

## Pengaruh pemberian preparat sitrulin-malat terhadap konsentrasi asam laktat ibu bersalin

S. LESTARI  
G.H. WIKNJOSASTRO  
D. PRASMUSINTO  
J. PRIHARTONO\*

*Departemen Obstetri dan Ginekologi  
\*Departemen Ilmu Kesehatan Komunitas  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

**Tujuan:** Melihat perubahan konsentrasi asam laktat saat persalinan dan masa pemulihan ibu bersalin dengan pemberian preparat sitrulin-malat.

**Tempat:** RSB. Budi Kemuliaan, Jakarta.

**Rancangan/rumusan data:** Uji klinis dengan randomisasi.

**Bahan dan cara kerja:** Penelitian dilakukan pada 44 pasien. Pada kelompok perlakuan (sitrulin-malat) pasien diberi minuman mengandung preparat sitrulin-malat 1 gr kemudian diulang tiap 3 jam. Intervensi secara *single blind*. Pemeriksaan serial konsentrasi asam laktat, yaitu pada saat pasien masuk rumah sakit (PK I aktif) diulang setiap 4 jam, PK II, tali pusat dan 30' setelah PK II. Pemantauan kemajuan persalinan dengan menggunakan partograf.

**Hasil:** Pasca-pemberian sitrulin-malat, luaran persalinan yaitu lama persalinan, mobilisasi, risiko HPP, dan luaran neonatus tidak didapat perbedaan hasil yang secara statistik bermakna pada kedua kelompok. Pada pengukuran konsentrasi asam laktat yang diambil dari tali pusat tidak didapat perbedaan nilai rata-rata yang bermakna begitu juga pada nilai skoring apgar. Tidak didapat perbedaan nilai konsentrasi asam laktat PK II dan 30 menit postpartum pada kedua kelompok. Namun nilai konsentrasi asam laktat rata-rata yang diukur pada 30 menit pascapersalinan yaitu pada kelompok sitrulin-malat didapat lebih rendah. Peningkatan konsentrasi asam laktat pada PK I hingga PK II didapat lebih rendah pada kelompok sitrulin-malat. Sedangkan pada saat PK II hingga 30 menit postpartum tampak bahwa penurunan konsentrasi asam laktat pada kelompok sitrulin-malat lebih besar daripada kelompok kontrol.

**Kesimpulan:** Pemberian sitrulin-malat pada ibu bersalin dapat mengurangi perubahan konsentrasi asam laktat secara bermakna pada persalinan dan pemberian sitrulin-malat pada ibu bersalin mempunyai potensi mengurangi kejadian asidosis laktat yang dapat menyebabkan kelelahan ibu pada masa pemulihan.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-4: 185-92]

**Kata kunci:** sitrulin-malat, konsentrasi asam laktat, persalinan.

**Objective:** To find out the influence of citrulline-malate in the lactic acid concentration of laboring woman and postpartum recovery.

**Setting:** Budi Kemuliaan Hospital, Jakarta.

**Design/data identification:** Randomized clinical trial.

**Material and methods:** The trial was performed in 44 patients. The trial group (citrulline-malate) had given citrulline-malate preparat 1 gr before and another each 3 hours later. Single blind intervention was performed. The serial examination for lactic acid concentration done first when the patient came to the hospital (active PK I), repeat every 4 hours, active PK II, from umbilical cord and after 30 minute from active PK II. We used partograf for the progression of labour.

**Results:** After the patients given citrulline-malate there is no significant differences in maternal outcomes for length of labor, mobilization, the risk of HPP, and neonatus outcome in two groups that also were found in the lactic acid concentration of umbilical cord and apgar score. There was no different result in the lactic acid concentration of second stage. But the concentration lactic acid of 30 minute after labor of the citrulline-malate group lower than control. Increasing concentration lactic acid for active stage of labor to second stage lower in citrulline-malate group. Decreasing of lactic acid concentration of active stage to 30 minute after labor we found that higher in citrulline-malate group than control group.

**Conclusions:** Citrulline-malate given in laboring woman can decrease changes in lactic acid concentration and had potency for decreasing lactic acidosis event that can cause fatigue for mother in recovery phase.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-4: 185-92]

**Keywords:** citrulline-malate, lactic acid concentration, labor.

### PENDAHULUAN

Persalinan adalah suatu proses di mana fetus dan plasenta keluar dari uterus, ditandai dengan peningkatan aktivitas miometrium (frekuensi dan intensitas kontraksi) yang menyebabkan penipisan dan pembukaan serviks serta keluarnya lendir darah dari vagina.<sup>1,2,3,4</sup> Lebih dari 80% proses persalinan

berjalan normal, sisanya 15-20% terjadi komplikasi persalinan. UNICEF dan WHO menyatakan bahwa hanya 5%-10% saja yang membutuhkan seksio sesarea.<sup>5</sup>

