

# **ENDOKRINOLOGI KEHAMILAN DAN PERSALINAN**

**RUSWANA ANWAR**

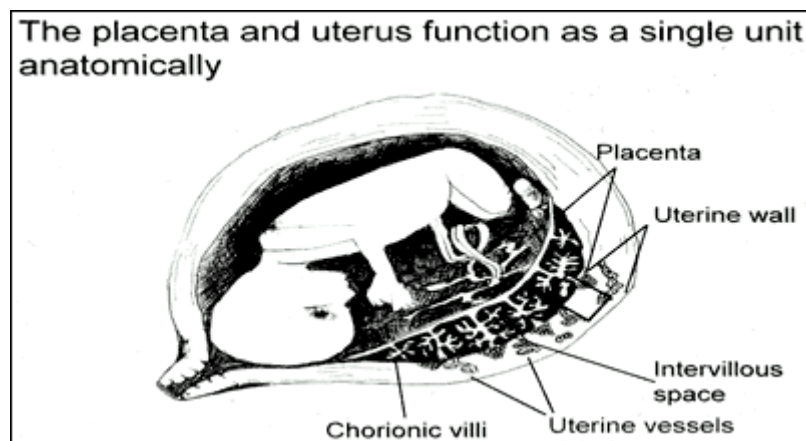


**SUBBAGIAN FERTILITAS DAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI  
BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD  
BANDUNG  
2005**

## ENDOKRINOLOGI KEHAMILAN DAN PERSALINAN

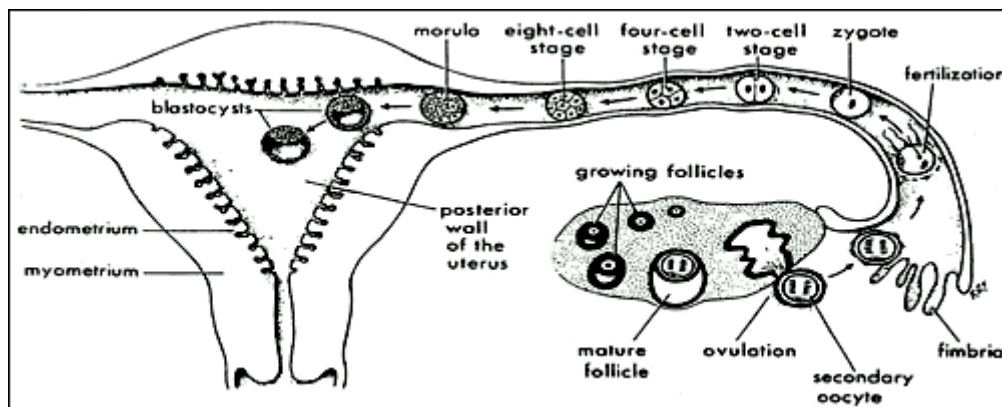
### PENDAHULUAN

Endokrinologi kehamilan manusia melibatkan perubahan baik endokrin maupun metabolik yang terjadi pada batas antara ibu dan janin yang dikenal sebagai unit plasenta-janin. Struktur ini adalah merupakan tempat utama produksi dan sekresi hormon steroid dan protein (Gambar 1). Perubahan endokrin dan metabolik yang terjadi selama kehamilan merupakan akibat langsung dari sinyal hormon yang dihasilkan unit plasenta-janin. Permulaan dan perkembangan kehamilan tergantung dari interaksi neuronal dan faktor hormonal. Pengaturan neuro endokrin di dalam plasenta, pada janin dan kompartemen ibu sangat penting dalam mengarahkan pertumbuhan janin dan perkembangannya sebagaimana juga dalam mengkoordinasi awal suatu persalinan. Adaptasi maternal terhadap perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan secara langsung menggambarkan perkembangan plasenta dan janin. Adaptasi gestasional yang terjadi selama kehamilan meliputi implantasi dan perawatan kehamilan dini, modifikasi sistem maternal dalam rangka mempersiapkan dukungan nutrisi perkembangan janin; dan persiapan persalinan dan menyusui.



**Gambar 1.** Interaksi antara ibu dan janin, dikenal sebagai fetoplental unit, tempat utama untuk produksi dan sekresi hormon protein dan steroid.

Protein-protein yang berhubungan dengan kehamilan dapat ditemukan dalam sirkulasi maternal segera setelah konsepsi. Sebagai contoh, suatu *platelet activating (PAF)-like substance*, yang dihasilkan oleh ovum yang dibuahi dapat terdeteksi segera (1-4). Setelah ovulasi dan fertilisasi, embrio masih berada dalam ampula tuba sampai hari ke tiga. Konsepsi yang sedang berkembang mengarah pada uterus, melalui bagian istmus tuba, selama 10 jam, dan kemudian memasuki uterus sebagai suatu embrio 2-8 sel (5-6). Pada perkembangan selanjutnya, antara 3-6 hari setelah konsepsi, embrio menjadi blastokist mengambang dalam rongga endometrium (6). Skema fase peimplantasi digambarkan pada gambar 2. Sebelum implantasi, blastokist juga mensekresikan substansi spesifik yang meningkatkan penerimaan endometrium. Implantasi yang berhasil memerlukan sinkronisasi yang tepat antara perkembangan blastokist dan pematangan endometrium.



**Gambar 2.** Siklus ovarium, fertilisasi dan perkembangan embrio yang terjadi selama minggu pertama setelah konsepsi. (Dari ref 7)

Sampai saat ini, sedikit informasi yang diketahui mengenai peranan pengaturan produksi hormon steroid pada janin. Embrio awal dan sel kumulus yang mengelilinginya menghasilkan estradiol dan progesteron sebelum implantasi (8,9). Pengambilan secara mekanis sel-sel ini menyebabkan terhentinya sekresi hormon steroid, sementara pengembalian sel melalui *co-culture* menghasilkan sekresi steroid seperti semula (8). Berdasarkan penemuan ini, produksi steroid oleh konseptus diduga tidak berarti pada saat mencapai rongga endometrium, yang pada akhirnya sel kumulus akan makin berkurang pada saat melintasi tuba fallopi.

Progesteron yang dihasilkan konseptus berpengaruh pada motilitas tuba pada saat konseptus dibawa ke arah uterus (10). Progesteron, dengan pengaruh katekolamin dan prostaglandin, dipercaya melemaskan otot utero-tuba. Lebih jauh lagi, progesteron diduga memegang peranan penting pada saat transportasi embrio tuba uterus ke rongga uterus karena ditemukan adanya reseptor progesteron dalam kadar yang tinggi pada mukosa 1/3 distal tuba fallopi. Estradiol, juga dihasilkan oleh struktur ini, bisa menyeimbangkan pengaruh progesteron pada keadaan motilitasi dan tonus tuba tertentu yang diharapkan (10). Progesteron mengantagonis estrogen meningkatkan aliran darah pada uterus melalui penurunan reseptor estrogen dalam sitoplasma (11). Seperti juga estrogen dan progesteron juga berada dalam keseimbangan dalam pengaturan aliran darah pada tempat implantasi.

### **FASE IMPLANTASI**

Messenger RNA hCG dapat dideteksi pada blastomer 6-8 sel embrio; dilain pihak, hal tersebut tidak terdeteksi pada media kultur blastokist sampai hari ke 6 (12-14). Segera setelah implantasi dimulai, hCG dapat dideteksi pada serum ibu. Akan tetapi karena masih terbatasnya aliran darah langsung, sekresi hCG ke dalam sirkulasi ibu masih terbatas (15). Jadi, selama proses implantasi, embrio aktif menghasilkan hCG, yang dapat dideteksi pada serum ibu pada saat hari ke 8 setelah ovulasi. Peranan utama hCG adalah memperlama aktifitas biosintesis korpus luteum, yang memungkinkan produksi progesteron dan mempertahankan endometrium gestasional. Sebagaimana proses implantasi berlangsung, konseptus berkelanjutan mensekresi hCG dan protein-protein kehamilan yang memungkinkan deteksi produksi steroid (16).

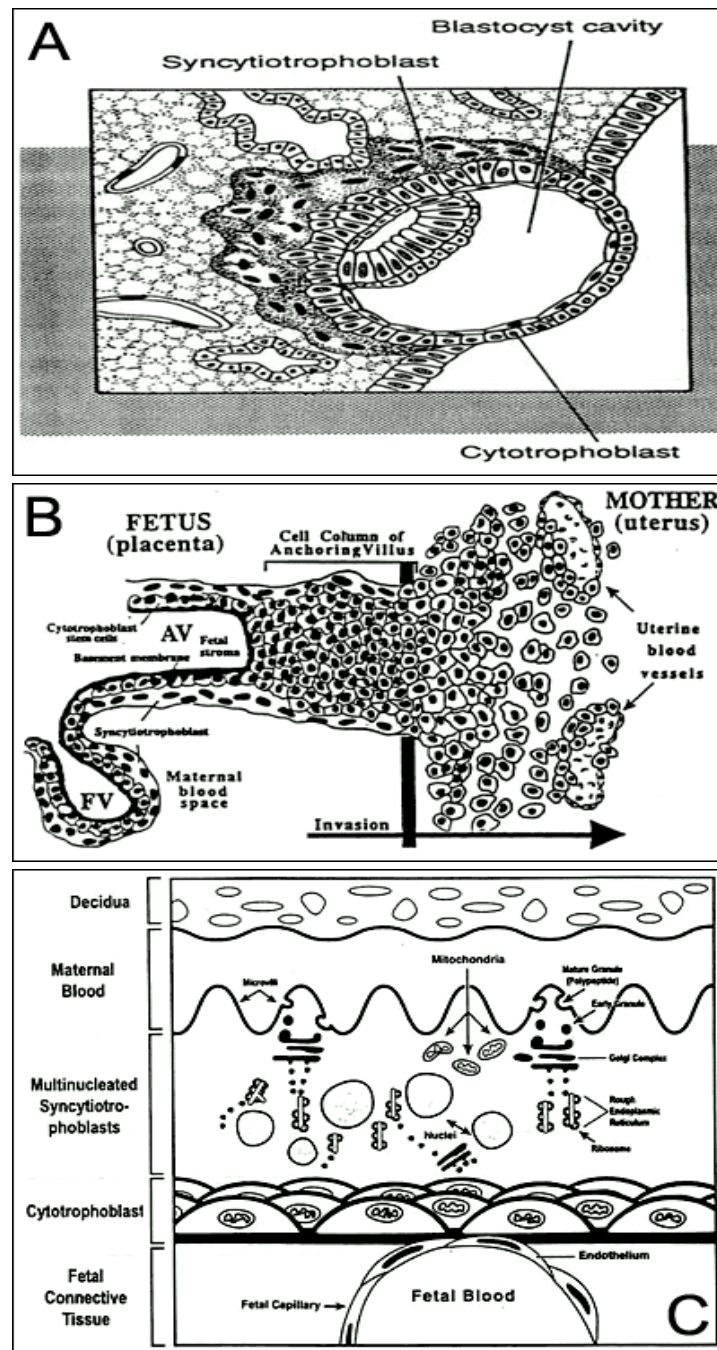
Blastomer melapisi blastokist dibagian luar dan akhirnya akan membentuk plasenta yang dapat diidentifikasi pada hari ke 5 setelah konsepsi. Fase ini dikenal sebagai fase trofektoderm. Struktur dan unit fungsional dari plasenta ini dibentuk oleh villi khorionik, yang jumlahnya makin bertambah pada trimester pertama kehamilan. Gambar 3 menggambarkan villi khorionik ini. Struktur villi khorionik memungkinkan luas permukaan resapan yang besar yang memungkinkan

pertukaran sirkulasi antara ibu dan janin. Darah ibu berasal dari arteri spiralis dan bersirkulasi didalam rongga intervillus, sehingga darah janin dan ibu tidak pernah tercampur dalam sistem ini. Sel kunci utama di dalam villi klorionik adalah sitotrofoblas. Mereka mempunyai kemampuan mengadakan proliferasi, invasi dan migrasi atau untuk berdiferensiasi, melalui agregasi dan fusi, membentuk lapisan sinsitial dari lapisan sel villi plasenta berinti banyak, dikenal sebagai sinsitiotrofoblas.

Pada hari ke 10 pasca-konsepsi, 2 lapis sel berbeda dari trofoblast telah terbentuk. Lapisan dalam, sitotrofoblast, terdiri dari sel-sel individual nyata yang cepat membelah. Lapisan luar, sinsitiotrofoblast, adalah lapisan tebal yang terdiri dari gabungan sel yang sulit dibedakan batas-batasnya. Sinsitiotrofoblast membatasi ruang intervillus dengan endometrium ibu. Secara imunohistokimia, sitotrofoblas terwarnai untuk protein hipotalamus : gonadotropin releasing hormone (GnRH), corticotrophin releasing hormone (CRH), dan thyrotropin releasing hormone (TRH) (17) . Sambungan sinsitiotrofoblast terwarnai mengandung hormon yang berhubungan dengan hormon-hormon hipofise : seperti human chorionic gonadotropin (hCG); analog dengan pituitary uterizing hormone, LH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and human chorionic thyrotropin (hCT). Secara anatomis, susunan ini menunjukkan 2 lapis hubungan parakrin dari aksis hipotalamus-hipofise.

Sinsitiotrofoblas , tempat utama biosintesis hormon steroid dan protein plasenta, mempunyai luas permukaan yang besar dan membatasi ruang intervillus yang memaparkannya langsung dengan aliran darah utama ibu tanpa endotel vaskuler dan membran basal yang memisahkannya dari sirkulasi janin (gambar 3). Susunan anatomis ini menjelaskan mengapa protein plasenta disekresikan secara eksklusif kedalam sirkulasi maternal dengan konsentrasi yang lebih tinggi dibanding pada janin (18). Lapisan sinsitiotrofoblas mengandung sejumlah besar sel yang bersifat menghasilkan sintesis hormon. Asam amino yang berasal dari ibu disusun kedalam bentuk pro-hormon. Pro-hormon kemudian disusun ke dalam bentuk granula sekretoris dini dan diangkut melintasi membran sel trofoblas

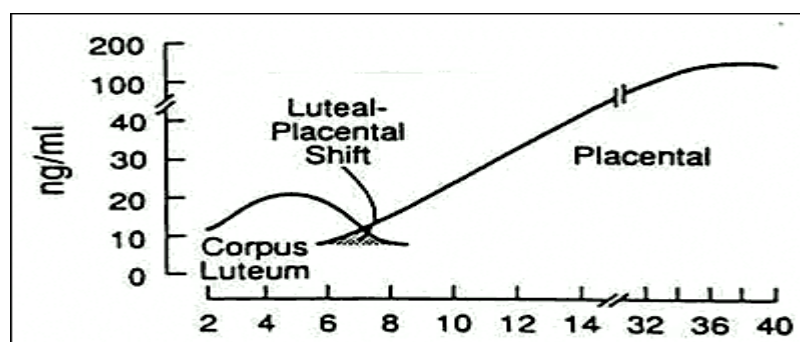
sebagai granul yang matang. Granul matang dapat larut sebagai hormon sirkulasi dalam darah ibu pada saat mereka menembus ruang intervillus .



**Gambar 3. A.** Gambaran implantasi blastokist kedalam uterus.  
**B.** Potongan longitudinal vilus khorionik pada hubungan fetomaternal umur 10 minggu kehamilan. Vilus membentuk jembatan antara kompartemen ibu dan janin..  
**C.** Potongan plasenta manusia. Sinsitiotrofoblas membatasi permukaan fetal rongga intervulus dan berintegrasi kedalam darah ibu untuk mensekresikan hormon plasenta kedalam sirkulasi. Desidua membatasi permukaan maternal terhadap ruang intervulus dan mensekresikan hormon protein.

### PEMANJANGAN FUNGSI KORPUS LUTEUM

Produksi steroid primer korpus luteum adalah progesteron,  $17\alpha$ -progesteron, estradiol and andostenedion. Low-density lipoprotein (LDL) kholesterol adalah prekursor utama yang bertanggung jawab terhadap produksi korpus luteum (19). Antara 6 dan 7 minggu kehamilan, fungsi korpus luteum mulai menurun. Selama fase tansisi luteal-plasental ini, produksi progesteron bergeser kearah plasenta (Gambar 4). Pengambilan korpus luteum sebelum kehamilan 6 minggu meningkatkan resiko abortus. Jadi , pada tahap awal kehamilan, progesteron merupakan produk steroid yang paling utama karena progesteron sendiri dapat mempertahankan kehamilan . Untuk alasan ini, pada pasien dengan disfungsi korpus luteum atau pada orang yang telah mengalami pengangkatan korpus luteum, suplementasi dengan progesteron dari luar segera dimulai dan dipertahankan sampai 10 minggu kehamilan yang merupakan periode kritis pergeseran luteal –plasenta.



