

Korelasi antara Pemakaian Oksitosin Drip pada Ibu dengan Angka Kejadian Hiperbilirubinemia Neonatal

Andhika Razannur Harjanto, Muhartono
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pemakaian oksitosin drip dalam menginduksi kelahiran sudah menjadi hal yang lumrah dalam ilmu kedokteran obstetrik. Oksitosin merupakan suatu hormon yang diproduksi pada bagian supraoptik dan paraventrikuler dari hipotalamus yang memiliki peran utama sebagai neuromodulator di otak. Salah satu fungsi dari oksitosin adalah untuk menginduksi kelahiran dengan cara menimbulkan atau meningkatkan kontraksi/mis dari uterus. *The Institute for Safe Medication Practices* menyatakan oksitosin sebagai obat dengan tingkat kewaspadaan yang tinggi. Terdapat beberapa kekhawatiran bahwa pemakaian dosis tinggi memiliki potensial untuk menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, salah satunya adalah terjadinya hiperbilirubinemia neonatal seperti yang diungkapkan oleh penelitian Sunit Singhi dan Merhaban Singh dari *Department of Paediatrics, All-India Institute of Medical Sciences*. Hiperbilirubinemia neonatal adalah istilah yang dipakai untuk ikterus neonatorum setelah ada hasil laboratorium yang menunjukkan peningkatan kadar serum bilirubin dan merupakan salah satu penyebab utama dari kerusakan otak pada neonatus yang dapat dicegah. [J Agromed Unila 2015; 2(3):278-283].

Kata kunci: hiperbilirubinemia neonatus, jaundice, oksitosin

The Correlation between the Intravenous use of Oxytocin and the Incidence of Neonatal Hyperbilirubinaemia

Abstract

The usage of intravenous oxytocin in inducing labor has become a common practice in the obstetrics field of medical science. Oxytocin is a hormone that produced in the supraoptic paraventricular part of hypothalamus, which has a major role as a neuromodulator in the brain. One of oxytocin function is to induce labor by causing or increasing the contraction/mis of the uterus. The Institute for Safe Medication Practices stated oxytocin as a high alert level drug. There are some concern that the high dose usage of oxytocin has the potential to cause unwanted side effects, one of which is the occurrence of neonatal hyperbilirubinemia as revealed by the research of Sunit Singhi and Merhaban Singh from the Department of Paediatrics, All-India Institute of Medical Sciences. Neonatal hyperbilirubinemia is the term used for neonatal jaundice after the laboratory results showed an elevated levels of bilirubin serum and it is also the main causes of brain damage in newborns that can be prevented. [J Agromed Unila 2015; 2(3):278-283]

Keywords: jaundice, neonatal hyperbilirubinemia, oxytocin

Korespondensi: Andhika Razannur Harjanto | Jl. Cijerokaso No 43 Komplek Perumahan PRV Bandung | HP 085267657661
e-mail: kouma13thprojet@hotmail.com

Pendahuluan

Hiperbilirubinemia neonatal adalah salah satu penyebab utama dari kerusakan otak pada bayi yang dapat dicegah. Pada kebanyakan bayi, hiperbilirubinemia yang tidak terkonjugasi menandakan suatu fenomena fisiologi normal. Telah diketahui bahwa ketika fase lanjut dari ensefalopati bilirubin akut terbentuk (>30mg/dL), kerusakan neurologis *irreversible* dapat terjadi dan biasanya berhubungan dengan *neurobehavior* dan *neurodevelopment* yang merugikan.¹

Hiperbilirubinemia adalah istilah yang dipakai untuk ikterus neonatorum setelah ada

hasil laboratorium yang menunjukkan peningkatan kadar serum bilirubin. Hiperbilirubinemia fisiologis adalah hiperbilirubinemia yang memerlukan terapi sinar, tetapi tergolong non patologis sehingga disebut *excessive physiological jaundice*. Kondisi hiperbilirubinemia patologis (*non physiological jaundice*) ditegakkan apabila kadar serum bilirubin terhadap usia neonatus >95% menurut Normogram Bhutani.²