Dari data WHO 1999, terdapat 180-200 juta kehamilan setiap tahunnya dan 585 ribu kematian wanita hamil berkaitan dengan komplikasi.<sup>6</sup> 24,8% terjadi perdarahan, 14,9% infeksi, 12,9% eklampsia,

6,9% distosia saat persalinan, 12,9% aborsi yang tidak aman, 27% berkaitan dengan sebab lain. Sedangkan sebab utama kematian ibu di Indonesia adalah perdarahan, infeksi, eklampsia, partus lama, dan komplikasi abortus.<sup>6</sup>

Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 1997 mengungkapkan bahwa partus lama merupakan penyebab kesakitan maternal dan perinatal yang utama disusul oleh perdarahan, infeksi, dan eklampsia. Pola morbiditas maternal menggambarkan pentingnya pertolongan persalinan oleh tenaga kesehatan terampil, karena sebagian besar komplikasi terjadi pada saat sekitar persalinan. Sekitar 24,6% persalinan harus ditolong dengan seksio sesarea, sebagian besar dari kasus ini disebabkan oleh partus lama dan perdarahan.<sup>6</sup>

Keberhasilan proses persalinan berkaitan dengan *power*, *passenger*, dan *passage*. Gifford<sup>4</sup> menyatakan bahwa distosia pada fase aktif terjadi pada 5% persalinan dengan 80% disebabkan oleh kontraksi uterus yang tidak adekuat. Disfungsi dari uterus ini berkaitan dengan kelelahan ibu, besar fetus, penggunaan obat-obat anestesi dan korioamnionitis.

Regulasi kontraksi miometrium saat persalinan aterm atau preterm tergantung pada perubahan molekul aktin dan miosin, yaitu terdapat pergeseran dari filamen aktin dan miosin yang menyebabkan miosit memendek. Perubahan ini membutuhkan ATP dan kerja otot yang menghasilkan asam laktat dan amoniak.<sup>7</sup>

Sitrulin dan malat berperan dalam siklus urea dan asam trikarboksil yang menghasilkan ikatan fosfat berenergi tinggi. Sitrulin dan malat dikenal dalam pengobatan asthenia. Beberapa penelitian *double blind* menunjukkan bahwa sitrulin-malat membantu memperbaiki kondisi otot yang lemah. Bendahan<sup>8</sup> melaporkan bahwa sitrulin dan malat dapat mempengaruhi metabolisme otot fleksor digiti setelah 15 hari pemberian, yaitu kelelahan diatasi dengan peningkatan produksi energi dan oksidasi ATP. Penelitian pada dua kelompok pemain basket dengan dosis sitrulin-malat yang berbeda selama 13 hari dapat memberikan stamina yang lebih baik dengan dosis yang lebih tinggi.<sup>8</sup>

Kontraksi uterus dapat menyebabkan penurunan pasokan darah yang dihantarkan ke miometrium. Penelitian pada miometrium tikus didapat penurunan aliran darah ini menyebabkan konsekuensi metabolit yaitu stimulasi metabolisme anaerob, penurunan ATP dan pH interselular. Persalinan normal berhubungan dengan asidemia pada ibu. Faktor yang berperan dalam hal ini adalah intensitas dan lamanya persalinan yang dapat menyebabkan perubahan lanjut menjadi asidemia. Penurunan pH

dan ATP ini menyebabkan penurunan frekuensi dan amplitudo kontraksi miometrium.<sup>9</sup>

Sumber energi pada manusia berasal dari glukosa, asam lemak, dan asam amino yang dikonversi menjadi asetil KoA yang kemudian masuk dalam siklus reaksi asam sitrat (siklus Krebs) menghasilkan tiga NADH dan satu FADH<sub>2</sub> dan melalui fosforilasi oksidatif dihasilkan ATP.<sup>10,11,12,13</sup>

Kelelahan didapat saat fosfat berenergi tinggi (ATP dan kreatin fosfat) menurun dan laktat serta ion hidrogen meningkat. Untuk menghindari kelelahan harus ada pengaturan konsentrasi ATP jaringan dan asam laktat serta pengeluaran ion hidrogen.<sup>9</sup>

Sitrulin dan malat merupakan asam amino perantara penting yang berperan dalam proses metabolisme urea dan asam trikarboksil atau asam sitrat (siklus Krebs) yang merupakan siklus antara dalam proses pembentukan energi pada manusia. Sitrulin-malat pada binatang percobaan mencegah asidosis dan keracunan amoniak. Penelitian pada mikroba, malat mempercepat bersihan amoniak dan sitrulin memfasilitasi metabolisme laktat.<sup>8,14</sup>

Pemberian sitrulin-malat pada wanita hamil sebelum dan saat persalinan diharapkan dapat mempertahankan konsentrasi ATP yang dibutuhkan dalam regulasi kontraksi miometrium, serta mencegah terjadinya asidosis yang mengganggu penyediaan kalsium intraselular dengan terfasilitasinya metabolisme laktat. Diharapkan juga dengan sitrulin-malat ini dapat mempercepat *clearance ammonium* sehingga tidak terjadi peningkatan amoniak darah akibat penggunaan asam amino.

### Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut; Adakah perbedaan perubahan konsentrasi asam laktat pada kelompok ibu bersalin dengan pemberian sitrulin-malat dan kelompok kontrol.

### Hipotesis

Konsentrasi asam laktat pada ibu bersalin yang mendapatkan sitrulin-malat lebih rendah daripada kontrol.

## TUJUAN PENELITIAN

### Tujuan umum

Melihat perubahan konsentrasi asam laktat saat persalinan dan masa pemulihan ibu bersalin yang mendapat sitrulin-malat dengan kelompok tanpa intervensi.

### Tujuan khusus

Menurunkan konsentrasi asan laktat pada ibu bersalin dengan pemberian sitrulin-malat.

### Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut dalam tatalaksana dan pencegahan asidosis laktat pada ibu bersalin yang dapat menyebabkan gangguan kontraksi otot uterus.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan uji klinis terhadap pemberian preparat sitrulin-malat. Subjek yang akan mendapat perlakuan dan kelompok kontrol diambil secara acak berdasarkan tabel angka, kemudian dilakukan penelitian dengan desain paralel tanpa *matching*. Penelitian dilakukan selama lima bulan sejak awal Juni 2007 hingga Oktober 2007 di kamar bersalin RSB Budi Kemuliaan Jakarta. Jumlah sampel penelitian yaitu 44 pasien, sampel terdiri atas kelompok perlakuan dan kelompok kontrol masing-masing 22 orang. Pada kelompok perlakuan (sitrulin-malat) pasien dalam fase aktif persalinan diberi minuman mengandung preparat sitrulin-malat 1 gr kemudian diulang tiap 3 jam. Intervensi dilakukan secara *single blind*. Pemeriksaan serial konsentrasi asam laktat dilakukan dengan menggunakan *Blood lactate test meter (lactate-pro<sup>TM</sup> LT 1710)* diproduksi oleh ARKRAY, Inc Kyoto Jepang. Sampel pemeriksaan dari *whole blood* pengukuran kuantitatif konsentrasi asam laktat ini memiliki koefisien variasi < 6%. Pemeriksaan konsentrasi asam laktat ini menggunakan strip *enzyme coated electrode* sekali guna. Pemeriksaan dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit (PK I aktif) diulang setiap 4 jam, PK II, tali pusat, dan 30' setelah PK II. Pemantauan kemajuan persalinan dilakukan dengan menggunakan partograf.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan selama lima bulan sejak awal Juni 2007 hingga Oktober 2007 di kamar bersalin RSB Budi Kemuliaan. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel 44 pasien yang memenuhi kriteria penerimaan dan menyetujui ikut serta dalam penelitian. Sampel terdiri atas kelompok perlakuan (kelompok sitrulin-malat) yaitu pasien wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi yang kemudian mendapat perlakuan dengan pemberian pre- parat

sitrulin-malat dan kelompok kontrol yaitu pasien dengan kriteria inklusi tersebut tidak mendapat perlakuan. Jumlah sampel masing-masing kelompok yaitu 22 pasien.

Penelitian ini merupakan uji klinis terhadap pemberian sitrulin-malat pada perempuan hamil saat persalinan. Subjek yang akan mendapat preparat tersebut atau kelompok kontrol diambil secara acak, kemudian dilakukan penelitian dengan desain paralel tanpa *matching*. Intervensi dilakukan secara *single blind*.

### Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik dari subjek penelitian yang ikut dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Pada kedua kelompok didapatkan semua karakteristik pasien secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ). Karakteristik subjek memiliki kesetaraan pada kedua kelompok. Pada kedua kelompok penelitian didapatkan sebagian besar usia 25-30 tahun dan memiliki sosial ekonomi menengah. Pekerjaan pada kedua kelompok didapat hampir seluruhnya merupakan ibu rumah tangga.

**Tabel 1.** Sebaran karakteristik subjek menurut kelompok penelitian

Karakteristik subjek	Kelompok		Nilai p
	sitrulin	kontrol	
Kelompok umur			
31 + tahun	8	7	
25 - 30 tahun	8	10	0,639
< 25 tahun	6	5	
Sosek			
Rendah	8	3	0,164
Sedang	14	19	
Pekerjaan*)			
Lain-lain	1	1	1,000
Ibu rumah tangga	21	21	

\*) Uji Mutlak Fisher

Karakteristik medik subjek penelitian yang berkorelasi pada penelitian ini yaitu hampir seluruhnya memiliki indeks massa tubuh (IMT) yang normal. Tidak ada perbedaan bermakna akan paritas kedua kelompok. Pembukaan serviks antara kelompok sitrulin-malat dan dari kelompok kontrol. Komplikasi yang didapat pada subjek penelitian yaitu berupa inersia uteri dan kehamilan gemelli didiagnosis pada saat masuk rumah sakit.

