berkontraksi, dan kemungkinan keberhasilan tokolitik akan semakin kecil.^{7,11} Belum ada Penelitian yang dilakukan untuk menilai perbedaan rerata kadar IL-6 serum maternal berdasarkan keberhasilan pemberian tokolitik pada partus prematurus imminens. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk menilai perbedaan rerata kadar IL-6 serum maternal berdasarkan keberhasilan pemberian tokolitik pada partus prematurus imminens.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *Cross-Sectional Comparative* untuk mengetahui perbedaan Rerata kadar IL-6 serum maternal berdasarkan keberhasilan pemberian tokolitik pada partus prematurus imminens. Penelitian

ini dikerjakan di SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang – Rumah Sakit Umum Daerah DR. MA. Hanafiah Batusangkar. Dimulai dari 1 Maret 2015 sampai 1 Desember 2015. Populasi target penelitian ini adalah Seluruh pasien yang dirawat dengan partus prematurus imminens di RSUD DR. MA. Hanafiah Batusangkar. Sampel penelitian ini adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Mengacu pada jenis penelitian⁹, didapat 17 sampel yang berhasil tokolitik dan 17 sampel yang gagal tokolitik. Pengambilan sampel dilakukan secara *Consecutive sampling* Sampel dianggap Berhasil tokolitik bila dalam waktu 2x24 jam setelah pemberian obat tidak terjadi persalinan pada pasien dengan adanya onset persalinan pada usia kehamilan antara 24 minggu lengkap sampai 34 minggu lengkap (33 minggu 6 hari) hari usia kehamilan yang dibuktikan sesuai dengan HPHT dan USG serta adanya kontraksi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Partus prematurus imminens usia kehamilan 24 minggu hingga 34 minggu (penuh) di RSUD DR. MA. Hanafiah Batusangkar, Primigravida, Kehamilan tunggal, Normotensi, dan Bersedia ikut serta dalam penelitian. Sedangkan Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah Menderita penyakit kardio-pulmonal, vascular, maupun metabolik: dieklusi dengan adanya riwayat penyakit jantung, paru, hati, ginjal, Diabetes Melitus, dan Hipertensi, Preeklampsia/ Eklampsia, IUFD, IUGR, Perdarahan Antepartum, riwayat infeksi pada ibu, dan Kontra indikasi lainnya untuk dilanjutkannya kehamilan atau terdapat indikasi untuk terminasi kehamilan. Uji beda rerata menggunakan uji-t dengan batas kemaknaan $p < 0.05$.

HASIL

Dari 34 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, 17 orang kelompok gagal tokolitik dan 17 lainnya berhasil tokolitik. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, indeks massa tubuh, seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Kelompok		p
	Gagal Tokolitik (Rerata ± SD)	Berhasil Tokolitik (Rerata ± SD)	
Usia Ibu	26,7 ± 5,7	27,5 ± 3,2	0,071
IMT	20,3 ± 2,4	22,2 ± 2,4	0,609
Usia Kehamilan	32,12 ± 3,07	30,94 ± 3,07	0,195
Leukosit	19,9 ± 3,8	10,2 ± 2,4	0,000

Dari tabel 1 terlihat bahwa sia rata-rata sampel penelitian adalah 27,08±4,6 tahun. Berdasarkan karakteristik usia responden pada tabel 1 didapatkan nilai rerata usia kelompok pasien dengan partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik didapatkan 27,47±3,2 : 26,7±5,7. Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai $p=0,636$.

Indeks massa tubuh (IMT) rata-rata sampel penelitian adalah 21,23±2,90 kg/m². Berdasarkan karakteristik IMT pada tabel 1 masing-masing kelompok didapatkan nilai rerata IMT kelompok pasien dengan partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik didapatkan (22,2 ± 3,1 : 20,3 ± 2,4). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai $p=0,609$.

Rata-rata usia kehamilan pada kelompok yang berhasil tokolitik adalah 30.94 ± 3,07 dan kelompok yang gagal tokolitik adalah 32,12±1,26 Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan usia kehamilan pada enderita yang berhasil tokolitik setara dengan penderita yang gagal tokolitik, hal ini terlihat dari nilai p value sebesar 0.159 ($p > 0.05$).

Jumlah leukosit rata-rata sampel pada penelitian ini adalah 15,097±5,850 (10³/mm³). Berdasarkan karakteristik kadar leukosit serum pada tabel 1 didapatkan nilai rerata kadar leukosit serum kelompok pasien dengan partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada

kelompok pasien partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik, didapatkan $19,9 \pm 3,8$ ($10^3/\text{mm}^3$) : $10,2 \pm 2,4$ ($10^3/\text{mm}^3$). Secara statistik perbedaan tersebut bermakna, terlihat dari nilai $p=0,000$.

Tabel 2. Perbedaan Rerata Kadar IL-6 Serum Maternal pada Partus Prematurus Imminens yang Berhasil Tokolitik dan Gagal Tokolitik

	Berhasil Tokolitik	Gagal Tokolitik	P
	n = 16	n = 17	
Mean	56,294	1,732	0,000
SD	37,169	1,483	

Berdasarkan tabel 2 didapatkan rerata kadar IL-6 serum maternal pada partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi yaitu $56,294 \pm 37,169 \text{ pg/ml}$ dibandingkan dengan rerata kadar IL-6 serum maternal pada partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik yaitu $1,732 \pm 1,483 \text{ pg/ml}$. Hasil analisis statistik didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata kadar IL-6 pada pasien partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik dan pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik hal ini dapat dilihat dari nilai p 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum maternal pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan yang berhasil tokolitik.

Pada penelitian ini didapatkan kadar IL-6 terendah pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik adalah $6,181 \text{ pg/mL}$ dan kadar IL-6 tertinggi pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik adalah $556,735 \text{ pg/mL}$. Sedangkan kadar IL-6 terendah pada pasien partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik adalah $0,021 \text{ pg/mL}$ dan nilai tertinggi kadar IL-6 pada kelompok yang berhasil tokolitik adalah $5,800 \text{ pg/mL}$. Pada kadar IL-6 yang ekstrim dengan nilai $556,735$ dilakukan exclude data untuk membantu menormalisasi data. Sehingga pada penelitian ini hanya dilakukan uji pada 16 sampel dengan partus prematurus imminens kelompok gagal tokolitik dan 17 sampel pada kelompok berhasil tokolitik setelah melewati proses cleaning data

DISKUSI

Dari 34 sampel penelitian didapatkan masing-masing 17 sampel partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik dan 17 sampel partus prematurus imminens yang gagal tokolitik. Pada penelitian ini data karakteristik dikelompokkan berdasarkan usia pasien, usia kehamilan, dan kadar leukosit dengan hasil sebaran rerata usia pada kelompok yang berhasil tokolitik adalah $27,47 \pm 3,24$ tahun dan kelompok yang gagal tokolitik adalah $26,71 \pm 5,74$ tahun. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan usia pada penderita yang berhasil tokolitik dan yang gagal tokolitik setara, hal ini terlihat dari nilai p value sebesar $0,636$ ($p > 0,05$). Selaras dengan penelitian Sina 2014, mendapatkan rata-rata usia pasien dengan partus prematurus juga didapatkan $27,67 \pm 7,26$ tahun.

Untuk rata-rata usia kehamilan pada kelompok yang berhasil tokolitik adalah $30,94 \pm 3,07$ dan kelompok yang gagal tokolitik adalah $32,12 \pm 1,26$ Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan usia kehamilan pada penderita yang berhasil tokolitik setara dengan penderita yang gagal tokolitik, hal ini terlihat dari nilai p value sebesar $0,159$ ($p > 0,05$).hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara usia kehamilan dengan keberhasilan pemberian tokolitik.

Jumlah leukosit rata-rata sampel pada penelitian ini adalah $15,097 \pm 5,850$ ($10^3/\text{mm}^3$). Berdasarkan karakteristik kadar leukosit serum pada tabel 1 didapatkan nilai rerata kadar leukosit serum kelompok pasien dengan partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok pasien partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik didapatkan ($10,2 \pm 2,4$: $19,9 \pm 3,8$ ($10^3/\text{mm}^3$)). Secara statistik perbedaan tersebut bermakna, terlihat dari nilai p 0,000. Pada kehamilan jumlah leukosit memang terjadi peningkatan sampai 14.800 pada trimester kedua. Sehubungan dengan mekanisme respon inflamasi yang terjadi pada onset persalinan, didapatkan sel-sel leukosit terutama sel-sel netrofil dan sel-sel monosit tertentu. Peltier tahun 2003, menyebutkan peningkatan leukosit pada miometrium terutama disebabkan kemokin MCP-1 dan IL-6 yang juga akan menarik makrofag dan netrofil.¹²

Pada penelitian ini didapatkan kadar IL-6 terendah pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik adalah 6,181 pg/mL dan kadar IL-6 tertinggi pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik adalah 556,735 pg/mL. Sedangkan kadar IL-6 terendah pada pasien partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik adalah 0,021 pg/mL dan nilai tertinggi kadar IL-6 pada kelompok yang berhasil tokolitik adalah 5,800 pg/mL. Untuk mendapatkan nilai Mean dan Standard Deviasi yang baik pada penelitian ini dilakukan *cleening data*. Pasien dengan kadar IL-6 sebesar 556,735 pg/mL di keluarkan (exclude) untuk menghilangkan data-data diluar kenormalan sehingga membantu dalam menormalisasi distribusi data.

Setelah dilakukan uji t-test terhadap sampel penderita partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik dan penderita partus prematurus imminens yang gagal tokolitik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata rerata kadar IL-6 serum maternal pada partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi yaitu $56,294 \pm 37,169$ pg/ml dibandingkan dengan rerata kadar IL-6 serum maternal pada partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik yaitu $1,732 \pm 1,483$ pg/ml. Hasil analisis statistik didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata kadar IL-6 pada pasien partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik dan pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik. Hal ini dapat dilihat dari nilai p 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum maternal pada pasien partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi dibandingkan dengan yang berhasil tokolitik.

IL-6 merupakan bagian dari jalur inflamasi dan diproduksi oleh sel-sel endometrium stroma, sel desidua, dan makrofag sebagai respon untuk interleukin-1 dan tumor necrosis factor. IL-6 merangsang produksi prostaglandin, yang merupakan predisposisi untuk persalinan preterm. Peningkatan produksi IL-6 akan menambah produksi prostaglandin yang akan mencetuskan terjadinya peningkatan Metalloprotease yang selanjutnya menyebabkan penipisan serviks dan *Chorioamnion weakening and rupture*, serta kontraksi miometrium sehingga terjadilah persalinan preterm. Lockwood et al pada penelitian sebelumnya juga telah menilai

hubungan antara peningkatan kadar IL-6 pada pasien dengan persalinan preterm. Didapatkan peningkatan konsentrasi IL-6 antara usia kehamilan 24 sampai 36 minggu dimana pada persalinan preterm kadar IL-6 meningkat 3-4 kali.^{3,12,13}

Penelitian ini sesuai dengan Shahshahan Z et al, 2014 yang telah mengidentifikasi cytokine serum maternal IL-6 dalam memprediksi persalinan preterm. Pada penelitian ini, terdapat hubungan yang mencolok pada peningkatan kadar IL-6 pada wanita dengan persalinan preterm.