**Gambar 4.** Pergeseran produksi progesteron dari korpus luteum ke plasenta terjadi pada saat minggu ke 7-9 kehamilan. Daerah abu-abu menggambarkan perkiraan fungsi transisi ini.

Pada wanita dengan ancaman abortus trimester pertama, konsentrasi progesteron pada saat awal evaluasi mempunyai nilai prediktif atas hasil akhir (20). Abortus akan terjadi sekitar 80% pada mereka dengan kadar progesteron dibawah 10 ng/ml; kehamilan yang viable tidak pernah terjadi pada konsentrasi kurang dari 5,0 ng/ml (21).

## **DESIDUA DAN HORMON DESIDUA**

Desidua adalah endometrium dalam kehamilan. Desidua endometrium adalah tempat biosintesis hormon steroid dan protein maternal yang berhubungan langsung dengan kelangsungan dan proteksi kehamilan dari perlakuan secara imunologis. Sebagai contoh jaringan desidua mensekresikan kortisol, dan dengan kombinasi dengan hCG dan progesteron yang dihasilkan konseptus, kortisol yang dihasilkan desidua bekerja menekan respon imun maternal membuahakan keadaan imunologis khas yang diperlukan untuk implantasi konseptus (22).

### **Prolactin Desidua**

Prolaktin desidua adalah hormon peptida yang mempunyai aktifitas kimia dan biologis identik dengan prolaktin hipofise (23). Prolaktin, dihasilkan oleh desidua endometrium, pertama dideteksi dalam endometrium pada hari ke 23 setelah implantasi. Progesteron diketahui menginduksi sekresi prolaktin desidua (24). Prolaktin desidua masuk kedalam sirkulasi janin atau maternal setelah mengalami transportasi melintas membran fetal dari desidua dan dilepaskan kedalam cairan amnion(25). Tanpa dipengaruhi oleh pemberian bromokriptin, produksi prolaktin desidua terjadi secara independent, juga terhadap kontrol dopaminergik (23).

Sekresi prolaktin desidua meningkat secara paralel sejalan dengan peningkatan bertahap prolaktin serum ibu yang terlihat sampai minggu ke 10 sehamilan, yang kemudian meningkat secara cepat sampai minggu ke 20, dan kemudian turun sampai mendekati kehamilan aterm. Prolaktin desidua bekerja mengatur cairan dan elektrolit yang melalui membran fetal dengan mengurangi permeabilitas amnion dalam arah fetal-maternal (23,25). Tidak seperti prolaktin



desidua, prolaktin dalam sirkulasi, pada janin, disekresikan oleh kelenjar hipofise janin, sementara prolaktin dalam sirkulasi maternal disekresikan oleh hipofise maternal dibawah pengaruh estrogen. Kedua prolaktin dalam sirkulasi ini keduanya ditekan oleh bromokriptin yang dimakan ibu.

#### ***Decidual Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)***

IGF binding protein-1 (IGFBP-1) adalah hormon peptida yang berasal dari sel stroma desidua. Pada wanita yang tidak hamil, *circulating IGFBP-1* tidak berubah selama siklus endometrium. Selama kehamilan, terjadi peningkatan beberapa kali lipat kadar IGFBP-1 yang dimulai selama trimester pertama, meningkat pada trimester kedua, dan akhirnya turun sebelum aterm. IGFBP-1 menghambat ikatan insulin-like growth factor (IGF) pada reseptor di desidua.

#### ***Decidual Pregnancy Protein-14 (PP14)***

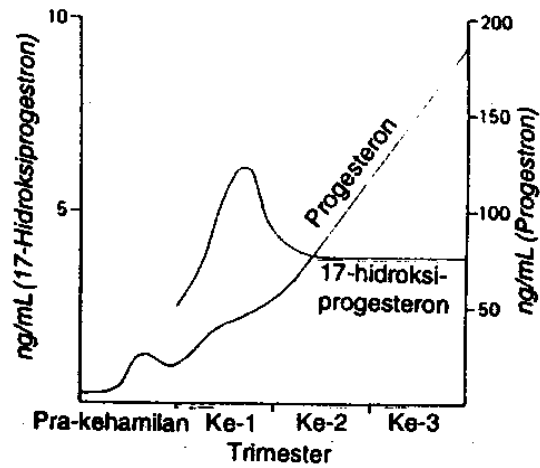
Pregnancy protein-14 adalah hormon glikoprotein yang disintesis oleh endometrium sekretori dan desidua yang terdeteksi sekitar siklus hari ke 24 (26). Pada serum, kadarnya meningkat sekitar hari 22-24, mencapai puncak pada saat mulainya menstruasi; jika kehamilan terjadi, kadarnya tetap tinggi. Dalam kehamilan, PP14 meningkat secara paralel dengan hCG. Seperti juga hCG, PP14 diduga mempunyai aktifitas immunosupresan dalam kehamilan (26). Kadar PP14 yang rendah ditemukan pada pasien dengan kehamilan ektopik, yang mempunyai sedikit jaringan desidua.

### **KOMPARTEMEN PLASENTA**

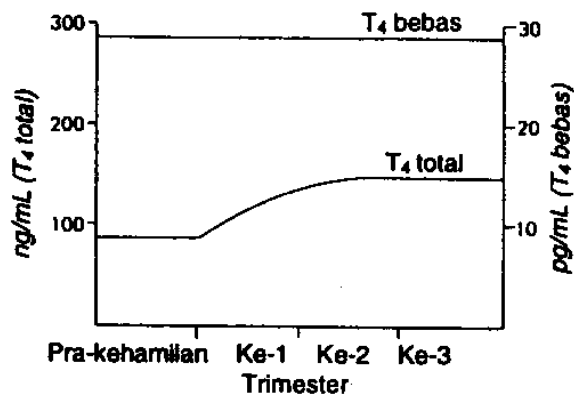
Fungsi plasenta adalah memastikan komunikasi efektif antara ibu dengan janin yang tengah berkembang sementara tetap memelihara keutuhan imun dan genetik dari kedua individu. Pada awalnya plasenta berfungsi secara otonom. Namun pada akhir kehamilan, sistem endokrin janin telah cukup berkembang untuk mempengaruhi fungsi plasenta dan menyediakan prekursor-prekursor hormon untuk plasenta.

SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Plasenta dan	Progesteron	Meningkat hingga aterm	190 ng/mL (552 nmol/L)

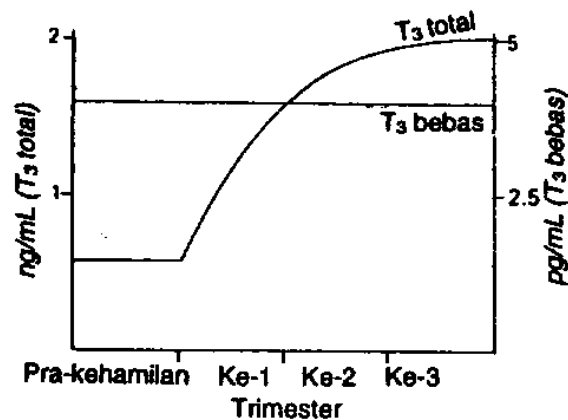
korpus luteum			(aterm)
	17-Hidroksi-progesterone	Puncak pada 5 minggu kemudian menurun	6 ng/mL (19 nmol/L) (5 minggu)



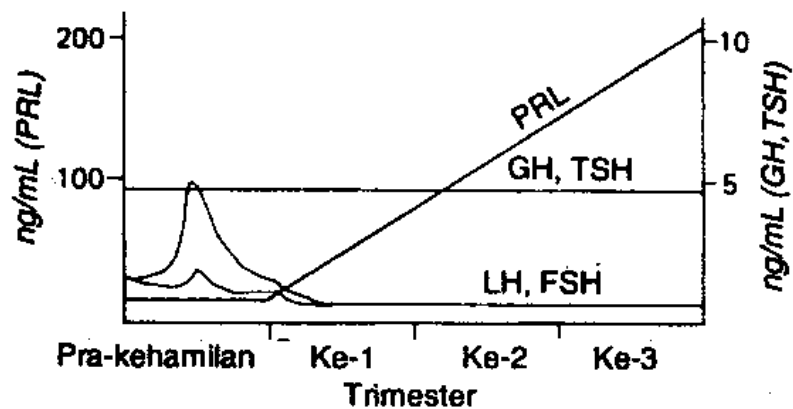
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Adrenal	Kortisol	Meningkat hingga 3 kali angka pra-kehamilan pada aterm	300 ng/mL (0,83 $\mu$ mol/L) (aterm)
	Aldosteron	Plateau pada 34 minggu dengan sedikit peningkatan menjelang aterm	100 ng/mL (277 nmoVL)
	DOC	Meningkat hingga 10 kali angka pra-kehamilan pada aterm	1200 pg/mL (3,48 nmol/L) (aterm)



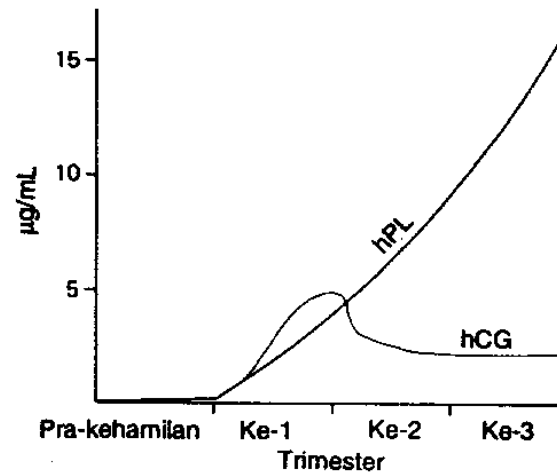
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Tiroid	T <sub>4</sub> total	Meningkat pada trimester pertama, kemudian melandai (plateau)	150 ng/mL (193 pmol/L)
	T <sub>4</sub> bebas	Tidak berubah	30 pg/mL (38,8 pmol/L)
	T <sub>3</sub> total	Meningkat pada trimester pertama kemudian melandai.	2 ng/mL (3,1 nmo/L)
	T <sub>3</sub> bebas	Tidak berubah	4 pg/mL (5,1 pmoUI)



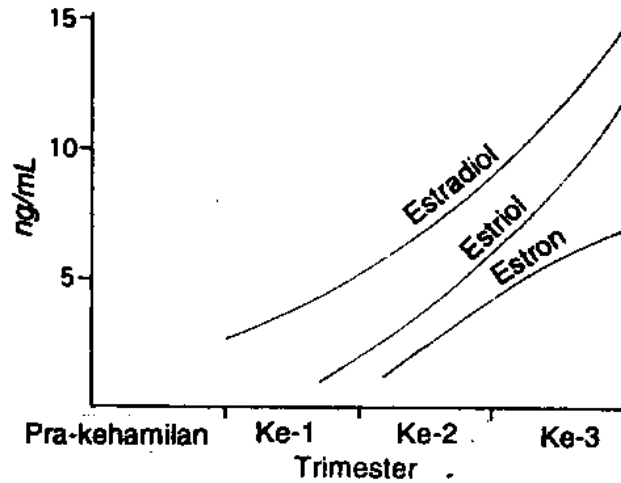
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Hipofisis anterior	GH	Tidak berubah	
	LH, FSH	Rendah, kadar basal	
	ACTH	Tidak berubah	
	TSH	Tidak berubah	
	PRL	Meningkat hingga aterm	~ 200 ng/mL (200 $\mu$ g/L) (aterm)



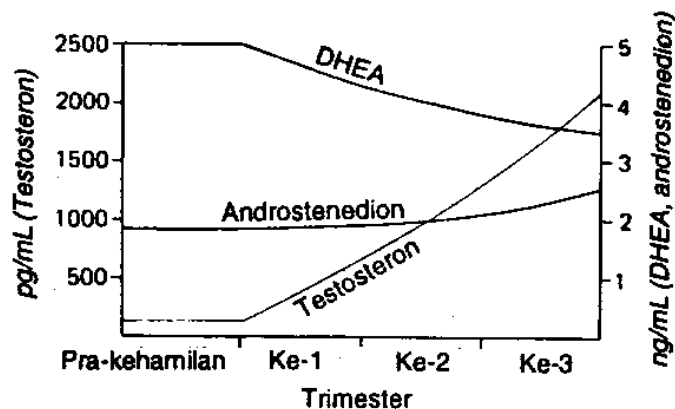
SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Protein-protein plasenta	hCG	Mencapai puncak pada minggu kesepuluh kemudian menurun mencapai suatu plateau yang lebih rendah	5 pg/mL (5 $\mu$ g/L (akhir trimester pertama))
	hPL	Meningkat dengan penambahan berat plasenta	5-25 $\mu$ g/mL (5-25 $\mu$ g/L) (aterm)



SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Estrogen fetoplasenta	Estradiol	Meningkat hingga aterm	15-17 ng/mL (55-62 nmol/L) (aterm)
	Estriol	Meningkat hingga aterm	12-15 ng/mL (42-52 nmol/L) (aterm)
	Estron	Meningkat hingga aterm	5-7 ng/mL (18,5-26 nmol/L) (aterm)



SISTEM	HORMON	POLA	KADAR PUNCAK RATA-RATA (WAKTU)
Androgen fetoplasental	Testosteron	Meningkat hingga 10 kali nilai pra-kehamilan	~ 2000 pg/mL (6,9 nmol/L) (aterm)
	DHEA	Turun selama kehamilan	5 ng/mL (17,3 nmol/L) (prakehamilan)
	Androtenedion	Sedikit meningkat	2,6 ng/mL (9,0 nmol/L) (aterm)



**Gambar 5. Perubahan Hormon Serum Ibu Selama Kehamilan**

## **HORMON-HORMON POLIPEPTIDA PLASENTA**

### **Gonadotropin Korion Manusia**

Penanda pertama diferensiasi trofoblas dan produk plasenta pertama yang dapat terukur adalah gonadotropin korion (hCG). hCG adalah suatu glikoprotein yang terdiri dari 237 asam amino. Strukturnya hampir serupa dengan glikoprotein-glikoprotein hipofisis yaitu terdiri dari dua rantai; suatu rantai alfa yang bersifat spesifik spesies; dan suatu rantai beta yang menentukan interaksi reseptor dan efek biologik akhir. Rangkaian rantai alfa hampir identik dengan rangkaian rantai alfa hormon glikoprotein TSH, FSH dan LH. Rantai beta memiliki homologi rangkaian dengan LH tetapi tidak identik; dari 145 asam amino  $\beta$ -hCG, 97 (67%) adalah identik dengan asam amino  $\beta$ -LH. Di samping itu hormon plasenta memiliki suatu segmen karboksil terminal yang terdiri dari 30 asam amino, yang tidak dijumpai dalam molekul LH hipofisis. Karbohidrat menyusun 30% dari berat masing-masing subunit. Asam sialat saja merupakan 10% dari berat molekul dan memiliki resistensi yang tinggi terhadap degradasi.

Pada minggu-minggu pertama kehamilan, kadar hCG meningkat dua kali lipat setiap 1,7-2 hari, dan pengukuran serial akan memberikan suatu indeks yang peka untuk fungsi trofoblas. Kadar hCG plasma ibu akan memuncak sekitar 100.000 mIU/mL pada kehamilan sepuluh minggu dan kemudian perlahan-lahan menurun hingga 10.000 mIU/mL pada trimester ketiga.

Semua sifat-sifat khas hCG ini memungkinkan diagnosis kehamilan beberapa hari sebelum gejala pertama muncul atau menstruasi terlambat. Kadar hCG plasma yang serendah 5 mIU/mL (1 ng/mL) dapat terdeteksi tanpa terganggu kadar LH, FSH, dan TSH yang lebih tinggi.