**Tabel 2.** Sebaran karakteristik medik subjek menurut kelompok penelitian

Karakteristik medik subjek	Kelompok		Nilai p
	sitrulin	kontrol	
Indeks massa tubuh <sup>*)</sup>			
Tinggi	2	0	0,488
Normal	20	22	
Paritas			
Grande <sup>**)</sup>	0	2	0,759
Multi <sup>**)</sup>	12	12	
Primi	10	8	
Pembukaan serviks			
6 cm	5	7	0,168
5 cm	14	8	
4 cm	3	7	
Komplikasi			
Ada	4	9	0,186
Tidak	18	13	

\*) Uji Mutlak Fisher

\*\*) Digabung dalam uji statistik

**Tabel 3.** Perbedaan nilai rata-rata konsentrasi asam laktat PK I menurut kelompok penelitian

Variabel	Sitrulin-malat (n=22)		Kontrol (n=22)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Konsentrasi asam laktat PK I <sup>*)</sup>	5,3	3,1	4,4	2,6	0,335

\*) Uji Mann Whitney rank

### Luaran persalinan

Pada luaran persalinan tidak didapat perbedaan hasil yang secara statistik bermakna ( $p > 0,05$ ) untuk kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yaitu lama persalinan, mobilisasi, risiko HPP pascapemberian sitrulin-malat. Sedangkan rata-rata jumlah

**Tabel 4.** Sebaran luaran persalinan menurut kelompok penelitian

Luaran persalinan	Kelompok		Nilai p
	sitrulin-malat	kontrol	
Lama persalinan <sup>*)</sup>			
> 9 jam <sup>**)</sup>	0	1	1,000
6-9 jam <sup>**)</sup>	1	1	
< 6 jam	21	20	
Mobilisasi			
Baik	22	22	1,000
Tidak	0	0	
HPP <sup>*)</sup>			
Ada	0	1	1,000
Tidak	22	21	

\*) Uji Mutlak Fisher

\*\*) Digabung dalam uji statistik

perdarahan pada kelompok sitrulin-malat lebih sedikit daripada kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). (Tabel 4, 5) Begitu pula pada luaran neonatus hampir seluruh neonatus memiliki skor apgar yang baik. Pada pengukuran konsentrasi asam laktat yang diambil dari tali pusat dengan sampel darah arteri umbilikalis tidak didapat perbedaan nilai rata-rata yang bermakna ( $p > 0,05$ ). (Tabel 6, 7)

**Tabel 5.** Perbedaan nilai rata-rata jumlah perdarahan menurut kelompok penelitian

Variabel	Sitrulin-malat (n=22)		Kontrol (n=22)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Jumlah perdarahan	181,8	56,8	268,2	94,5	0,001

**Tabel 6.** Sebaran luaran neonatus menurut kelompok penelitian

Luaran persalinan	Kelompok		Nilai p
	Sitrulin-malat	Kontrol	
Skor Apgar 1 menit			
7 <sup>*)</sup>	2	0	0,546
8 <sup>*)</sup>	8	13	
9	12	9	
Skor Apgar 5 menit			
9	9	15	0,130
10	13	7	

\*) Digabung dalam uji statistik

**Tabel 7.** Perbedaan konsentrasi asam laktat tali pusat menurut kelompok penelitian

Variabel	Sitrulin-malat (n=22)		Kontrol (n=22)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Konsentrasi asam laktat tali pusat <sup>*)</sup>	3,6	1,5	4,1	2,0	0,208

Ket: \*) Uji Mann Whitney rank

### Perubahan konsentrasi asam laktat

Pada pengukuran konsentrasi asam laktat ulang yaitu pada PK II didapat rata-rata nilai konsentrasi asam laktat pada kelompok sitrulin-malat dan pada kelompok kontrol tidak berbeda bermakna (nilai  $p > 0,05$ ). Namun nilai konsentrasi asam laktat rata-rata yang diukur pada 30 menit pascapersalinan yaitu pada kelompok sitrulin-malat lebih rendah bermakna.