Tingginya kadar IL-6 dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain *Uteroplacental Vascular Insufisiency, Maternal Stress, Exaggerated Inflammatory Respons* seperti terjadinya reaksi inflamasi yang dicetuskan oleh infeksi, *Decidual Hemorrhage* contohnya pada Solutio Placenta yang mengaktivasi thrombin untuk membentuk Matrix Metalloproteinase (MMP) yang dihasilkan oleh *fetal membrane*, decidua dan serviks sehingga merangsang terjadinya perubahan pada serviks, *Preterm Premature Rupture of membrane* dan kontraksi uterus. Faktor terakhir yang mempengaruhi peningkatan Interleukin-6 adalah adanya *multiple gestation* dan *hydraamnions*. Untuk menilai kadar rerata Interleukin-6 berdasarkan keberhasilan pemberian tokolitik pada pasien dengan partus prematurus imminens dilakukan pemilihan sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi sehingga faktor-faktor penyebab peningkatan kadar Interleukin-6 lainnya dapat disingkirkan.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar IL-6 serum maternal penderita partus prematurus imminens yang gagal tokolitik dan berhasil tokolitik, Kadar IL-6 pada partus prematurus imminens yang gagal tokolitik lebih tinggi dibandingkan partus prematurus imminens yang berhasil tokolitik, dimana kemajuan persalinan akan tetap berlansung pada kadar IL-6 yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham, FG *et al.* *Preterm Labour*. Dalam :Williams Obstetrics 24th Ed: Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. Chapter 42. McGraw-Hill.2014. hal.1726-77
2. Kurkinen M. A clinical study on certain etiology and diagnostic factor and the outcome of infant. Preterm Birth and Preterm Infant. Oulu. 2000
3. Goldenberg RL. *The Management of Preterm labour.High Risk Pregnancy Series.American Collage of Obstetry and Gynecologist*.Vol 100 (5). 2002. Hal 1020-34
4. Islam M. Perbandingan Kadar Interleukin 10 pada Partus prematurus Imminens dan Kehamilan Preterm Normal. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNAND, Padang. 2010.
5. Alexandru G. PhD *Thesis: Assesmen of Pregnant Women with Risk of Preterm Delivery by Correlating Specific Biomarker. Faculty of Medicine. Craiova*. 2013
6. Cobo T, Palacio M, Navarro-Sastre A. *Predictive value of combined amniotic fluid proteomic biomarkers and interleukin-6 in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol* 2009;200:499.e1-499.e6.
7. Terzidou V. Biochemical and Endocrinological preparation for Parturition. Best Practice and ResearchClinical Obstetric and Gynecology. 2007. Vol 21,No.5,pp 729-757
8. Challis John R.G., Stephen G. Matthews, William Gibb,Stephen J. Lye. The Endocrine Society.Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm. Endocrine Reviews. USA. 2000. Vol 21(5): 514–550
9. Goldenberg RL, Alice R. Goepfert,Patrick S. Ramsey. *Biochemical markers for the prediction of preterm birth. Am J Obstet Gynecol* 2005;192.36-46.
10. Menon R *et al.* Multilocus Interaction At Maternal Tumor Necrosis Factor- α , Tumor Necrosis Factor Receptors, IL-6, and IL-6 Receptor genes predict Spontaneous Preterm Labor in Europea-American Women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194, 1616-24
11. Shahshahan Z, Hashemi, L. *Maternal Serum Cytokines in the Prediction of Preterm Labor and Response to Tocolytic Therapy in Preterm Labor Women*. Advanced Biomedical Research. Iran. 2014. Hal 1-6
12. Peltier MR. Immunology of Term and Preterm Labor.Reproductive Biology and Endocrinology. 2003; 1:122
13. Thung SF, Peaceman AM. *Biological Markers of Preterm Delivery*. From: Current Clinical Pathology: Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy. Humana Press: Tottowa, NJ. 2004

PERBEDAAN RERATA RASIO KALSIMUM MAGNESIUM DAN RERATA RASIO NATRIUM KALIUM SERUM

Difference In Mean Levels Of Calcium Magnesium Ratio And Sodium Potassium Ratio Of Maternal Serum Between Severe Preeclampsia And Eclampsia

Helga, Joserizal Serudji, Hafni Bachtiar
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Tingginya angka kejadian preeklamsia dan eklamsia menyebabkan pentingnya untuk deteksi dini terutama kejadian eklamsia yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal yang lebih buruk. Etiologi pasti tidak diketahui, namun ada kaitannya dengan perubahan dalam status elektrolit. Elektrolit seperti Kalsium (Ca^{2+}), Magnesium (Mg^{2+}), Natrium (Na^+), dan Kalium (K^+) memainkan peran penting dalam preeklamsia dan eklamsia karena mereka memberikan kontribusi yang signifikan dalam fungsi otot polos vascular. Penelitian dilakukan untuk menganalisis perbedaan rerata rasio kalsium magnesium dan rerata rasio natrium kalium serum maternal pada PEB dan eklamsia. Penelitian observasional komparatif dengan desain cross sectional pada 16 wanita dengan PEB, dan 16 wanita eklamsia yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi. Subjek penelitian dikumpulkan di RSUP Dr M Djamil Padang, RSUD Solok, dan RSUD Pariaman dari bulan Mei 2015 sampai Januari 2016. Kadar kalsium diperiksa dengan atomic absorption spectrophotometry (AAS), kadar magnesium diperiksa dengan metode enzymatic, kadar natrium dan kalium diperiksa dengan ion selection electrode (ISE). Perbedaan rerata rasio kalsium magnesium dan rasio natrium kalium antara kedua kelompok dianalisis menggunakan uji t independent. Rerata rasio kalsium magnesium pada PEB lebih tinggi secara bermakna dibandingkan eklamsia dan rerata rasio natrium kalium pada PEB lebih rendah secara bermakna dibandingkan eklamsia.

Kata Kunci: Rasio kalsium magnesium, rasio natrium kalium, preeklamsia berat, eklamsia

Abstract

The high incidence of preeclampsia and eclampsia causes the importance of early detection especially eclampsia which is the main cause of maternal morbidity and mortality and bad perinatal outcome. The etiology was unknown, but is related to changes in electrolyte status. Electrolytes such as calcium (Ca^{2+}), Magnesium (Mg^{2+}), sodium (Na^+) and potassium (K^+) play an important role in pre-eclampsia and eclampsia because they contribute significantly in vascular smooth muscle function. This study was done to analyze the differences in mean levels of calcium magnesium ratio and sodium potassium ratio of maternal serum in severe preeclampsia and eclampsia. We performed an observational comparative with cross sectional study on 16 women with severe preeclampsia and 16 women with eclampsia who met the inclusion criteria and there were no exclusion criteria. The samples were recruited in Dr. M Djamil general hospital Padang, Solok District Hospital, and Pariaman District Hospital from May 2015 to January 2016. The levels of calcium serum were examined by atomic absorption spectrophotometry (AAS), magnesium levels were examined by enzymatic metode, sodium and potassium levels were examined by ion selection electrode (ISE). The differences in mean levels of calcium magnesium ratio and sodium potassium ratio between the two groups was analyzed by using independent t test. The mean levels of calcium magnesium ratio in severe preeclampsia was significantly higher than eclampsia. The mean levels of sodium potassium ratio in severe preeclampsia was significantly lower than eclampsia.

Keywords: Calcium magnesium ratio, natrium kalium ratio, severe preeclampsia, eclampsia.

Koresponden: Helga, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Preeklamsia berat dan eklamsia merupakan sekumpulan gejala yang dapat terjadi pada kehamilan dan persalinan. Perubahan-perubahan ini perlu dikenali dengan baik, karena pengaruh yang ditimbulkannya merupakan masalah yang turut menentukan kesejahteraan dan keselamatan ibu dan janin yang dikandungnya. Angka kejadian preeklamsia berat dan eklamsia yang dilaporkan sangat bervariasi.¹

Preeklamsia merupakan permasalahan penting di bidang obstetric karena masih menjadi sebab utama kematian ibu dibandingkan perdarahan dan infeksi. Preeklamsia adalah sindrom spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel yang terjadi setelah 20 minggu. Proteinuri merupakan tanda penting preeklamsia selain hipertensi dengan atau tanpa edem. Preeklamsia terdiri dari preeklamsia ringan dan preeklamsia berat. Sedangkan eklamsia adalah terjadinya kejang pada seorang wanita dengan preeklamsia yang tidak disebabkan oleh hal lain.^{2,3}

Savitz dan Zhang, yang melakukan penelitian di North Carolina (USA), mendapatkan kejadian hipertensi dalam kehamilan sebesar 43,1 per 1000 kehamilan tunggal. WHO mencatat angka kejadian Preeklamsia berat berkisar antara 0,51% sampai 38,4%. Sedangkan angka kejadian preeklamsia berat di Indonesia berkisar antara 3-10%. Insidensi preeklamsia di Amerika Serikat berkisar antara 2-6% pada wanita nullipara. Pada keseluruhan kasus preeklamsia 10% terjadi sebelum umur kehamilan 34 minggu. Secara keseluruhan angka kejadian preeklamsia berkisar 5-14% dari seluruh kehamilan.

Secara nasional prevalensi eklamsia berkisar 7-10% serta terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Frekuensi eklamsia di negara-negara berkembang berkisar antara 0,3% sampai 0,7%. Berbeda dengan negara-negara maju dimana frekuensi eklamsia hanya berkisar antara 0,05-0,1%. Penelitian oleh Kusuma, dkk di RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta didapatkan kasus eklamsia 36 kasus selama tahun 2008. Penelitian yang dilakukan di Perjan M.Djamil Padang tahun 1998 – 2002 didapatkan angka kejadian Preeklamsia 5,5% atau 663 kasus

dan eklamsia 0,88% atau 106 kasus dari 12034 persalinan, 65% dari kasus preeklamsia adalah kehamilan aterm.⁴ Selama periode 1 Januari 2005 sampai 31 Desember 2007 di BLU RS DR. M. Djamil Padang didapatkan Preeklamsia berat sebanyak 220 kasus (4,99%) dan eklamsia sebanyak 47 orang (1,07%) dari 4407 persalinan.⁵

Data rekam medik pasien yang dirawat di bagian obstetri dan ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2011 mendapatkan kejadian preeklamsia sebanyak 125 kasus (8,31%) dari 1395 persalinan. Angka ini meningkat setiap tahunnya, yaitu sebanyak 193 kasus (11,47%) dari 1.682 persalinan selama tahun 2012, dan sebanyak 206 kasus (12,02%) dari 1.714 persalinan selama tahun 2013.^{5,6,7}

Melihat masih tingginya angka kejadian preeklamsia dan eklamsia, penting untuk dapat mendeteksi keadaan ini secara dini, terutama kejadian eklamsia yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal yang lebih buruk. Dengan deteksi dini diharapkan dapat dilakukan intervensi terhadap perjalanan penyakitnya sehingga tidak menimbulkan akibat yang buruk terhadap kesejahteraan ibu dan janin.^{8,9}

Etiologi pastinya tidak diketahui, tetapi mungkin terkait dengan perubahan dalam status elektrolit. Meskipun relatif mudah pemeriksaannya dengan teknik investigasi modern, pengukuran elektrolit pada wanita preeklamsia sering diabaikan. Elektrolit seperti Kalsium (Ca²⁺), Magnesium (Mg²⁺), Natrium (Na⁺), dan Kalium (K⁺) memainkan peran penting dalam preeklamsia dan eklamsia karena mereka memberikan kontribusi yang signifikan dalam fungsi otot polos vaskular. Ca²⁺ memainkan peran penting

dalam fungsi otot polos vaskular.¹⁰

Penurunan konsentrasi plasma Ca²⁺ menyebabkan peningkatan tekanan darah.¹¹ Mg²⁺ bertindak sebagai co- faktor bagi banyak enzim (misalnya natrium kalium ATPase) dan terlibat dalam vasodilatasi perifer. Beberapa studi menunjukkan bahwa Ca²⁺ dan Mg²⁺ memiliki efek relaksasi pada pembuluh darah wanita hamil.¹²

Rasio kalsium dan magnesium penting

dalam eksitabilitas dan transmisi sinyal sel saraf.¹³ Penelitian Idogun dkk menemukan rendahnya konsentrasi kalsium dan magnesium ekstraseluler menurunkan pula rasio kalsium dan magnesium dalam penelitiannya. Perubahan ekstraseluler ini menjelaskan mengapa beberapa pasiennya mengalami kejang (eklamsia) karena penurunan kecil kalsium ekstraseluler dan/atau magnesium akan menyebabkan peningkatan rangsangan dan letupan pembakaran, yang mengubah fisiologis dan patofisiologis proses seperti meningkatkan potensiasi jangka panjang, transmisi nyeri, epileptogenesis, dan kerusakan saraf. Peningkatan kalsium ekstraseluler dan magnesium akan memiliki efek sebaliknya pada proses ini.¹⁴

Menurut Wang dkk, efek ion divalen ekstraseluler ini pada transmisi sinyal dapat menjelaskan beberapa efek patofisiologis hipokalsemia dan hipomagnesemia.¹³ Defisiensi Ca dan Mg ini mengakibatkan timbulnya manifestasi klinis yang dapat diobservasi pada penyakit preeklamsia ini karena kedua ion ini penting dalam metabolisme seluler dan metabolisme neuronal serta menjaga stabilitas membran sel. Sedangkan ion natrium dan kalium merupakan ion utama dalam pembentukan potensial aksi dalam serat otot yang akan menimbulkan kontraksi otot.¹⁵

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional komparatif dengan desain *cross sectional* yang dilakukan pada 16 wanita PEB dan 16 wanita eklamsia yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi. Sampel diambil pada RSUP Dr M Djamil Padang dari bulan Mei 2015 sampai Januari 2016.