Seperti juga LH, maka hCG bersifat luteotropik, dan korpus luteum memiliki reseptor afinitas tinggi untuk hCG. Stimulasi produksi progesteron dalam jumlah besar oleh sel-sel korpus luteum dipacu oleh kadar hCG yang makin meningkat. hCG telah dibuktikan dapat meningkatkan konversi kolesterol lipid densitas rendah ibu menjadi pregnenolon dan progesteron.

Kadar hCG dalam sirkulasi janin kurang dari 1% , yang dijumpai dalam kompartemen ibu. Namun demikian, terdapat bukti bahwa kadar hCG janin merupakan suatu regulator penting perkembangan adrenal dan gonad janin selama trimester pertama.

hCG juga diproduksi oleh neoplasma trofoblastik seperti mola hidatidosa dan koriokarsinoma, dan kadar hCG ataupun subunit betanya dimanfaatkan sebagai pertanda tumor untuk diagnosis dan pemantauan berhasil tidaknya kemoterapi. Wanita-wanita dengan kadar hCG yang sangat tinggi akibat penyakit trofoblastik dapat mengalami hipertiroid klinis namun kembali eutiroid bila hCG berkurang selama kemoterapi.

### **Laktogen Plasenta Manusia**

Hormon polipeptida plasenta kedua, yang juga homolog dengan suatu protein hipofisis, disebut laktogen plasenta (hPL) atau somatomotropin korion (hCS). hPL terdeteksi pada trofoblas muda, namun kadar serum yang dapat dideteksi belum tercapai hingga minggu kehamilan ke-4-5. hPL adalah suatu protein yang tersusun dari sekitar 190 asam amino di mana struktur primer, sekunder dan tersier serupa dengan hormon pertumbuhan (GH). Seperti GH, maka hPL bersifat diabetogenik. hPL juga memiliki ciri-ciri struktural yang mirip dengan prolaktin (PRL).

Meskipun tidak jelas terbukti sebagai agen mamotropik, hPL ikut berperan dalam perubahan metabolisme glukosa dan mobilisasi asam lemak bebas; menyebabkan respons hiperinsulinemik terhadap beban glukosa; dan berperan dalam

terjadinya resistensi insulin perifer yang khas pada kehamilan. Produksi hPL secara kasar sebanding dengan massa plasenta. Laju produksi sesungguhnya dapat mencapai 1-1,5 g/hari dengan waktu paruh serum sekitar 15-30 menit. Pengukuran hPL untuk menilai kesejahteraan janin telah banyak digantikan oleh profil biofisik yang merupakan indikator yang lebih peka, akan adanya bahaya pada janin.

### **HORMON-HORMON STEROID PLASENTA**

Sangat berbeda dengan kemampuan sintesis yang mengagumkan dalam produksi protein plasenta, maka plasenta tidak terlihat memiliki kemampuan mensintesis steroid secara mandiri. Semua steroid yang dihasilkan plasenta berasal dari prekursor steroid ibu atau janin.

Namun begitu, tidak ada jaringan yang dapat menyerupai sinsitiotrofoblas dalam kapasitasnya mengubah steroid secara efisien. Aktivitas ini dapat terlihat bahkan pada blastokista muda, dan pada minggu ketujuh kehamilan, yaitu saat korpus luteum mengalami penuaan relatif maka plasenta menjadi sumber hormon-hormon steroid yang dominan.

### **Progesteron**

Plasenta bergantung pada kolesterol ibu sebagai substratnya untuk produksi progesteron. Enzim-enzim plasenta memisahkan rantai samping kolesterol, menghasilkan pregnenolon yang selanjutnya mengalami isomerisasi parsial menjadi progesteron; 250-350 mg progesteron diproduksi setiap harinya sebelum trimester ketiga dan sebagian besar akan masuk ke dalam sirkulasi ibu. Kadar progesteron plasma ibu meningkat progresif selama kehamilan dan tampaknya tidak tergantung pada faktor-faktor yang normalnya mengatur sintesis dan sekresi steroid. Jika hCG eksogen meningkatkan produksi progesteron pada kehamilan, maka hipofisektomi tidak memiliki efek. Pemberian ACTH atau kortisol tidak mempengaruhi kadar progesteron, demikian juga adrenalectomi atau ooforektomi setelah minggu ketujuh.

Progesteron perlu untuk pemeliharaan kehamilan. Produksi progesteron dari korpus luteum yang tidak mencukupi turut berperan dalam kegagalan implantasi,

dan defisiensi fase luteal telah dikaitkan dengan beberapa kasus infertilitas dan keguguran berulang. Lebih jauh progesteron juga berperan dalam mempertahankan keadaan miometrium yang relatif tenang. Progesteron juga dapat berperan sebagai obat immunosupresif pada beberapa sistem dan menghambat penolakan jaringan perantara sel T. Jadi kadar progesteron lokal yang tinggi dapat membantu toleransi imunologik uterus terhadap jaringan trofoblas embrio yang menginvasinya.

### **Estrogen**

Produksi estrogen oleh plasenta juga bergantung pada prekursor-prekursor dalam sirkulasi, namun pada keadaan ini baik steroid janin maupun ibu merupakan sumber-sumber yang penting. Kebanyakan estrogen berasal dari androgen janin, terutama dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA sulfat). DHEA sulfat janin terutama dihasilkan oleh adrenal janin, kemudian diubah oleh sulfatase plasenta menjadi dehidroepiandrosteron bebas (DHEA), dan selanjutnya melalui jalur-jalur enzimatis yang lazim untuk jaringan-jaringan penghasil steroid, menjadi androstenedion dan testosteron. Androgen-androgen ini akhirnya mengalami aromatisasi dalam plasenta menjadi berturut-turut estron dan estradiol.

Sebagian besar DHEA sulfat janin dimetabolisir membentuk suatu estrogen ketiga : estriol. Langkah kunci dalam sintesis estriol adalah reaksi  $16\alpha$ -hidroksilasi molekul steroid. Bahan untuk reaksi ini terutama DHEA sulfat janin dan sebagian besar produksi  $16\alpha$ -hidroksi-DHEA sulfat terjadi dalam hati dan adrenal janin, tidak pada plasenta ataupun jaringan ibu. Langkah-langkah akhir yaitu desulfasi dan aromatisasi menjadi estriol berlangsung di plasenta. Tidak seperti pengukuran kadar progesteron ataupun hPL, maka pengukuran kadar estriol serum atau kemih mencerminkan tidak saja fungsi plasenta, namun juga fungsi janin. Dengan demikian, produksi estriol normal mencerminkan keutuhan sirkulasi dan metabolisme janin serta plasenta. Kadar estriol serum atau kemih yang meninggi merupakan petunjuk biokimia terbaik dari kesejahteraan janin. Jika assay estriol dilakukan setiap hari, maka suatu penurunan bermakna ( $> 50\%$ ) dapat menjadi suatu petunjuk dini yang peka adanya gangguan pada janin.



Terdapat keadaan-keadaan di mana perubahan produksi estriol tidak menandai gangguan pada janin, tetapi merupakan akibat kecacatan kongenital ataupun intervensi iatrogenik. Estriol ibu tetap rendah pada kehamilan dengan defisiensi sulfatase dan pada kasus-kasus janin anensefali. Pada kasus pertama, DHEA sulfat tak dapat dihidrolisis; pada yang kedua, hanya sedikit DHEA yang diproduksi janin karena tidak adanya rangsang adrenal janin oleh ACTH.

## **KOMPARTEMEN MATERNAL**

### **ADAPTASI IBU TERHADAP KEHAMILAN**

Sebagai suatu "parasit" yang berhasil, unit janin-plasenta mampu memanipulasi "pejamu" ibu untuk kepentingannya sendiri dan dapat menghindari terjadinya stres yang berlebihan yang dapat mengganggu "pejamu", dan dengan itu mengganggu "parasit" itu sendiri. Produksi polipeptida dan hormon-hormon steroid yang sangat banyak oleh unit janin-plasenta secara langsung atau tidak langsung berakibat adaptasi fisiologis dari hampir setiap sistem organ ibu.

#### **Kelenjar Hipofisis Ibu**

Hormon-hormon kelenjar hipofisis anterior ibu hanya sedikit berpengaruh terhadap kehamilan setelah implantasi. Kelenjar ini sendiri bertambah besar kira-kira sepertiga di mana unsur utama pertambahan besar ini adalah hiperplasia laktotrof sebagai respons terhadap kadar estrogen plasma yang tinggi. PRL yaitu produk dari laktotrof, merupakan satu-satunya hormon hipofisis anterior yang meningkat progresif selama kehamilan, yaitu dengan kontribusi dari hipofisis anterior dan desidua. Tampaknya mekanisme pengatur neuroendokrin normal tetap utuh. Sekresi ACTH dan TSH tidak berubah. Kadar FSH dan LH turun hingga batas bawah kadar yang terdeteksi dan tidak responsif terhadap stimulasi GnRH. Kadar GH tidak berbeda bermakna dengan kadar tak hamil, tetapi respons hipofisis terhadap hipoglikemia meningkat pada awal kehamilan. Pada kasus-kasus hiperfungsi hipofisis primer, janin tidak terserang.

#### **Kelenjar Tiroid Ibu**

Tiroid teraba membesar selama trimester pertama dan dapat didengarkan adanya *bruit*. Bersihan iodida dari tiroid dan ambilan  $^{131}\text{I}$  (secara klinis

merupakan kontra indikasi pada kehamilan) meningkat. Perubahan-perubahan ini sebagian besar disebabkan oleh meningkatnya bersihan iodida ginjal yang menyebabkan suatu defisiensi iodium relatif. Sementara kadar tiroksin total dalam serum meningkat akibat peningkatan globulin pengikat hormon tiroid (TBG), kadar tiroksin bebas dan tri-iodotironin adalah normal (Gambar 1).

### **Kelenjar Paratiroid Ibu**

Kebutuhan akan kalsium untuk perkembangan kerangka janin diperkirakan sekitar 30 gr menjelang aterm. Kebutuhan ini dapat dipenuhi melalui hiperplasia kelenjar paratiroid dan peningkatan kadar serum hormon paratiroid. Kadar kalsium serum ibu menurun mencapai nadir pada kehamilan 28-32 minggu, terutama karena hipoalbuminemia kehamilan. Kalsium ion dipertahankan dalam kadar normal selama kehamilan.

### **Pankreas Ibu**

Kebutuhan nutrisi janin memerlukan beberapa perubahan dari kontrol homeostatik metabolik ibu, dengan akibat perubahan-perubahan baik struktural maupun fungsional dari pankreas ibu. Ukuran pulau-pulau pankreas bertambah, dan sel-sel  $\beta$  penghasil insulin mengalami hiperplasia. Kadar insulin basal lebih rendah atau tidak berubah pada awal kehamilan, namun meningkat pada trimester kedua. Sesudahnya kehamilan merupakan keadaan hiperinsulinemik yang resisten terhadap efek metabolik perifer dari insulin. Peningkatan kadar insulin telah dibuktikan sebagai akibat dari peningkatan sekresi dan bukan karena berkurangnya bersihan.

Produksi glukagon pankreas tetap responsif terhadap rangsang yang umum dan dapat ditekan oleh beban glukosa, meskipun tingkat responsivitas belum sungguh-sungguh dinilai.

Peranan utama insulin dan glukagon adalah transpor zat-zat gizi intraselular, khususnya glukosa, asam amino, dan asam lemak. Insulin tidak dapat menembus plasenta namun lebih memperlihatkan pengaruhnya terhadap metabolit-metabolit yang ditranspor. Kadar glukosa puasa dipertahankan pada tingkat rendah normal. Karbohidrat yang berlebih diubahkan menjadi lemak, dan lemak akan segera dimobilisasi bila asupan kalori dikurangi.

Jadi pada kehamilan normal, kadar glukosa dikurangi secukupnya namun mempertahankan glukosa untuk kebutuhan janin sementara kebutuhan energi ibu dipenuhi dengan meningkatkan metabolisme asam lemak perifer. Perubahan-perubahan metabolisme energi ini menguntungkan janin dan tidak berbahaya bagi ibu dengan diet yang adekuat.

**Tabel 1. Dampak Kehamilan terhadap Berbagai Uji Fungsi Endokrin**

	<b>Uji</b>	<b>Hasil</b>
Hipofisis FSH, LH	Stimulasi GnRH	Tidak berespons mulai minggu ketiga kehamilan hingga nifas.
GH	Uji toleransi insulin	Respons meningkat selama paruh pertama kehamilan dan kemudian menjadi tumpul hingga masa nifas.
	Stimulasi arginin	Stimulasi berlebihan selama trimester pertama dan kedua, kemudian ditekan.
TSH	Stimulasi TRH	Respons tidak berubah.
Insulin pankreas	Toleransi glukosa	Glukosa puncak meningkat dan kadar glukosa tetap tinggi lebih lama.
	<i>Glucose challenge</i>	Kadar insulin meningkat mencapai kadar puncak yang lebih tinggi.
	Infusi arginin	Respons insulin menjadi tumpul pada tengah kehamilan hingga kehamilan lanjut:
Adrenal Kortisol	Infusi ACTH	Respons kortisol dan 17-hidroksi kortikosteron yang berlebihan.
	Metirapon	Respons berkurang.
Mineralo- kortikoid	Infusi ACTH	Tidak ada respons DOC.
	Supresi deksa metason	Tidak ada respons DOC.

### **Korteks Adrenal Ibu**

**A. Glukokortikoid :** Kadar kortisol plasma meningkat hingga tiga kali kadar tidak-hamil saat menjelang trimester ketiga. Peningkatan terutama akibat penambahan globulin pengikat kortikosteroid (CBG) hingga dua kali lipat. Peningkatan kadar estrogen pada kehamilan adalah yang bertanggung jawab atas peningkatan CBG, yang pada gilirannya mampu mengurangi katabolisme kortisol di hati. Akibatnya adalah peningkatan waktu paruh kortisol plasma hingga dua

kalinya. Produksi kortisol oleh zona fasikulata juga meningkat pada kehamilan. Dampak akhir dari perubahan-perubahan ini adalah peningkatan kadar kortisol bebas dalam plasma, menjadi dua kali lipat pada kehamilan lanjut. Kortisol plasma yang tinggi berperan dalam terjadinya resistensi insulin pada kehamilan dan juga terhadap timbulnya striae, namun tanda-tanda hiperkortisolisme lainnya tidak ditemukan pada kehamilan. Adalah mungkin bahwa kadar progesteron yang tinggi berperan sebagai suatu antagonis glukokortikoid dan mencegah efek-efek kortisol ini.

**B. Mineralokortikoid dan Sistem Renin Angiotensin :** Aldosteron serum jelas meningkat pada kehamilan. Peningkatan disebabkan oleh peningkatan delapan hingga sepuluh kali lipat dari produksi aldosteron zona glomerulosa dan bukan karena meningkatnya pengikatan ataupun berkurangnya bersihan. Substrat renin meningkat karena pengaruh estrogen terhadap sintesisnya di hati, dan renin sendiri juga meningkat.

Peningkatan substrat renin dan renin sendiri akan menyebabkan peningkatan aktivitas renin dan angiotensin. Akan tetapi di balik perubahan-perubahan dramatis ini, wanita hamil hanya memperlihatkan sedikit tanda-tanda hiperaldosteronisme. Tidak ada kecenderungan mengalami hipokalemia ataupun hipernatremia dan tekanan darah pada pertengahan kehamilan di mana perubahan sistem aldosteron-renin-angiotensin paling maksimal dan cenderung lebih rendah dibandingkan keadaan tidak hamil. Edema pada kehamilan lanjut mungkin merupakan akibat dari perubahan-perubahan ini, tetapi hiperaldosteronisme pada wanita-wanita tak hamil menyebabkan hipertensi dan bukan edema.

