

Research article



Maternal interleukin-6 and prostaglandin levels post-regiosacral counter-pressure as pain therapy due to uterine contractions

Sri Rejeki¹, Achmad Solichan¹, Fitri Nuroini¹

¹ Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia

Article Info

Article History:

Submitted: Oct 17th, 2021

Accepted: Nov 18th, 2021

Published: Nov 25th, 2021

Keywords:

Regiosacral Counter-pressure; Interleukin 6; Prostaglandin E 2; uterine contractions

Abstract

Pain is a physiological condition that is generally experienced by almost all mothers in labor or pain during menstruation (dysmenorrhea). Pain causes tachycardia in the mother, increased oxygen consumption, lactic (lactic) acid production, hyperventilation with a risk of respiratory alkalosis, and increased skeletal muscle tension. Regiosacral Counter Pressure is an effective therapy to reduce pain due to uterine contractions. Based on research that has been done, Regiosacral counter-pressure therapy can reduce pain levels and has also been shown to slightly reduce prostaglandin (PGE-2) levels in an insignificant amount. Changes in PGE-2 are suspected to have an impact on the stimulant hormone Interleukin-6 (IL-6). This study aims to determine the levels of IL-6 and prostaglandins in the first stage of labor. The research method used quasi-experimental, with inclusion criteria of first-stage labor, no pelvic abnormalities and other abnormalities that hindered the process of vaginal delivery, primiparas, singleton pregnancies, the location of the head did not receive painkillers. The results obtained 25 respondents with an average age of 23.72 (\pm 2.89) years, the average concentration of IL-6 before therapy was 185.159 (\pm 3.76) pg/ml and the mean after therapy was 180.782 (\pm 22.05) pg. /ml, the mean concentration of PGE2 before treatment was 223.521 (\pm 72.73) pg/ml and the mean after treatment was 179.873 (\pm 110.61) pg/ml. Administration of regiosacral counter-pressure therapy did not significantly reduce the levels of the hormone IL-6 and prostaglandins in women who experienced uterine contractions.

PENDAHULUAN

Nyeri persalinan merupakan kondisi fisiologis yang secara umum dialami oleh hampir semua ibu bersalin. Sebuah studi menunjukkan 50% ibu mengalami nyeri sangat hebat pada persalinan kala 1 dan 46,4% mengalami nyeri hebat [1]. Beberapa penelitian membuktikan bahwa skala nyeri kala 1 dengan penilaian menggunakan

Numeric Rating Scale mencapai skala intensitas 8 [2], skala intensitas 9 [3] bahkan mencapai skala intensitas tertinggi yaitu 10 [4]. Tingginya skala intensitas nyeri pada Kala 1 ini disebabkan oleh proses kontraksi uterus, dilatasi serviks dan menjelang kala II terjadi peregangan vagina dan dasar pelvis untuk menampung bagian presentasi yang progresif semakin sering untuk mengeluarkan hasil konsepsi [5].

Corresponding author:

Sri Rejeki

srirejeki@unimus.ac.id

Media Keperawatan Indonesia, Vol 4 No 4, November 2021

e-ISSN: 2615-1669

ISSN: 2722-2802

DOI: 10.26714/mki.4.4.2021.291-297

Nyeri persalinan dapat merangsang pelepasan mediator kimiawi seperti prostaglandin, leukotrien, tromboksan, histamin, bradikinin, substansi P, dan serotonin, akan mengakibatkan stres yang menimbulkan sekresi hormon seperti katekolamin dan steroid dengan akibat vasokonstriksi pembuluh darah sehingga kontraksi usus melemah dan gangguan sirkulasi uteroplasenta yang dapat menyebabkan hipoksia janin. Nyeri menyebabkan takikardi pada ibu, peningkatan konsumsi oksigen, produksi asam laktat (laktat), hiperventilasi³ dengan risiko alkalosis respirasi, dan peningkatan ketegangan otot skeletal. Nyeri akan bertambah jika disertai dengan kecemasan, akan menyebabkan otot menjadi kaku sehingga mengakibatkan jalan lahir menjadi kaku dan sempit serta terjadi kelelahan yang dapat menurunkan kontraksi uterus sehingga memperlama proses persalinan [6].