Kriteria inklusi adalah wanita yang didiagnosis PEB atau eklamsia di IGD kebidanan RSUP Dr M Djamil Padang, RSUD Solok, dan RSUD Pariaman dan bersedia untuk mengikuti penelitian untuk pengambilan darah. Kriteria eksklusi adalah adanya riwayat menderita hipertensi sebelum hamil atau sebelum usia kehamilan 20 minggu, adanya riwayat penyakit ginjal, penyakit hepar, diabetes mellitus, atau menderita luka bakar luas (>20% LPB), dan sedang mendapat terapi anti-kejang.

Pemeriksaan kadar natrium dan kalium dilakukan dengan metode *ion selection electrode* (ISE), pemeriksaan kadar kalsium dilakukan dengan metode *Atomic Absorption Spectrophotometry* (AAS) di Laboratorium RSUP Dr M Djamil Padang dan pemeriksaan kadar magnesium dilakukan dengan metode *enzymatic* di Laboratorium Prodia Padang. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 20. Perbedaan rerata rasio kalsium magnesium dan rerata rasio natrium kalium serum maternal diuji dengan *t independent*.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Subjek penelitian ini terdiri dari 16 orang PEB dan 16 orang eklamsia. Tidak terdapat perbedaan karakteristik usia kehamilan dan kelompok gravida antara kedua kelompok dengan nilai $p > 0,05$, namun tampak perbedaan bermakna pada karakteristik usia ibu dengan nilai $p < 0,05$ seperti terlihat pada tabel 1.

Perbedaan Rerata Rasio Kalsium Magnesium Serum Maternal Antara Preeklamsia Berat dan Eklamsia

Analisis dilakukan dengan uji *t-Independent*. Tabel 2 memperlihatkan perbedaan rerata rasio kalsium magnesium serum maternal antara PEB dan eklamsia ($4,3 \pm 0,92$ vs $2,93 \pm 0,47$). Terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan $p < 0,000$.

Perbedaan Rerata Rasio Natrium Kalium Serum Maternal Antara Preeklamsia Berat dan Eklamsia

Analisis dilakukan dengan uji *t independent*. Tabel 3 memperlihatkan perbedaan rerata rasio natrium kalium serum maternal antara PEB dan eklamsia ($31,16 \pm 4,36$ vs $39,46 \pm 6,2$). Terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan $p < 0,000$.

DISKUSI

Terdapat tiga karakteristik pada subjek penelitian ini, yaitu usia ibu, usia kehamilan, dan status gravida. Kedua kelompok (PEB dan

eklamsia) telah setara dari segi usia kehamilan (rerata

36,25 ± 3,84 minggu dan 35,81 ± 2,74 minggu, dengan $p=0,713$) dan status gravida (rerata 1,63 ± 1,03 dan 1,31 ±

0,79 dengan $p=0,342$). Sedangkan dari segi usia ibu terdapat perbedaan bermakna (rerata usia ibu 30,56 ± 7,05 tahun dan 24,94 ± 7,25 tahun, dengan $p=0,034$). Namun demikian tidak terdapat teori yang menyatakan usia mempengaruhi terjadinya kejang.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian Antara PEB dan Eklamsia

Karakteristik	PEB n=16	Eklamsia n=16	p
Usia ibu (x ± SD), tahun	30,56 ± 7,05	24,94 ± 7,25	0,034
Usia Kehamilan (x ± SD), minggu	36,25 ± 3,84	35,81 ± 2,74	0,713
Gravida (x ± SD)	1,63 ± 1,03	1,31 ± 0,79	0,342
Kelompok Gravida			
- Primigravida	10 (62,5%)	13 (81,25)	0,238
- Multigravida	6 (37,5%)	3 (18,75%)	

Rerata rasio kalsium magnesium serum maternal pada PEB adalah 4,3 ± 0,92, sedangkan pada eklamsia 2,93 ± 0,47, dengan $p=0,000$ artinya ditemukan perbedaan bermakna rerata rasio kalsium magnesium serum maternal antara PEB dan eklamsia.

Rasio kalsium magnesium penting dalam eksitabilitas dan transmisi sinyal sel saraf. Penelitian Idogun (2007) menemukan rendahnya konsentrasi kalsium dan magnesium ekstraseluler menurunkan pula rasio kalsium magnesium dalam penelitiannya. Perubahan ekstraseluler ini menjelaskan mengapa beberapa pasiennya mengalami kejang (eklamsia) karena penurunan kecil kalsium ekstraseluler dan atau magnesium akan menyebabkan peningkatan rangsangan dan letupan pembakaran, yang mengubah fisiologis dan patofisiologis proses seperti meningkatkan potensiasi jangka panjang, transmisi nyeri, epileptogenesis, dan kerusakan saraf.^{13,14}

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini dimana didapatkan rerata rasio kalsium magnesium serum maternal pada eklamsia lebih rendah dibandingkan PEB yaitu: 2,93 ± 0,47 vs 4,3 ± 0,92, dengan $p=0,000$

Tabel 2. Perbedaan Rerata Rasio Kalsium Magnesium Serum Maternal Antara PEB dan Eklamsia

Variabel	PEB n=16	Eklamsia n=16	p
Kalsium (x ± SD), mg/dl	8,68 ± 0,75	7,85 ± 0,68	0,003
Magnesium (x ± SD), mg/dl	2,16 ± 0,72	2,78 ± 0,68	0,019
Rasio Kalsium Magnesium (x ± SD)	4,3 ± 0,92	2,93 ± 0,47	0,000

Rerata kadar natrium serum maternal pada PEB adalah 133,25 ± 3,4 mmol/L, sedangkan pada eklamsia

137,88 ± 11,82 mmol/L, dengan $p=0,143$ artinya tidak ditemukan perbedaan bermakna rerata kadar natrium serum maternal antara PEB dan eklamsia. Rerata kadar kalium serum maternal pada PEB adalah 4,37 ± 0,72 mmol/L, sedangkan pada eklamsia 3,57 ± 0,58 mmol/L, dengan $p=0,002$ artinya ditemukan perbedaan bermakna rerata kadar kalium serum maternal antara PEB dan eklamsia.

Tabel 3. Perbedaan Rerata Rasio Natrium Kalium Serum Maternal Antara PEB dan Eklamsia

Variabel	PEB n=16	Eklamsia n=16	p
Natrium (x ± SD), mmol/L	133,25 ± 3,4	137,88 ± 11,82	0,143
Kalium (x ± SD), mmol/L	4,37 ± 0,72	3,57 ± 0,58	0,002
Rasio Natrium Kalium (x ± SD)	31,16 ± 4,36	39,46 ± 6,2	0,000

Kadar normal natrium serum adalah sekitar 136 – 145 mmol/L. Pada PEB didapatkan rerata kadar natrium serum lebih rendah dari normal 133,25 ±

3,4 mmol/L, sedangkan pada eklamsia didapatkan kadar *low normal* yaitu 137,88 ± 11,82 mmol/L. Kadar normal kalium serum adalah sekitar 3,5 – 5,1 mmol/L. Pada PEB didapatkan rerata kadar kalium serum normal yaitu 4,37 ± 0,72 mg/dl, sedangkan pada eklamsia *low normal*, yaitu 3,57 ± 0,58 mg/dl. Sepertinya kadar kalium serum yang rendah lebih berperan pada pathogenesis. preeklamsia-eklamsia dibandingkan kadar natrium serum.

Rerata rasio natrium kalium serum maternal pada PEB adalah 31,16 ± 4,36, sedangkan pada eklamsia 39,46 ± 6,2, dengan

$p=0,000$ artinya ditemukan perbedaan bermakna rerata rasio kalsium magnesium serum maternal antara PEB dan eklamsia.

Keberadaan natrium dan kalium tergantung transpor aktif $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ -ase. Hipertensi dalam kehamilan merupakan tanda awal abnormalitas transpor natrium kalium melintasi membran sel otot polos vaskuler yang berfungsi untuk pengaturan tekanan darah.^{17,18} Penurunan kadar kalium akan menurunkan ekskresi natrium, tampaknya melalui perubahan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal ginjal, yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah.^{19,20}

Manjareeka melaporkan bahwa terdapat peningkatan kadar natrium serum pada preeklamsia dibandingkan hamil normal dan penurunan kadar Kalium serum pada preeklamsia dibandingkan hamil normal.²¹ Dengan demikian, rasio natrium kalium akan meningkat pada preeklamsia dibandingkan dengan hamil normal.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini dimana didapatkan rerata rasio natrium kalium serum maternal pada eklamsia lebih tinggi dibandingkan PEB yaitu: $39,46 \pm 6,2$ vs $31,16 \pm 4,36$, dengan $p=0,000$.

Kejang merupakan manifestasi klinis akibat lepasnya muatan listrik yang berlebihan di sel neuron otak karena gangguan fungsi pada neuron tersebut baik berupa fisiologi, biokimia maupun anatomi. Sel syaraf seperti juga sel hidup pada umumnya, mempunyai potensial membran. Potensial membran yaitu selisih potensial antara intrasel dan ekstrasel. Potensial intrasel lebih negative dibandingkan dengan ekstrasel.

Patofisiologi kejang terjadi karena peningkatan reaksi kimia tubuh, dengan demikian reaksi-reaksi oksidasi terjadi lebih cepat dan akibatnya oksigen akan lebih cepat habis sehingga terjadilah keadaan hipoksia. Transport aktif yang memerlukan ATP terganggu, sehingga

Na intrasel dan K intrasel meningkat.²² Adanya kondisi dimana terjadi peningkatan kadar natrium dan penurunan kadar kalium di vaskuler sepertinya akan semakin memfasilitasi terjadinya kejang.

KESIMPULAN

Rerata rasio kalsium magnesium serum maternal lebih tinggi secara bermakna pada PEB dibandingkan dengan eklamsia. Rerata rasio natrium kalium serum maternal lebih rendah secara bermakna pada PEB dibandingkan dengan eklamsia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dekker G. Hypertension. Dalam High Risk Pregnancy 4th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011.
2. Cunningham FG. Williams Obstetrics. 24th ed. New York. Appleton & Lange.2014;1508-1613.
3. Lim KH. Preeklamsia. Available from:<http://www.medscape> diakses pada 15 September 2013
4. Madi J dan Sulin J. Angka Kematian pasien Preeklamsia dan Eklamsia di Rs.Dr M.Djamil Padang 1998-2002. Bagian Obsgin FK.Unand /Rs.Dr.M.Djamil Padang, Kongres POGI XII Juli 2003
5. Rekam Medik. Bagian Obsgyn RS. Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari sampai 31 Desember 2011
6. Rekam Medik. Bagian Obsgyn RS. Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2012
7. Rekam Medik. Bagian Obsgyn RS. Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2013
8. Handaya. Cara-cara prediksi Preeklamsia pada perawatan antenatal. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM. Dibacakan pada PTP POGI IX. Surabaya;2-5 Juli 1995
9. Pangemanan WT. Diagnosis dini dan prediksi hipertensi dalam kehamilan. Lab/UPF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSMH Palembang,2002

10. Indumati K, Kodliwadmath MV and Sheela MK. The Role of serum Electrolytes in Pregnancy induced hypertension. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011; 5(1):66-69.
11. Pallavi PC, Pranay AJ, Jasmin HJ. Changes in serum calcium and Magnesium level in preeclampsia vs normal pregnancy. *International J of Biomedical and advance Research* 2012; 3(6):511-513.
12. Golmohammad L S, Amirabi A et al. Evaluation of serum calcium, magnesium, copper & zinc levels in women with preeclampsia. *Iran Journal of Medical Sciences* 2008; 33(4): 231-234.
13. Wang T, Wang J, Cottrell JE, Kass IS. Small physiologic changes in calcium and magnesium alter excitability and burst firing of CIA pyramidal cells in rat hippocampal slices. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004 July; 16(3): 201 – 9.
14. Idogun ES, Imarengiaye CO. Extracellular Calcium and Magnesium in Preeclampsia and Eclampsia. *Afr J Reprod Health* 2007; 11[2]:80-85.
15. Ganong W.F, 'Fungsi Ginjal dan Miksi' pada Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, edisi ke-22, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 2005, hh. 725-756.
16. Sunitha T, Sameera K, Umaramani G. Study of Biochemical changes in Preeclamptic women. *International Journal of Biological & Medical Research.* 2012; 3 (3): 2025-2028
17. Delgado M. C., Potassium in Hypertension. *Current Hypertension Reports.* 2004. 6:31–35.
18. Arumanayagam M. and Rogers M., Platelet sodium pump and Na⁺ /K⁺ cotransport activity in non pregnant, normotensive and hypertensive pregnant women. *Hypertens. Pregnancy.* 1999. 18(1):35-44.
19. Pikilidou MI, Lasaridis AN, Sarafidis PA, et al, Blood pressure and serum potassium levels in hypertensive patients receiving or not receiving antihypertensive medicine. *Clin Exp. Hypertens.* 2007. 29(8): 563-73.
20. Gallen IW, Rosa RM, Esparaz DY, et al., On the mechanism of the effects of potassium restriction on blood pressure and renal sodium retention. *Am J Kidney Dis.* 1998. 31:19-27.
21. Manjareeka M. Serum electrolyte levels in preeclamptic woman: A comparative study. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* vol 3, June 2012.
22. Bromfield EB, Cavazos JE, *An Introduction to Epilepsy in Chapter 1 Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy*, American Epilepsy Society, 2006.

