

Hormon Estrogen Pada Kondisi Inpartu

Muhammad Yusuf¹, Rachmad Poedyo Armanto^{2*}

¹Laboratorium Biokimia, Laboratorium Obstetri Dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Surabaya

* Corresponding Author: rp_armanto@staff.ubaya.ac.id

Abstract: Parturition process start with the decrease of the progesterone level. The role of oestrogen in the initiation process of parturition is still a controversy. Level of estrogen between labor expectant mother and non labor expectant mother is not significant ($p = 0,193$). We need to do more studies to explore more factors that conduct parturition.

Key Words: Estrogen, labor

Abstrak: Pada proses persalinan, terjadi penurunan hormon progesteron dan diduga esterogen berperan dalam proses inisiasi persalinan. Dugaan estrogen terlibat dalam proses tersebut masih kontroversi. Pada penelitian ini kadar estrogen antara kelompok ibu yang menjalani proses persalinan dengan ibu hamil tidak inpartu tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,193$). Perlu penelitian lebih lanjut tentang faktor-faktor yang paling berperan dalam proses persalinan.

Kata kunci: Estrogen, inpartu

1. Pendahuluan

Proses persalinan ditandai oleh adanya lima kejadian fisiologis yang berbeda. Lima kejadian tersebut adalah pecahnya membran, dilatasi serviks, kontraksi uterus, separasi plasenta dan yang terakhir adalah involusi uterus. Kejadian ini dipengaruhi oleh banyak hal diantaranya proses neurohormonal, imunologis dan fisiologis. Hasil akhir yang terjadi merupakan koordinasi antara ibu hamil, janin maupun plasenta.

Inisiasi persalinan ditandai dengan perubahan dari kondisi *contractile state of pregnancy* menjadi *contractile state of labor*. Ada tiga hipotesis yang mendukung proses transisi ini :

- 1.1. Progesteron memelihara kondisi *contractile state of pregnancy*, pada akhir kehamilan terjadi penurunan kadar hormon ini. Sehingga terjadilah *contractile state of labor*.
- 1.2. Aktivasi uterus yang terjadi pada akhir masa kehamilan yang menyiapkan uterus agar dapat menjalani proses kontraksi yang khas pada saat persalinan.
- 1.3. Uterus dirangsang oleh agonis uterotonik untuk menghasilkan kontraksi uterus.

Ketiga hipotesis tersebut berhubungan satu sama lainnya. Namun masih banyak perdebatan mengenai proses persalinan ini. Khususnya mengenai bahan apa yang mengawali proses terjadinya persalinan.¹

Pada kondisi persalinan prematur atau *preterm labor*, proses infeksi dikatakan sebagai penyebab utama terjadinya inisiasi persalinan. Ini ditandai dengan diproduksinya sitokin yang selanjutnya akan merangsang produksi prostanoid.

Bagaimana yang terjadi pada persalinan aterm, dengan menurunnya progesteron, maka diduga yang berperan aktif adalah hormon estrogen. Hormon estrogen diduga juga berperan pada inisiasi persalinan, walau hal itu masih menjadi banyak bahan perdebatan. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis akan meneliti kadar estrogen dalam darah ibu hamil pada kondisi inpartu.

2. Proses Persalinan

Uterus terdiri dari miometrium, desidua, dan serviks. Kesemuanya itu merupakan fusi dari dua traktus *Mullerian* yang membentuk dua set spiral yang dapat dilacak, saling membentuk sudut. Beberapa spiral yang membentuk fundus dan corpus uteri, berlanjut ke bawah untuk ikut membentuk serviks.

Serviks uteri berfungsi untuk melindungi janin selama masa perkembangannya dengan cara tetap menutup dan menyediakan tahanan terhadap tekanan dari bagian atas, dan dari kontraksi *Braxton Hicks* pada akhir masa kehamilan, yang timbul dengan frekuensi yang makin meningkat.

Komponen utama serviks berbeda dari miometrium yang dua pertiganya terdiri dari otot dan sepertiganya terdiri dari matriks. Komponen tersebut terdiri dari jaringan ikat fibrous (85%), yang didominasi oleh matriks ekstraseluler (antara lain fibroblas, kolagen tipe I dan tipe III, elastin, proteoglikans, elastin, hialuronan dan glikosaminoglikans lainnya), pembuluh darah, komponen otot halus dalam serviks mencapai 10-15 persen dan mengalami penurunan proporsi di serviks menjadi 25, 16 dan 6 persen pada segmen atas, tengah dan bawah serviks.^{2,3,4,5}

Kolagen disintesis dalam jaringan penyangga sebagai serabut dalam substansi dasar. Dermatan, salah satu jenis dari glikosaminoglikans, berikatan erat dengan kolagen., senyawa ini membuat konsistensi serviks menjadi lunak saat hamil.