Meskipun secara kuantitatif paradoks yang nyata ini tidak sepenuhnya dimengerti, namun suatu penjelasan kualitatif masih dimungkinkan. Progesteron merupakan suatu penghambat kompetitif efektif mineralokortikoid pada tubulus distalis ginjal. Progesteron eksogen (tetapi tidak progestin sintesis) bersifat natriuretik dan hemat kalium pada manusia, namun tidak akan berefek pada orang yang telah menjalani adrenaektomi yang tidak mendapat mineralokortikoid. Progesteron juga menyebabkan respons ginjal terhadap aldosteron eksogen menjadi tumpul; jadi, peningkatan renin dan aldosteron dapat merupakan respons

terhadap kadar progesteron kehamilan yang tinggi. Akibat aktivitas renin plasma yang meningkat, pada saat yang sama terjadi peningkatan angiotensin II yang tampaknya tidak lazim menyebabkan hipertensi karena terjadi penurunan kepekaan sistem vaskular ibu terhadap angiotensin. Bahkan pada trimester pertama, angiotensin eksogen hanya akan mencetuskan peningkatan tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan pada keadaan tidak hamil.

Adalah jelas bahwa kadar renin, angiotensin, dan aldosteron yang tinggi pada wanita hamil merupakan subjek dari kontrol umpan balik normal karena dapat mengalami perubahan sesuai posisi tubuh, konsumsi natrium, dan beban air serta pembatasan kualitatif seperti halnya pada wanita tak hamil. Pasien-pasien dengan preeklamsia memperlihatkan bahwa kadar renin, aldosteron, dan angiotensin serum lebih rendah dari kehamilan normal, dengan demikian menyingkirkan peran utama sistem renin-angiotensin pada gangguan ini.

**C. Androgen :** Pada kehamilan normal, produksi androgen ibu sedikit meningkat. Namun demikian penentu paling penting dari kadar androgen plasma spesifik tampaknya adalah apakah androgen terikat pada globulin pengikat hormon seks (SHBG). Testosteron yang terikat kuat pada SHBG meningkat kadarnya mencapai batas-batas kadar pria normal menjelang akhir trimester pertama, namun kadar testosteron bebas sebenarnya lebih rendah daripada keadaan tidak hamil. Ikatan dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA sulfat) tidak begitu bermakna, dan kadar plasma DHEA sulfat sesungguhnya menurun selama kehamilan. Desulfasi dari DHEA sulfat oleh plasenta dan pengubahan DHEA sulfat menjadi estrogen oleh unit janin-plasenta juga merupakan faktor-faktor penting dalam peningkatan bersihan metaboliknya.

## **KOMPARTEMEN ENDOKRINOLOGI JANIN**

Karena janin tak dapat dinilai langsung, maka banyak penelitian-penelitian awal mengenai endokrinologi janin mengandalkan pengamatan pada bayi-bayi dengan cacat kongenital ataupun kesimpulan dari penelitian-penelitian ablasio ataupun percobaan akut pada mamalia.

Penelitian mengenai sistem endokrin janin semakin dipersulit oleh kemajemukan sumber-sumber hormon. Janin terpajan hormon-hormon ibu

ataupun plasenta maupun hormon yang dihasilkannya sendiri. Cairan amnion mengandung sejumlah hormon yang berasal dari ibu maupun janin, dan hormon-hormon ini tidak jelas kepentingannya. Jadi penelitian pada janin yang diisolasi bila mungkin sekalipun, hanya akan sedikit mempunyai relevansi fisiologis.

Kelemahan lain dalam penelitian sistem endokrin janin berkaitan dengan proses perkembangan itu sendiri. Kesimpulan yang didapat dari perilaku sistem endokrin dewasa tidak dapat dialihkan begitu saja pada janin karena organ sasaran, reseptor, modulator dan regulator berkembang pada waktu-waktu yang berbeda. Jadi, peranan suatu hormon tertentu dalam janin pada satu waktu dalam kehamilan hanya sedikit berkaitan ataupun tidak ada hubungannya sama sekali dengan peranannya pada kehidupan post-natal.

Penentuan waktu dalam perkembangan janin biasanya dalam "minggu janin", yang dimulai pada saat ovulasi dan fertilisasi. Jadi, usia janin selalu kurang 2 minggu dibandingkan usia kehamilan.

### **Hormon-hormon Hipofisis Anterior Janin**

Tipe-tipe sel hipofisis anterior yang khas telah dapat dibedakan pada usia janin 8-10 minggu, dan semua hormon hipofisis anterior dewasa telah dapat diekstraksi dari adenohipofisis janin pada usia 12 minggu. Demikian juga hormon-hormon hipotalamus seperti *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), dan somatostatin telah ditemukan pada minggu ke-8-10. Hubungan sirkulasi langsung antara hipotalamus dan hipofisis berkembang lebih lambat di mana invasi kapiler mula-mula terlihat pada sekitar minggu ke-16.

Peranan hipofisis janin dalam organogenesis dari berbagai organ sasaran selama trimester pertama kehamilan tampaknya dapat diabaikan. Tidak satupun dari hormon hipofisis dilepaskan ke dalam sirkulasi janin dalam jumlah besar sebelum usia janin 20 minggu. Bahkan *growth hormone* (GH) tampaknya tidak berpengaruh, dan bahkan tidak adanya GH konsisten dengan perkembangan normal pada saat lahir. Perkembangan gonad dan adrenal pada trimester pertama tampaknya diarahkan oleh hCG dan bukan oleh hormon-hormon hipofisis janin.

Pada trimester kedua terjadi peningkatan sekresi dari semua hormon hipofisis anterior yang bersamaan dengan pematangan sistem portal hipofisis. Produksi gonadotropin juga meningkat, di mana janin wanita mencapai kadar FSH hipofisis dan serum yang lebih tinggi dibandingkan janin pria. Gonadotropin janin sangat penting untuk perkembangan normal dari gonad yang telah berdiferensiasi dan genitalia eksterna. ACTH meningkat bermakna selama trimester kedua dan mengambil peran yang semakin penting dalam pematangan adrenal yang berdiferensiasi, seperti dibuktikan pada janin anensefalik di mana zona adrenal janin mengalami atrofi setelah 20 minggu.

Pada trimester ketiga, pematangan sistem umpan balik yang mengatur pelepasan sinyal-sinyal hipotalamus menyebabkan kadar serum dari semua hormon hipofisis kecuali PRL menjadi menurun.

### **Hormon-hormon Hipofisis Posterior Janin**

Vasopresin dan oksitosin dapat terdeteksi pada minggu 12-18 dalam kelenjar hipofisis posterior janin, dan berhubungan dengan perkembangan tempat produksinya, yaitu nuklei supraoptikus dan paraventrikular. Kandungan hormon kelenjar hipofisis makin meningkat menjelang aterm, tanpa bukti-bukti adanya kontrol umpan balik.

Selama persalinan, oksitosin arteria umbilikalis lebih tinggi daripada oksitosin dalam vena umbilikalis. Terdapat dugaan bahwa hipofisis posterior janin agaknya berperan dalam perjalanan proses persalinan.

### **Kelenjar Tiroid Janin**

Kelenjar tiroid berkembang tanpa TSH yang terdeteksi. Menjelang minggu ke-12 tiroid telah mampu menjalankan aktivitas pemekatan iodium dan sintesis hormon tiroid.

Pada trimester kedua, TRH, TSH dan  $T_4$  bebas semuanya meningkat. Pematangan mekanisme umpan balik diisyaratkan oleh plateau TSH sekitar usia janin 20 minggu.  $T_3$  dan reverse  $T_3$  janin tidak terdeteksi sebelum trimester ketiga. Hormon yang diproduksi dalam jumlah besar semasa kehidupan janin adalah  $T_4$ , sementara  $T_3$  yang aktif secara metabolik dan derivat tak aktifnya yaitu reverse  $T_3$ ,

juga meningkat paralel dengan  $T_4$  selama trimester ketiga. Pada kelahiran, konversi  $T_4$  menjadi  $T_3$  menjadi nyata.

Perkembangan hormon-hormon tiroid ini tidak bergantung pada sistem ibu, dan hanya ada sedikit transfer hormon tiroid melalui plasenta dalam kadar fisiologis. Ini mencegah gangguan tiroid pada ibu mempengaruhi kompartemen janin, tetapi juga mencegah terapi efektif hipotiroidisme janin melalui ibu. Obat-obat goitrogenik seperti propiltiourasil dapat menembus plasenta dan dapat mencetuskan hipotiroidisme dan goiter pada janin.

Fungsi hormon-hormon tiroid janin tampaknya penting sekali untuk pertumbuhan somatik dan adaptasi neonatus yang berhasil.

### **Kelenjar Paratiroid Janin**

Paratiroid janin mampu mensintesis hormon paratiroid menjelang akhir trimester pertama. Namun begitu, plasenta secara aktif mengangkut kalsium ke kompartemen janin, dan janin tetap dalam keadaan hiperkalsemia relatif selama kehamilan. Kadar kalsitonin serum janin meningkat, menambah massa tulang. Kadar vitamin D janin mencerminkan kadarnya pada ibu tetapi tampaknya tidak bermakna dalam metabolisme kalsium janin.

### **Korteks Adrenal Janin**

Secara anatomis dan fungsional adrenal janin berbeda dengan adrenal dewasa. Korteks dapat diidentifikasi sedini usia janin 4 minggu, dan menjelang minggu ke-7 telah dapat dideteksi aktivitas steroidogenik pada lapisan zona dalam.

Menjelang minggu ke-20, korteks adrenal telah membesar di mana massanya relatif lebih besar dibandingkan ukuran post-natal. Zona interna janin bertanggung jawab atas produksi steroid selama kehidupan janin dan menyusun kira-kira 80% dari massa adrenal. Selama trimester kedua zona interna janin ini terus bertumbuh, sementara zona eksterna relatif tidak berdeferensiasi. Pada sekitar minggu ke-25, zona definitif (dewasa) berkembang lebih cepat, dan akhirnya mengambil peran utama dalam sintesis steroid selama minggu-minggu



pertama setelah kelahiran. Peralihan fungsi ini disertai involusi dari zona janin yang menjadi lengkap dalam bulan-bulan pertama masa neonatus.

### **Gonad Janin**

Testis merupakan struktur yang telah terdeteksi pada sekitar usia janin 6 minggu. Pada tahap perkembangan yang sama, sel-sel interstisial atau sel Leydig yang mensintesis testosteron janin menjadi berfungsi. Produksi testosteron maksimal bersamaan dengan produksi hCG maksimal oleh plasenta. Dihidrotestosteron bertanggung jawab atas perkembangan struktur-struktur genitalia eksterna, sementara substansi penghambat mullerian menghambat perkembangan struktur-struktur internal wanita.

Hanya sedikit yang diketahui mengenai fungsi ovarium janin. Menjelang usia intrauterin 7-8 minggu, ovarium telah dapat dikenali tetapi kepentingannya dalam fisiologi janin masih belum dapat dipastikan, dan makna steroid-steroid yang diproduksi ovarium tetap belum jelas.

## **KONTROL ENDOKRIN PADA PERSALINAN**

Dalam minggu-minggu terakhir kehamilan, dua proses menandai mendekatnya persalinan. Kontraksi uterus yang biasanya tidak nyeri dan menjadi semakin sering, dan segmen bawah uterus dan serviks menjadi lebih lunak dan tipis, suatu proses yang dikenal sebagai penipisan atau "pematangan". Meskipun tanda-tanda ini tidak jarang palsu, permulaan persalinan biasanya akan segera terjadi bila kontraksi menjadi teratur setiap 2-5 menit, dan persalinan dalam waktu kurang dari 24 jam. Kesulitan mengidentifikasi peristiwa inisiasi tunggal pada persalinan manusia mengesankan bahwa terdapat lebih dari satu faktor yang berperan.

### **Steroid-steroid Seks**

Progesteron sangat penting untuk pemeliharaan kehamilan dini dan hilangnya progesteron akan mengakibatkan berakhirnya kehamilan. Progesteron menyebabkan hiperpolarisasi miometrium, mengurangi amplitudo potensial aksi

dan mencegah kontraksi efektif Progesteron mengurangi reseptor-reseptor adrenergik alfa, menstimulasi produksi cAMP, dan menghambat sintesis reseptor oksitosin. Progesteron juga menghambat sintesis reseptor estrogen, membantu penyimpanan prekursor prostaglandin di desidua dan membran janin, dan menstabilkan lisosom-lisosom yang mengandung enzim-enzim pembentuk prostaglandin. Estrogen merupakan lawan progesteron untuk efek-efek ini dan mungkin memiliki peran independen dalam pematangan serviks uteri dan membantu kontraktibilitas uterus. Jadi rasio estrogen : progesteron mungkin merupakan suatu parameter penting. Pada sejumlah kecil pasien, suatu peningkatan rasio estrogen : progesteron telah dibuktikan mendahului persalinan. Jadi untuk sebagian individu, suatu penurunan kadar progesteron ataupun peningkatan estrogen dapat memulai persalinan. Telah dibuktikan bahwa suatu peningkatan rasio estrogen : progesteron meningkatkan jumlah reseptor oksitosin dan celah batas miometrium; temuan ini dapat menjelaskan kontraksi efektif terkoordinasi yang mencirikan persalinan sejati.

### **Oksitosin**

Infus oksitosin sering diberikan untuk menginduksi ataupun membantu persalinan. Kadar oksitosin ibu maupun janin keduanya meningkat spontan selama persalinan, namun tidak satupun yang dengan yakin dapat dibuktikan meningkat sebelum persalinan dimulai. Data-data pada hewan mengesankan bahwa peran oksitosin dalam mengawali persalinan adalah akibat meningkatnya kepekaan uterus terhadap oksitosin dan bukan karena peningkatan kadar hormon dalam plasma. Bahkan wanita dengan diabetes insipidus masih sanggup melahirkan tanpa penambahan oksitosin : jadi hormon yang berasal dari ibu bukan yang paling penting di sini.

### **Prostaglandin**

Prostaglandin  $F_2\alpha$  yang diberikan intraamnion ataupun intravena merupakan suatu abortifum yang efektif pada kehamilan sedini 14 minggu. Pemberian prostaglandin  $E_2$  pervagina akan merangsang persalinan pada

kebanyakan wanita hamil trimester ketiga. Amnion dan korion mengandung asam arakidonat dalam kadar tinggi, dan desidua mengandung sintetase prostaglandin yang aktif. Prostaglandin hampir pasti terlibat dalam pemeliharaan proses setelah persalinan dimulai. Prostaglandin agaknya juga penting dalam memulai persalinan pada beberapa keadaan, misalnya pada amnionitis atau bila selaput ketuban "dipecahkan" oleh dokter. Prostaglandin agaknya merupakan bagian dari "jaras akhir bersama" dari persalinan.

### **Katekolamin**

Katekolamin dengan aktivitas adrenergik  $\alpha_2$  menyebabkan kontraksi uterus, sementara adrenergik  $\beta_2$  menghambat persalinan. Progesteron meningkatkan rasio reseptor beta terhadap reseptor alfa di miometrium, dengan demikian memudahkan berlanjutnya kehamilan. Tidak ada bukti bahwa perubahan-perubahan katekolamin ataupun reseptornya mengawali persalinan, namun tampaknya perubahan-perubahan seperti ini membantu mempertahankan persalinan bila sudah dimulai. Obat adrenergik beta ritodrin telah dibuktikan bermanfaat dalam penatalaksanaan persalinan prematur. Obat-obat adrenergik alfa tidak bermanfaat untuk induksi persalinan dikarenakan efek samping kardiovaskular yang ditimbulkannya.

## **ENDOKRINOLOGI MASA NIFAS**

Kelahiran bayi dan plasenta mengharuskan adanya penyesuaian segera ataupun jangka panjang terhadap kehilangan hormon-hormon kehamilan. Terhentinya tiba-tiba hormon-hormon dari unit plasenta-janin pada persalinan memungkinkan kita menentukan waktu paruh dari hormon-hormon tersebut dan juga evaluasi dari sebagian fungsinya selama kehamilan.

### **Perubahan-perubahan Endokrin**

**A. Steroid :** Dengan ekspulsi plasenta, kadar steroid akan turun mendadak dan waktu paruh dapat terukur beberapa menit atau jam. Akibat produksi kontinu progesteron dalam kadar rendah oleh korpus luteum, maka kadarnya dalam darah tidak segera mencapai kadar basal pranatal, seperti halnya estradiol. Progesteron

plasma menurun mencapai kadar fase luteal dalam 24 jam setelah persalinan, namun baru mencapai kadar folikular setelah beberapa hari. Pengangkatan korpus luteum berakibat penurunan mencapai kadar fase folikular dalam 24 jam. Estradio mencapai kadar fase folikular dalam 1-3 hari setelah persalinan.

