

# HUBUNGAN KADAR KORTISOL DAN PROSTAGLANDIN MATERNAL DENGAN PERSALINAN PRETERM DAN ATERM

Fanny Jesica<sup>a,\*</sup>, Andi Friadi<sup>b</sup>

Prodi Magister Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Magister Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>1</sup>fjesica89@gmail.com\* <sup>2</sup>andi\_friadi@yahoo.com

---

## Abstrak

Penelitian ini merupakan penelitian Observasional dengan desain penelitian cross-sectional. Penelitian dilakukan di RSUD dr. Rasidin Padang, RSUD. Prof. Dr. MA Hanafiah SM Batusangkar, RSUP. M. Djamil, dan BPS. Nurhaida, Amd.Keb pada bulan September 2017 sampai Januari 2018. Jumlah sampel sebanyak 50 responden yang dipilih secara consecutive sampling yang dibagi menjadi 2 kelompok. Pemeriksaan kadar kortisol dan prostaglandin dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang dengan metode ELISA. Terdapat hubungan bermakna antara kadar kortisol dengan persalinan preterm dan aterm ( $p = 0,02$ ;  $p < 0,05$ ). Terdapat hubungan kadar prostaglandin dengan persalinan preterm dan aterm ( $p = 0,023$ ;  $p < 0,05$ ). Terdapat hubungan kadar kortisol dengan prostaglandin pada aterm ( $p = 0,0001$ ;  $p < 0,05$ ). Tidak terdapat hubungan kortisol dan prostaglandin pada preterm ( $p = 0,52$ ;  $p > 0,05$ ).

**Kata Kunci:** Kortisol, Prostaglandin, Persalinan Preterm

## Abstract

*This study is an observational research with cross-sectional design. The study was conducted at Regional public hospital dr. Rasidin Padang, Regional public hospital. Prof. Dr. MA Hanafiah SM Batusangkar, Central public hospital. M. Djamil Padang, and BPS. Nurhaida, Amd.Keb in September 2017 until January 2018. The number of samples 50 respondents selected by consecutive sampling is divided into 2 groups. Examination of cortisol and prostaglandin levels was performed at the Biomedical Laboratory of Andalas University of Padang by using ELISA method. There is a association between cortisol levels with preterm dan aterm labor ( $p = 0,02$ ;  $p < 0,05$ ). There isa association between prostaglandin levels with preterm dan aterm labor ( $p = 0,023$ ;  $p < 0,05$ ). There is a association between cortisol and prostaglandin levels in aterm ( $p = 0,0001$ ;  $p < 0,05$ ). There is no association between cortisol and prostaglandin levels in preterm ( $p = 0,52$ ;  $p > 0,05$ ).*

**Keywords:** Cortisol, Prostaglandin, Preterm Labor

---

## I. PENDAHULUAN

Persalinan preterm masih merupakan permasalahan yang sangat memerlukan perhatian besar oleh karena dampaknya terhadap morbiditas dan mortalitas perinatal khususnya pada negara-negara berkembang. Persalinan preterm terjadi karena beberapa kelainan yang saling berhubungan maupun karena suatu hal yang tidak dapat dijelaskan. Di lain pihak pengetahuan tentang patofisiologi persalinan preterm masih terbatas (Behrman, 2007).

Berbicara mengenai kelahiran preterm selalu berkaitan dengan berat lahir rendah dan IUGR. Berat lahir rendah didefinisikan oleh organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai berat lahir  $< 2.500$  gram. Bagaimanapun,

berat lahir ditentukan oleh dua proses: durasi kehamilan dan laju pertumbuhan janin, sehingga bayi bisa memiliki berat badan lahir  $< 2.500$  gram bisa saja disebabkan oleh kelahiran secara dini (kelahiran prematur) atau lahir kecil untuk usia gestasi (SGA), atau mengarah pada IUGR (Cunningham et al, 2014).

Pertumbuhan dan perkembangan janin dalam kandungan sangat tergantung pada kondisi kesehatan ibu. Kesehatan ibu yang terganggu akan berdampak bayi dengan berat badan lahir rendah. Setiap tahun, 15 juta bayi lahir prematur. *World Health Organization* (WHO) mengestimasi pada tahun 2003 insiden BBLR sebesar 10,5%, IUGR 19,8%, dan persalinan preterm 18,5% (WHO, 2017). Secara

global, angka kematian bayi menurun dari tingkat estimasi 63 kematian per 1.000 kelahiran hidup pada tahun 1990 menjadi 32 per 1.000 kelahiran hidup pada tahun 2015. Kematian bayi telah menurun dari 8,9 juta di Tahun 1990 menjadi 4,5 juta pada Tahun 2015 (University of Oxford, 2008 ; Tse et al, 2012).