**Tabel 8.** Perbedaan nilai rata-rata konsentrasi asam laktat PK II dan postpartum menurut kelompok penelitian

Variabel	Sitrulin-malat (n=22)		Kontrol (n=22)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Konsentrasi asam laktat PK II <sup>*)</sup>	5,6	3,0	5,9	2,5	0,431
Konsentrasi asam laktat postpartum <sup>*)</sup>	3,8	2,3	5,2	2,6	0,039

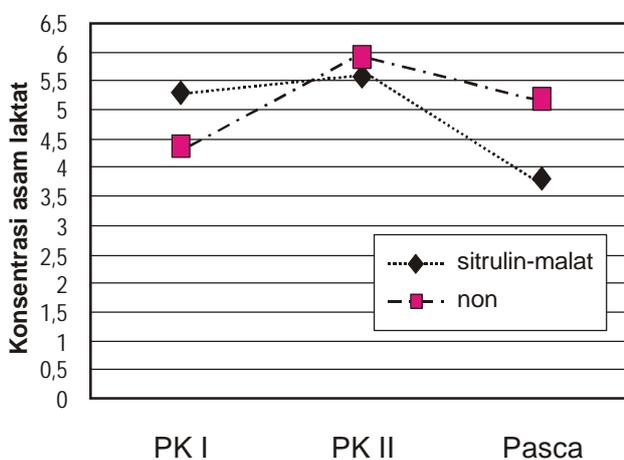
Ket: <sup>\*)</sup> Uji Mann Whitney rank

Apabila melihat perubahan konsentrasi asam laktat pada PK I - PK II tampak bahwa secara bermakna peningkatan konsentrasi asam laktat pada kelompok sitrulin-malat lebih rendah daripada kelompok kontrol. Kemudian bila melihat perubahan konsentrasi asam laktat pada PK II - 30 menit postpartum tampak bahwa penurunan konsentrasi asam laktat pada kelompok sitrulin-malat lebih besar daripada kelompok kontrol. Secara keseluruhan perubahan konsentrasi asam laktat dari PK I - 30 menit postpartum berbeda bermakna antara kelompok sitrulin-malat dengan kontrol. (Tabel 9 dan Gambar 1)

**Tabel 9.** Perbedaan nilai rata-rata perubahan konsentrasi asam laktat menurut kelompok penelitian

Perubahan	Sitrulin-malat (n=22)		Kontrol (n=22)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
PK I - PK II <sup>*)</sup>	0,3	1,1	1,5	1,7	0,003
PK II - Postpartum <sup>*)</sup>	1,5	1,5	0,8	1,9	0,000
PK I - Postpartum <sup>*)</sup>	1,8	1,4	0,7	0,6	0,008

<sup>\*)</sup> Uji Mann Whitney rank



**Gambar 1.** Perubahan konsentrasi asam laktat menurut kelompok penelitian

## PEMBAHASAN

Penelitian uji klinik ini dilakukan dalam kurun waktu 5 bulan (Juni 2007 hingga Oktober 2007). Jumlah sampel penelitian masing-masing kelompok 22 subjek. Perhitungan besar sampel didapatkan dengan uji hipotesis terhadap dua populasi dengan menggunakan *power* penelitian 80%. Pada subjek penelitian dilakukan uji statistik untuk menilai ada tidaknya perbedaan karakteristik dan didapatkan tidak adanya perbedaan pada kedua kelompok, sehingga kedua kelompok penelitian dapat dianggap setara.

Luaran persalinan yang dinilai pada penelitian ini yaitu lama persalinan, mobilisasi, dan kejadian perdarahan postpartum. Seluruh variabel tersebut tidak bermakna berdasar uji statistik ( $p > 0,05$ ) antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Luaran neonatus pada penelitian ini dengan menilai skoring apgar dan konsentrasi asam laktat tali pusat. Penilaian pada kedua variabel tersebut tidak didapat perbedaan yang bermakna. Penilaian konsentrasi asam laktat arteri umbilikalis digunakan sebagai alat ukur yang objektif untuk menilai adanya asfiksia dan keadaan asidosis metabolik, sehingga pengukuran konsentrasi asam laktat ini dapat menggambarkan adanya kerusakan jaringan.<sup>15,16</sup> Pemeriksaan konsentrasi asam laktat pada tali pusat memiliki beberapa kegunaan, yaitu: sebagai alat diagnostik pada bayi baru lahir untuk kejadian hipoksia, prediksi komplikasi pada neonatal dan luaran jangka panjang. Pengukuran konsentrasi asam laktat pada tali pusat ini dilakukan dengan mudah *bed side* dan hasil didapat dengan cepat. Pada penelitian ini seluruh luaran neonatus baik dengan nilai rata-rata konsentrasi asam laktat yang tidak  $> 4,9$  mmol/l dan skor apgar yang baik.