**B. Hormon-hormon Hipofisis :** Kelenjar hipofisis yang mengalami pembesaran selama kehamilan terutama akibat peningkatan laktotrof, tidak akan mengecil sampai selesai menyusui. Sekresi FSH dan LH terus ditekan pada minggu-minggu pertama nifas, dan stimulus dengan bolus GnRH menyebabkan pelepasan FSH dan LH subnormal. Dalam minggu-minggu berikutnya, kepekaan terhadap GnRH kembali pulih dan banyak wanita memperlihatkan kadar LH, dan FSH serum fase folikular pada minggu ketiga atau keempat postpartum.

**C. Prolaktin :** Prolaktin (PRL) serum yang meningkat selama kehamilan akan menurun pada saat persalinan dimulai dan kemudian memperlihatkan pola sekresi yang bervariasi tergantung apakah ibu menyusui atau tidak. Persalinan dikaitkan dengan suatu lonjakan PRL yang diikuti suatu penurunan cepat kadar serum dalam 7-14 hari pada ibu-ibu yang tidak menyusui.

Pada wanita yang tidak menyusui, kembalinya fungsi dan ovulasi siklik normal dapat diharapkan sesegera timbul pada bulan kedua postpartum, di mana ovulasi pertama rata-rata terjadi 9-10 minggu postpartum. Pada wanita menyusui, PRL biasanya, menyebabkan anovulasi yang menetap. Lonjakan PRL dipercaya bekerja pada hipotalamus untuk menekan sekresi GnRH. Pemberian GnRH eksogen pada saat ini menginduksi respons normal dari hipofisis, dan terkadang ovulasi dapat timbul spontan bahkan pada masa laktasi. Waktu rata-rata terjadinya ovulasi pada wanita yang menyusui sedikitnya 3 bulan adalah sekitar 17 minggu. Persentase wanita tak menyusui kembali mengalami menstruasi meningkat linear hingga minggu ke-12, pada saat ini 70%-nya sudah akan kembali mengalami menstruasi. Sangat berbeda pada wanita menyusui, di mana peningkatan linear ini jauh lebih landai dan 70% wanita menyusui baru akan kembali mengalami menstruasi setelah sekitar 36 minggu.

## **Laktasi**

Lobulus-lobulus alveolar payudara berkembang selama kehamilan. Periode mamogenesis memerlukan partisipasi terpadu dari estrogen, progesteron, PRL, GH dan glukokortikoid. hPL mungkin pula berperan tetapi tidak mutlak. Sekresi ASI pada masa nifas telah dihubungkan dengan pembesaran lobulus lebih lanjut, diikuti sintesis unsur-unsur ASI seperti laktosa dan kasein.

Laktasi memerlukan PRL, insulin dan steroid-steroid adrenal. Laktasi tidak akan terjadi sampai kadar estrogen tak terkonjugasi jatuh di bawah kadar tak hamil sekitar 36-48 jam postpartum.

PRL sangat penting untuk produksi ASI. Kerjanya melibatkan sintesis reseptor PRL dalam jumlah besar; sintesis ini tampaknya berjalan di bawah otoregulasi PRL karena PRL meningkatkan jumlah reseptor pada biakan sel, dan karena bromokriptin (suatu penghambat PRL) dapat menyebabkan penurunan kadar PRL maupun reseptornya. Jika tidak ada PRL, sekresi ASI tidak terjadi; tetapi bahkan pada trimester ketiga di mana kadar PRL tinggi; sekresi ASI juga tidak terjadi sampai setelah persalinan karena terhambat oleh estrogen dalam kadar tinggi.

Sekresi ASI memerlukan rangsangan tambahan untuk mengosongkan payudara. Suatu busur saraf perlu diaktifkan agar sekresi ASI dapat kontinu. Ejeksi ASI terjadi sebagai respons terhadap suatu lonjakan oksitosin yang merangsang suatu respons kontaktil otot polos yang mengelilingi duktuli kelenjar. Pelepasan oksitosin terkadang timbul dari rangsang yang bersifat visual, psikologis, atau alamiah yang menyiapkan ibu untuk dihisap.

## **Kepustakaan**

1. Morton H, Cavanagh AC, Athanasias Platsis S, Quinn KA: Early pregnancy factor has immunosuppressive and growth factor properties. *Reprod Fertil Dev* 4:411, 1992.

2. Morton H, Rolfe BE, Cavanagh AC: Pregnancy proteins: basic concepts and clinical applications. *Sem Reprod Endocrinol* 10:72, 1992.
3. Cavanagh AC, Morton H, Rolfe BE, Gidley, Baird AA. Ovum factor: a first signal of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2:97, 1982.
4. Morton H, Rolfe BE, Cavanagh AC: Ovum factor and early pregnancy factor. *Curr Top Dev Biol* 23:73, 1987.
5. Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S et al: Studies on the duration of egg transport by the human oviduct, II: ovum location at various times following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 132:629, 1978.
6. Buster JE, Bustillo M, Rodi IA et al: Biological and morphologic development of donated human ova recovered by non-surgical uterine lavage. *Am J Obstet Gynecol* 153:211, 1985.
7. (Gambar 2) Modifikasi dari figure 6-1, p 88. The morphological and functional development of the fetus. In Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF [eds.] *Williams Obstetrics*. Eighteenth edition, 1989. Appleton & Lange, East Norwalk.
8. Shutt DA, Lopata A: The secretion of hormones during the culture of human preimplantation embryos with corona cells. *Fertil Steril* 35:413, 1981.
9. Laufer N, DeCherney AH, Haseltine FP et al: Steroid secretion by the human egg-corona cumulus complex in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 58:1153, 1984.
10. Punnonen R, Lukola A: Binding of estrogen and progestin in the human fallopian tube. *Fertil Steril* 36:610, 1981.
11. Hsueh AJW, Peck EJ, Clark JH: Progesterone antagonism of the estrogen receptor and estrogen-induced uterine growth. *Nature* 254:337, 1977.
12. Bonduelle ML, Liebaers DR, Van Steiteghem A et al: Chorionic gonadotrophin, beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8 cell embryos derived from triprounucleate zygotes. *Human Reprod* 3:909, 1988.
13. Lopata A, Hay DL: The surplus human embryo: its potential for growth, blastulation, hatching and human chorionic gonadotropin production in culture. *Fertil Steril* 51:984, 1989.
14. Hay DL, Lopata A: Chorionic gonadotropin secretion by human embryos in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 67:1322, 1988.
15. Enders AC: Embryo implantation, with emphasis on the Rhesus monkey and the human. *Reproduction* 5:163, 1981.
16. Tulchinsky D, Hobel CJ: Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy, III: early normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 117:884, 1973.
17. Chard T: Proteins of the human placenta: some general concepts. p. 6. In Grudzinski JG, Teisner BL, Sepala M [eds.] *Pregnancy Proteins: Biology, Chemistry and Clinical Application*. Academic Press, San Diego (CA), 1982.

18. Chard T, Grudzinskas JG: Pregnancy protein secretion. *Semin Reprod Endocrinol* 10:61, 1992.
19. (Gambar 4) Modifikasi dari figure 27-4, p 940. Yen SSC: Endocrine-metabolic adaptations in pregnancy. In Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL [eds.] *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. Third edition, 1991. WB Saunders Company, Philadelphia.
20. Nygren KG, Johansson ED, Wide L: Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol, and human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 116:916, 1973.
21. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE: Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 57:456, 1992.
22. Murphy BEP: Cortisol economy in the human fetus. p. 509. In James VHT, Serio M, Gusti G et al [eds.]: *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex*. Academic Press, San Diego, 1978.
23. Handwerger S, Brar A: Placental lactogen, placental growth hormone, and decidual prolactin. *Sem Reprod Endocrinol* 10:106, 1992.
24. Maslar IA, Ansbacher R: Effects of progesterone on decidual prolactin production by organ cultures of human endometrium. *Endocrinol* 118:2102, 1986.
25. Raabe MA, McCoshen JA: Epithelial regulation of prolactin effect on amnionic permeability. *Am J Obstet Gynecol* 154:130, 1986.
26. Seppala M, Riittinen L, Kamaranen M et al: Placental protein 14/progesterone-associated endometrial protein revisited. *Sem Reprod Endocrinol* 10:164, 1992.

## **GANGGUAN ENDOKRIN DAN KEHAMILAN**

### **Kehamilan dan Adenoma Hipofisis**

Pada wanita dalam usia reproduktif, tumor-tumor kecil pada hipofisis anterior bukannya tidak sering dijumpai. Meskipun kebanyakan tumor bersifat asimtomatik dan non-fungsional, gejala yang sering dikeluhkan pada kasus mikroadenoma hipofisis adalah amenore yang seringkali disertai galaktore. Di

masa lampau, hanya sedikit wanita penderita yang dapat menjadi hamil, namun kini dengan banyak penderita dapat dibuat mengalami ovulasi dan konsepsi dengan bantuan klomifen sitrat, menotropin, dan hCG, atau bromokriptin. Sebelum induksi ovulasi dilakukan, kadar PRL serum pasien perlu ditentukan. Jika kadar meninggi, selanjutnya perlu dievaluasi dengan teknik pencitraan resonansi magnetik (MRI) atau dengan *CTscan* resolusi tinggi dengan kontras. Sekitar 10% wanita dengan amenore sekunder didapatkan dengan adenoma, sementara pada 20-50% wanita dengan amenore dan galaktore akan terdeteksi tumor.

Pengaruh kehamilan terhadap adenoma hipofisis bergantung pada ukuran adenoma. Di antara 215 wanita dengan mikroadenoma (diameter < 10 mm), kurang dari 1% akan mengalami penyempitan lapangan pandang yang progresif, 5% akan mengalami nyeri kepala, namun tidak ada sekuele neurologis yang serius. Dari 60 pasien dengan makroadenoma yang menjadi hamil, 20% akan mengalami perubahan abnormal dalam lapangan pandang atau tandatanda neurologik lain biasanya pada paruh pertama kehamilan. Kebanyakan kasus memerlukan terapi. Pemantauan pasien-pasien dengan adenoma pensекреksi PRL selama kehamilan terutama mengandalkan pemeriksaan klinis. Peningkatan normal PRL selama kehamilan dapat menyamarkan peningkatan yang berkaitan dengan adenomanya, dan prosedur radiografik tidak dianjurkan untuk dilakukan selama kehamilan.

Gangguan penglihatan biasanya dirasakan sebagai "kekikukan" dan secara objektif didapatkan sebagai akibat perubahan lapangan pandang. Temuan yang paling sering dijumpai adalah hemianopia bitemporal, tetapi pada kasus-kasus lanjut penyempitan lapangan pandang ini dapat berkembang menjadi kontraksi konsentris dan pelebaran bintik buta.

Karena biasanya hipofisis meningkat ukurannya selama kehamilan, maka nyeri kepala dan hemianopia bitemporal tidak jarang pada pasien-pasien dengan adenoma. Perubahan-perubahan ini hampir selalu kembali normal setelah melahirkan, sehingga terapi agresif pada kasus-kasus adenoma hipofisis tidak diindikasikan kecuali pada keadaan-keadaan di mana kehilangan pandangan bersifat progresif cepat.



### **Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan wanita hamil dengan suatu adenoma kecil termasuk konsultasi dini ke dokter mata untuk menentukan peta lapangan pandang dan pemeriksaan diulangi sekali sebulan atau dua bulan selama kehamilan.

Jika penyempitan lapangan pandang adalah minimal, maka kehamilan dibolehkan berlanjut hingga aterm. Jika gejala-gejala bertambah berat secara progresif dan janin telah cukup bulan, maka dapat dilakukan induksi persalinan. Jika gejala-gejala adalah berat dan bayi belum cukup bulan, maka penatalaksanaan dapat berupa reseksi adenoma transfenoid ataupun pengobatan dengan bromokriptin. Meskipun bromokriptin menghambat sekresi PRL hipofisis ibu maupun janin. Namun tidak mempengaruhi sekresi PRL desidua. Saat ini bromokriptin tampaknya tidak teratogenik dan tidak ada laporan mengenai efek buruk pada janin. Namun tentu saja pemakaian selama kehamilan perlu berhati-hati meskipun pada kebanyakan kasus tampaknya terapi ini lebih disukai daripada pembedahan. Terapi radiasi tidak diperbolehkan pada kehamilan.

Penatalaksanaan tumor-tumor pensekresi PRL pada wanita yang ingin menjadi hamil bersifat kontroversial. Reseksi oleh ahli bedah yang berpengalaman dalam prosedur transfenoid menyebabkan penurunan kadar PRL dan kembalinya ovulasi normal pada 60-80% wanita dengan mikroadenoma, dan 30-50% wanita dengan makroadenoma. Insidensi kekambuhan sedikitnya 10-15% dan agaknya akan meningkat pada pengamatan lebih lanjut. Bromokriptin biasanya ditoleransi dengan baik dan berhasil dalam mencapai siklus menstruasi normal dan menurunkan kadar PRL pada 40-80% pasien. Bromokriptin juga dapat mengecilkan ukuran tumor tetapi tumor akan kembali ke ukuran semula dalam beberapa hari atau minggu setelah terapi dihentikan. Kasus tumor yang besar seringkali lebih tepat ditangani dengan pembedahan dan pemberian obat-obatan. Terapi radiasi memiliki peran penting dalam menghentikan pertumbuhan tumor yang resisten terhadap cara penatalaksanaan lain, khususnya tumor besar yang melibatkan sinus kaverosus dan tumor yang mensekresi baik GH maupun PRL .

### **Prognosis dan Tindak Lanjut**

Tampaknya tidak ada peningkatan dalam komplikasi obstetrik yang berkaitan dengan adenoma hipofisis, dan tidak ada ancaman pada janin. Angka prematuritas meningkat pada wanita-wanita dengan tumor yang memerlukan terapi, tetapi ini agaknya lebih disebabkan intervensi yang agresif dan bukannya persalinan prematur spontan.

Masa postpartum ditandai oleh pulihnya gejala-gejala secara cepat bahkan gejala-gejala yang berat, di mana kurang dari 4% tumor yang tidak diterapi akan menimbulkan sekuele permanen. Pada sebagian kasus, tumor akan menjadi lebih baik setelah kehamilan yaitu dengan normalisasi ataupun pengurangan relatif kadar PRL terhadap nilai-nilai prakehamilan. Penatalaksanaan perlu menyertakan radiografi dan penentuan kadar PRL 4-6 minggu setelah persalinan. Tidak ada kontraindikasi untuk menyusui.

#### KEHAMILAN DAN KANKER PAYUDARA

Kanker payudara menjadi penyulit pada satu dari 1500-5000 kehamilan. Hanya seperenam dari kasus-kasus kanker payudara terjadi pada wanita usia reproduktif, namun dari angka ini satu dari tujuh kasus terdiagnosis selama kehamilan ataupun nifas. Kehamilan dan kanker payudara telah lama dianggap sebagai suatu kombinasi yang mengancam dan bahwa hanya satu dari 20 wanita muda dengan kanker payudara kelak dapat menjadi hamil. Namun begitu, kini tampaknya kehamilan hanya sedikit berpengaruh terhadap pertumbuhan kanker payudara kendatipun kehamilan menimbulkan permasalahan dalam deteksi dan penatalaksanaan kanker.

#### **Pengaruh Kehamilan terhadap Kanker Payudara**

Kehamilan bukan suatu faktor etiologik kanker payudara. Konsep-konsep mutakhir mengenai laju pertumbuhan tumor mengesankan bahwa suatu tumor hanya menjadi nyata secara klinis setelah 8-10 tahun setelah insepsinya. Jadi, suatu tumor tidak dapat tumbuh dan ditemukan pada satu kehamilan yang sama. Berdasarkan proliferasi glandular, aliran darah dan limfe yang meningkat selama kehamilan, dapat diperdebatkan bahwa kehamilan mempercepat timbulnya tumor yang sebelumnya subklinis, tetapi pendapat ini belum terbukti.