Di Indonesia, diperoleh data ikterus neonatorum dari beberapa rumah sakit pendidikan. Sebuah studi *cross-sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan

Nasional Cipto Mangunkusumo selama tahun 2003, menemukan prevalensi ikterus pada bayi baru lahir sebesar 58% untuk kadar bilirubin >5 mg/dL dan 29,3% dengan kadar bilirubin >12 mg/dL pada minggu pertama kehidupan. Hal yang sama diketahui dari RS Dr. Sardjito bahwa sebanyak 85% bayi baru lahir cukup bulan sehat mempunyai kadar bilirubin >5mg/dL dan 23,8% memiliki kadar bilirubin >13mg/dL. Pemeriksaan dilakukan pada hari pertama, ketiga dan kelima, dengan pemeriksaan kadar bilirubin setiap hari didapatkan ikterus dan hiperbilirubinemia terjadi pada 82% dan 16,6% bayi cukup bulan sedangkan pada bayi kurang bulan, dilaporkan ikterus dan hiperbilirubinemia ditemukan pada 95% dan 56% bayi.³

Oksitosin adalah zat yang paling banyak digunakan pada ibu untuk mempercepat proses kelahiran oleh dokter di bidang obstetrik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa oksitosin digunakan lebih dari 50% ibu yang melahirkan di rumah sakit. Tetapi pada prakteknya terdapat banyak variabilitas pada dosis dan interval pemberian dosis oksitosin tersebut. *The Institute for Safe Medication Practices* menyatakan oksitosin sebagai obat dengan tingkat kewaspadaan yang tinggi. Terdapat beberapa kekhawatiran bahwa pemakaian dosis tinggi, memiliki potensial untuk menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.⁴

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sunit Singhi dan Meharban Singh dari *Department of Paediatrics, All-India Institute of Medical Sciences, New Delhi*, menunjukkan bahwa bayi yang dilahirkan setelah ibunya diberikan oksitosin untuk mempercepat proses kelahiran, memiliki kadar serum bilirubin yang lebih tinggi 72 jam setelah kelahiran dibandingkan bayi yang dilahirkan tanpa pemberian oksitosin.⁵

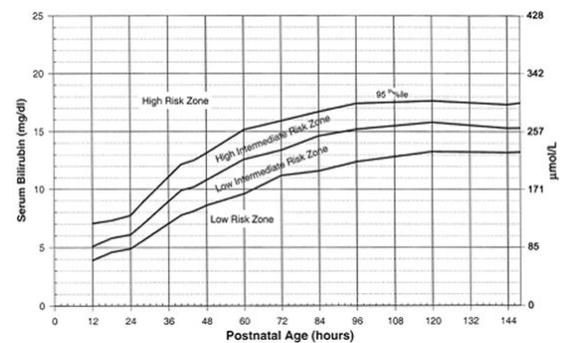
Dari uraian latar belakang di atas dan permasalahan yang ada, maka penulis tertarik untuk mengetahui "Korelasi antara pemakaian oksitosin drip pada ibu dengan angka kejadian hiperbilirubinemia neonatal".

Isi

Ikterus adalah gambaran klinis berupa pewarnaan kuning pada kulit dan mukosa karena adanya deposisi produk akhir katabolisme hem yaitu bilirubin. Secara klinis,

ikterus pada neonatus akan tampak bila konsentrasi bilirubin serum >5mg/dL.³

Hiperbilirubinemia adalah istilah yang dipakai untuk ikterus neonatorum setelah ada hasil laboratorium yang menunjukkan peningkatan kadar serum bilirubin. Hiperbilirubinemia fisiologis yang memerlukan terapi sinar, tetapi tergolong non patologis sehingga disebut *excessive physiological jaundice*. Kondisi hiperbilirubinemia patologis (*non physiological jaundice*) ditegakkan apabila kadar serum bilirubin terhadap usia neonatus >95% menurut Normogram Bhutani.²