Kurang lebih 30% persalinan preterm tidak diketahui penyebabnya. Sedangkan 70% sisanya, disumbang oleh beberapa faktor seperti kehamilan kembar (30% kasus), infeksi genitalia, ketuban pecah dini, perdarahan antepartum, inkompetensia serviks, dan kelainan kongenital uterus (20-25% kasus) (Behrman, 2007). Meskipun ada kemajuan dalam diagnosis, kejadian kelahiran prematur lebih tinggi dari sebelumnya, sekitar 12,5%. Sekitar setengah dari kelahiran prematur terjadi akibat persalinan prematur (Funai, 2008 ; Cunningham et al, 2014).

Komplikasi kelahiran prematur adalah penyebab langsung kematian neonatal terbesar, bertanggung jawab atas 35% dari 3,1 juta kematian di dunia per tahun dan penyebab paling umum kedua kematian pada anak dibawah 5 tahun setelah pneumonia. Kelahiran prematur pada sebagian besar negara berpenghasilan tinggi dan menengah di dunia, adalah penyebab utama kematian anak. Lahir prematur juga meningkatkan risiko kematian bayi karena penyebab lain, terutama dari infeksi neonatal. Kelahiran prematur diperkirakan merupakan faktor risiko setidaknya 50% dari semua kematian neonatal (Ivanicevic, 2001).

AKB di Provinsi Sumatera Barat dibandingkan Provinsi lain di Indonesia sudah memperlihatkan penurunan yang cukup bermakna, meskipun secara target Provinsi hanya mencapai 66%. AKB di Sumatera Barat pada tahun 2007 turun 47/1000 KH menjadi 27/1000 KH pada tahun 2012 dengan target 18/1000 KH. Jumlah kematian bayi di Provinsi Sumatera Barat sebanyak 681 orang yang tersebar di 19 Kab/Kota dengan penyumbang kematian tertinggi dari Kota Padang, yaitu sebanyak 108 bayi (Dinkes, 2014).

Berdasarkan dari Register Kebidanan RSUD. Prof. Dr. M.A Hanafiah SM Batusangkar ditemukan 60 kasus (9,6%) pada

tahun 2016. Dari data Register Ruang Kebidanan RSUP Dr. M. Djamil Padang ditemukan 55 kasus persalinan preterm dari 590 persalinan (9,3%) di tahun yang sama, sedangkan di RSUD dr. Rasidin Padang pada tahun 2015 sebanyak 19 kasus.

Stres adalah hal yang sering dialami oleh ibu hamil, terutama ibu hamil usia muda, dan diketahui stress merupakan salah satu penyebab terjadinya persalinan preterm melalui aktivasi HPA Aksis yang menghasilkan kortisol dan prostaglandin.

Adanya kaitan antara kortisol dan prostaglandin dengan risiko persalinan preterm dan masih sedikitnya penelitian tentang kortisol serta prstaglandin pada persalinan preterm, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kadar kortisol dan prostaglandin dengan persalinan preterm dan persalinan aterm.

## II. LANDASAN TEORI

### A. Kortisol dan Prostaglandin

Kortisol adalah hormon steroid dari golongan glukokortikoid yang diproduksi oleh sel di dalam zona fasikulata pada kelenjar adrenal sebagai respon terhadap stimulasi hormon ACTH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis (Funai *et al.* 2008).

Kortisol mempunyai banyak peran dalam sistem metabolisme dalam tubuh. Kortisol secara fisiologis efektif dalam perawatan tekanan darah dan aktivitas antiinflamasi dengan menghambat sel darah putih untuk bekerja pada respon inflamasi (Lavin, 2009).

Prostaglandin adalah asam lemak yang terdiri atas 20 atom C dengan satu cincin berantai lima, merupakan turunan asam arakidonat atau yang mirip asam lemak esensial, hasil metabolisme asam linoleat (Greenstein dan Wood, 2010).

Hormon prostaglandin adalah hormon pencetus kontraksi atau meningkatkan intensitas kontraksi dan bertugas untuk merangsang persalinan. Wanita memproduksi hormon ini ketika janin siap untuk melahirkan. Dampak berkurangnya kadar hormon ini dalam tubuh seorang ibu dapat menyebabkan kehamilan lewat waktu (Liu *et al.* 2016).