PERBEDAAN RERATA KADAR AKTIVIN A SERUM MATERNAL ANTARA PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN BUKAN PREEKLAMPSIA BERAT

Difference in Mean Maternal Activin A Serum Levels on Severe Preeclampsia and not Severe Preeclampsia

Dovy Djanas, Bayu Pramudyo Ariwibowo, Hafni Bachtiar
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Pada awal preeklamsia terjadi kegagalan invasi dari sitotrofoblas ke dalam arteri spiralis ibu yang menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenter yang akan diikuti kegagalan dari unit fetoplasenter untuk mendapatkan oksigen yang cukup dari ruang intervillus yang pada akhirnya menimbulkan suatu keadaan hipoksia pada plasenta. Hal ini akan menyebabkan pengeluaran TNF- α dan IL-1 β dari plasenta serta suatu faktor yang disebut *hypoxia-inducible transcription factors* yang akan memacu trofoblas untuk menghasilkan aktivin A lebih banyak. Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional* di kamar bersalin bagian kebidanan dan penyakit kandungan RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai bulan Agustus 2015 sampai bulan Februari 2016 dengan jumlah sampel 20 orang pasien preeklamsia berat dan 20 orang pasien bukan preeklamsia berat, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Kemudian dilakukan analisa statistik dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan rerata kadar aktivin A serum maternal antara preeklamsia berat dengan bukan preeklamsia berat. Rerata kadar aktivin A serum maternal pada preeklamsia berat yaitu $32,55 \pm 1,84$ ng/ml dan pada kehamilan bukan preeklamsia berat yaitu $8,59 \pm 0,59$ ng/ml. Perbedaan rerata kadar aktivin A serum maternal kedua kelompok secara statistik bermakna ($p=0,001$). Kadar serum aktivin A pada pasien preeklamsia lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kehamilan bukan preeklamsia berat.

Kata Kunci : aktivin A, preeklamsia, bukan preeklamsia berat

Abstract

At the start of preeclampsia there is a failure of cytotrophoblast invasion into the maternal spiral arteries that will lead to decreased uteroplacental perfusion which will be followed by the failure of the unit fetoplacenter to get enough oxygen from the room intervillous that ultimately lead to a state of hypoxia in placenta. This will cause the expenditure of TNF- α dan IL-1 β from placenta and a factors called hypoxia-inducible transcription factors that will spur the trophoblast to produce activin A lot more. This research was conducted by cross sectional method in maternal room of obstetrics and gynecology department of Central General Hospital of Dr. M. Djamil Padang from August 2015 until February 2016 with 20 patients of severe preeclampsia and 20 patients not severe preeclampsia, who met inclusion criteria and there is no exclusion criteria. Then performed statistical analysis using Mann-Whitney test to determine difference in mean maternal activin A serum levels of severe preeclampsia and not severe preeclampsia. The mean maternal serum levels of activin A in severe preeclampsia is $32,55 \pm 1,84$ ng/ml and in pregnancy with no severe preeclampsia is $8,59 \pm 0,59$ ng/ml. Difference in mean maternal serum level of activin A in the two groups was statistically significant ($p=0,001$). Maternal serum activin A levels is significantly higher in severe preeclampsia than pregnancy with no severe preeclampsia.

Keywords: *Activin A, severe preeclampsia, not severe preeclampsia*

Koresponden: Bayu Pramudyo Ariwibowo, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Preeklamsia adalah suatu sindroma penyakit yang dapat menimbulkan gangguan pada berbagai organ. Sampai saat ini preeklamsia masih merupakan penyulit utama dalam kehamilan dan menjadi penyebab utama kematian dan kesakitan maternal maupun perinatal.¹ Kejadian preeklamsia berbeda-beda untuk tiap negara. Insidennya berkisar 4 – 9 % pada wanita hamil, 3 – 7 % pada nullipara dan 0,8 – 5 % terjadi pada multipara. Kejadian preeklamsia di beberapa Rumah Sakit di Indonesia masih cukup tinggi. Data dari rekam medik pasien yang dirawat di Bagian Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2010 didapatkan pasien preeklamsia berat sejumlah 113 kasus dari 1295 persalinan (8,7%), tahun 2011 sekitar 119 kasus dari 1287 persalinan (9,2%) dan tahun 2012 sekitar 140 kasus dari 1301 persalinan (10,76%).² Data dari rekam medik pasien yang dirawat di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2013 didapatkan pasien preeklamsia dan eklamsia sejumlah 338 kasus, 259 kasus adalah preeklamsia berat, 79 kasus adalah eklamsia, 6 kasus kematian akibat preeklamsia, dan 8 kasus kematian akibat eklamsia.³

Pada awal dari preeklamsia terjadi Banyak faktor plasenta terlihat pada sirkulasi maternal selama kehamilan yang normal, meningkat pada preeklamsia berat. Ini termasuk beberapa sitokin inflamasi, *corticotropin releasing hormone*, radikal bebas, dan aktivin A. Semua bisa merangsang respon inflamasi ibu. Pelepasan faktor ini berlebihan bisa disebabkan baik stres oksidatif yang dihasilkan dari suplai darah plasenta intermiten, seperti yang terlihat dalam plasenta dari beberapa kasus preeklamsia atau mungkin produk dari yang lebih besar pada massa plasenta seperti kehamilan kembar.⁴

Kegagalan invasi dari sitotrofoblas ke dalam arteri spiralis ibu. Hal ini akan menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenter yang akan diikuti kegagalan dari unit fetoplasenter untuk mendapatkan oksigen yang cukup dari ruang intervillus yang pada akhirnya menimbulkan suatu keadaan hipoksia pada plasenta. Hal ini akan menyebabkan pengeluaran TNF- α dan IL-1 β dari plasenta serta suatu faktor yang disebut *hypoxia-inducible transcription factors* yang akan memacu trofoblas untuk menghasilkan

aktivin A lebih banyak.⁵ Hal ini diperlukan untuk memacu lebih banyak sel sitotrofoblas villus untuk bermigrasi menjadi sitotrofoblas ekstravillus dan akan menjadi sitotrofoblas invasif yang akan menginvasi endotel vaskuler lebih dalam pada arteri spiralis. Semua ini merupakan suatu proses dari plasenta untuk menjamin suplai oksigen yang adekuat untuk perkembangan janin selama kehamilan.^{1,5}

Pada proses ini terjadi peningkatan sekresi zat-zat yang disekresi oleh sel trofoblas seperti sitokin TNF- α dan IL-1 β serta lipid peroksidase dimana TNF- α dan IL-1 β akan mengaktivasi sel endotel vaskuler dan monosit serta makrofag pada peredaran darah perifer untuk mensekresi aktivin A. Sedangkan lipid peroksidase akan menyebabkan disfungsi endotel vaskuler yang lebih luas. Hal ini akan menyebabkan peningkatan kadar aktivin A dalam sirkulasi darah maternal pada awal dari preeklamsia. Peningkatan kadar aktivin A terjadi pada awal kehamilan sebelum manifestasi klinis preeklamsia muncul sehingga peningkatan kadar aktivin A dapat digunakan untuk memprediksi timbulnya preeklamsia pada usia kehamilan selanjutnya.⁵

Selain pada preeklamsia, peningkatan kadar aktivin A juga ditemukan pada keadaan inflamasi sistemik, hipertensi kronis, diabetes melitus, kehamilan ganda, dan partus prematurus. Pada keadaan inflamasi sistemik, diabetes melitus dan partus prematurus sitokin TNF- α dan IL-1 β memainkan peranan penting dalam peningkatan kadar aktivin A. Sedangkan pada kehamilan ganda, faktor plasenta dan disfungsi trofoblas merupakan faktor penyebab peningkatan kadar aktivin A.⁶

Aktivin adalah suatu glikoprotein yang termasuk dalam keluarga *Transforming Growth Factor- β superfamily*, sebuah grup protein yang mengontrol proliferasi dan diferensiasi sel dari banyak sistem tubuh. Aktivin tersusun dari subunit β , baik yang homodimer maupun yang heterodimer dan terdiri dari aktivin A (β_A - β_A), aktivin B (β_B - β_B) atau aktivin AB (β_A - β_B).⁵ Sub unit aktivin diekspresikan oleh berbagai macam jaringan di dalam tubuh. Awalnya aktivin dianggap merupakan anggota dari aksis hipotalamus-hipofisis-gonad dan dinamakan aktivin karena menghambat inhibitor dan

menstimulasi aksi hipofisis dalam memproduksi FSH. Akhir-akhir ini ekspresi sub unit mRNA aktivin ditemukan pada berbagai organ selain gonad yaitu pada otak, hipofisis, tiroid, korteks adrenal, pankreas, sumsum tulang, dan organ reproduksi.⁷ Pada wanita hamil aktivin banyak diproduksi oleh plasenta, sel desidua, dan membran janin.⁷

Pada kehamilan normal sel sitotrofoblas yang diinduksi oleh aktivin A berhasil menginvasi endotel vaskuler arteri spiralis hingga ke tunika media dan mengubahnya menjadi suatu saluran yang elastis yang memungkinkan suplai darah yang cukup untuk janin yang sedang berkembang. Ini akan menjamin oksigenasi uteroplasenter yang adekuat untuk perkembangan janin selama kehamilan.⁶

Preeklamsia diawali dengan kegagalan invasi sel sitotrofoblas pada arteri spiralis dimana hal ini akan menghalangi konversi arteri spiralis menjadi suatu saluran yang memiliki resistensi rendah. Akibatnya terjadi penurunan perfusi uteroplasenter dan diikuti kegagalan dari unit fetoplasenter untuk mendapatkan oksigen yang cukup dari ruang intervillus yang pada akhirnya menimbulkan suatu keadaan hipoksia pada plasenta. Hal ini akan menyebabkan pengeluaran TNF- α dan IL-1 β dari plasenta serta suatu faktor yang disebut *hypoxia-inducible transcription factors* yang akan memacu trofoblas untuk menghasilkan aktivin A lebih banyak.⁸ Hal ini diperlukan untuk memacu lebih banyak sel sitotrofoblas villus untuk bermigrasi menjadi sitotrofoblas ekstravillus dan pada akhirnya akan menjadi sitotrofoblas invasif yang akan menginvasi endotel vaskuler lebih dalam pada arteri spiralis. Hal ini merupakan suatu proses dari plasenta untuk menjamin suplai oksigen yang adekuat untuk perkembangan janin selama kehamilan. Ini semua akan menyebabkan peningkatan kadar aktivin A pada sirkulasi darah maternal.⁵

Selain meningkatkan produksi aktivin A pada plasenta dengan menginduksi sel trofoblas, ternyata TNF- α dan IL-1 β juga akan memacu sel monosit dan makrofag pada sirkulasi darah perifer untuk menghasilkan aktivin A dimana kadar aktivin A yang dihasilkan oleh sel monosit dan makrofag ini akan meningkat sesuai dengan peningkatan kadar sitokin TNF- α dan IL-1 β .