Gambar 1. Normogram Bhutani.⁶

Bayi dinyatakan menderita hiperbilirubinemia apabila kadar bilirubin total >12mg/dL (>205µmol/L) pada bayi cukup bulan, sedangkan pada bayi kurang bulan bila kadarnya >10mg/dL (>171µmol/L), bayi dengan bilirubin total 25-30mg/dL (428-513µmol/L) mempunyai risiko tinggi terserang toksisitas bilirubin yang dapat menyebabkan ensefalopati bilirubin atau *kern* ikterus. Hiperbilirubinemia berat dapat menekan konsumsi O₂ dan menekan oksidasi fosforilasi menyebabkan kerusakan sel-sel otak, berakibat disfungsi neuronal, dan ensefalopati. Bayi-bayi dengan keadaan tersebut berisiko mengalami kematian atau kecacatan di kemudian hari.⁷

Metabolisme bilirubin terjadi ketika sel darah merah mengalami hemolisis, maka hemoglobin dilepaskan. Didalam sistem retikuloendotelial, *heme oxygenase* mendegradasi heme menjadi biliverdin dan karbon monoksida. Biliverdin reduktase mengurangi biliverdin menjadi bilirubin tidak terkonjugasi (indirek). Bilirubin tidak terkonjugasi terikat ke albumin dan diangkut menuju hati. Ketika bilirubin tidak terkonjugasi mencapai hati, dia akan dikonjugasikan oleh *uridine diphosphate glucuronosyl transferase*

(UGT1A1). UGT1A1 hepatic meningkat secara drastis pada minggu-minggu awal setelah dilahirkan. Pada saat minggu ke 30 hingga ke 40 kehamilan, jumlah UGT1A1 diperkirakan sekitar 1% dari kadar normal dewasa dan meningkat hingga mencapai konsentrasi dewasa pada umur 14 minggu. Bilirubin terkonjugasi (direk) diekskresikan menuju usus melalui kantung empedu dan duktus biliaris. Bakteri pada usus dapat mendekongugasi bilirubin, yang kemudian membuat bilirubin tersebut dapat diserap lagi kedalam darah. Sisa dari bilirubin yang terkonjugasi dieskresikan bersama feces.⁸

Bilirubin tidak terkonjugasi dapat terlepas dari albumin apabila albumin telah jenuh atau apabila bilirubin yang berikatan dengan albumin digantikan oleh zat-zat obat tertentu (contoh: sulfisoxazole, streptomycin, chloramphenicol, ceftriaxone dan ibuprofen). Bilirubin tidak terkonjugasi yang tidak berikatan dengan albumin dapat menembus sawar darah-otak dan bersifat toksik bagi sistem saraf pusat.⁸

Di Indonesia, diperoleh data ikterus neonatorum dari beberapa rumah sakit pendidikan. Sebuah studi cross-sectional yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan Nasional Cipto Mangunkusumo selama tahun 2003, menemukan prevalensi ikterus pada bayi baru lahir sebesar 58% untuk kadar bilirubin >5mg/dL dan 29,3% dengan kadar bilirubin >12mg/dL pada minggu pertama kehidupan. Hal yang sama diketahui dari RS Dr. Sardjito bahwa sebanyak 85% bayi baru lahir cukup bulan sehat mempunyai kadar bilirubin >5mg/dL dan 23,8% memiliki kadar bilirubin >13mg/dL. Pemeriksaan dilakukan pada hari pertama, ketiga, dan kelima.³

Oksitosin (oxt) merupakan sebuah hormon nonapeptida yang dikenal dengan perannya dalam laktasi dan parturisi. Kata "oksitosin" diambil dari bahasa Yunani ($\omega k v \xi, \tau o k o x \xi$) yang berarti "kelahiran cepat" setelah kemampuannya untuk meningkatkan kontraksi uterus ditemukan oleh Dale.⁹