Agaknya pengaruh paling penting terhadap kanker payudara adalah kehamilan dapat menunda penegakan diagnosis dan awal terapi. Pada beberapa kasus, selang waktu antara gejala-gejala awal dengan pengobatan adalah 6-7 bulan lebih panjang dibandingkan bila tidak ada kehamilan. Pertambahan densitas payudara pada kehamilan membuat massa-massa tumor yang kecil kurang jelas; dan bahkan bila ditemukan massa, baik pasien maupun dokter cenderung menghubungkannya dengan perubahan-perubahan fisiologik yang terjadi selama kehamilan. Tumor-tumor yang lebih besar dapat salah didiagnosis sebagai galaktokel, dan karsinoma inflamatorik pada masa nifas dapat salah didiagnosis sebagai mastitis.

Pada waktu diagnosis ditegakkan, 60% kanker payudara terkait kehamilan telah bermetastasis ke kelenjar limfe regional, dan 20% lainnya telah mengalami metastasis jauh. Namun demikian jika dibandingkan menurut stadium perkembangannya, maka angka keselamatan setelah terapi yang sesuai adalah sebanding dengan yang dapat dicapai pada pasien-pasien tak hamil. Penghentian kehamilan baik melalui aborsi ataupun persalinan tidak mempengaruhi kelangsungan hidup ibu.

### **Kehamilan Setelah Pengobatan Kanker**

Kehamilan setelah pengobatan kanker payudara tidak berpengaruh buruk terhadap kelangsungan hidup. Malahan kenyataannya wanita-wanita yang menjadi hamil setelah kanker payudara stadium I atau II memiliki angka kelangsungan hidup 5 tahun yang agak lebih baik dibandingkan kontrol yang sepadan yang tidak menjadi hamil tetapi yang mampu bertahan hidup selama padarannya tersebut sebelum hamil.

Wanita yang pernah menderita kanker payudara seringkali dianjurkan untuk menghindari kehamilan selama 5 tahun. Karena kebanyakan wanita subur dengan kanker payudara berusia pertengahan tiga puluhan, maka anjuran tersebut sesungguhnya meniadakan kehamilan. Karena kehamilan tidak diketahui dapat mempengaruhi laju rekurensi kanker, maka satu-satunya alasan untuk meniadakan kehamilan adalah untuk menghindari kemungkinan kehamilan mempersulit penatalaksanaan suatu kekambuhan atau untuk menghindari masalah melahirkan anak-anak tanpa ibu. Untuk pasangan yang sangat merindukan anak, maka risiko

ini menjadi dapat diterima dalam waktu yang jauh lebih singkat dari 5 tahun, khususnya jika lesi awal kecil dan penyebaran penyakit minimal.

### **Estrogen dan Kanker**

Penentuan reseptor-reseptor estrogen dan progesteron yang larut seringkali dipakai pada kasus kasus kanker payudara untuk meramalkan apakah tumor dapat berespons terhadap terapi endokrin. Terdapat pula bukti bahwa adanya tumor dengan reseptor estrogen positif berkorelasi dengan rendahnya risiko rekurensi dini. Namun pada pasien-pasien yang hamil, kadar progesteron yang tinggi menghambat sintesis reseptor estrogen dan progesteron, dan kadar tinggi dari kedua hormon menyebabkan reseptor menjadi berikatan erat dengan fraksi inti. Jadi bila reseptor yang larut dihitung maka semua kasus kanker payudara yang timbul pada kehamilan terlihat menjadi reseptor-negatif, sehingga pengukuran yang dilakukan pada kehamilan seperti ini sesungguhnya tidak ada manfaatnya bahkan dapat salah mengarahkan yang berbahaya. Penemuan assay imunohisto-kimiawi yang memungkinkan identifikasi reseptor-reseptor inti yang terisi mungkin dapat menjadi penilaian yang dapat diandalkan.

### **Diagnosis Dini**

Adalah jelas bahwa diagnosis dini kanker payudara pada kehamilan memberikan kesempatan terbaik untuk kelangsungan hidup. Pemeriksaan sendiri perlu didorong meskipun dapat menimbulkan kecemasan, dan pemeriksaan payudara yang menyeluruh perlu dilakukan secara berkala selama kehamilan, tidak hanya pada pemeriksaan awal. Bahkan lesi-lesi yang dicurigai ringan perlu diselidiki jika menetap lebih dari 1-2 minggu; menunggu lesi tumbuh tanpa penyelidikan lebih lanjut bukanlah suatu praktek yang dapat diterima. Jika seorang wanita menemukan suatu massa kecil, penilaiannya tersebut perlu diterima meskipun dokter tidak dapat merasakan massa tersebut melalui teknik-teknik yang lazim. Lesi-lesi kecil yang seringkali terlupakan dapat dirasakan jika menggunakan sabun ataupun minyak sebagai pelumas. Pemeriksaan sitologi aspirat jarum halus mungkin merupakan teknik penyelidikan lesi diskret yang terbaik. Jika lesi masih tetap dipertanyakan, maka ultrasonografi ataupun mamografi dosis rendah perlu dilakukan. Jika klinisi tidak sangat berpengalaman

dalam karsinoma payudara dini, konsultasi dengan onkologi bedah mutlak diperlukan.

### **Pengobatan Kanker Payudara pada Kehamilan**

Setelah diagnosis kanker dibuat, pasien perlu segera ditangani dengan pembedahan. Mempertimbangkan besarnya persentase pasien dengan kelenjar yang positif, maka prosedur pembedahan harus memungkinkan pengambilan sampel kelenjar aksilaris yang memadai, misalnya mastektomi radikal yang telah dimodifikasi. Mastektomi sederhana dengan radiasi aksila perlu dihindari. Aborsi terapeutik tidak rutin diindikasikan. Jika berdasarkan stadium pembedahan pemberian terapi pembedahan dipertimbangkan perlu, maka keputusan perlu dibuat apakah akan mengakhiri kehamilan melalui aborsi ataupun persalinan dini, atau menunda terapi. Karena penundaan terapi merupakan alasan utama yang telah diketahui untuk suatu prognosis kanker payudara pada kehamilan yang lebih buruk, maka persalinan perlu dilangsungkan sesegera ada kemungkinan kelahiran janin yang baik - yaitu biasanya minggu 32-34. Banyak obat yang digunakan pada terapi sitotoksik kanker payudara merupakan kontraindikasi pada kehamilan. Radiasi dapat diberikan asalkan dengan pelindung yang tepat, akan tetapi dosis terhadap janin tidak dapat diabaikan begitu saja.

### **HIPERTIROIDISME PADA KEHAMILAN**

Kehamilan menyerupai hipertiroidisme. Tiroid tampak membesar, curah jantung meningkat, dan terjadi vasodilatasi perifer. Akibat peningkatan globulin pengikat hormon tiroid (TBG), maka tiroksin serum total berada dalam rentang yang diharapkan untuk hipertiroidisme. Namun begitu, tiroksin bebas, indeks tiroksin bebas, dan kadar TSH, tetap dalam rentang normal (lihat Bab 4).

Hipertiroidisme sejati menjadi penyulit pada satu atau dua dari 1000 kehamilan. Bentuk hipertiroidisme yang paling sering ditemukan selama kehamilan adalah penyakit Graves. Hipertiroidisme disertai risiko persalinan prematur yang lebih tinggi (11-25%) dan dapat cukup meningkatkan risiko

abortus dini. Pada penyakit Graves, imunoglobulin perangsang tiroid (TSI), yaitu suatu globulin gama imun 7S, mampu menembus plasenta dan menyebabkan goiter janin dan hipertiroidisme neonatal yang bersifat sementara; tetapi efek-efek ini jarang sungguh-sungguh mengganggu janin.

### **Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan hipertiroidisme ibu menjadi sulit oleh kehamilan. Iodium radioaktif sangat dikontraindikasikan. Terapi dengan iodium dapat menyebabkan goiter yang sangat besar pada janin, dan merupakan kontraindikasi kecuali sebagai terapi akut guna meneegah badai tiroid sebelum pembedahan. Semua obat anti-tiroid dapat menembus plasenta dan dapat menimbulkan hipotiroidisme, goiter ataupun kretinisme pada janin. Akan tetapi propiltiourasil dalam dosis 300 mg/hari atau lebih rendah telah terbukti aman, meskipun pada dosis rendah sekitar 10% neonatus akan mengalami goiter yang dapat terdeteksi. Propranolol telah digunakan untuk mengatasi gejala-gejala kardiovaskuler pada ibu, namun dapat berakibat bradikardia janin, keterlambatan pertumbuhan, persalinan prematur, dan depresi pernapasan neonatus. Tiroidektomi parsial ataupun total khususnya pada trimester kedua, merupakan suatu prosedur yang relatif aman di luar risiko persalinan prematur.

**A. Propiltiourasil :** Suatu rencana penatalaksanaan yang logis adalah memulai terapi dengan propiltiourasil dalam dosis yang cukup tinggi untuk meningkatkan indeks  $T_4$  bebas dalam rentang hipertiroid ringan dan kemudian menurunkan dosis secara bertahap. Pemberian tiroksin bersama propiltiourasil dengan harapan dapat menembus plasenta dalam jumlah cukup untuk mencegah hipotiroidisme janin tidaklah efektif, dan hanya akan meningkatkan dosis propiltiourasil yang diperlukan. Jika dosis rumatan propiltiourasil di atas 300 mg/hari, maka tiroidektomi parsial perlu dipertimbangkan dengan serius.

**B. Propranolol :** Propranolol dapat digunakan untuk sementara waktu guna meringankan gejala-gejala kardiovaskuler selama kontrol gejala belum tercapai.

### **Penatalaksanaan Neonatus**

Neonatus perlu diamati secara cermat. Pada bayi-bayi dari ibu yang mendapat propiltiourasil, bahkan bukti-bukti hipotiroidisme yang meragukan merupakan suatu indikasi untuk terapi penggantian tiroksin. Penyakit Graves pada neonatus yang dapat terlambat bermanifestasi hingga 2 minggu setelah persalinan, memerlukan terapi yang intensif (lihat Bab 4).

#### HIPOTIROIDISME PADA KEHAMILAN

Hipotiroidisme tidak biasa dijumpai pada kehamilan oleh karena kebanyakan wanita dengan penyakit yang tidak diobati mengalami oligo-ovulatorik. Pada prakteknya, wanita yang mendapat pengobatan tiroid pada saat konsepsi perlu terus mendapatkan dosis yang sama atau sedikit lebih besar selama kehamilan tanpa memandang apakah ahli kebidanan meyakini terapi penggantian tiroid memang merupakan indikasi sejak awal. Dosis tiroid fisiologis tidak berbahaya tetapi hipotiroidisme ibu dapat menjadi ancaman untuk janin yang sedang berkembang. Korelasi antara status tiroid ibu dan janin adalah buruk; dan ibu-ibu hipotiroid seringkali melahirkan janin eutiroid. Korelasi paling erat antara hipotiroidisme ibu dan bayi terjadi di daerah-daerah di mana banyak goiter endemik akibat defisiensi iodium. Di daerah-daerah ini suplementasi iodium dalam diet sebagai pelengkap terapi hormon tiroid mungkin merupakan hal yang paling penting dalam mencegah kretinisme.

#### DIABETES MELITUS DAN KEHAMILAN

##### **Keseimbangan Hormon dan Bahan Bakar Selama Kehamilan Normal**

Kehamilan menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan besar dalam homeostasis semua bahan bakar metabolik dan dengan cara ini mempengaruhi penatalaksanaan diabetes. Kadar glukosa plasma dalam fase post-absorptif menurun dengan bertambahnya usia kehamilan oleh karena semakin meningkatnya ambilan glukosa plasenta dan agaknya juga meningkatnya suatu pembatasan dalam produksi glukosa hati. Oleh sebab itu, hipoglikemia puasa lebih sering dijumpai pada kehamilan. Glukoneogenesis dapat menjadi terbatas akibat kekurangan relatif suatu bahan utama yaitu alanin. Telah terbukti dari beberapa penelitian bahwa kadar alanin plasma menjadi lebih rendah selama

kehamilan, agaknya akibat ambilan oleh plasenta dan suatu pembatasan proteolisis. Kendatipun deposisi lemak menjadi lebih hebat pada kehamilan awal, namun pada usia kehamilan selanjutnya lipolisis akan meningkat oleh laktogen plasenta manusia (hPL), dan lebih banyak gliserol dan asam lemak akan dilepaskan pada fase post-absorptif. Jadi, ketogenesis akan menonjol pada fase post-absorptif selama kehamilan yang agaknya akibat sekunder dari adanya pasokan substrat asam lemak bebas dan efek-efek hormonal pada sel-sel hati ibu.

Keseimbangan bahan bakar metabolik juga berbeda pada fase makan selama kehamilan. Pemakaian glukosa menjadi terganggu meskipun terdapat hiperinsulinemia selama kehamilan normal, sehingga kadar glukosa darah ibu agak meningkat. Efek kontra-insulin dari kehamilan telah dikaitkan dengan hPL, progesteron, dan kortisol. Eliminasi insulin yang disuntikkan dari plasma tidak lebih besar selama kehamilan, meskipun terdapat tambahan reseptor-reseptor insulin plasenta dan enzim-enzim pemecah. Glukagon juga ditekan oleh glukosa selama kehamilan, dan respons sekretorik glukagon terhadap asam-asam amino tidak meningkat di atas kadar tak hamil. Setelah makan akan lebih banyak glukosa akan diubah menjadi trigliserida pada binatang yang hamil dibandingkan yang tidak hamil, yang cenderung menyimpan kalori dan meningkatkan deposisi lemak. Resistensi insulin selama kehamilan tampaknya tidak meluas hingga ke efek lipogenik dan antilipolitik dari hormon.

### **Tinjauan Diabetes Selama Kehamilan**

Wanita diabetik yang hamil telah digolongkan berdasarkan lama dan keparahan diabetes yang dideritanya (Tabel 2). Suatu sistem klasifikasi (White) mula-mula digunakan untuk meramalkan prognosis perinatal dan menentukan penatalaksanaan obstetrik. Namun karena kematian perinatal telah menurun dramatis untuk berbagai alasan dan wanita berbagai kelas, maka sistem ini kini terutama dimanfaatkan untuk menjelaskan dan membandingkan populasi-populasi wanita diabetik yang hamil. Namun demikian, beberapa karakteristik pasien masih relevan. Risiko komplikasi akan minimal jika diabetes gestasional dapat dikontrol hanya dengan diet, dan pasien-pasien ini dapat ditangani seperti halnya wanita hamil yang normal. Pasien kelas B yang ketergantungan insulinnya baru-baru ini



terjadi, agaknya masih memiliki residu fungsi pulau sel B, dan kontrol hiperglikemia akan lebih mudah dibandingkan pasien kelas C maupun D. Akhirnya, kehamilan yang paling sulit dan rumit terjadi pada wanita dengan penyulit pada ginjal, retina, atau kardiovaskular.

Efek-efek hormonal dan metabolik dari kehamilan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko reaksi hipoglikemik maupun ketoasidosis. Biasanya diperlukan insulin dalam jumlah yang makin besar untuk mengontrol hiperglikemia selama kehamilan.

Jika kontrol diabetes dalam minggu-minggu pertama kehamilan buruk, maka risiko abortus spontan dan malformasi kongenital meningkat pula. Pada usia kehamilan selanjutnya, polihidramnion juga sering ditemukan pada wanita dengan kontrol diabetes yang buruk dan dapat menyebabkan persalinan prematur. Distres janin dapat terjadi pada trimester ketiga jika kontrol diabetes tidak memadai. Pemantauan janin secara cermat perlu dilakukan untuk mencegah lahir mati. Tingginya insidensi makrosomia janin (berat lahir > persentil ke-90 untuk usia kehamilan) meningkatkan kemungkinan trauma persalinan pervaginam; persalinan dengan bedah sesar primer lebih sering dilakukan pada kasus-kasus ini. Keterlambatan pertumbuhan intrauterin (IUGR) dapat terjadi pada wanita diabetes dengan penyakit vaskular.

**Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Selama Kehamilan (Priscilia White)**

<b>Kelas</b>	<b>Karakteristik</b>	<b>Implikasi</b>
Diabetes gestasional	Toleransi glukosa abnormal selama kehamilan; hiperglikemia postprandial selama kehamilan.	Diagnosis sebelum minggu ke-30 kehamilan adalah penting untuk mencegah makrosomia. Atasi dengan diet cukup kalori untuk mencegah kehilangan berat badan pada ibu. Tujuan terapi adalah glukosa darah post-prandial < 730 mg/dL (7,2 mmol/L) pada 1 jam atau < 105 mg/dL (5,8 mmol/L) pada 2 jam. Jika insulin diperlukan, maka ditangani seperti kelas B; C dan D.
A	Diabetes kimiawi yang didiagnosis sebelum kehamilan; diatasi hanya dengan diet; awitan pada usia berapa saja.	Penatalaksanaan seperti diabetes gestasional.
B	Pengobatan dengan insulin ataupun obat hipoglikemik oral sebelum kehamilan; usia awitan 20 atau lebih tua; lama menderita diabetes < 10 tahun.	Sebagian fungsi sekresi insulin mungkin masih bertahan. Risiko janin dan neonatus sama seperti kelas C dari D, demikian pula penatalaksanaannya; dapat tipe I atau tipe II.
C	Usia awitan 10-20, atau lama menderita diabetes 10-20 tahun.	Diabetes defisiensi insulin awitan usia remaja; tipe 1.

D	Awitan sebelum usia 10 tahun, atau lama menderita diabetes > 20 tahun, atau hipertensi kronik (tidak preeklamsia), atau retinopati latar belakang (perdarahan-perdarahan kecil).	Dapat terjadi makrosomia janin atau keterlambatan pertumbuhan intrauterin (IUGR). Mikroaneurisme retina, perdarahan berbintik, dan eksudat yang dapat berkembang selama kehamilan dan kemudian mengalami regresi setelah persalinan.
F	Nefropati diabetik dengan proteinuria.	Sering anemia dan hipertensi; proteinuria meningkat pada trimester ketiga dan menurun setelah persalinan. Sering terjadi keterlambatan pertumbuhan intrauterin; kelangsungan hidup perinatal sekitar 90% pada kondisi optimal; istirahat baring mutlak.
H	Penyakit arteria koroner.	Risiko ibu serius.
R	Retinopati proliferaatif.	Neovaskularisasi dengan risiko perdarahan ke dalam badan kaca atau terlepasnya retina; fotokoagulasi laser dapat bermanfaat; abortus biasanya tidak diperlukan. Bila ada proses neovaskularisasi aktif, hindari usaha-usaha mendedan.

Risiko-risiko neonatus lainnya antara lain sindroma distres pernapasan, hipoglikemia, hiperbilirubinemia, hipokalsemia, dan gangguan menyusui; akan tetapi masalah-masalah ini biasanya hanya terjadi pada beberapa hari pertama, dan perkembangan masa anak biasanya normal. Meskipun ada komplikasi-komplikasi seperti ini, wanita diabetik kini memiliki kemungkinan 97-98% akan melahirkan anak yang sehat jika mereka menjalankan program penatalaksanaan dan pengawasan dengan cermat.

Pada bagian-bagian selanjutnya, perjanjian yang digunakan untuk menyebutkan minggu kehamilan adalah jumlah minggu sejak periode menstruasi yang terakhir.

### **Diabetes Gestasional**

Perubahan-perubahan hormonal dan metabolik pada kehamilan yang berakibat tegaknya diagnosis gangguan toleransi glukosa pada paruh kedua kehamilan dialami 2-3% wanita hamil. Kriteria diagnosis diberikan dalam Tabel 3. Diabetes gestasional dapat terjadi akibat respons insulin yang tidak memadai terhadap beban karbohidrat, atau akibat resistensi berlebihan terhadap kerja insulin, atau akibat keduanya. Setelah diagnosis ditegakkan, pasien perlu menjalani diet diabetik yang telah dimodifikasi untuk kehamilan: 25-35 kkal/kg berat badan ideal, 40-55% karbohidrat, 20% protein, dan 25-40% lemak. Kalori total terbagi menjadi tiga makanan utama dan tiga makanan ringan (Tabel 4). Tujuan terapi bukanlah menurunkan berat badan, tetapi mencegah hiperglikemia puasa maupun postprandial. Jika kadar glukosa 1 atau 2 jam postprandial secara konsisten lebih besar dari (berturut-turut) 130 atau

105 mg/dL (7,2 atau 5,8 mmol/L); terapi dimulai dengan insulin manusia, dan pasien ditangani sebagai kasus tergantung insulin.

### Tabel 3. Diagnosis Diabetes Gestasional

#### Skrining dengan uji beban glukosa :

**Indikasi :** (1) Lakukan pemeriksaan penyaring pada semua wanita hamil atau (2) semua wanita hamil yang kelebihan berat badan<sup>1</sup> atau berusia di atas 25 tahun (luput 10% kasus) ditambah semua wanita hamil dengan glikosuria, riwayat diabetes pada orang tua, saudara sekandung, bibi ataupun paman), atau riwayat lahir mati ataupun bayi makrosomia (luput 40% kasus).

**Prosedur :** Berikan 50 gr glukosa per oral pada minggu kehamilan ke-24-26.<sup>2</sup> Ukur glukosa plasma 1 jam setelahnya. Jika nilainya melampaui 130 mg/dL (7,2 mmol/L), lakukan tes toleransi glukosa oral.

#### Tes toleransi glukosa oral :

**Prosedur :** Berikan 100 gr glukosa per oral. Nilai normal glukosa plasma vena adalah sebagai berikut :

	NDDG <sup>3</sup>	C dan C,S <sup>4</sup>
Puasa	105 mg/dL (5,8 mmol/L)	95 mg/dL (5,3 mmol/L)
1	190 mg/dL (10,5 mmol/L)	180 mg/dL (10,0 mmol/L)
2	165 mg/dL (9,2 mmol/L)	155 mg/dL (8,6 mmol/L)
3	145 mg/dL (8,0 mmol/L)	140 mg/dL (7,7 mmol/L)

<sup>1</sup> Berat badan berlebih = tinggi badan di bawah 165 cm dengan berat badan di atas 68 kg (< 5 kaki 5 inci, > 150 lb) pada trimester pertama; tinggi di atas 165 cm dengan berat badan di atas 81 kg (> 5 kaki 5 inci, > 180 lb) pada trimester pertama.

<sup>2</sup> Penyaringan pada minggu 12-14 pada wanita dengan risiko tinggi diabetes gestasional; jika negatif, ulangi pada minggu 24-26. Jika dilakukan tes beban glukosa puasa, gunakan angka ambang 140 mg/dl (7,7 mmol/L).

<sup>3</sup> National Diabetes Data Group, modifikasi dari kriteria orisinil O'Sullivan.

<sup>4</sup> Criteria O'Sullivan diadaptasi untuk metodologi pengukuran mutakhir oleh Carpenter dan Coustan, disahkan melalui percobaan ofeh Sacks.

Risiko terjadinya diabetes nyata kelak di kemudian hari dipengaruhi oleh berat badan dan kebutuhan terapi insulin pada kehamilan. Studi-studi pengamatan lanjut menunjukkan bahwa 5-15% penderita diabetes gestasional non-obese akan membutuhkan pengobatan dalam 15-20 tahun, dibandingkan dengan hanya 35-50% wanita diabetes gestasional dengan berat badan lebih dari 120% berat ideal. Ini mengisyaratkan adanya manfaat pencegahan dari pengurangan berat badan setelah kehamilan dan laktasi. Semua pasien dengan diabetes melitus gestasional perlu menjalani tes toleransi glukosa 75 gr 6-10 minggu setelah persalinan untuk panduan penatalaksanaan medis di masa datang. Kriteria diagnostik untuk keadaan tak hamil disajikan dalam Tabel 5.

**Tabel 4. Perencanaan Makanan pada Pasien-pasien dengan Diabetes Gestasional**

1. Nilailah pola konsumsi makanan saat ini.
2. Imbangi kalori dengan pertambahan berat yang optimal.
  - a) Asupan kalori: 25-35 kkal/kg berat badan ideal.
  - b) Pertambahan berat: 0,45 kg (1 lb) per bulan selama trimester pertama; 0,2-0,35 kg (0,5-0,75 lb) per minggu selama trimester kedua dan ketiga.
3. Bagi kalori total menjadi tiga makanan utama dan tiga makanan ringan; kudapan ringan malam hari menyertakan karbohidrat kompleks dan setidaknya satu macam daging.
4. Gunakan penukar-penukar makanan untuk menilai jumlah karbohidrat, protein, dan lemak :
  - a) Karbohidrat : 40-55% dari kalori atau  $\geq 150$  gr/hari
  - b) Protein : 20% dari kalori atau  $\geq 74$  gr/hari.
  - c) Lemak : 25-40% dari kalori.
5. Anjurkan lebih banyak makanan berserat tinggi, atau makanan dengan karbohidrat kompleks.
6. Kenali respons glikemik individual terhadap makanan-makanan tertentu.
7. Sesuaikan perencanaan makanan ini dengan kebutuhan pribadi pasien.

**Tabel 5. Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus pada Wanita Tak Hamil menurut National Diabetes Data Group.<sup>1</sup>**

<b>Diagnosis</b>	<b>Puasa</b>	<b>Dua Jam</b>
Normal	<115 mg/dL (< 6,4 mmol/L)	<140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)
Gangguan toleransi glukosa	>115 mg/dL dan <140 mg/dL	>140 mg/dL dan < 200 mg/dL
Diabetes	$\geq 140$ mg/dL (27,8 mmol/L)	$\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11,1$ mmol/L)

<sup>1</sup>Pengujian dilakukan dengan memberikan beban glukosa 75 gr dan kemudian dilakukan pengukuran glukosa plasma vena.

<sup>2</sup> National Diabetes Data Group juga mengharuskan satu angka  $\geq 200$  mg/dL di antara kadar puasa dan 2 jam untuk menegakkan diagnosis diabetes setelah kehamilan.

### **Penatalaksanaan dengan Insulin**

Tujuan terapi insulin selama kehamilan adalah mencegah hiperglikemia baik puasa maupun postprandial dan untuk menghindari reaksi hipoglikemik yang sangat merugikan. Hiperglikemia pada ibu telah dikaitkan dengan makrosomia janin dan tertundanya pematangan paru-paru. Kebanyakan ahli percaya bahwa terapi ditujukan pada pencapaian kadar glukosa plasma puasa di bawah 105 mg/dL (5,8 mmol/L) dan kadar postprandial di bawah 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Pemantauan sendiri kadar glukosa kapiler di rumah dengan carik glukosa oksidase dan kabrimeter pemantul yang dapat dibawa-bawa telah terbukti sebagai suatu sarana yang dapat diandalkan dalam membantu pasien memantau perjalanan terapi. Karena hemoglobin glikosilasi berkorelasi

dengan rata-rata glukosa darah kapiler dalam beberapa minggu, maka pengukuran sekuensial akan memberikan suatu indikator kontrol jangka panjang yang lain. Karena dosis insulin perlu sering disesuaikan selama status metabolis yang dinamik pada kehamilan, maka glukosa, darah kapiler perlu diukur beberapa kali setiap harinya untuk membantu dalam "menghaluskan" terapi insulin.

Tabel 6. Ilustrasi Pemanfaatan Pemantauan Glukosa Darah Sendiri dalam Menentukan Dosis Insulin Selama Kehamilan

Glukosa Darah Kapiler Pantauan Sendiri		Dosis Insulin
Kadar glukosa puasa	148 mg/dL (8,2 mmol/L)	14 unit regular, 28 unit intermediat
1 jam setelah makan pagi	206 mg/dL (11,4 mmol/L)	
1 jam setelah makan siang	152 mg/dL (8,4 mmol/L)	
1 jam setelah makan malam	198 mg/dL (11,0 mmol/L)	9 unit regular, 10 unit intermediat
02.00-04.00 dini hari	142 mg/dL (7,9 mmol/L)	

Perubahan yang dianjurkan berdasarkan pola nilai-nilai glukosa darah dalam 2-3 hari: sedikit peningkatan kadar insulin intermediat sebelum makan malam untuk mengontrol kadar glukosa puasa esok harinya, sedikit peningkatan kadar insulin regular pagi hari untuk mengontrol glukosa setelah makan pagi, dan insulin regular sebelum makan malam untuk mengontrol hiperglikemia setelahnya. Dosis insulin intermediat pagi hari memadai untuk mengontrol glukosa darah sore hari. Jika dosis insulin intermediat sebelum makan malam ditingkatkan, pasien harus diperiksa untuk mendeteksi dan mencegah hipoglikemia nokturnal. Uji 1 jam postprandial dianjurkan untuk mendeteksi terjadinya lonjakan-lonjakan glikemik. Pasien juga perlu diperiksa jika timbul gejala-gejala hipoglikemia.

Kebanyakan pasien-pasien hamil yang tergantung insulin akan memerlukan setidaknya dua injeksi campuran 1 : 2 insulin regular dan intermediat setiap harinya untuk dapat mencegah hiperglikemia puasa dan postprandial. Praktek yang lazim adalah pemberian dua per tiga insulin sebelum sarapan dan sepertiganya sebelum makan malam (Tabel 6). Pada sebagian pasien, maka regimen-regimen yang lebih ketat seperti pemberian insulin regular subkutan tiga kali sehari sebelum makan dan NPH menjelang tidur, atau kontinu dengan pompa insulin portabel mungkin diperlukan untuk mencapai normoglikemia.

Reaksi hipoglikemik lebih sering dan terkadang lebih berat pada kehamilan awal. Oleh sebab itu, pasien perlu selalu membawa glukagon, dan anggota keluarga diajarkan teknik menyuntikkannya. Reaksi hipoglikemik belum pernah dikaitkan dengan kematian janin ataupun anomali kongenital.

### **Perkembangan dan Pertumbuhan Janin**

Anomali kongenital utama adalah anomali-anomali yang dapat sangat mempengaruhi hidup individu ataupun memerlukan pembedahan mayor untuk koreksinya. Insidensi anomali kongenital utama pada bayi-bayi yang dilahirkan ibu diabetik adalah 6-12%, dibandingkan dengan angka 2% pada bayi dari populasi non-diabetik. Jika kematian perinatal akibat lahir mati dan sindroma distres pernapasan telah menurun pada kehamilan-kehamilan dengan diabetes sebagai penyulitnya, maka proporsi kematian janin dan neonatus akibat anomali kongenital justru meningkat menjadi 50-80%. Tipe-tipe anomali yang paling sering dijumpai pada bayi-bayi yang dilahirkan ibu diabetik dan dugaan terjadinya selama perkembangan embrionik diberikan dalam Tabel 7. Jelas bahwa tiap intervensi yang bertujuan menurunkan insidensi anomali kongenital utama perlu dilaksanakan sedini mungkin dalam kehamilan. Penemuan lain yaitu tingginya risiko anomali yang menyertai kelompok wanita diabetes dengan hemoglobin glikosilasi yang tinggi mengisyaratkan bahwa kontrol diabetes yang buruk berkaitan dengan risiko anomali kongenital utama pada bayi-bayi dari ibu diabetik. Protokol penatalaksanaan diabetes intensif yang dimulai sebelum konsepsi dan berlanjut hingga awal kehamilan telah berakibat penurunan bermakna dalam frekuensi anomali. Hal ini berarti bahwa dokter Puskesmas yang merawat wanita diabetik usia reproduktif perlu mengevaluasi pasien-pasien ini terhadap kemungkinan hamil dan menginformasikan risiko-risiko yang berkaitan dengan kadar hiperglikemia.

Ultrasonografi pada paruh pertama kehamilan dapat mendeteksi cacat tabung saraf (anensefali, meningomielokel) yang terjadi dalam angka insidensi yang lebih tinggi dari normal pada bayi-bayi ibu diabetik. Dokter juga perlu melakukan pemeriksaan penyaring pada wanita-wanita hamil tergantung insulin yaitu adanya peningkatan kadar alfafetoprotein serum pada kehamilan 14-16 minggu untuk mendeteksi kasus-kasus cacat tabung saraf lainnya. Pada kehamilan lebih lanjut, pemeriksaan ultrasonografi yang canggih dapat mendeteksi cacat jantung kongenital dan anomali lainnya.