TNF- α dan IL-1 β juga akan mengaktifasi sel endotel vaskuler untuk menghasilkan aktivin A. Hal ini semua akan menyebabkan kadar aktivin A akan meningkat secara dini sebelum manifestasi klinis dari preeklamsia muncul.⁹

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional study* untuk mengetahui perbedaan rerata kadar serum aktivin A maternal antara preeklamsia berat dengan bukan preeklamsia berat di RSUP Dr M Djamil Padang. Penelitian dimulai pada bulan Agustus 2015 sampai bulan Februari 2016. Populasi penelitian ini adalah semua ibu hamil tunggal dengan usia kehamilan lebih 20 minggu yang didiagnosis dengan preeklamsia berat, dan sebagai kontrol wanita hamil normotensi yang berobat jalan dan dirawat di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr M Djamil Padang. Pada penelitian ini sampel dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok hamil dengan PEB 20 orang dan kelompok hamil bukan preeklamsia berat 20 orang. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan. Pasien yang bersedia mengikuti penelitian mengisi formulir persetujuan yang telah tersedia (formulir persetujuan terlampir).

Dilakukan anamnesis dengan mencatat : nama, umur, nomor registrasi medis, alamat jelas, nomor telepon yang bisa dihubungi, paritas, hari pertama haid terakhir (HPHT) dan ditentukan usia kehamilan, bagi pasien yang haid terakhir tidak jelas, usia kehamilan ditentukan berdasarkan USG dini pada kehamilan sekarang baik oleh peneliti dan chief residen obgyn.

Dilakukan pemeriksaan fisik: tekanan darah, frekuensi nadi, nafas, suhu, protein urin dan reflek patella. Jika diagnosis adalah preeklamsia berat, pasang regimen SM dosis inisial, lanjutkan pemeriksaan status obstetrikus.

Pemeriksaan gula darah sewaktu dengan menggunakan alat glucometer. Masukkan jarum penusuk (*lancet*) di alatnya (*lancet device*). Bersihkan ujung jari dengan kapas alkohol. Tusukkan ujung jari, lap darah yang pertama keluar dengan kapas dan biarkan bulatan kecil darah terbentuk di ujung jari. Tempelkan ujung

tes strip ke bulatan darah sampai terbasahi merata. Liat hasilnya di alat glukometer.

Sebanyak 5 cc darah dimasukkan kedalam tabung polos, digunakan untuk pemeriksaan kadar aktivin A serum. Sampel darah diperiksa dengan menghitung kadar serum aktivin A dengan menggunakan *Active free Activin A* kit dari DSL (*Diagnostic Systems Laboratories*) dan menggunakan teknik ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) dengan satuan ng/mL. Bila sampel darah tidak segera diperiksa dapat disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu 2 – 8 °C selama 24 jam atau disimpan dengan suhu -20 °C selama 30 hari. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Prodia Padang. Pada penelitian ini analisis dilakukan dengan program *Statistical Package for the Social Science (SPSS) versi 15*.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Dari 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, paritas, dan GDS seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Variable	Preeclampsia n=20		Not preeclampsia n=20		p
	Mean (SD)	n (%)	Mean (SD)	n (%)	
Maternal age (year)	32,45(6,10)		32,05(5,11)		0,67
Blood sugar	107,15(13,65)		101,20(15,97)		0,21
Gravida					
- Primigravida		5 (25)		5(25)	1,00
- Multigravida		15 (75)		15 (75)	

Berdasarkan karakteristik usia responden pada tabel 4.1 didapatkan nilai rerata usia kelompok penderita preeklamsia berat lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok bukan preeklamsia berat didapatkan (32,45 ± 6,10: 32,05 ± 5,11). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai p 0,67. Hal ini menunjukkan bahwa usia pada penderita preeklamsia berat setara dengan bukan preeklamsia berat.

Pada subyek penelitian preeklamsia dan bukan preeklamsia berat didapatkan ibu hamil multigravida lebih banyak dibandingkan primigravida yaitu 15 orang (75%) multigravida

dibandingkan dengan 5 orang (25%) primigravida. Perbedaan ini tidak bermakna (p=1,00). Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata GDS pada kelompok preeklamsia 107,15 mg/dl dan pada kelompok bukan preeklamsia berat 101,20 mg/dl. Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai p 0,21.

Perbedaan Rerata Kadar Serum Aktivin A Maternal Antara Kelompok Preeklamsia Berat dengan Bukan Preeklamsia Berat.

Didapatkan rerata kadar aktivin A pada subyek kelompok preeklamsia sebesar 32,55 ng/mL sedangkan pada kelompok bukan preeklamsia berat didapatkan rerata kadar aktivin A sebesar 8,59 ng/mL. Secara statistik perbedaan ini bermakna dengan nilai p sebesar 0,001..

Tabel 2. Perbedaan Kadar Serum Aktivin A Maternal Antara Kehamilan Bukan Preeklamsia Berat Dengan Preeklamsia Berat

	Not Severe Preeclampsia n = 20	Severe Preeclampsia n = 20	p
Mean (SD)	8,59(0,59)	32,55(1,84)	0,001

DISKUSI

Karakteristik

Telah dilakukan penelitian pada 40 ibu hamil dengan usia rerata kehamilan 37 ± 1,60 minggu yang dilakukan pemeriksaan kadar aktivin A. Usia ibu hamil yang ekstrim (terlalu muda maupun terlalu tua) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklamsia. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan rerata usia ibu hamil antara kelompok preeklamsia dan bukan preeklamsia. Secara klinis, rerata usia subyek kelompok preeklamsia 32,45 ± 6,10 maupun bukan preeklamsia 32,05 ± 5,11 tidak termasuk dalam umur ekstrim untuk kehamilan.

Penelitian yang dilakukan *Uzma Shamsi dkk* di Pakistan tentang faktor risiko kejadian preeklamsia, didapatkan bahwa kejadian preeklamsia banyak ditemukan pada usia 19-34

tahun.¹⁰ Menurut *Cunningham FG et al* kejadian preeklamsia meningkat pada usia wanita diatas 35 tahun.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada usia ibu hamil yang mengalami preeklamsia dan hamil normal dengan nilai p sebesar 0,67. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jeffrey A Keelan dkk di Auckland, New Zealand yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara usia ibu hamil yang mengalami preeklamsia dibandingkan dengan hamil normal.¹¹ Muttkrishna dkk melakukan penelitian potong lintang pada 310 ibu hamil di Amerika pada tahun 2000 dan didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna pada usia ibu hamil antara kelompok preeklamsia dibandingkan dengan kontrol.⁸

Diabetes mellitus merupakan salah satu faktor perancu yang dapat mempengaruhi kadar aktivin A melalui mekanisme disfungsi endotel vaskuler maupun pelepasan sitokoin TNF- α dan IL-6. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan gula darah sewaktu untuk menapis kemungkinan diabetes mellitus. Didapatkan hasil rerata gula darah sewaktu yang sama pada kelompok preeklamsia dibandingkan dengan kelompok bukan preeklamsia. Secara klinis hasil gula darah sewaktu pada kedua kelompok ini masih dalam batas normal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Gallinelli di Roma bahwa kadar aktivin A lebih tinggi pada penderita diabetes gestasional dibandingkan dengan kontrol pada umur kehamilan yang sama.¹²

Cunningham FG et al menyatakan risiko preeklamsia berat meningkat pada nulipara dibandingkan multipara.¹ Pada penelitian didapatkan paritas pasien subyek penelitian yang sama antara kelompok preeklamsia maupun bukan preeklamsia. Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan paritas pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai p 1,00. Hal ini sesuai dengan penelitian potong lintang yang dilakukan oleh Ling Yu dkk di China yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada paritas antara kelompok preeklamsia berat dan bukan preeklamsia.⁵

Kadar aktivin A

Preeklamsia diawali dengan kegagalan invasi sitotrofoblas pada arteri spiralis dimana hal ini akan menghalangi konversi areteri spiralis menjadi suatu saluran yang memiliki resistensi rendah. Akibatnya terjadi penurunan perfusi uteroplasenter dan diikuti kegagalan dari unit fetoplasenter untuk mendapatkan oksigen yang cukup dari ruang intervillus yang pada akhirnya menimbulkan suatu keadaan hipoksia pada plasenta. Hal ini menyebabkan pengeluaran TNF- α dan IL- β dari plasenta serta suatu faktor yang disebut *hypoxia-inducible transcription factors*. Kondisi hipoksia ini menyebabkan hiperplasia sel-sel trofoblas sehingga menghasilkan aktivin A yang lebih banyak.¹³

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan kadar rerata aktivin A serum pada kedua kelompok dimana kadar rerata aktivin A kelompok preeklamsia lebih tinggi (32,55 ng/mL) dibandingkan dengan kelompok bukan preeklamsia berat (8,59 ng/mL). Pada penderita preeklamsia akan mulai didapatkan peningkatan kadar aktivin A pada usia kehamilam 15-19 minggu dimana peningkatan kadar tersebut secara signifikan ditemukan pada usia kehamilan 21-25 minggu dibandingkan dengan kehamilan bukan preeklamsia berat.⁵ Kadar aktivin A serum maternal akan terus meningkat hingga kehamilan aterm. Penelitian potong lintang yang dilakukan Ling Yu dkk di China pada November 2005 sampai November 2007 pada 95 orang populasi Han menunjukkan bahwa kadar aktivin A meningkat lebih tinggi pada kelompok preeklamsia dibandingkan dengan kontrol sejak usia kehamilan 25 minggu sampai dengan aterm. Kadar aktivin A meningkat 3,6 kali, 4,2 kali dan 3,5 kali dibandingkan kontrol pada usia kehamilan 25-30 minggu, 31-35 minggu dan 36-40 minggu berturut-berturut. Kadar aktivin A yang meningkat pada awal kehamilan baik pada kehamilan dengan maupun tanpa preeklamsia berat maka aktivin A dapat dipergunakan untuk memprediksi kejadian preeklamsia pada usia kehamilan selanjutnya.⁵

Aktivin A pada kadar 1-10 ng/mL memacu produksi MMP2 dan pro MMP 9 sehingga sel sitotrofoblas villus bermigrasi menjadi sitotrofoblas ektravillus dan menyebabkan sel sitotrofoblas menjad lebih invasif. Semua ini

diperlukan untuk keberhasilan proses invasi sel sitotrofoblas ke dalam endotel vaskuler sehingga memungkinkan terjadinya konversi pada arteri spiralis menjadi suatu lumen yang elastis dan memiliki resistensi yang rendah yang sangat diperlukan untuk memelihara kelangsungan kehamilan yang normal. Kadar aktivin A yang lebih tinggi (25-100 ng/mL) gagal untuk menginduksi produksi MMP dan meningkatkan apoptosis dari sel-sel trofoblas.⁵

Setelah dilakukan uji *Mann-Whitney – test* terhadap sampel kelompok preeklamsia berat dibandingkan dengan kelompok tanpa preeklamsia berat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar rerata serum aktivin A kelompok penderita preeklamsia berat ($32,55 \pm 1,84$ ng/mL) dibandingkan dengan kelompok kehamilan tanpa preeklamsia ($8,59 \pm 0,59$ ng/mL) dengan nilai p 0,00. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh S Muttukrishna dkk di Amerika pada tahun 2006. Muttukrishna dkk melakukan penelitian potong lintang retrospektif pada 40 orang ibu hamil yang melakukan *antenatal care* dan didapatkan serum aktivin maternal lebih tinggi pada kelompok preeklamsia dibandingkan kontrol dengan nilai p sebesar 0,001.⁸

Kekuatan penelitian ini adalah didapatkannya perbedaan yang bermakna antara kadar serum aktivin A maternal penderita preeklamsia berat dengan kehamilan normal. Kelemahan pada penelitian ini yaitu tidak semua sampel dilakukan pemeriksaan penunjang lengkap untuk menyingkirkan faktor perancu lainnya. Untuk menyingkirkan faktor perancu hanya dilakukan pemeriksaan laboratorium rutin dan anamnesis riwayat penyakit yang diderita.