Metabolik asidosis didefinisikan pada keadaan pH arteri umbilikalis kurang dari 7,00 dan  $PCO_2$  kurang dari 76,3 mmHg.  $HCO_3$  kurang dari 17,7 mmol/l dan BE 10,3 mEq/l. Konsentrasi asam laktat yang tinggi juga akan memberikan efek toksik pada jaringan tersebut. Oleh karena itu pengukuran konsentrasi asam laktat ini sangat penting untuk mengetahui atau mendeteksi secara dini adanya kerusakan jaringan dalam hal ini dapat menilai kesejahteraan janin.<sup>16</sup>

Mandang mengevaluasi konsentrasi asam laktat pada arteri tali pusat bayi baru lahir sebagai pengganti pemeriksaan pH tali pusat. Pada penelitian itu didapat korelasi antara pH darah arteri tali pusat dengan konsentrasi asam laktat, di mana konsentrasi asam laktat sebesar 4,9 mmol/l sebanding dengan pH 7,2.<sup>17</sup>

Tidak ada perbedaan hasil pengukuran yang bermakna pada penelitian ini dapat sebagai pertimbangan bahwa tidak ada efek yang berarti pada janin pada pemberian preparat sitrulin-malat. Perlu dilakukan penelitian yang menghubungkan peningkatan konsentrasi asam laktat ibu terhadap peningkatan konsentrasi laktat janin sehingga nilai konsentrasi asam laktat pada ibu saat persalinan mungkin dapat sebagai bahan pertimbangan untuk mengambil tindakan bagi para klinisi pada evaluasi persalinan untuk mengambil tindakan, sehingga konsentrasi asam laktat yang tinggi pada janin dapat dicegah untuk menghindari efek jangka panjang pada neonatus.<sup>18</sup>

Nilai rata-rata perubahan konsentrasi asam laktat pada kedua kelompok penelitian yang didapatkan sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu peningkatan konsentrasi asam laktat pada wanita hamil saat persalinan lebih rendah pada kelompok perlakuan yaitu dengan pemberian preparat sitrulin-malat dibandingkan dengan kelompok kontrol dan penurunan konsentrasi asam laktat lebih tinggi pada kelompok perlakuan, dengan nilai kemaknaan secara statistik nilai  $p < 0,05$ .

Dari data hasil pemeriksaan konsentrasi asam laktat, perubahan nilai rata-rata konsentrasi asam laktat yang didapat saat PK I aktif hingga PK II pada kelompok perlakuan (sitrulin-malat) yaitu  $0,3 \pm 1,1$  mmol/l dan  $1,5 \pm 1,7$  pada kelompok kontrol. Nilai ini secara statistik bermakna ( $p < 0,05$ ). Nilai perubahan konsentrasi asam laktat pada persalinan ini belum dinyatakan memiliki arti klinik. Namun beberapa penelitian menyatakan adanya korelasi antara asiditas dengan kejadian disfungsi uterus berupa penurunan amplitudo dan frekuensi dari kontraksi uterus.<sup>19</sup> Miometrial asidosis laktat dan penurunan saturasi  $O_2$  merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya disfungsi uterus dan dilaporkan penanganan dengan pemberian uterotonik pada kasus seperti ini tidak efektif. Pemberian oksitosin pada kasus asidosis laktat tidaklah efektif.

Keasaman yang menurun pada fase aktif persalinan mempengaruhi keberhasilan persalinan. Keasaman berperan dalam disfungsi uterus pada persalinan di mana peningkatan konsentrasi asam laktat pada otot miometrium mempengaruhi frekuensi dan amplitudo kontraksi. Hal ini juga menunjukkan perubahan pada konsentrasi kalsium mempengaruhi kontraksi miometrium juga menekankan ketergantungan kontraksi uterus terhadap peningkatan kalsium serta menjadi pertimbangan yang penting bahwa terjadinya distosia dapat disebabkan oleh perubahan metabolik dan penurunan oksigenasi serta pH sel miometrium.<sup>20</sup>

Hal ini diterangkan bahwa perubahan asiditas dan alkalinisasi intraselular menyebabkan perubahan kalsium pada fase aktif persalinan. Penurunan kalsium intraselular terutama dipengaruhi oleh jalan masuknya kalsium melewati *voltage-dependent L-type  $Ca^{2+}$  channels* dan pertukaran kalsium dengan *efflux  $Na^+$*  serta Ca ATPase melewati membran plasma sel uterus. Efek utama asiditas intraselular ini adalah tidak tersedianya kalsium intraselular untuk sementara waktu sebagai akibat inhibisi *L-type  $Ca^{2+}$  channels*. Hal ini mendukung pendapat asiditas menurunkan secara langsung kalsium intraselular pada miometrium sehingga menghambat kontraksi uterus.<sup>20</sup>

Hipoksia pada uterus terjadi saat persalinan, di mana kontraksi otot uterus akan menyebabkan kompresi pada pembuluh darah sehingga aliran darah fetoplakental serta uterus menurun. Penurunan fosforilasi oksidatif ini dianggap berperan penting terhadap kejadian disfungsi uterus. Keadaan ini akan memicu glikolisis anaerob, di mana *reserve* dari kreatinfosfat pada uterus menurun. Adanya peningkatan konsentrasi asam laktat merupakan penunjuk metabolisme anaerobik ini. Selain itu didapat bahwa pada keadaan hipoksia terjadi penurunan dari *L-Type Ca* pada otot.<sup>17,21</sup> Untuk kelanjutan aktivitas fisik yang lama diperlukan metabolisme aerobik.