Oksitosin terbentuk dari sembilan asam amino (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH₂) dengan jembatan sulfur diantara dua *cysteines*. Struktur dari oksitosin sangat mirip dengan nonapeptida lain yaitu vasopresin (Avp), yang memiliki perbedaan 2 asam amino

dengan oksitosin. Oksitosin dan vasopresin merupakan neuropeptida yang tersimpan secara merata di *phyla*. Dikarenakan hasil dari duplikasi gen, gen oksitosin terletak pada kromosom yang sama dengan vasopresin (kromosom 20 pada manusia) dikarenakan vasopresin berorientasi pada arah transkripsi berlawanan pada mamalia. Baik oksitosin maupun vasopresin mengandung tiga ekson dan dua intron yang sangat homolog. Kedua gen tersebut dipisahkan oleh daerah intergenik (IGR) yang bervariasi panjangnya diantara bermacam-macam spesies. IGR berfungsi untuk menyimpan sekuens DNA regulator dalam bagian yang disimpan untuk oksitosin dan vasopresin.¹⁰

Faktor risiko untuk terjadinya hiperbilirubinemia pada neonatus dapat dibagi menjadi 4 golongan besar penyebab yaitu meningkatnya produksi bilirubin, terganggunya konjugasi bilirubin, berkurangnya ekskresi bilirubin dan lain-lain/kombinasi. Dari 4 golongan besar tersebut, masing-masing memiliki faktor-faktor yang mempengaruhinya (Tabel 1).

Hingga saat ini, oksitosin diketahui hanya memiliki satu reseptor (Oxtr), tidak seperti vasopresin yang setidaknya memiliki tiga subtipe berbeda. Oxtr termasuk pada golongan *rhodopsin-type* (kelas 1) *G protein-coupled receptor* (GPCR) dan berpasangan dengan fosfolipase C hingga Gαq11. Dua antagonis oksitosin yang sangat dikenal adalah Atosiban dan OVTA. Atosiban secara klinis digunakan untuk menghambat kelahiran prematur. Tetapi, kedua antagonis tersebut memiliki afinitas terhadap reseptor vasopresin (Avpr) 1a. Antagonis reseptor oksitosin non-peptida seperti SSR126768 dan GSK2211149A memiliki spesifisitas lebih tinggi dan bisa saja memiliki fungsi klinis. Oksitosin sintesis (dikenal sebagai pitocin) digunakan untuk menginduksi kelahiran dan membantu produksi ASI. Dikarenakan oksitosin pusat dilibatkan kedalam banyak jenis tingkah laku, diperlukan pengawasan ketat terhadap penggunaan agonis dan antagonis dengan indikasi periferik untuk menilai efek tingkah laku yang tidak diinginkan akibat menembusnya agen melalui sawar darah-otak.¹¹

Tabel 1. Faktor risiko Hiperbilirubinemia.⁸

Faktor risiko	Penyebab	Contoh Penyebab
Meningkatnya bilirubin	produksi Penyakit hemolitik Trauma saat lahir Polycythemia	Isoantibodies (ABO, Rh) Defek enzim (G6PD, defisiensi pyruvate kinase) Defek struktural (spherocytosis, elliptocytosis) Cephalohematoma Memar berlebihan
Konjugasi bilirubin terganggu	Sindrom Gilbert Sindrom Crigler-Najjar I dan II Human milk jaundice	
Berkurangnya ekskresi bilirubin	Obstruksi biliaris	Atresia biliaris Chiledocal cyst Sindrom Dublin-Johnson Sindrom Rotor
Lain-lain/kombinasi	Etnis Asia Prematuritas Kelainan metabolik Diabetes mellitus maternal Infeksi Pemberian ASI Obat-obatan	Hipotiroidisme Galakosemia Infeksi saluran kemih Sepsis Sulfisoxazole Streptomycin Benzyl alkohol Chloramphenicol

Oksitosin disintesis secara primer pada neuron magnoseluler dari nuklei hipotalamus paraventriculer (PVN) dan supraoptik (SON). Peptida dalam jumlah besar diangkut menuju pituitari posterior dimana peptida tersebut dilepaskan untuk meregulasi parturisi dan laktasi. Tetapi, beberapa oksitosin diangkut menuju dendrit dimana regulasi dari pelepasan oksitosin sangat penting untuk mengontrol pola penembakan dari neuron oksitosin. Jumlah oksitosin yang lebih sedikit dibentuk oleh neuron parvoseluler dari PVN yang lebih kecil dan tergantung pada spesiesnya, *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST), area preoptik medial dan amigdala lateral untuk dilepaskan didalam otak.¹⁰