KESIMPULAN

Kadar rerata serum aktivin A maternal penderita preeklamsia berat adalah $32,55 \pm 1,84$ ng/mL. Kadar rerata serum aktivin A pada kehamilan normal adalah $8,59 \pm 0,59$ ng/mL. Terdapat perbedaan bermakna kadar rerata serum aktivin A maternal preeklamsia berat dengan kehamilan normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, and Wenstrom KD. *Williams Obstetrics* (24th Edition ed.). The McGraw-Hill Companies. New York. 2014.
2. Zilfira D. Adiponektin pada Preeklamsia. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unand/RS Dr. M. Djamil Padang. Padang. 2012.
3. Lubis DN. Gambaran Kematian Ibu di Bagian Obstetri Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011-2012. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNAND. Padang. 2013.
4. Redman. Pregnancy-related hypertension. Dalam: *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*. Edisi 5. Saunders. Philadelphia: 2012. 859-892.
5. Ling Yu, Li Dong, Liao Q P, high levels of activin A detected in preeclamptic placenta induce trophoblast cell apoptosis by promoting nodal signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2012. 97(8): E1370-E1379.
6. Silver HM, et al. Mechanism of increased maternal serum total activin A and inhibin A in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 2008. 9: 308-12
7. Stefano L, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Expression and secretion of activin A: possible physiological and clinical implication. *Euro J Endocrinol.* 2001. 225-36.
8. Muttukrishna S, Groome N, Redman, Sargent. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hum Reprod.* 2006. 15:1640-5.
9. Davidson E, Riley S, Robert S, Shearing C, Groome N. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotropin and α -fetoprotein as second trimester predictors of preeclampsia. *BJOG.* 2005. 110: 46-52.
10. Wallace E, Kolsky M, Edwards, Baker, Jenkin G. Maternal serum activin A levels in association with intrauterine fetal growth restriction. *BJOG.* 2009. 110:306-10.
11. Jeffrey A, Tailor R, Schellenberg JC. Serum activin A, inhibin A, and follistatin

concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. Elsevier. 2002. 99: 267-74.

12. Gallinelli, Gennazeni AD, Matteo ML, Caruso A, Woodruff. Episodic secretion of activin A in pregnant women. Euro J Endocrinol. 1996. 135:340-4.
13. Keelan JA, Tailor R, Schellenberg J, Groome N, Mitchel M, and North R. Serum Activin A, Inhibin A and Follistatin Concentrations in Preeclampsia or Small for Gestational Age Pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2007. 99: 267-74.

KORELASI EKSPRESI IMMUNOSITOKIMIA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A (VEGF A) DENGAN PROTEIN GENE PRODUCT 9,5 (PGP 9,5) DARAH HAID PADA PATOFISIOLOGI ENDOMETRIOSIS

Correlation Expression Immunocytochemistry Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF A) With Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) of Menstrual Blood On Pathophysiology Endometriosis

Dedy Hendry, Tita Husnitawati Madjid, Ruswana Anwar, Anita Rachmawati
Divisi Fertilitas Endokrin Reproduksi
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung

Abstrak

Terdapat perubahan fenotip molekuler endometrium eutopik pada endometriosis berupa perubahan ekspresi gen, respon terhadap hormone steroid, peningkatan marker inflamasi dan molekul adesi seluler, penurunan indeks apoptosis dan kapasitas desidualisasi, peningkatan marker stress oksidatif, peningkatan aktifitas angiogenesis dan neurogenesis. Penelitian dilakukan untuk menganalisis perbedaan ekspresi faktor angiogenesis (VEGF-A) dan faktor neurogenesis (PGP 9,5) endometrium eutopik darah haid antara penderita endometriosis dengan non endometriosis serta korelasi kedua faktor tersebut. Penelitian ini merupakan penelitian potong silang yang menelaah hubungan antara kejadian endometriosis dengan faktor resiko berupa ekspresi VEGF dan PGP 9,5 didalam darah haid. Terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi immunositokimia VEGF A endometrium eutopik darah haid antara kelompok endometriosis dan non endometriosis ($p=0,002$). Terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi VEGF A dan PGP 9,5 endometrium eutopik darah haid antara kelompok endometriosis dan non endometriosis. Terdapat korelasi positif antara ekspresi VEGF A dengan PGP 9,5 endometrium eutopik darah haid penderita endometriosis.

Kata kunci : endometrium eutopik, darah haid, ekspresi VEGF A, ekspresi PGP 9,5, immunositokimia

Abstract

There are changes of eutopic endometrium molecular fenotype in endometriosis such as changes in gene expression, steroid hormone response, increase of inflammation marker and cellular adhesion molecule, decrease of apoptotic index and decidualization capacity, increase of oxidative stress marker, increase activity of angiogenesis and neurogenesis. This study was conducted to analyze the differences in the expression of angiogenic factors (VEGF A) and neurogenesis factors (PGP 9.5) eutopic endometrium of menstrual bleeding among patients with endometriosis and non endometriosis and then the correlation of the two factors. This study is a cross sectional that examines the relationship between the incidence of endometriosis with risk factors such as VEGF expression and PGP 9.5 in menstrual blood. There were significant differences in the expression of VEGF A eutopic endometrium menstrual blood between endometriosis and non endometriosis group ($p=0.002$). There are significant differences expression of VEGF A and PGP 9.5 eutopic endometrial of menstrual blood between endometriosis and non endometriosis groups. There is a positive correlation between the expression of VEGF A with PGP 9.5 eutopic endometrial of menstrual blood on endometriosis patients.

Keywords: *eutopic endometrium, menstrual blood, VEGF A expression, PGP 9.5 expression, immunocytochemistry*

Koresponden: Dedy Hendry dkk., Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

PENDAHULUAN

Terdapat perubahan fenotip molekuler endometrium eutopik pada endometriosis berupa perubahan ekspresi gen, respon terhadap hormone steroid, peningkatan marker inflamasi dan molekul adesi seluler, penurunan indeks apoptosis dan kapasitas desidualisasi, peningkatan marker stress oksidatif, peningkatan aktifitas angiogenesis dan neurogenesis. Perubahan molekuler ini tidak dipengaruhi oleh tindakan bedah pada kista endometriosis, hal ini salah satu penyebab tingginya angka rekurensi yang mencapai 75% paska surgikal dalam waktu 2 tahun.^{1,3}

Penelitian menggunakan sampel sampel biopsi endometrium membuktikan adanya peningkatan signifikan faktor proangiogenik poten (VEGF A) pada fase sekresi akhir dan awal menstruasi penderita endometriosis. Adanya refluks fragmen endometrium eutopik kerongga peritoneal saat haid membawa faktor angiogenik (VEGF A) diduga berperan terhadap perkembangan lesi endometriosis peritoneal terutama lesi merah yang kaya VEGF dan merupakan stadium awal implantasi.⁴⁻⁸

Penelitian lain menggunakan sampel biopsi endometrium juga membuktikan adanya peningkatan signifikan densitas serabut saraf pada lapisan fungsional dan basalis endometrium eutopik endometriosis. Ditemukan juga serabut saraf sensorik berdiameter kecil dan non mielin pada lapisan fungsional endometrium eutopik penderita endometriosis dengan sensitifitas 95% dan spesifisitas 100%. Peningkatan densitas serabut saraf ini berkontribusi terhadap keluhan nyeri yang dirasakan oleh penderita endometriosis.⁹⁻¹²

Pembentukan serabut saraf biasanya mengikuti pembentukan neovaskuler. Serabut saraf baru yang ditemukan pada stroma lesi endometriosis berlokasi berdekatan dengan pembuluh darah immatur hasil neoangiogenesis. Aktifitas *Nerve Growth Factor* (NGF) yang meningkat pada endometrium eutopik berperan sebagai faktor pertumbuhan yang mempengaruhi proses neurogenesis maupun angiogenesis. Ditemukannya reseptor VEGFR-2 pada progenitor sel neuron menunjukkan adanya hubungan timbal balik yang saling mempengaruhi (resiprokal) antara endotel pembuluh darah dengan sel neuron. Pemberian antiangiogenesis (cabergolin)

tidak hanya menurunkan densitas pembuluh darah tetapi juga densitas serabut saraf.^{3,13-16}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong silang (*cross sectional study*) yang menganalisis hubungan antara kejadian endometriosis dengan faktor risiko yaitu ekspresi VEGF A dan PGP 9,5 endometrium eutopik darah haid. Penelitian ini dilakukan di poliklinik ginekologi dan endokrinologi Rumah sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran periode Februari s/d Mei 2016.

Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosa kista endometriosis berdasarkan pemeriksaan klinis dan USG. Sampel penelitian adalah pasien yang berada pada usia reproduksi, siklus haid teratur 3 bulan terakhir, tidak mendapatkan terapi hormonal 3 bulan terakhir dan hasil histopatologinya sesuai dengan endometriosis. Pasien yang hasil histopatologi bukan endometriosis dimasukkan kedalam kelompok kontrol. Jumlah sampel penelitian ini adalah 20 orang kelompok endometriosis dan 20 orang non endometriosis, dihitung berdasarkan rumus sampel untuk hipotesis komparatif non parametrik kategorik data tidak berpasangan. Darah haid subjek penelitian pada hari ke-1 atau ke-2 diambil menggunakan spuit 3 cc di area fornix posterior atau OUE. Sekitar 10 tetes darah haid dimasukkan kedalam larutan preservatif, dikocok dan dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk dibuat slide sediaan pemeriksaan secara immunositologi. Darah haid yang didapatkan difiksasi dengan alkohol (metanol) kemudian sel yang terisolasi dipulas secara immunositokimia menggunakan Diamino Benzen (DAB) dan pulasan pembandingnya dengan memakai Hematoksilin Eosin (HE) sehingga sel-sel stroma yang mengekspresikan VEGF dan PGP 9,5 akan berwarna coklat dengan latar belakang biru. Derajat intensitas warna coklat menggambarkan derajat ekspresi VEGF dan PGP 9,5. Penilaian ekspresi immunositokimia VEGF dan PGP 9,5 dilakukan secara kualitatif menggunakan mikroskop dengan pembesaran 40-200x dengan penilaian yaitu negatif (warna biru), positif lemah (warna coklat muda), positif sedang (warna coklat) dan positif kuat (warna coklat tua).

Analisis statistik yang digunakan untuk menilai perbedaan ekspresi VEGF A dan PGP 9,5 antara kelompok endometriosis dan non endometriosis adalah uji Mann-Whitney. Sedangkan analisis korelasi antara ekspresi VEGF A dengan PGP 9,5 menggunakan korelasi spearman (non parametrik) dengan derajat kepercayaan 95 %.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian dibedakan berdasarkan umur dan paritas. Dengan menggunakan uji Mann-Whitney didapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna usia maupun paritas subjek penelitian kelompok endometriosis dan non endometriosis sehingga layak untuk diperbandingkan seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Endo metriosis n = 20	Non Endo Metriosis n = 20	
Usia (th)			
Mean ± SD	34,25 (7,45)	37,95 (8,22)	0,076
Median	33,0	39,0	
Rentang (min-mak)	23 - 47	19 - 48	
Paritas			
Mean ± SD	1,00 (1,03)	1,50 (1,32)	0,26
Median	1,00	1,00	
Rentang (min-mak)	0 - 3	0 - 5	
Uji Shapiro-Wilk (Normalitas Data)			0,042

Data pada tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi VEGF-A antara kelompok endometriosis dan non endometriosis dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$). Artinya adalah ekspresi VEGF A signifikan lebih kuat pada darah haid kelompok endometriosis dibandingkan non endometriosis.

Tabel 2. Perbedaan Ekspresi VEGF A

Ekspresi VEGF	Kelompok		Nilai p
	Endometriosis	Non-endometriosis	
Kuat	11 (55%)	4 (20%)	0,002
Sedang	8 (40%)	5 (25%)	
Lemah	1 (5%)	11 (55%)	
Total	20 (100%)	20 (100%)	

Terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi PGP 9,5 antara kelompok endometriosis dan non endometriosis dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Serabut saraf ditemukan pada 90% darah haid endometriosis. Hal ini dapat dilihat dari data pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan Ekspresi PGP 9,5

Ekspresi PGP 9,5	Kelompok		Nilai p
	Endo metriosis	Nonendo metriosis	
Negatif	2 (10%)	17 (85%)	0,001
Kuat	3 (15%)	3 (15%)	
Sedang	5 (25%)	0 (0%)	
Lemah	10 (50%)	0 (0%)	
Total	20 (100%)	20 (100%)	

Uji analisis korelasi spearman antara ekspresi VEGF A dengan PGP 9,5 pada kelompok endometriosis didapatkan hasil yaitu korelasi yang bermakna ($p < 0,05$) dan positif ($r = 0,384$, DK 95%), dilihat dari data pada Tabel 4.