Tingkat stres maternal yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan kadar CRH pada kehamilan. Diketahui bahwa stres kronis selama kehamilan akan mengakibatkan peningkatan dan pelepasan hormon yang berperan dalam persalinan, diantaranya CRH, ACTH, kortisol, estrogen, progesteron, prostaglandin, dan hormon lainnya. Stres kronis akan menstimulasi pengaktifan HPA aksis. Semua proses ini yang menyebabkan persalinan preterm (Hacker, 2010; Cunningham et al, 2014; Ganong, 2015).

Secara khusus, perubahan tingkat produksi hormon CRH dan kortisol pada pertengahan sampai akhir kehamilan sebagai respons terhadap stres berpengaruh terhadap penurunan hormon progesteron yang berfungsi mempertahankan kehamilan, selanjutnya dengan terjadinya ketidakseimbangan rasio estrogen dan progesteron, akibatnya terjadi penurunan hormon progesteron akibat kortisol yang merangsang munculnya hormon prostaglandin yang menjadi pencetus kontraksi dan meningkatkan intensitas kontraksi. Hal inilah yang dapat menyebabkan peningkatan risiko kelahiran prematur (Klimaviciute, 2006; Latendresse and Ruiz, 2011).

Satu penelitian melaporkan bahwa ada perbedaan dalam regulasi kortisol neuroendokrin antara kelompok persalinan prematur dan persalinan jangka waktu ( $p < 0,01$ ) (Habersaat et al, 2013). Penelitian lain juga menyatakan bahwa pematangan serviks dalam persalinan prematur adalah proses peradangan yang terkait dengan keterlibatan kortisol dan sintesis prostaglandin (Chen et al, 2010).

Ada terdapat hubungan antara stres yang dirasakan dan kecemasan kehamilan dengan peningkatan CRH sebelum kehamilan cukup bulan yang beresiko terjadinya persalinan preterm. Namun penelitian tentang hubungan tingkat kortisol dan stres kronis terhadap persalinan preterm masih kurang (Newnham et al, 2014).

## B. Persalinan Aterm dan Preterm

Persalinan dibagi menjadi empat fase tumpang yang bersesuaian dengan transisi fisiologis penting di miometrium dan serviks

during pregnancy. Fase-fase persalinan mencakup: ketidakaktifan uterus, pengaktifan, perangsangan (stimulasi uterus) dan involusi (Cunningham, et al 2014).

Berdasarkan usia kehamilan, bayi baru lahir berkemungkinan kurang bulan (preterm), cukup bulan (aterm), atau lewat bulan (postterm). Bayi yang lahir sebelum waktunya dapat kecil atau besar untuk masa kehamilan, tetapi masih sesuai dengan definisi kurang bulan. Kelahiran kurang bulan sebagai persalinan sebelum usia kehamilan memasuki 37 minggu (Cunningham et al. 2014).

Menurut Moutquin (2008), preterm dapat diklasifikasikan berdasarkan usia kehamilan diantaranya :

1. Usia kehamilan  $< 34 - 36^{+6}$  minggu disebut hampir aterm (*near term*).
2. Usia kehamilan 32 – 34 minggu disebut prematur.
3. Usia kehamilan 28 -  $31^{+6}$  minggu disebut prematur berat.
4. Usia kehamilan  $< 28$  minggu disebut ekstrim prematur.

Persalinan preterm didahului oleh berbagai mekanisme. Terdapat empat proses patologis yang terjadi pada persalinan preterm, yaitu: infeksi atau inflamasi sistemik pada desidua-korion-amnionitik, stress maternal yang mengaktifkan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal yang melepaskan kortisol dan stimulasi prostaglandin, perdarahan desidua, serta peregangan uterus yang berlebihan akibat polihidramnion atau kehamilan ganda yang menyebabkan peningkatan kadar prostaglandin dan kolagenase (Funai, 2008 ; Cunningham et al, 2014)

Persalinan preterm terjadi ketika terdapat proses apapun yang mengganggu fisiologi normal yang mempertahankan uterus untuk tetap diam “tidak berkontraksi” sampai kehamilan mencapai masa aterm. Jalur umum yang mencetuskan persalinan yang diaktifkan oleh berbagai penyebab persalinan prematur, adalah sintesis prostaglandin (Tse *et al.* 2012).

Aktivasi prematur dari HPA aksis akibat adanya respon stres dapat menginisiasi terjadinya persalinan preterm. Aksis HPA bertanggung jawab untuk komponen adaptasi

neuroendokrin dari respon stres (Behrman, 2007).