Proses pematangan serviks ditandai dengan degradasi rantai kolagen oleh enzim proteolitik disertai dengan peningkatan enzim elastase. Ini membuat penurunan jumlah susunan serat kolagen hingga mencapai 30 % dibandingkan kondisi tidak hamil, penurunan kekuatan jaringan kolagen dan hilangnya daya elastis dari matriks ekstraseluler pada serviks. Meningkatnya kadar dekorin (*dermatan sulfat proteoglicans 2*) mengakibatkan pemisahan serat kolagen. Enzim kolagenase yang berperan dalam proses ini dikenal dengan matriks metalloproteinase-1.^{3,4,5}

Glikosaminoglikans selama kehamilan jumlahnya meningkat dari 2800-5000 nmol/g. Dan jumlah yang tertinggi adalah saat akan diawalinya pematangan serviks yaitu mencapai 7100 nmol/g. Dan kemudian diikuti penurunan yang drastis selama proses persalinan. Gambaran klinis dari proses pematangan dan dilatasi serviks juga berhubungan dengan perubahan yang nyata dari pola glikosaminoglikans. Jadi kondisi pematangan serviks tidak saja ditunjukkan dengan variasi dari total kandungan glikosaminoglikans namun juga perubahan dari proporsi glikosaminoglikans yang berbeda. Sehingga proses pematangan serviks ini merupakan proses anabolik yang dikontrol oleh sintesa glikosaminoglikans.⁶

Perubahan glikosaminoglikans yang terjadi adalah dermatan dan khondroitin yang digantikan oleh asam hialuronat yang bersifat hidrofilik. Proses ini dikendalikan oleh mekanisme hormonal, khususnya relaksin, estrogen dan dihambat oleh progesteron. Bahkan progesteron mengubah metabolisme hialuronat dari fase sintesis ke fase degradasi.^{2,3,4,5,7}

Asam hialuronat dan khondroitin sulfat memiliki afinitas rendah terhadap kolagen dan fibronektin. Sehingga keduanya hanya berada diantara serabut-serabut kolagen. Dengan sifatnya yang hidrofilik, asam hialuronat/ hialuronan akan mengikat air dalam kapasitas dan volume yang lebih besar dibanding berat molekul kolagen. Kondisi ini akan membuat serviks menjadi lunak.^{3,4}

Secara hormonal, estrogen juga memiliki peran meningkatkan enzim kolagenase. Prostaglandin diduga juga berperan terhadap pematangan serviks. Dengan cara meregulasi komponen matriks ekstraseluler dan dapat menyebabkan penghancuran serabut kolagen serta peningkatan asam hialuronat submukosa. Dan yang paling poten adalah PGE₂, sedang berikutnya adalah PGF_{2α}. Ini diperkuat oleh adanya hasil penelitian yang menyebutkan bahwa kadar PGE₂ dalam lendir serviks meningkat saat trimester II. Peningkatan PGE₂ secara lokal juga mengakibatkan dilatasi pembuluh darah kecil di serviks.^{3,4}

Proses pematangan serviks, yang ditandai dengan pelunakan, penipisan dan dilatasi, terjadi secara gradual mulai usia kehamilan 22 hingga 23 minggu. Proses ini juga dibantu oleh adanya kontraksi spontan yang berupa gelombang *Alvarez*, dengan frekuensi 1 kontraksi permenit dan dengan amplitudo yang sangat rendah, dan kontraksi *Braxton Hicks*, yang terjadi mulai kehamilan 20 minggu dengan frekuensi lebih rendah (1 kontraksi tiap 3-4 jam) dengan amplitudo yang lebih tinggi. Kontraksi miometrium akan menyebabkan dilatasi serviks secara pasif dan komponen elastin dari serviks akan mempertahankan dilatasi tersebut setelah kontraksi.^{3,6}

Tahapan persalinan ada empat fase, pada fase pertama (fase tenang) ditandai oleh peningkatan hormon progesteron dan faktor minor lainnya seperti prostasiklin, relaksin, *parathyroid hormone-*

related peptide, calsinonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide, oksida nitrat (NO). Semua bekerja dengan meningkatkan mediator cAMP atau cGMP sehingga menghambat pelepasan kalsium intrasel yang diperlukan untuk kontraksi rahim.^{2,8}

Fase kedua (fase aktivasi) ditandai dengan peningkatan hormon estrogen dan CRH, ini mengaktifkan beberapa gen yang berperan untuk kontraksi. Selain itu juga mengaktifkan CAPs (*contraction associated proteins*) diantaranya connexin 43, prostaglandin dan reseptor oksitosin.^{2,8}

Fase ketiga (fase stimulasi), uterus distimulasi oleh uterotonik seperti prostaglandin, oksitosin dan CRH. Proses biokimiawi yang terjadi dalam uterus seperti reaksi inflamasi, ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi.^{2,8}

Fase keempat (fase involusi), terjadi sesudah lahirnya janin. Sepenuhnya tergantung hormon oksitosin.^{2,8}

3. Metode

Penelitian ini adalah *observasional cross sectional* dengan sistem randomisasi. Jumlah total sampel (ibu hamil) dalam penelitian ini adalah 22 pasien. Sampel ini kemudian dibagi dalam 2 kelompok (kontrol dan studi). Sebelas orang ibu hamil aterm yang inpartu diambil sampel darahnya saat pembukaan ≥ 3 cm (kelompok studi). Kelompok kontrol diambil dari 11 ibu hamil aterm yang belum inpartu. Sampel darah dilakukan pemeriksaan Elisa untuk mengukur kadar estrogennya.