Tabel 4. Korelasi Ekspresi VEGF A dengan PGP 9,5

Kelompok	Nilai r	Nilai p	Interprestasi
Endometriosis	0,384	0,047	Bermakna / lemah
Non Endo metriosis	0,647	0,001	Bermakna / sedang
Endometriosis + Nonendo metriosis	0,713	0,001	Bermakna / kuat

Hasil Pemeriksaan Immunositokimia



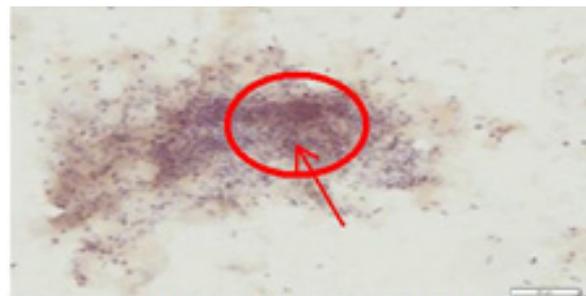
Ekspresi Kuat VEGF (mic 40x)



Ekspresi Sedang VEGF (mic 40x)



Ekspresi Lemah VEGF (mic 40x)



Ekspresi Kuat PGP 9,5 (mic 200x)



Ekspresi Sedang PGP 9,5 (mic 200x)



Ekspresi Lemah PGP 9,5 (mic 200x)



Ekspresi Negatif PGP 9,5 (mic 200x)

PEMBAHASAN

Ekspresi VEGF A Endometrium

Eutopik Endometriosis

Endometrium eutopik pada penderita endometriosis berbeda dengan non endometriosis. Terjadi perubahan molekuler diantaranya adalah peningkatan aktifitas angiogenik dan neurogenik.¹

Garcia, dkk. 2007 menemukan adanya peningkatan signifikan ekspresi VEGF didalam cairan peritoneal, implan endometriotik dan didalam kapsul endometrioma. Tidak ada korelasi antar kadar VEGF serum dengan VEGF seluler yang diambil dari biopsi endometrium.¹⁷

Noguiera, dkk. 2007 menemukan adanya peningkatan signifikan ekspresi VEGF cairan peritoneal pada fase sekresi akhir dan awal menstruasi.⁴

Pada penelitian sebelumnya oleh Donnez, dkk 1998 juga menemukan adanya peningkatan yang signifikan ekspresi VEGF endometrium eutopi epitel glandular pada fase sekresi akhir pada penderita endometriosis.⁵

Djokovic, 2014 pada literatur review menyebutkan bahwa pada endometriosis terjadi *up-regulation* faktor proangiogenik sehingga terjadi pergeseran keseimbangan faktor pro-antiangiogenik.¹⁸

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu adanya peningkatan signifikan ekspresi faktor proangiogenik poten (VEGF-A) pada endometrium ektopik darah haid kelompok penderita endometriosis. Perbedaan penelitian ini dibandingkan sebelumnya adalah dari teknik pengambilan sampel yaitu darah haid yang bersifat non invasif bukan dari biopsi endometrium yang bersifat semi invasif.¹⁸

Peningkatan aktifitas angiogenik pada cairan peritoneal dan lesi endometriosis telah lama dibuktikan dan diterima secara luas. Adanya peningkatan aktifitas angiogenik pada endometrium eutopik penderita endometriosis telah menarik perhatian para ahli karena diduga bahwa faktor angiogenik yang terbawa saat refluks ke rongga peritoneal berkontribusi terhadap pembentukan lesi merah endometriosis (kaya VEGF) yang merupakan fase awal implantasi endometrium ektopik di

rongga peritoneal. Adanya peningkatan faktor proangiogenik poten endometrium eutopik yang ikut refluks saat menstruasi disertai dengan faktor lainnya menyebabkan fragmen endometrium bisa *survive*, berdiffrensiasi dan berproliferasi di lokasi ektopik.^{5,19}

Faktor proangiogenik VEGF ini menginduksi proses *neoangiogenesis* untuk pembentukan neovaskuler yang mensuplai kebutuhan nutrisi dan metabolisme fragmen endometrium di rongga peritoneal yang reaktif avaskuler. Peningkatan aktifitas angiogenik endometrium eutopik endometriosis merupakan tahap awal pembentukan neovaskuler sebelum terjadinya proses inflamasi yang mengundang datangnya sel mast dan makrofag yang ikut memproduksi VEGF dan faktor proangiogenik lainnya. Proses angiogenesis endometrium eutopik yang meningkat signifikan pada endometriosis merupakan bagian awal perkembangan lesi.^{20,2,19,17}

Ekspresi PGP 9,5 Endometrium Eutopik Endometriosis

Peningkatan signifikan densitas serabut saraf (mielin dan non mielin) bukan hanya ditemukan pada stroma lesi endometriosis tetapi juga pada endometrium eutopik baik lapisan fungsional maupun basalis.^{21,22}

Mechsner, dkk 2007, Yao H, dkk. 2010, Arellano, dkk 2010 menemukan adanya peningkatan densitas serabut saraf pada lesi endometriosis peritoneal yang berhubungan dengan intensitas nyeri.¹³⁻¹⁵

Tokushige, dkk 2006, Al-Jefout, dkk 2007 menggunakan sampel biopsi endometrium dan menemukan adanya peningkatan densitas serabut saraf pada lapisan fungsional dan basalis penderita endometriosis. Penelitian ini menemukan adanya serabut saraf sensorik kecil non mielin (tipe C) pada lapisan fungsional endometrium eutopik penderita endometriosis.^{9,10}

Penelitian Tokushige, dkk 2006 disempurnakan oleh Bokor, dkk 2009 dengan tetap menggunakan biopsi endometrium memeriksa seluruh lapisan fungsional endometrium eutopik secara immunohistokimia khusus untuk penderita endometriosis stadium

I-II (*minimal-mild*). Penelitian Bokor, dkk berhasil menemukan serabut saraf sensorik kecil non mielin pada lapisan fungsional endometrium eutopik dengan nilai diagnostik yaitu sensitifitas 95%, spesifisitas 100%, PPV 100%, NPV 95% dan akurasi 97,5%.^{9,11}

Perbedaan penelitian ini dibandingkan penelitian sebelumnya adalah teknik pengambilan sampel yang menggunakan darah haid bukan dengan biopsi endometrium sehingga bersifat non invasif. Penelitian ini dilakukan hanya pada penderita kista endometriosis (stadium III-IV) dengan maksud untuk melengkapi patofisiologi yang sudah ada. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu ditemukannya peningkatan ekspresi serabut saraf yang signifikan pada endometrium eutopik penderita endometriosis. Serabut saraf sensorik kecil non mielin darah haid ditemukan pada 90% penderita endometriosis dan 15 % non endometriosis. Adanya serabut saraf dalam darah haid non endometriosis disebabkan oleh faktor perancu yaitu endometriosis stadium I-II yang luput dari penapisan sehingga dimasukkan kedalam kelompok kontrol. Tidak adanya nyeri haid dan adanya lesi susukan dalam yang tidak terlihat per laparoskopik menjadi faktor perancu kelompok kontrol. Penelitian selanjutnya perlu menelaah hubungan peningkatan ekspresi serabut saraf endometrium eutopik darah haid penderita endometriosis dengan intensitas nyeri.

Korelasi Ekspresi VEGF A dengan PGP 9,5 Endometrium Eutopik Endometriosis

Penelitian lain sudah menemukan adanya hubungan antara pembuluh darah baru (immatur) dengan pembentukan serabut saraf baru. Meschner, dkk. 2009 menemukan bahwa serabut saraf baru didalam stroma lesi endometriosis berlokasi berdekatan dengan pembuluh darah immatur.¹³

Nico, dkk 2008 mengatakan bahwa NGF mempunyai efek neurotropik (neuron simpatik) dan juga sebagai molekul angiogenik yang mempengaruhi sel endotel dan pembuluh darah. NGF berkontribusi terhadap maintenans, survival dan fungsi dari sel endotel pembuluh darah melalui mekanisme autokrin dan parakrin.²³

Laura C, dkk 2010 mengatakan bahwa NGF dapat mempengaruhi aktifitas angiogenik. Pada serabut saraf sensorik perifer, NGF menstimulasi produksi VEGF sebagai faktor angiogenik paling poten dalam mitogenesis sel endotel.²⁴

Emanuelli, dkk 2003 telah menyatakan bahwa NGF mestimulasi proliferasi sel endotel vaskuler dan memiliki peran fungsional dalam reparasi neovaskularisasi. VEGF A memiliki kemampuan berikatan dengan reseptor neuropilin. Angiogenesis dan neurogenesis diatur secara parakrin oleh faktor pertumbuhan yang dilepaskan oleh sel endotel dan neuron.²⁵

Jin K, dkk 2002 mengatakan bahwa VEGF adalah protein angiogenik dengan efek neurotropik dan neuroprotektif. VEGF mempromosikan proliferasi sel endotel dan menstimulasi proliferasi prekursor neuronal. Zhang, dkk juga mengatakan VEGF membimbing secara langsung progenitor sel neuron. Sel progenitor neuron juga mengekspresikan reseptor VEGF.²⁶

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya. Pada penelitian sebelumnya hubungan ekspresi VEGF dan serabut saraf dilakukan pada cairan peritoneal dan implan endometriosis. Sedangkan pada penelitian ini hubungan ekspresi kedua faktor ini dilakukan pada endometrium eutopik darah haid. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi bermakna dan positif antara VEGF A dengan PGP 9,5 darah haid. Serabut saraf yang terdeteksi dengan PGP 9,5 darah haid adalah serabut saraf sensorik kecil non mielin (tipe C) yang hanya ditemukan pada penderita endometriosis.

Hasil penelitian ini didukung juga oleh penelitian Novella, dkk. 2012 yang menemukan bahwa pemberian anti angiogenik (cabergolin) pada endometriosis peritoneal akan menurunkan densitas mikrovaskuler dan densitas serabut saraf sehingga membawa harapan baru pengobatan nyeri pada penderita endometriosis.¹⁶

Hasil penelitian ini membuktikan teori sebelumnya yaitu terdapat hubungan timbal balik (resiprokal) yang saling mempengaruhi antara angiogenesis dengan neurogenesis pada lesi endometriosis dan ternyata juga pada endometrium eutopik.²⁶

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan signifikan ekspresi VEGF A dan PGP 9,5 endometrium eutopik darah haid antara kelompok endometriosis dan non endometriosis. Terdapat korelasi positif antara ekspresi VEGF A dengan PGP 9,5 endometrium eutopik darah haid penderita endometriosis.