### III. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian Observasional dengan desain penelitian *cross-sectional* yang dilaksanakan di RSUD dr. Rasidin Padang, RSUD. Prof. Dr. MA Hanafiah SM Batusangkar, RSUP. M. Djamil Padang, BPS. Nurhaida, Amd.keb dan Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang. Penelitian akan mulai dilaksanakan pada bulan Mei 2017 sampai Januari 2018.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh ibu inpartu aterm dan inpartu preterm. Populasi akan dikelompokkan menjadi dua kelompok, yakni semua pasien persalinan preterm dan aterm. Sampel penelitian berjumlah 25 responden persalinan preterm dan 25 responden persalinan aterm dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah ibu bersalin dengan usia kehamilan  $\leq 34$  minggu, ibu bersalin dengan usia kehamilan 37 – 42 minggu, kehamilan tunggal, janin hidup yang diketahui berdasarkan hasil USG dalam rekam medik, tidak mengalami perdarahan desidua. dan bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah ibu dengan riwayat persalinan prematur, data rekam medis tidak terisi lengkap, Ibu perokok aktif dan konsumsi alkohol.

Ibu bersalin preterm dan aterm yang telah didiagnosis oleh dokter/residen yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di tempat penelitian dijadikan sampel penelitian, untuk memastikan kondisi prematur dan term ditentukan berdasarkan usia kehamilan dengan melihat HPHT, jika pasien lupa HPHT, usia kehamilan dipastikan dengan melihat hasil USG, melihat data dalam rekam medis kontraksi dengan palpasi dengan kriteria untuk kontraksi uterus  $\geq 2$  kali dalam 10 menit dan pembukaan  $\geq 2$  cm, terutama untuk kasus prematur dengan kontraksi uterus  $\geq 2$  kali dalam 10 menit dapat langsung diambil sampelnya.

Kemudian sebelum ibu atau keluarga menandatangani informed consent diberikan penjelasan tentang penelitian ini. Identitas dan

hasil pemeriksaan klinis dicatat pada formulir pengumpulan data. Pengambilan data dilakukan langsung oleh peneliti, sedangkan kadar serum kortisol dan prostaglandin diperoleh dengan melihat hasil tes laboratorium. Kemudian dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak  $\pm 3$  ml oleh petugas labor yang sedang bertugas saat itu, setelah itu masukkan kedalam tabung *centrifuge (vacuum tube)* tanpa EDTA. Letakkan darah yang ada di dalam *vacuum tube* pada rak tabung, selanjutnya didiamkan selama 1-2 jam pada suhu ruangan sampai darah membeku. Kemudian melakukan *centrifuge* sampel darah dengan kecepatan 3000 rotasi per menit (rpm) selama 15 menit, setelah itu ambil serum dari hasil *centrifuge* menggunakan *micropipete*, masukkan ke dalam *microtube* yang sudah diberi kode sesuai dengan identitas subjek penelitian. Selanjutnya sampel serum dikirim ke Laboratorium Biomedik FK-UNAND menggunakan *cooler bag* untuk disimpan di dalam lemari pendingin (suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ ). Jika sampel didapatkan pada malam hari, sampel serum disimpan dalam lemari pendingin laboratorium rumah sakit dengan suhu  $2-8^{\circ}\text{C}$  (maksimal 2 x 24 jam) dan paginya dibawa ke laboratorium biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Pengukuran serum dilakukan setelah seluruh jumlah sampel terpenuhi. Kemudian dilakukan pemeriksaan kortisol dan prostaglandin menggunakan metode ELISA.

Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Untuk melihat hubungan pada variabel dilakukan uji *chi-square* dan alternatif dengan uji *fisher*. Semua data diolah dengan menggunakan program komputer.

### IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik responden terdiri dari usia maternal dan paritas maternal. Karakteristik responden dalam penelitian ini akan ditunjukkan pada Tabel 1. Rerata kadar kortisol pada kelompok preterm lebih tinggi dibandingkan persalinan aterm, sedangkan kadar prostaglandin kelompok aterm lebih tinggi dibandingkan persalinan preterm (Tabel 2).

Berdasarkan uji statistik didapatkan, Terdapat hubungan antara kadar kortisol maternal dengan persalinan preterm dan aterm, dengan  $p=0,020$  ( $p > 0,05$ ) OR 4,667. (Tabel 3). Terdapat hubungan antara kadar prostaglandin maternal dengan persalinan preterm dan aterm, dengan  $p=0,023$  ( $p < 0,05$ ) OR 1,219. (Tabel 4).