4. Hasil

Tabel 1. Hasil analisa

	Inpartu	Tak Inpartu	p
Usia Ibu Hamil (tahun)	29,18 \pm 5,11	31 \pm 5,18	0,717 *)
BB Ibu Hamil (Kg)	71,91 \pm 11,65	76,36 \pm 15,00	0,193 **)
BMI Ibu Hamil (Kg/m ²)	29,29 \pm 4,71	29,83 \pm 4,71	0,625 **)
Usia Kehamilan (minggu)	39,09 \pm 1,22	38,36 \pm 1,12	0,151 **)
Berat Janin (g)	3041,82 \pm 396,68	3220,91 \pm 445,61	0,538 **)
Kadar Estrogen (pg/mL)	2.100.685,46 \pm 58.252,92	1.756.082,55 \pm 765.518,70	0,193 *)

*) Uji Mann-Whitney U

***) Uji T

Dari hasil analisa data dengan uji Mann Whitney U, didapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok inpartu dan kelompok tidak inpartu dalam hal usia ibu hamil ($p = 0,717$).

Dari hasil analisa data dengan uji T, didapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok inpartu dan kelompok tidak inpartu dalam hal usia ibu hamil ($p = 0,717$), berat badan ibuhamil ($p = 0,193$), indeks massa tubuh ibu ($p = 0,625$), usia kehamilan ($p = 0,151$) dan berat janin ($p = 0,538$).

Dari hasil analisa data dengan uji Mann Whitney U, didapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok inpartu dan kelompok tidak inpartu dalam hal kadar hormon estrogen ($p = 0,193$).

5. Pembahasan

Hasil analisa usia ibu hamil, usia kehamilan, berat badan, indeks massa tubuh ibu hamil pada kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna menunjukkan bahwa karakteristik kedua kelompok dalam variabel tersebut cukup homogen.

Hasil analisa kadar hormon estrogen antara kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna. Dalam literatur disebutkan bahwa peran keseimbangan hormon estrogen dan progesteron untuk mempertahankan dan memicu proses persalinan belum diketahui dengan pasti. Bisa jadi peran itu terjadi secara tidak langsung karena adanya variabel yang lain. Sehingga perlu penelitian lebih lanjut untuk eksplorasi faktor yang berperan dalam kejadian inpartu.²

Perkembangan studi terbaru pada manusia menunjukkan bahwa peran keseimbangan antara hormon progesteron dan estrogen untuk mempertahankan kehamilan dan mengawali proses persalinan tidak sesederhana hipotesa menurunnya progesteron akan mengawali proses persalinan. Karena pada manusia kadar hormon bisa tetap tinggi bahkan saat pasca persalinan. Diduga yang berperan adalah regulasi dari reseptor hormon progesteron dalam persalinan.^{2,9}

Studi yang dilakukan Mesiano, et al, 2002 menunjukkan bahwa walaupun terjadi peningkatan estrogen pada akhir masa kehamilan pada hampir seluruh ibu hamil, namun miometrium bisa jadi tetap refrakter terhadap aksi estrogenik. Insensitivitas ini karena adanya penekanan ekspresi reseptor estrogen ER α oleh progesteron.⁹

6. Kesimpulan

Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dalam hal kadar estrogen antara kelompok yang inpartu dengan kelompok yang tidak inpartu ($p = 0,193$).

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hormon progesteron, kortisol, oksitosin, dan sitokin proinflamasi. Studi lebih lanjut akan bermanfaat untuk menurunkan angka persalinan prematur.

7. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Olson DM, Mijovic JE and Sadowsky DW. Control of human parturition. *Seminars in Perinatology* 1995; 19(1): 52-63.
- [2] Cunningham FG, et al. Parturition in Williams Obstetrics. 21st edition. New York: Mc Graw-Hill, 2001: 252-286.
- [3] Gabbe SG, Niebyl JR, and Simpson JL. Obstetrics: Normal and problem pregnancy. New York: Churchill Livingstone, 1996: 111-131.
- [4] Riskin-Mashiah S, Wilkins I. Cervical Ripening. *Obstetric and Gynecology Clinics*, 1999; 26(2): 243-256.
- [5] Sennstrom MB, et al. Cervical fetal fibronectin correlates to prostaglandin E2-induced cervical ripening and can be identified in cervical tissue. *AMJOG*, 1998; 178(3): 540-5.
- [6] Osmers R, et al. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstetrics and Gynecology*, 1993; 81(1): 88-92.
- [7] Tanaka K, et al. Regulation of hyaluronate metabolism by progesterone in cultured fibroblasts from human uterine cervix. *FEBS Lett*, 1997; 402(2-3): 223-6.
- [8] Vannuccini S, et al. Endocrinology of Human Parturition. *Annales d'Endocrinologie*, 2016; 77: 105-113
- [9] Mesiano S, et al. Progesterone Withdrawal and Estrogen Activation in Human Parturition Are Coordinated by Progesterone Receptor A Expression in the Myometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 2924–2930