Pada saat melahirkan, oksitosin akan bekerja pada sang ibu dengan cara meningkatkan konsentrasi kalsium pada sel otot yang mengontrol kontraksi di uterus. Meningkatnya kadar kalsium pada sel otot berakibat pada peningkatan kontraksi uterus.⁹

Pada penelitian oleh Sunit Singhi dan Meharban Singh dari *Department of Paediatrics, All-India Institute of Medical Sciences, New Delhi* menunjukkan bahwa penggunaan oksitosin drip pada ibu saat melahirkan dapat menyebabkan hiponatraemia transplasental dan hiposmolalitas, peningkatan kerentanan osmotik dari eritrosit plasenta, dan tingkat bilirubin yang lebih tinggi pada bayi posnatal umur 72 ±12 jam. Telah diketahui bahwa penggunaan oksitosin drip yang berlanjut dapat meningkatkan kemampuan oksitosin sebagai antidiuretik yang mengakibatkan peningkatan dari cairan ekstraseluler maternal dengan hiponatremia dilusional dan hipo-osmolalitas. Sebagai hasilnya eritrosit membengkak dan menjadi lebih rentan secara osmotik. Eritrosit yang sangat rentan secara osmotik tersebut sangat mudah untuk terperangkap di lien dan menghasilkan tingkat bilirubin yang lebih tinggi.⁵

Tabel 2. Angka Nilai Rata-Rata Hematologi dan Biokimia dari Darah Plasenta Neonatus.¹²

Cord Blood	Elective Caesarean Section	Spontaneous Labour	Oxytocin Labour	Induced	P value (oxytocin- induced v spontaneous labour)
Packed cell volume	0.52±0.012 (15)	0.53±0.013 (40)	0.47±0.014 (40)		0.001
Erythrocyte deformability index (ml/min)	0.83±0.03 (15)	0.81±0.04 (40)	38±1.5 (40)		0.001
Plasma bilirubin concentration (µmol/l)	31±1.2 (15)	33±1.3 (40)	38±1.5 (40)		0.001
Plasma haptoglobin concentration (g/l)		0.091±0.024 (25)	0.023±0.006 (25)		0.01
Plasma lactate dehydrogenase activity (IU/l)		223±8 (25)	346±25 (25)		0.001
Plasma osmolality (mmol/kg)	286±4 (15)	290±6 (40)	277±6 (40)		0.001

Penemuan klinis pada penelitian yang dilakukan oleh Peter C. Buchan menunjukkan bahwa terdapat bukti jelas dari peningkatan destruksi eritrosit pada saat kelahiran yang diinduksi oksitosin. Volume dari sel dan meningkatnya konsentrasi plasma bilirubin setelah terjadinya induksi kelahiran, rendahnya konsentrasi haptoglobin dan meningkatnya aktivitas laktat dehidrogenase mengkonfirmasi bahwa peningkatan kecepatan dari kehancuran sel eritrosit terjadi pada kelahiran yang diinduksi oksitosin. Konsentrasi plasma haptoglobin pada neonatus biasanya rendah, tetapi jumlah yang sangat rendah yang terobservasi pada penelitian tersebut memberi kesan terjadinya peningkatan hemolisis.¹²

Penemuan akan berkurangnya deformabilitas dari eritrosit fetal setelah diinduksi oksitosin dan didasari dengan adanya hubungan antara berkurangnya deformabilitas meningkatkan kecepatan hemolisis. Pada neonatus yang enzim hepatiknya tidak dapat mengimbangi dengan meningkatnya produksi bilirubin, maka akan terjadi *clinical hyperbilirubinaemi*. Oksitosin adalah agen terapeutik yang sangat penting di bidang obstetrik dan kemungkinan efeknya pada eritrosit tidak dapat dicegah selain dengan cara menjaga pemakaian dosis total seminimal mungkin.¹²

Ringkasan

Pada hasil pembahasan diatas didapatkan bahwa hiperbilirubinemia

neonatus merupakan penyebab utama dari kejadian ikterus neonatus yang memiliki potensi tinggi untuk menimbulkan gangguan *neurobehavior* dan *neurodevelopment* ketika bayi tersebut tumbuh, karena bilirubin tidak terkonjugasi bersifat toksik bagi sistem saraf pusat dan memiliki kemampuan menembus sawar darah – otak.