Terdapat hubungan antara kadar kortisol dengan kadar prostaglandin pada persalinan aterm, dengan  $p=0,0001$  ( $p < 0,05$ ) OR 0,3. (Tabel 5). Tidak ada hubungan antara kadar kortisol dengan kadar prostaglandin pada persalinan aterm, dengan  $p=0,52$ . (Tabel 6).

Tabel 1.  
Karakteristik responden berdasarkan umur dan paritas

Variabel	Kelompok Persalinan		Total n (%)
	Preterm	Aterm	
<b>Umur (tahun)</b>			
< 20	4	1	5 (10)
20-35	19	20	39 (78)
> 35	2	4	6 (12)
<b>Paritas</b>			
Primipara	16	10	26 (52)
Multipara	9	15	24 (48)

Tabel 2.  
Rerata kadar kortisol and prostaglandin maternal pada persalinan preterm dan aterm

Variabel	Kelompok Persalinan	
	Aterm Mean $\pm$ SD	Preterm Mean $\pm$ SD
Kortisol ( $\mu\text{g/dl}$ )	36,16 $\pm$ 14,04	50,47 $\pm$ 18,68
Prostaglandin (pg/ml)	543,31 $\pm$ 101,21	480,67 $\pm$ 111,42

Tabel 3.  
Hubungan Kadar Kortisol Maternal dengan Persalinan Preterm dan Aterm

Kortisol	Persalinan		Total n (%)	P value	OR
	Aterm n (%)	Preterm n (%)			
Normal	10 (40)	2 (8)	12 (24)	0,02	4,667
Tinggi	15 (60)	23 (92)	38 (76)		
<b>Total</b>	25 (100)	25 (100)	50 (100)		

Ket: Chi-Square test

Tabel 4.  
Hubungan Kadar Prostaglandin Maternal dengan Persalinan Preterm dan Aterm

Prostaglandin	Persalinan		Total n (%)	p value	OR
	Aterm n (%)	Preterm n (%)			
Normal	7 (28)	16 (64)	23 (46)	0,023	1,219
Tinggi	18 (72)	9 (36)	27 (54)		
<b>Total</b>	25 (100)	25 (100)	50 (100)		

Ket : Chi-Square test

Tabel 5.

Hubungan Kadar Kortisol dengan Kadar Prostaglandin pada Persalinan Aterm

Kadar Kortisol	Kadar Prostaglandin		Total n (%)	p value	OR
	Normal n (%)	Tinggi n (%)			
Normal	7 (100)	3 (16,7)	10 (40)	0,0001	0,3
Tinggi	0 (0)	15 (83,3)	15 (60)		
Total	7 (100)	18 (100)	25 (100)		

Ket : Fisher test

Tabel 6.

Hubungan Kadar Kortisol dengan Kadar Prostaglandin pada Persalinan Preterm

Kadar Kortisol	Kadar Prostaglandin		Total n (%)	p value	OR
	Normal n (%)	Tinggi n (%)			
Normal	2 (12,5)	0 (0)	2 (8)	0,52	1,643
Tinggi	14(87,5)	9 (100)	23 (92)		
Total	16 (100)	9 (100)	25 (100)		

Ket : Fisher test

Pada dasarnya mekanisme yang terjadi pada persalinan aterm dan preterm adalah sama, yang membedakan hanya waktu pengaktifan fase persalinan. Peningkatan prostaglandin pada persalinan aterm lebih menjadi fisiologis pada persalinan namun apabila terjadi sebelum waktunya atau secara preterm maka peningkatan prostaglandin tergolong keadaan patologis persalinan (Ivanicevic, 2001).

Sebagai respon dalam keadaan stres, hipotalamus secara langsung mengaktifkan sistem saraf simpatis. Mengeluarkan CRH untuk merangsang sekresi ACTH dan kortisol, dan memicu pengeluaran vasoprespin yang bertujuan untuk menekan stres. Namun semakin meningkatnya jumlah CRH dan kortisol pada stres dapat mengakibatkan persalinan preterm jika keadaan *depressive* terus berlanjut hingga stres kronis (Habersaat et al, 2013; Newnham et al, 2014).