Pada penelitian Nordsstrom L, konsentrasi asam laktat maternal dan fetal meningkat pada saat partus kala (PK) II dan peningkatan konsentrasi asam laktat ibu dan janin berbanding lurus dengan lamanya PK II. Stimulasi metabolisme anaerob sebagai konsekuensi metabolik mengkompensasinya dengan mengkonversi glikogen otot menjadi glukosa dan menghasilkan ATP. Kelelahan didapat saat fosfat berenergi tinggi (ATP dan kreatin fosfat) menurun dan laktat serta ion hidrogen meningkat. Untuk menghindari kelelahan harus ada pengaturan konsentrasi ATP jaringan dan asam laktat serta pengeluaran ion hidrogen.<sup>22,23,24</sup>

Pada penelitian sebelumnya terbukti bahwa pemberian sitrulin-malat dapat meningkatkan produksi ATP hingga 34%.<sup>8</sup> Pada penelitian tersebut dilakukan metode pengukuran dengan menggunakan *P magnetic resonance spectroscopy* untuk menilai perubahan metabolik yang terjadi. Sedangkan pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan berkala konsentrasi asam laktat untuk menilai apakah pemberian preparat sitrulin-malat ini dapat menghambat peningkatan konsentrasi asam laktat sebagai konsekuensi metabolik terhadap beban aktivitas fisik yang tinggi pada persalinan.

Penelitian berhasil membuktikan bahwa pemberian sitrulin-malat dapat menurunkan peningkatan

konsentrasi asam laktat antara PK I-PK II. Ini membuktikan bahwa cadangan ATP dapat ditambah dengan pemberian sitrulin-malat sehingga pembentukan asam laktat dapat dikurangi.

Pemberian sitrulin-malat setelah 15 hari, menunjukkan pengaruh bermakna dalam mengatasi kelelahan dengan peningkatan produksi energi dan oksidasi ATP. Penelitian lain yang mendukung dilakukan pada dua kelompok pemain basket dengan dosis sitrulin-malat yang berbeda selama 13 hari di dapat stamina yang lebih baik dengan dosis yang lebih tinggi.<sup>8</sup>

Perubahan nilai rata-rata konsentrasi asam laktat PK I dengan 30 menit postpartum didapat  $1,8 \pm 1,4$  mmol/l pada kelompok sitrulin-malat dan  $0,7 \pm 0,6$  mmol/l pada kelompok kontrol. Perubahan nilai rata-rata laktat saat PK II dan pemeriksaan ulang pada 30 menit postpartum didapatkan perubahan nilai rata-rata  $1,5 \pm 1,5$  mmol/l pada kelompok sitrulin dan  $0,8 \pm 1,9$  mmol/l pada kelompok kontrol. Hasil ini menggambarkan *recovery* yang lebih cepat dengan penurunan konsentrasi yang lebih tinggi pada kelompok sitrulin-malat.

Penelitian sebelumnya menyatakan pemberian sitrulin-malat pada binatang mencegah asidosis dan keracunan amoniak. Penelitian pada mikroba, malat mempercepat *clearance ammonium* dan sitrulin memfasilitasi metabolisme laktat. Beberapa penelitian pada manusia menunjukkan penurunan konsentrasi asam laktat darah dan peningkatan *clearance ammonium* setelah *exercise* dan masa pemulihan lebih cepat. Hal ini berkaitan dengan keseimbangan asam basa tubuh.<sup>25,26</sup> Pemberian sitrulin-malat dapat meningkatkan 20% konsentrasi kreatin fosfat pada masa *recovery*.<sup>8</sup>

Rata-rata jumlah perdarahan postpartum pada kelompok sitrulin-malat lebih sedikit daripada kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Hal ini kemungkinan disebabkan pada kelompok sitrulin-malat memiliki cadangan ATP yang cukup untuk kontraksi otot mio-metrium. Dengan demikian dicetuskan suatu pemikiran baru, pemberian sitrulin-malat dapat menurunkan risiko perdarahan postpartum. Namun demikian dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

Mobilisasi dini ibu bersalin dan komplikasi perdarahan postpartum pada penelitian ini tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Variabel yang dinilai ini tidak dapat menggambarkan masa *recovery* pada kedua kelompok, karena banyak faktor yang berperan pada variabel tersebut. Selain itu seharusnya dibuat skoring untuk menilai keluhan maupun sensasi subjektif pasien pada masa *recovery*.

## KESIMPULAN

1. Pemberian sitrulin-malat pada ibu bersalin dapat mengurangi perubahan konsentrasi asam laktat secara bermakna pada persalinan.
2. Pada penelitian ini berhasil menunjukkan bahwa pemberian sitrulin-malat pada ibu bersalin mempunyai potensi mengurangi kejadian asidosis laktat yang dapat menyebabkan kelelahan ibu.