Adanya hubungan yang saling mempengaruhi antara proses angiogenesis dengan neurogenesis membawa harapan baru terhadap perkembangan penggunaan anti angiogenik sebagai salah satu pilihan modalitas terapeutik mengatasi nyeri pada penderita endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brosen I, Brosen J, Benagiano G. The Eutopic Endometrium In Endometriosis: Are The Changes Of Clinical Significance? *Hum Reprod.* 2010;8:875-83.
2. Andrade B, Campos P, et al. Identification Of Local Angiogenic And Inflammatory Markers In The Menstrual Blood Of Women With Endometriosis. *Biomedicine & Pharmacotherap.* 2014;68:899– 904.
3. Hey-Cunningham AJ, Peters KM, Zevallos HB-V, Berbic M, Markham R. Angiogenesis, Lymphangiogenesis and Neurogenesis in Endometriosis. *Frontier In Bioscience.* 2013; E5:1033-56
4. Nogueira P, Oliveira D, Petta C, Podgaec S, Ja D, Abrao M. Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations In The Serum And Peritoneal Fluid Of Women With Endometriosis. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* 2007;99:33-7.
5. Donnez J, Smoes P, Gillerot Sp, Casanas-Roux F, Nisolle Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) In Endometriosis. *Human Reproduction Update.* 1998; 13: 1686–90
6. Artini PG, Ruggiero M, Papini F, Simi G, Cela V, Genazzani A.R. Endometriosis And Angiogenic Factors. Italy: Department Of Gynecology And Obstetrics University Of Pisa, Pisa,Italy, 2010.
7. Caroline E, Gargett, Rogers PAW. Human Endometrial Angiogenesis. *Reproduction.* 2001;121:181-6.
8. Healy D, Rogers P, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis : New Theory For Endometriosis. *Human Reproduction Update.* 1998; 4(5): 736-40.
9. Tokushige N, Markam R, Russel P, Fraser I. High Density of Small Nerv Fibers in The Functional Layer of Endometrium in Women with Endometriosis. *Hum Reprod.* 2006; 21 (3): 782-7.
10. Al-Jefout M, Dezamaulda G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe G, Markham R, et al. Diagnosis of Endometriosis by Detection Of Nerve Fibres In An Endometrial Biopsy: A Double Blind Study. *Hum Reprod* 2006;24(12):3019-2
11. Bokor A, Kyama C, Vercruysee L, et al. Density Of Small Diameter Sensory Nerve Fiber In Endometrium : A Semi Invasive Diagnostic Test For Minimal To Mild Endometriosis. *Human Reproduction.* 2009;24:3025-32.
12. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. Endometrial Nerve Fibers In Women With Endometriosis, Adenomyosis, And Uterine Fibroids. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1799-801.
13. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A Pilot Study To Evaluate The Clinical Relevance Of Endometriosis-Associated Nerve fibers In Peritoneal Endometriotic Lesions. *Fertility And Sterility.* 2009;92:1856-61.
14. Arellano MI, Arnold J, Vercellino F, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S. Overexpression Of Nerve Growth Factor In Peritoneal fluid From Women With Endometriosis May Promote Neurite Outgrowth In Endometriotic Lesions. *Fertility And Sterility.* 2011;95:1123-6.
15. Yao H, Huang X, Lu B, Zhou C, Zhang J, Zhang X. Protein Gene Product 9.5-Immunoactive Nerve Fibers And Its Clinical Significance In Endometriotic Peritoneal Lesions. *Fertility And Sterility.* 2010;4:256-9

16. Novella-Maestre E, Herraiz S, Vila-Vives JM, Carda C, Ruiz-Sauri A, Pellicer A. Effect Of Antiangiogenic Treatment On Peritoneal Endometriosis-Associated Nerve Fibers. *Fertility And Sterility*. 2012;98(5):1209-17.
17. Garcia M, Alcazar J, Toledo G. Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) And Ovarian Endometriosis: Correlation Between Vegf Serum Levels, Vegf Cellular Expression, And Pelvic Pain. *Fertil Steril*. 2007;88:513-5.
18. Djokovic D, Calhaz C. Angiogenesis As A Therapeutic Target In Endometriosis. *Acta Med Por*. 2014;4:489-97.
19. R-Qiong Z, Zhi-Hong Q, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression Up-Regulated By Endometrial Ischemia In Secretory Phase Plays An Important Role In Endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95:2687-9.
20. Ilie1 R, Ilie2 I. The Implication Of Angiogenesis in Endometriosis. *Biotechnology, Molecular Biology And Nanomedicine* 2014;2
21. Tulandi T, Felemban A, Chen M. Nerve Fibers And Histopathology Of Endometriosis-Harboring Peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(1):95-8.
22. Tamburro S, Canis M, Albuissou E, Dechelotte P, Darcha C, Mage G. Expression Of Transforming Growth Factor Beta1 In Nerve Fibers Is Related To Dysmenorrhea And Laparoscopic Appearance Of Endometriotic Implants. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1131-6.
23. Nicoa B, Mangieria D, Benagianoa V, Crivellatob E, Ribattia D. Nerve Growth Factor As An Angiogenic Factor. *Microvascular Research*. 2008;75:135-41.
24. Nerve Growth Factor Control Of Neuronal Expression Of Angiogenetic And Vasoactive Factors [Internet]. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences www.Pnas.Org*. 2010.
25. Emanuelli C, Schratzberger P, Kirchmair R, Madedd P. Paracrine Control Of Vascularization And Neurogenesis By Neurotrophin. *British Journal Of Pharmacology*. 2003;140:614-9
26. Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) Stimulates Neurogenesis In Vitro And In Vivo [Internet]. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences www.Pnas.Org*. 2002.

PEDOMAN PENULISAN NASKAH

MAJALAH OBGIN EMAS

PEDOMAN UMUM

Naskah yang diserahkan kepada redaksi Obgin Emas hendaknya mengikuti ketentuan-ketentuan sebagai berikut :

1. Naskah diketik pada lembar kertas A4, spasi 1 dengan margin 3 cm sekelilingnya. Setiap naskah ditulis dengan huruf Times New Roman dengan ukuran huruf 11 dan tidak melebihi 10 halaman. Naskah ditampilkan dengan page layout 2 columns kecuali pada bagian judul dan abstrak.
2. Judul menggambarkan isi pokok tulisan secara ringkas dan jelas, ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Sebaiknya tidak lebih dari 20 katadan tidak mengandung singkatan yang tidak lazim dan dilengkapi ringkasan judul yang tidak lebih dari 40 karakter.
3. Nama-nama penulis, disertai informasi tentang identitas penulis, meliputi instansi tempat penulis bekerja.
4. Naskah harus terstruktur sebagai berikut : Judul, Abstrak, Pendahuluan, Metode Penelitian, Hasil, Diskusi, Kesimpulan dan Daftar Pustaka.
5. Abstrak (abstract) ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, tidak lebih dari 250 kata dan merupakan intisari seluruh tulisan. Abstrak terstruktur terdiri dari : Latar belakang, Tujuan, Metode, Hasil (untuk laporan penelitian) atau Laporan kasus (untuk studi kasus) atau Telaah pustaka (untuk tinjauan pustaka) dan Kesimpulan. Di bawah abstrak disertakan 3-8 kata kunci (keywords) yang menggambarkan naskah anda.
6. Kutipan dalam naskah ditandai dengan mencantumkan nomor yang ditulis superskrip sesudah tanda baca. Setiap pustaka yang dikutip diberi nomor urut sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan kutipan dalam naskah:

Defisiensi nutrisi yang paling banyak terjadi pada ibu hamil (50%) adalah defisiensi zat besi.^{1,2} Kehamilan merupakan keadaan yang meningkatkan kebutuhan ibu terhadap besi untuk memenuhi kebutuhan fetal, plasenta dan penambahan massa eritrosit selama kehamilan.³

7. Ucapan terima kasih dapat ditujukan pada semua pihak yang membantu bila memang ada, misalnya penyandang dana penelitian, dan harus diterangkan sejelas mungkin. Diletakkan pada akhir naskah, sebelum daftar pustaka.
8. Daftar pustaka, disusun menurut sistem Vancouver (sistim nomor). Nomor setiap pustaka yang dirujuk dalam naskah disusun berurutan sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan daftar pustaka :

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid organ transplantation in HIV infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):2847-7.
2. Murray PR, RosenthalKS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St.Louis: Mosby; 2002.
3. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. BPS Indonesia. Kewarganegaraan, Suku Bangsa, Agama, dan Bahasa Sehari-hari Penduduk Indonesia. Hasil Sensus Penduduk 2010. Badan Pusat Statistik (BPS) Jakarta: BPS Catalogue: 2102032; 2010b
5. The World Bank. Out-of-pocket health expenditure (% of private expenditure on health): The World Bank; 2013b [cited 2013 26 March]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.OOPC.ZS>.

PEDOMAN PENULISAN NASKAH HASIL PENELITIAN

Naskah hasil penelitian disusun sistematis dengan ketentuan sebagai berikut :

1. Judul
Aturan penulisan judul sesuai dengan pedoman umum diatas.
2. Nama penulis dan identitas penulis
Sesuai dengan pedoman umum
3. Abstrak (abstract)
Sesuai dengan pedoman umum. Terstruktur berisi latar belakang, tujuan, metode, hasil dan kesimpulan.
4. Pendahuluan
Kalimat awal pada pendahuluan harus menarik sehingga timbul motivasi untuk membaca seluruh artikel setelah membaca pendahuluan. Pendahuluan memuat 4 hal penting yaitu masalah, skala masalah, kronologis masalah, dan konsep solusi. Pendahuluan harus didukung oleh rujukan yang kuat, namun tidak perlu ditulis uraian yang terlalu rinci. Pendahuluan tidak boleh lebih dari 350 kata.
5. Bahan dan Metode
Dijelaskan dalam bentuk esai bukan numerik. Berisi penjelasan tentang desain penelitian, tempat dan waktu penelitian, sumber data; primer atau sekunder, populasi, sampel, cara pemilihan sampel, kriteria pemilihan (inklusi dan eksklusi), teknik pengukuran (pemeriksaan), rencana analisis yang dipergunakan (uji hipotesis, batas kemaknaan, interval kepercayaan)
6. Hasil
 - Teknik penulisan :
Hasil merupakan bagian penting pada laporan penelitian, disajikan dalam bentuk narasi dan harus ditampilkan secara jelas dan berurutan. Narasi berupa informasi yang disarikan dari data bukan menarasikan data. Dalam hasil tidak perlu diberikan ulasan atau komentar. Tabel, grafik maupun gambar dapat ditampilkan dengan tujuan memperjelas dan mempermudah tampilan data.
 - Bagian deskriptif
Laporan hasil penelitian selalu didahului dengan penyajian deskriptif tentang subjek penelitian. Pada umumnya tabel, grafik atau gambar yang pertama muncul dalam hasil penelitian berisi deskripsi pasien serta berbagai variabel antara lain jenis kelamin, umur, serta karakteristik lain yang relevan.
 - Bagian analitik
Pada bagian analitik hasil dikemukakan dengan urutan yang logis. Analisis yang bersifat lebih umum dikemukakan terlebih dahulu disusul dengan analisis yang lebih rinci.

- Tabel
 - Dalam penggunaan tabel perlu dipertimbangkan beberapa hal. Diupayakan memecah tabel yang rumit atau panjang menjadi dua tabel atau lebih
 - Umumnya garis horizontal sepanjang halaman yang diperbolehkan hanya tiga yaitu dua pada bagian atas (judul kolom) dan satu pada penutup tabel.
 - Garis vertikal sebaiknya tidak dipakai.
 - Hasil yang telah dijelaskan dengan tabel atau ilustrasi tidak perlu dijelaskan panjang lebar dalam teks.
 - Angka desimal ditandai dengan koma untuk bahasa Indonesia dan titik untuk bahasa Inggris.
 - Tabel, ilustrasi atau foto diberi nomor dan diacu berurutan dengan teks.
 - Judul tabel, ilustrasi atau foto ditulis dengan singkat dan jelas, keterangan diletakkan pada catatan kaki, tidak boleh pada judul.

7. Diskusi / Pembahasan

- Pada bagian ini dikemukakan atau dianalisis makna penemuan penelitian yang telah dinyatakan dalam hasil dan dihubungkan dengan pernyataan penelitian. Hal ini biasanya dilakukan dengan membandingkan penemuan tersebut dengan penemuan sebelumnya sampai pustaka mutakhir. Tiap pernyataan harus dijelaskan dan didukung oleh pustaka yang memadai.
- Pada diskusi sebaiknya disebutkan secara jelas jawaban pertanyaan penelitian. Diskusi difokuskan pada implikasi temuan penelitian, misalkan implikasi praktis pada program pelayanan, revisi teori yang sudah ada atau kebutuhan untuk riset selanjutnya.
- Keterbatasan penelitian baik dalam hal desain maupun saat pelaksanaannya sebaiknya tetap perlu disampaikan dalam diskusi.
- Pada diskusi penulis hendaknya secara wajar menunjukkan makna dan implikasi hasil penelitiannya.
- Diskusi tidak boleh lebih dari 1000 kata.

8. Kesimpulan

Kesimpulan hendaknya dapat menjawab pertanyaan atau permasalahan penelitian, validitasnya dapat dipertanggungjawabkan, dinyatakan dengan kalimat yang sederhana dan jelas, buakan merupakan pernyataan ulang dari hasil uji statistik. Bila ada saran dicantumkan secara implisit pada bagian ini.

PEDOMAN PENULISAN REVIEW ARTIKEL

- Naskah tinjauan pustaka disusun menurut sistematika sebagai berikut : judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, telaah pustaka, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka.
- Pedoman penulisan sesuai dengan pedoman penulisan yang tersebut diatas.

PEDOMAN PENULISAN LAPORAN KASUS

- Naskah laporan kasus disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, kasus, tata laksana kasus sebaiknya disertai dengan foto, pembahasan, kesimpulan dan daftar pustaka.
- Pedoman penulisan sesuai dengan pedoman penulisan yang tersebut diatas.