Penilaian tingkat CRH selama kehamilan dan menemukan bahwa wanita yang melahirkan secara prematur mengalami peningkatan kadar CRH secara signifikan. Ada juga penelitian yang menilai kadar CRH selama kehamilan dan menemukan bahwa wanita yang melahirkan prematur secara signifikan meningkatkan kadar CRH dibandingkan dengan kadar CRH pada wanita yang melahirkan aterm pada saat yang

bersamaan. Selain itu, mereka menemukan bahwa tingkat stres psikososial ibu di midgestation secara signifikan memperkirakan besarnya peningkatan kadar CRH ibu antara midgestation dan periode kehamilan terakhir (Chen et al, 2010).

Sekresi ACTH pituitary janin merangsang sintesis adrenal *dehydro-epiandrosterone sulfate* (DHEA), yang diubah menjadi 16-hydroxy-DHEA-S pada hati janin. CRH plasenta juga dapat meningkatkan produksi kortisol dan DHEA-S adrenal janin secara langsung melalui aktivasi aksis HPA janin. Plasenta mengubah prekursor androgen ini menjadi estrone (E1), estradiol (E2) dan estriol (E3). Yang pada akhirnya mengaktifkan aktivitas prostaglandin, reseptor oksitoksin, dan enzim yang bertanggung jawab untuk kontraksi otot miometrium. Apabila stres kronis tetap berlangsung aktivasi HPA akan terjadi sebelum waktunya atau secara prematur, sehingga dapat menginisiasi terjadinya persalinan preterm (Funai, 2008; Ganong, 2015).

Data ini menunjukkan bahwa hubungan antara stres psikologis ibu dan prematuritas dapat dimediasi oleh tingkat ekspresi CRH plasenta yang meningkat secara prematur yang berujung pada peningkatan kortisol. Seperti yang telah dibahas sebelumnya di bab

ini, dalam istilah parturisi aktivasi CRH plasenta sebagian besar didorong oleh poros HPA janin dalam loop umpan balik ke depan pada pematangan janin. Pada persalinan prematur, dapat berupa sumbu HPA maternal (dan juga sistem symstathoadrenal-medullary [SAM]) yang mendorong ekspresi CRH plasenta. Stress maternal menyebabkan peningkatan tingkat efek biologis dari stres, termasuk kortisol dan epinefrin, yang dapat mengaktifkan ekspresi gen CRH plasenta. CRH plasenta pada gilirannya dapat merangsang sekresi kortisol janin dan DHEA-S (dengan aktivasi sumbu HPA janin) dan pelepasan plasenta estriol dan prostaglandin, sehingga mempercepat kelahiran prematur (Behrman, 2007; Funai, 2008; Ganong, 2015).

Mekanisme HPA aksis ditandai dengan adanya stres dan *anxietas* yang biasanya terjadi pada primipara muda yang mempunyai predisposisi genetik. Adanya stres fisik maupun psikologi menyebabkan aktivasi prematur dari aksis *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) ibu dan menyebabkan terjadinya persalinan prematur. Aksis HPA ini menyebabkan timbulnya insufisiensi uteroplacenta dan mengakibatkan kondisi stres pada janin. Stres pada ibu maupun janin akan mengakibatkan peningkatan pelepasan hormon *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), perubahan pada *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH), prostaglandin, reseptor oksitosin, *matrix metaloproteinase* (MMP), *cyclooxygenase-2*, *dehydroepiandrosteron sulfate* (DHEAS), *interleukin-8* estrogen plasenta, progesteron dan pembesaran kelenjar adrenal (Hacker, 2010; Cunningham et al, 2014).

Korteks adrenal selain memproduksi kortisol juga memproduksi progesteron. Progesteron penting untuk mempertahankan uterus dalam keadaan tenang sebelum proses persalinan dimulai. Saat permulaan terjadinya konsepsi, progesteron dihasilkan melalui korpus luteum hingga usia kehamilan 10 minggu dengan bantuan HCG, hal ini bertujuan untuk mempertahankan kehamilan. Sama halnya dengan kortisol, sumber utama sintesis progesteron berasal dari kolesterol (Latendresse and Ruiz, 2011).

Namun saat tubuh berada dalam keadaan stress psikologis kelenjar adrenal lebih memprioritaskan produksi kortisol sebagai mekanisme bertahan hidup dibandingkan produksi progesteron. Hal ini berarti dalam keadaan stres, tubuh cenderung menggunakan pasokan progesteron untuk memproduksi kortisol sehingga mengakibatkan peningkatan hormon kortisol dan penurunan hormon progesteron itu sendiri (Chen et al, 2010)

Menurunnya hormon progesteron merangsang munculnya hormon prostaglandin. Hormon prostaglandin adalah hormon pencetus kontraksi atau meningkatkan intensitas kontraksi dan bertugas untuk merangsang persalinan. Produksi prostaglandin berlebih pada masa kehamilan preterm akan memacu kerja dari otot rahim untuk berkontraksi sehingga menyebabkan resiko lahir prematur (Habersaat et al, 2013).

Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui kadar prostaglandin pada kelompok persalinan aterm lebih tinggi dibandingkan persalinan preterm. Hal ini sesuai dengan teori persalinan dimana dengan perubahan plasenta menjadi tua seiring dengan bertambahnya usia kehamilan akan membuat vili korialis mengalami perubahan – perubahan, sehingga kadar estrogen dan progesterone menurun yang menyebabkan kekejangan pembuluh darah. Menurunnya hormon progesteron merangsang munculnya hormon prostaglandin (Benson and Pernoll, 2009; Cunningham et al, 2014).

Pada penelitian ini juga terdapat kadar kortisol yang tinggi pada persalinan aterm. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor lain seperti usia dan paritas, dimana pada responden penelitian ibu aterm yang memiliki kadar kortisol tinggi rata-rata merupakan ibu primipara, sehingga dengan tidak adanya pengalaman persalinan sebelumnya menjadikan ibu mengalami peningkatan kadar kortisol akibat stress selama persalinan.

Pada penelitian juga dapat dilihat kadar prostaglandin yang tinggi pada persalinan preterm. Hal ini dapat disebabkan oleh kadar kortisol yang tinggi pada ibu preterm sehingga menyebabkan prostaglandin semakin tinggi, dimana produksi prostaglandin berlebih pada

masa kehamilan preterm akan memacu kerja dari otot rahim untuk berkontraksi dan akan berujung pada persalinan preterm.

Berdasarkan teori dari penelitian yang dilakukan Funai (2008) yang menyatakan bahwa stress maternal menyebabkan peningkatan kadar kortisol, yang dapat mengaktifkan ekspresi gen CRH plasenta. CRH plasenta pada gilirannya dapat merangsang sekresi kortisol janin dan DHEA-S (dengan aktivasi sumbu HPA janin) dan mengakibatkan peningkatan prostaglandin. Tingkat kortisol yang tinggi pada ibu prematur dapat menyebabkan prostaglandin menjadi lebih tinggi, di mana produksi prostaglandin yang berlebihan selama kehamilan prematur akan memacu kerja otot uterus untuk berkontraksi dan akan menyebabkan persalinan prematur.

Penelitian ini tidak sejalan dengan teori yang dikemukakan Hacker, yang menyatakan stres fisik maupun psikologi menyebabkan aktivasi prematur dari aksis *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) ibu dan menyebabkan terjadinya persalinan prematur akibat peningkatan pelepasan hormon salah satunya prostaglandin (Habersaat et al, 2013). Namun disisi lain, penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kortisol memiliki peranan sebagai anti inflamasi yang menekan pembentukan sel darah putih dan produksi enzim COX-2 untuk membentuk prostaglandin sebagai senyawa pro inflamasi (Ivanicevic et al, 2001). Pada kasus terjadinya inflamasi, kortisol yang memiliki sifat anti inflamasi dapat menekan sel darah putih dan enzim COX-2 untuk sintesis prostaglandin yang bekerja pada respon inflamasi. Kortisol juga akan menekan tromboksan dan prostaglandin saat terjadi inflamasi.

Prostaglandin pada persalinan preterm meningkat atau tidak, tidak hanya dipengaruhi oleh tingginya kadar kortisol, tapi juga disebabkan oleh hilangnya faktor pemelihara kehamilan sebelum cukup bulan seperti menurunnya hormon progesteron yang berfungsi menghambat terjadinya persalinan sehingga dengan menurunnya kadar progesteron berakibat hilangnya ketenangan uterus, mengakibatkan penurunan kadar cAMP yang berakibat pengaktifan reseptor-

reseptor prostaglandin yang berujung kontraksi uterus.