**Tabel 7. Malformasi Kongenital pada Bayi-bayi Ibu Diabetik.<sup>1</sup>**

	Rasio Insidensi pada Diabetik vs Kelompok Kontrol	Usia Kehamilan Tertua untuk Terjadi (Minggu Setelah Menstruasi)
Regresi kaudal	252	5
Anensefali	3	6
Spina bifida, hidrosefalus, atau cacat sistem saraf pusat lainnya	2	6
Anomali jantung	4	
Transposisi pembuluh-pembuluh besar		7
Cacat septum ventrikel		8
Cacat septum atrium		8
Atresia ani/rekti	3	8
Anomali ginjal	5	
Agenesia	6	7
Ginjal kistik	4	7
Ureter dupleks	23	7
Situs inversus	84	6

<sup>1</sup> Dimodifikasi dan diperbanyak atas ijin dari Kucera J: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971;7:61; dan Mills JL, Baker L, Goldman AS: Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28:292.

Pemeriksaan ultrasonografi awal pada minggu 18-20 memastikan usia kehamilan, dan pemeriksaan selanjutnya pada minggu ke-26 dan ke-36 menentukan pertumbuhan janin. Kebanyakan bayi-bayi ini berukuran besar untuk usianya, yaitu bayi-bayi makrosomia dengan cadangan lemak, panjang badan, dan rasio abdomen-kepala serta dada-kepala yang lebih besar. Hipotesis bahwa janin makrosomia berasal dari rantai penyebab hiperglikemia ibu → hiperglikemia janin → hiperinsulinemia janin → janin makrosomia telah lama diperdebatkan. Bayi-bayi makrosomia dari wanita diabetik memiliki kadar peptida C dalam serum umbilikus ataupun cairan amnion yang secara bermakna lebih tinggi (mewakili sekresi insulin endogen) dibandingkan bayi-bayi dari ibu diabetik yang memiliki berat lahir sesuai dengan usia kehamilan. Namun demikian penentu adanya hiperinsulinemia janin selama kehamilan mungkin tidak hanya hiperglikemia ibu semata. Substrat-substrat metabolik lain yang dapat menembus plasenta dan bersifat insulinogenik (misal, asam amino rantai cabang) juga dapat berperan

untuk terjadinya makrosomia janin, dan lipid transplasenta juga dapat berperan dalam penimbunan lemak.

Derajat glikemia ibu berkaitan dengan berat lahir dari bayi ibu diabetik, seperti yang telah disesuaikan dengan usia kehamilan. Ini mengisyaratkan bahwa pencegahan hiperglikemia ibu selama kehamilan dapat mengurangi insidensi makrosomia. Ambang glikemik untuk makrosomia janin tampaknya adalah kadar puncak *postprandial* di atas 130-140 mg/dL. Di pihak lain, kadar puncak gula darah *postprandial* di bawah 110 mg/dL dikaitkan dengan pertumbuhan janin yang tidak memadai dan bayi-bayi yang kecil untuk usianya yang juga dapat mencetuskan komplikasi selama masa neonatus. Penentu metabolik dan nutrisi dari berat lahir bayi ibu diabetik di luar glukosa ibu masih tengah dipelajari.

Polihidramnion adalah cairan amnion dalam volume yang berlebihan (> 1000 mL, sering kali > 3000 mL). Keadaan ini sangat tidak nyaman dan dapat menyebabkan persalinan prematur dan seringkali disertai makrosomia janin. Cairan amnion dalam volume yang berlebihan tidak berhubungan dengan kadar glukosa ataupun solut lainnya dalam cairan amnion, ataupun dengan keluaran kemih janin berlebihan seperti yang diukur dari perubahan ukuran kandung kemih pada ultrasonografi. Faktor-faktor tambahan yang mungkin adalah penelanan oleh janin, PRL cairan amnion dan dsidua, dan penentu-penentu transfer air multikompartemental intrauterin yang rumit yang sampai sekarang belum diketahui. Namun demikian, diuretik hanya sedikit membantu dalam mobilisasi cairan amnion yang berlebihan. Polihidramnion jarang pada wanita dengan diabetes yang terkontrol baik.

Berbeda dengan makrosomia janin, maka janin dari wanita dengan diabetes jangka panjang dan penyakit vaskuler dapat mengalami keterlambatan pertumbuhan intrauterin. Masalah ini tampaknya berkaitan dengan perfusi uteroplasenta yang tidak memadai. Pada pemeriksaan ultrasonografi, semua diameter tubuh mungkin di bawah normal; oligohidramnion sering dijumpai; dan setelah minggu kehamilan ke-30, kadar estriol plasma dan kemih ibu biasanya di bawah 95% batas kepercayaan untuk usia kehamilan.

### **Penatalaksanaan Obstetrik**



Belum terlalu lama saat angka insidensi kematian janin mendadak dalam trimester ketiga kehamilan diabetik sedikitnya 5%. Karena risiko meningkat dengan semakin dekatnya kehamilan aterm, maka persalinan prenaturnya perlu dilakukan namun insidensi kematian neonatus akibat sindroma distress pernapasan justru meningkat. Yang mengherankan adalah penyebab dari lahir mati ini biasanya tidak jelas. Risiko akan lebih besar pada kontrol diabetes yang buruk, dan insidensi kematian janin melampaui 50% pada ketoasidosis. Beberapa kasus kematian janin dikaitkan dengan preeklamsia yang merupakan suatu komplikasi umum dari kehamilan diabetik. Kematian janin juga telah dihubungkan dengan pielonefritis yang kini telah banyak dicegah melalui pemeriksaan penyaring dan pengobatan bakteriuria asimtomatik. Di luar faktor-faktor risiko yang telah diketahui ini, dapat diperhitungkan bahwa distress janin disebabkan oleh (1) suatu kombinasi hipoksia relatif pada janin dan hiperglikemia atau (2) gangguan fungsi miokardium janin.

Kemajuan-kemajuan dalam dasawarsa terakhir ini telah mengarahkan pada teknik-teknik deteksi distress janin dan pencegahan lahir mati. Jarangnya gerakan janin seperti yang diamati pada penentuan aktivitas janin ( $< 4/\text{jam}$ ) dapat menunjukkan adanya ancaman pada janin. Kini telah semakin banyak studi-studi kuantitatif mengenai pola aktivitas janin dengan USG yang dapat dimanfaatkan.

Peneraan estriol ibu juga dipakai untuk evaluasi janin, yaitu berdasarkan pengetahuan bahwa produksi estriol plasenta bergantung pada prekursor yang berasal dari adrenal janin. Telah dibuktikan bahwa kadar estriol kemih ibu 24 jam berkorelasi dengan massa unit fetal-plasenta dan bahwa suatu penurunan sebesar 40% atau lebih dari kadar estriol plasma atau kemih ibu biasanya mendahului kematian janin pada kehamilan dengan penyulit diabetes. Meskipun demikian, pemantauan estriol agaknya tidak spesifik dan pada kebanyakan sentra telah diganti dengan penilaian biofisik.

Teknik utama penilaian kesejahteraan janin adalah pemantauan denyut jantung janin antepartum. Adanya percepatan denyut jantung dan variabilitas uji non-stres (NST) yang lebar serta tidak adanya deselerasi lambat (denyut yang lebih lambat menetap setelah kontraksi melemah) pada uji stres kontraksi (CST) hampir selalu mengisyaratkan bahwa janin mendapat oksigenasi yang cukup dan

memiliki risiko rendah untuk meninggal dalam beberapa hari. Namun demikian, nilai prediktif dari hasil tes yang normal hanya sah untuk jangka waktu pendek pada wanita diabetik dengan kontrol metabolik yang tidak stabil atau dengan hipertensi. Secara umum, NST dan CST merupakan pemeriksaan penyaring yang cukup peka, dan hasil-hasil yang abnormal dari uji-uji pemantauan jantung janin ini akan melampaui perkiraan diagnosis stres janin. Oleh sebab itu, beberapa ahli memerlukan bukti-bukti tambahan adanya distress janin (dengan penilaian ultrasonografik biofisik) sebelum menganjurkan intervensi pada kehamilan yang belum aterm.

Pasien-pasien diabetes tergantung insulin biasanya masuk ke rumah sakit pada kehamilan 36 minggu atau lebih awal untuk pemantauan janin dan kontrol diabetes yang cermat. Akan tetapi wanita-wanita normotensi yang dapat mencapai kontrol yang sangat baik (kadar glukosa puasa sekitar 100 mg/dL, glukosa darah post-prandial 1 jam < 140 mg/dL) dengan pemantauan kadar glukosa darah sendiri tidak memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya distress janin dan tidak memerlukan perawatan di rumah sakit yang lebih dini.

Kecuali jika timbul komplikasi pada ibu maupun janin, maka penghentian kehamilan setidaknya setelah 38 minggu atau lebih agar morbiditas neonatus akibat persalinan prematur dapat dikurangi. Di sisi lain, ahli kebidanan dibolehkan mengakhiri persalinan sebelum 38 minggu jika ada kekhawatiran menyangkut berat janin yang semakin bertambah. Sebelum keputusan persalinan dibuat, kematangan paru janin perlu ditentukan. Tes standar untuk kematangan paru janin adalah rasio lesitin/ sfingomelin (L/S), di mana suatu angka di atas 2 menunjukkan suatu risiko sindroma distress pernapasan yang rendah. Akan tetapi pada kehamilan dengan penyulit diabetes, banyak ahli melaporkan suatu angka insidensi positif palsu sebesar 6-12% untuk rasio L/S di antara 2 dan 3. Alasan kesenjangan ini mungkin berkaitan dengan rendahnya produksi apoprotein surfaktan akibat hiperinsulinemia pada janin. Risiko sindroma distress pernapasan yang paling rendah didapat dengan menunda persalinan (jika mungkin) sampai rasio L/S menjadi abnormal tingginya (> 3,5). Angka negatif palsu untuk rasio L/S 1,5-2,0 sedikitnya 50% pada kehamilan non-diabetik (persalinan terjadi dalam 72 jam, tetapi sindroma distress pernapasan tidak terjadi). Assay cairan amnion

lainnya (misal, pengukuran fosfatidilgliserol) dapat dipakai untuk menilai risiko sindroma distres pernapasan. Jika fosfatidilgliserol dapat ditemukan dalam cairan amnion, maka risiko adalah rendah kendatipun rasio L/S di bawah 3,3.

Setelah paru diperkirakan matang, maka cara persalinan perlu dipilih berdasarkan indikasi obstetrik yang lazim. Jika janin pada pemeriksaan klinis dan ultrasonografi atau pelvimetri CT tampaknya besar ( $> 4200$  g), maka bedah sesar agaknya diperlukan karena kemungkinan distosia bahu dan cacat permanen akibat trauma lahir. Jika tidak, maka induksi persalinan dapat diterima karena risiko ibu dan peripartum lebih sedikit setelah persalinan pervaginam. Saat proses persalinan berlangsung, perlu dilakukan pemantauan denyut jantung janin kontinu (dengan pengukuran pH kulit kepala). Kadar glukosa darah ibu  $> 150$  mg/dL telah dikaitkan dengan problem-problem distres janin intrapartum.

### **Penatalaksanaan dengan Insulin pada Persalinan dan Kelahiran**

Parturien diabetik dapat menjadi peka yang tidak biasa terhadap insulin selama persalinan dan kelahiran, dan syok insulin adalah mungkin jika persalinan terjadi lebih cepat dari yang diharapkan. Protokol pemberian insulin intravena dosis rendah kontinu selama persalinan ataupun sebelum pembedahan sesar kini dijalankan untuk mengurangi insidensi distres janin intrapartum dan problem-problem metabolik neonatus (Tabel 8). Kadar glukosa darah umbilikus pada persalinan berkorelasi positif dengan kadar gula darah ibu yang lebih tinggi, dan tampaknya tidak ada batas atas untuk transfer glukosa melalui plasenta. Selama persalinan, kadar glukosa plasma ibu biasanya dipertahankan di bawah  $100$  mg/dL ( $5,6$  mmol/L) dengan insulin regular  $1-2$  unit dan  $7,5$  g dekstrosa diberikan intravena setiap jamnya. Jika pembedahan sesar perlu dilakukan, maka pemberian insulin adalah serupa, dan bayi akan tetap dalam keadaan baik dengan anestesia umum, spinal ataupun epidural. Walaupun demikian, ahli anestesi tetap perlu berhati-hati untuk tidak berlebihan dalam pemberian cairan intravena yang mengandung glukosa.

### **Morbiditas Neonatus**

Perencanaan perawatan bayi-bayi dari ibu diabetik perlu dilakukan sebelum persalinan, yaitu dengan partisipasi seorang ahli neonatologi dalam pembuatan keputusan mengenai waktu dan penatalaksanaan persalinan. Dokter anak juga harus hadir untuk mengenali masalah-masalah antenatal, menilai perlu tidaknya resusitasi, dan menentukan anomali kongenital utama.

Bayi-bayi dari ibu diabetik memiliki risiko untuk mengalami sindrom distress pernapasan yang lebih tinggi dibandingkan bayi-bayi dari ibu-ibu non-diabetik. Alasan yang mungkin adalah produksi surfaktan paru-paru yang abnormal ataupun perubahan-perubahan jaringan ikat yang menyebabkan berkurangnya daya kembang paru. Namun demikian, pada tahun-tahun terakhir ini insidensi sindroma distress pernapasan telah menurun dari 24% menjadi 5% yang agaknya berkaitan dengan kemampuan memanfaatkan rasio L/S serta persalinan aterm (lihat atas). Diagnosis sindroma distress pernapasan didasarkan pada tanda-tanda klinis (napas berbunyi, retraksi, frekuensi pernapasan > 60/menit), temuan-temuan khas pada radiogram dada (pola retikulogranular difus dan bronkogram, udara), dan peningkatan kebutuhan oksigen (untuk mempertahankan  $PaO_2$  antara 50-70 mmHg) selama lebih dari 48 jam tanpa adanya penyebab kesulitan pernapasan lain (penyakit jantung, infeksi). Kelangsungan hidup bayi dengan sindroma distress pernapasan telah berubah dramatis dengan kemajuan-kemajuan dalam terapi ventilasi.

**Tabel 8. Infusi Insulin Intrapartum**

Glukosa Kapiler (mg/dL)	Laju Insulin (unit/jam)
< 70	0,0
71-90	0,5
91-110	1,0
111-130	2,0
130-150	3,0
151-170	4,0
171-190	5,0
>190	Panggil dokter

1 Bila glukosa darah < 130 mg/dL, maka infusi sebaiknya dekstrosa 5% dalam larutan Ringer laktat dengan kecepatan 125 mL/jam; jika kadar glukosa  $\geq$  130 mg/dL, gunakan larutan Ringer laktat tanpa dekstrosa sampai glukosa darah menurun.

Hipoglikemia sering terjadi dalam 48 jam pertama setelah persalinan dan diberi batasan kadar glukosa darah di bawah 30 mg/dL (1,7 mmol/L) tanpa memandang usia kehamilan. Bayi simtomatik dapat tampak lesu dan bukannya mudah terkejut, dan hipoglikemia dapat disertai apnea, takipnea, sianosis, maupun kejang. Hipoglikemia telah dihubungkan dengan kadar insulin janin yang tinggi pada dan setelah kelahiran. Meskipun begitu, bayi-bayi dari ibu diabetik juga dapat mengalami kekurangan sekresi katekolamin dan glukagon, dan hipoglikemia mungkin berkaitan dengan berkurangnya produksi glukosa hati dan oksidasi asam-asam lemak bebas. Usaha-usaha ahli neonatologi untuk mencegah hipoglikemia pada bayi-bayi "sehat" adalah dengan pemberian nutrisi dini yaitu 10% dekstrosa dalam air memakai botol sebelum usia 1 jam. Jika usaha-usaha ini tidak berhasil, maka ada indikasi pemberian cairan dekstrosa intravena. Kontrol diabetes yang ketat untuk mencegah hiperglikemia janin dapat mengurangi insidensi hipoglikemia neonatal. Episode-episode hipoglikemia neonatal biasanya tidak meninggalkan sekuele jangka panjang. Masalah lain yang sering dijumpai pada bayi-bayi ibu diabetik termasuk hipokalsemia (< 7 mg/dL [1,75 mmol/L]), hiperbilirubinemia (> 15 mg/dL [256  $\mu$ mol/L]), polisitemia (hematokrit sentral > 70%), dan nafsu makan yang buruk. Penyelidikan lebih lanjut adalah perlu untuk menentukan penyebab dari masalah-masalah ini. Kontrol status diabetik ibu yang lebih baik di masa datang seharusnya dapat mengurangi insidensi permasalahan ini.