Pemakaian oksitosin yang sudah menjadi bagian penting dalam praktik kedokteran di bidang obstetri sebagai agen yang dapat menginduksi atau mempercepat kontraksi uterus pada kelahiran, tetapi oksitosin termasuk ke dalam obat yang harus diwaspadai dalam dosis tinggi karena dikhawatirkan dapat menimbulkan berbagai efek samping yang tidak diinginkan dengan salah satunya adalah hiperbilirubinemia neonatus.

Pada penelitian oleh Sunit Singhi dan Meharban Singh dari *Department of Paediatrics, All-India Institute of Medical Sciences, New Delhi* menunjukkan bahwa penggunaan oksitosin drip pada ibu saat melahirkan dapat menyebabkan hiponatraemia transplasental dan hiposmolalitas, peningkatan kerentanan osmotik dari eritrosit plasenta, dan tingkat bilirubin yang lebih tinggi pada bayi posnatal umur 72±12 jam.

Telah diketahui bahwa penggunaan oksitosin drip yang berlanjut dapat meningkatkan kemampuan oksitosin sebagai

antidiuretik yang mengakibatkan peningkatan dari cairan ekstraseluler maternal dengan hiponatremia dilusional dan hipo-osmolalitas. Sebagai hasilnya eritrosit membengkak dan menjadi lebih rentan secara osmotik. Eritrosit yang sangat rentan secara osmotik tersebut sangat mudah untuk terperangkap di lien dan menghasilkan tingkat bilirubin yang lebih tinggi.

Simpulan

Penggunaan oksitosin dalam induksi kelahiran dapat meningkatkan risiko terjadinya pembentukan bilirubin tidak terkonjugasi pada neonatus dan dapat menyebabkan keadaan hiperbilirubinemia neonatus.

Daftar Pustaka

1. Hansen T, Nietsch L, Norman E, Bjerre J, Hascoet J, Mreihil K. Reversability of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. Oslo: Acta Paediatr; 2009. hlm. 1689-94.
2. Sulistijono E, Gebyarani I, Udin MF, Corebima B. Pengaruh karakteristik demografis, klinis dan laboratorium pada neonatus dengan hiperbilirubinemia. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2010;26(4):191-4.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Tatalaksana ikterus neonatorum. Jakarta: Depkes RI; 2004.
4. Zhang J, Branch DW, Ramirez MM, Laughon SK, Reddy U, Hoffman M, et al. Oxytocin regimen for labor augmentation, labor progression, and perinatal outcomes. Obstet Gynecol. 2011; 118(2):249-56.
5. Singhi S, Singh M. Pathogenesis of oxytocin-induced neonatal hyperbilirubinaemia. Arch Dis Child. 1978; 54(5):400-3.
6. Bhutani normogram [Internet]. Palo Alto: Stanford School of Medicine; 2015 [disitasi pada tanggal 4 Juni 2015]. Tersedia dari: <http://newborns.stanford.edu/BhutaniNormogram.html>
7. Uhadiah U, Octavia D. Pemberian terapi sinar berdasarkan penilaian klinis terhadap neonatus dengan hiperbilirubinemia. Medan: Perinasia; 2003.
8. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. Pediatr Rev. 2011; 32(8):341-9.
9. Dale HH. Welcome physiological research laboratories. J Physiol. 1906; 34(3):163-206.
10. Young WS, Gainer H. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. Neuroendocrinology. 2003; 78(4):185-203
11. Manning M, Stoev S, Chini B, Durroux T, Mouillac B, Guillon G. Peptide and non-peptide agonists and antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: research tools and potential therapeutic agents. Prog Brain Res. 2008; 170:473-512
12. Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction of labour with oxytocin. Br Med J. 1979; 2(6200):1255-7