## V. KESIMPULAN

Rerata kadar kortisol pada kelompok preterm lebih tinggi dibandingkan persalinan aterm, sedangkan kadar prostaglandin kelompok aterm lebih tinggi dibandingkan persalinan preterm. Terdapat hubungan antara kadar kortisol dan prostaglandin maternal dengan persalinan preterm maupun dan persalinan aterm. Dengan adanya keterbatasan dalam penelitian ini, maka disarankan untuk peneliti selanjutnya melakukan penelitian eksperimental guna mengetahui hubungan dari faktor-faktor lain yang memicu terjadinya persalinan preterm, serta dapat mempertimbangkan beberapa kelemahan dalam penelitian ini sehingga memperoleh hasil yang maksimal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Behrman, RE. (2007). *Preterm Birth : Cause, Consequences, and Prevention*. Washington, D.C: The National Academies. pp. 176-180.
- Benson, RC. and Pernoll, ML. (2009). *Handbook of Obstetric and Gynecology 9th Edition*. Philadelphia : Mc. Graw-Hill Companies. pp. 343-348.
- Chen, Y. Holzman, C. Chung, H. Senagore, P. Talge, NM. Siler-Khord, T. (2010). *Level of Maternal Serum Corticotropin Releasing Hormon (CRH) at Mid Pregnancy in Relation to Maternal Characteristics*. USA :National Institutes of Health Public Access. pp. 820-832.
- Cunningham, FG. Leveno, KJ. Bloom, SL. Hauth, JC. Rouse, DJ. Spong, CY. et al. (2014). *William Obstetrics 24th edition*. Jakarta : EGC.
- Dinas Kesehatan Kota Padang. (2014). *Profil Kesehatan Provinsi Sumatra Barat Tahun 2014*. Padang: Dinas Kesehatan Provinsi. Hal. 12-15.
- Funai, EF. Evans, MI. Lockwood, CJ. (2008). *High Risk Obstetrics : The Requisites in Obstetrics and Gynecology*. Piladelphia: Mosby Elsevier. pp. 171-180.
- Ganong, WF. (2015). Medula dan Korteks dalam *Fisiologi Kedokteran Edisi 24*. Jakarta : EGC. Hal 329-340.

- Greenstein, B. and Wood, D. (Ed. Safitri, Amalia). (2010). *At a Glance : Sistem Endokrin Edisi 2*. Jakarta: Erlangga. Hal. 39-45.
- Habersaat, S. Borghini, A. Faure, N. Nessi, J. Guex, MF.Pierrehumbert, B.*et al.* (2013). *Emotional and neuroendocrine regulation invery preterm and full-term infants*. Switzerland : European Journal of Developmental Psychology. pp. 691–706.
- Hacker, NF. (2010). *Hacker and Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Saunders Elsevier. pp. 146-157.
- Ivanicevic, M. Djelmis, J. and Bukovic, D. (2001). *Review on Prostaglandin and Oxytocin Activity in Preterm Labor*. Croatia : Coll Antropol. pp 687-694.
- Klimaviciute, A. Calciolari, J. Bertucci, E. Abelin-Tornblom, S. Stjemholm-Vladic, Y. Bystrom,B.Petraglia, F. *et al.* (2006). *Corticotropin-Releasing Hormone, It's Binding Protein and Receptors in Human Cervical Tissue at Preterm and Term Labor in Comparison to Non-Pregnant State*. Biomed Central. pp. 4-29
- Latendresse, G. and Ruiz, RJ. (2011). *Maternal CRH and The Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Independently Predict The Occurrence of Preterm Birth*. USA : National Institutes of Health Public Access. pp. 118-126.
- Liu, GJ. He, JR. Kuang,YS. Fan, XJ. Li, WD. Lu, JH. Xia, XY. *et al.* *Associations of Maternal Prostaglandins Polymorphisms with Risk of Spontaneous Preterm Birth in China Population*. China : Molecular Medicine Reports. pp. 3607-3614.
- Moutquin, JM. 2008. *Classification and Heterogeneity of Preterm Birth*. Canada : International Journal of Obstetrics and Gynaecology. pp. 30-33.
- Newnham, JP. Dickinson, JE. Hart, RJ. Pennel, CE. Arrese, CA. Keelan, JA. (2014). *Strategies to Prevent Preterm Birth*. Australia : Frontiers in Immunology. pp. 1-12.
- Tse, AC. Janet, WR-E. Koenan, K. Wright, R. J. (2012). *Cumulative Stress and Maternal Prenatal Corticotropin-Releasing Hormon in an Urban U.S Cohort*. Brookline : National Institutes of Health Public Access. pp. 970-979.
- WHO. (2017). *Global Health Observatory (GHO) data : Infant Mortality*. Diakses februari 28 2017 dari <http://www.who.int/>
- University of Oxford. (2008). *The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) Study Protocol*. The International Fetal and Newborn Growth Consortium. pp.1-5.