## SARAN

1. Penelitian ini perlu dilanjutkan untuk menilai pengaruh perubahan nilai konsentrasi asam laktat ini pada pemberian sitrulin-malat terhadap kontraksi otot uterus saat persalinan.
2. Penelitian lanjutan untuk mengevaluasi pengaruh preparat sitrulin-malat ini pada masa pemulihan ibu bersalin dengan parameter yang lebih baik.
3. Perlu dilakukan penelitian untuk mengevaluasi apakah pemberian sitrulin-malat dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana persalinan sebagai upaya pencegahan dari disfungsi uterus.

## RUJUKAN

1. Benson, Pernolls. Handbook of Obstetric and Gynecologic. Edisi ke-10. New York: McGraw-Hill. 2001
2. Gabbe SG. Labor and delivery. Dalam: Obstetric: normal and problem in pregnancies. Edisi ke-4. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2002: 353-89
3. Jaringan Pelayanan Klinik Reproduksi. JHPIEGO (MNH). Asuhan Persalinan Normal. Jakarta: Depkes RI. 2002: 1-5
4. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Parturition. Williams Obstetrics. Edisi ke-21. New York: McGraw-Hill. 2001: 256-90
5. Abou Zahr C, Wardlaw T. Maternal mortality at the end of a decade signs of progress. Bulletin WHO. 2001; 79: 561-68
6. Saifuddin AB. Rencana strategi nasional *making pregnancy safer* di Indonesia 2001-2010. Maj Obstet Ginekol Indones. 2001; 26: 3-17
7. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clin Obst Gynecol. 2000; 43: 455-68
8. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, Gouny SC, Le Guern ME, Cozzone PJ. Citrulline/malate promote aerobic energy production in human exercising muscle. Br J Sports Med. 2002; 36: 282-9
9. Stryer L. Siklus asam sitrat. Dalam: Soebianto S, editor. Biokimia. Ed ke-4. Jakarta: EGC. 1996: 509-28
10. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. The citric acid cycle: The catabolism of acetyl-CoA. Dalam: Harper's illustrated biochemistry. Ed ke-26. New York: McGraw-Hill. 2003: 30-44

11. Montgomery R, Conway TW, Spector AA. Energetika dan fungsi mitokondria. Dalam: Sadikin M, editor. Biokimia berorientasi pada kasus klinik. Ed ke-5, Jakarta: Binarupa aksara. 1995: 263-336
12. Voet D, Voet JG. Citric acid cycle. Dalam: Biochemistry. Ed ke-3. New York: John Wiley & sons inc. 2004: 765-94
13. Tortora GJ, Grabowski SR. Metabolism. Dalam: Principle of anatomy and physiology. Ed ke-8. New York: Harper collin pub. 1996. 806-46
14. Koolman J, Rohm KH. Metabolisme energi. Dalam: Sadikin M, editor. Atlas berwarna dan teks biokimia. Jakarta: Hipokrates. 2001, 128-9
15. Skelton AK, Madan MP, Thompson WD. Utilization Patterns of Cord Blood Gas Analysis. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 538-41
16. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. The new born infant. Dalam: William's obstetrics. Ed ke-22. New York: McGraw-Hill. 2005; 633-45
17. Bishty EM, Pierce SJ, Kupittayanant S. The effect of metabolic inhibition on intracellular calcium and contractility of human myometrium. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110: 1050-6
18. Mandang SV, Beaves MC, McMeeken LM. Assessment of lactate as intrapartum measure of fetal wellbeing. *Maj Obstet Ginekol Indones.* 2005; 29 (1): 27-30
19. Quenby S, Pierce SJ, Brigham S. Dysfunctional labor and myometrial lactic acidosis. *Obstet Gynaecol.* 2004; 103: 718-23
20. Pierce SJ. The effects of pH change on Ca<sup>2+</sup> signaling and force in pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynaecol.* 2003; 188: 1031-8
21. Wray S. Insights into the uterus. *Exp Physiol.* 2007; 92 (4): 621-31
22. Tortora GJ, Grabowski SR. Muscular tissue. Dalam: Principle of anatomy and physiology. Ed ke-8. New York: Harper collin pub. 1996: 238-66
23. Conley KE. Glycolysis is independent of oxygenation state in stimulated human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol.* 1998; 511 (3): 935-45
24. Nordstrom L, Achanna S, Naka K. Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001; 108: 263-68
25. Janiera MA, Santos PJ. Citrulline malate effect on aerobic-anaerobic threshold and in post-exercise blood lactate recovery. *Med Sci Sport Exerc.* 1998; 30: 881
26. Taylor DA. Bioenergetics of skeletal muscle in mitochondrial myopathy. *J Neurocal Sci.* 1994; 127: 198-206