Diperlukan sebuah intervensi yang dapat mengatasi nyeri terhadap lama kala 1 yang tidak menimbulkan efek samping baik pada ibu maupun pada bayi. Terapi yang telah dilakukan saat ini untuk mengatasi nyeri kala 1 yaitu melalui terapi aromaterapi [4], terapi musik [7], massage [8], kompres hangat [8] dan Counter Pressure Regiosarkalis [9]. Counter Pressure Regiosarkalis merupakan terapi telah lama dikembangkan namun belum banyak digunakan dalam penatalaksanaan nyeri persalinan. Counter Pressure Regiosarkalis terdiri dari dorongan kuat tetap yang diberikan pada titik di punggung bawah selama kontraksi, dengan menggunakan kepalan tangan, pangkal telapak tangan, atau benda yang kuat atau tekanan yang dilakukan pada kedua paha bagian samping dengan menggunakan tangan yang dilakukan oleh penolong persalinan atau pemberi pelayanan kesehatan [10]. Terapi ini telah terbukti efektif menurunkan nyeri persalinan kala I dari tingkat berat menjadi ringan [11-13].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, terapi Counter-Pressure Regiosarkalis selain menurunkan skala nyeri juga terbukti sedikit menurunkan kadar prostaglandin (PGE-2), walaupun dalam jumlah yang tidak signifikan [14]. Prostaglandin khususnya Prostaglandin E₂ (PGE-2) merupakan hormon yang berperan penting dalam proses persalinan karena memediasi proses pecah ketuban dan menstimulasi kontraksi uterus [15] dimana secara tidak langsung meningkatkan kemampuan kontraksi uterus melalui up-regulation dari gap junction, oksitosin [16], dan reseptor arginin [17]. Kestabilan kadar prostaglandin perlu diperhatikan selama proses persalinan sehingga tidak terjadi pemanjangan kala 1 akibat penurunan kontraksi uterus. Peningkatan PGE-2 dapat dilakukan dengan meningkatkan hormon stimulus produksi prostaglandin yaitu Interleukin-6 (IL-6). Pada percobaan invitro, pemberian IL-6 pada kultur sel amnion dan desidua manusia akan meningkatkan pembentukan prostaglandin [18]. IL-6 merupakan sitokine yang dibutuhkan untuk peningkatan kadar prostaglandin maka dapat diartikan kadar IL-6 tidak boleh ada penurunan atau perbedaan agar kontraksi dan dilatasi servik tetap berjalan normal, sehingga tidak mengganggu proses persalinan. PGHF bersama estrogen akan meningkatkan pembentukan gap junction dan reseptor oksitosin sehingga menyebabkan pemendekan serat otot sehingga terjadi kontraksi miometrium.

Penelitian akan melihat pengaruh terapi Counter Pressure Regiosarkalis terhadap kadar IL-6 dan prostaglandin khususnya pada kala 1. Penelitian ini belum banyak dilakukan baik di Indonesia maupun di luar negeri. Berdasarkan latar belakang ini, peneliti tertarik untuk melihat gambaran profil hormon IL-6 dan PGE-2 pada persalinan kala-1 setelah mendapatkan terapi Counter Pressure Regiosarkalis.

METODE

Metode Penelitian menggunakan *Quasi Eksperimen*, Sebagai populasi adalah ibu bersalin yang dirawat di Rumah Sakit Roemani Semarang. Sebanyak 25 ibu dalam proses persalinan kala1, terpilih sebagai sampel dengan tehnik Purposif sampling, adapun kriteria inklusi adalah ibu dalam proses persalinan normal, tidak ada kelaian panggul dan kelainan lainya yang menghalangi proses persalinan pervagina, primipara, kehamilan tunggal, letak kepala tidak mendapat obat-obatan penghilang rasa nyeri.

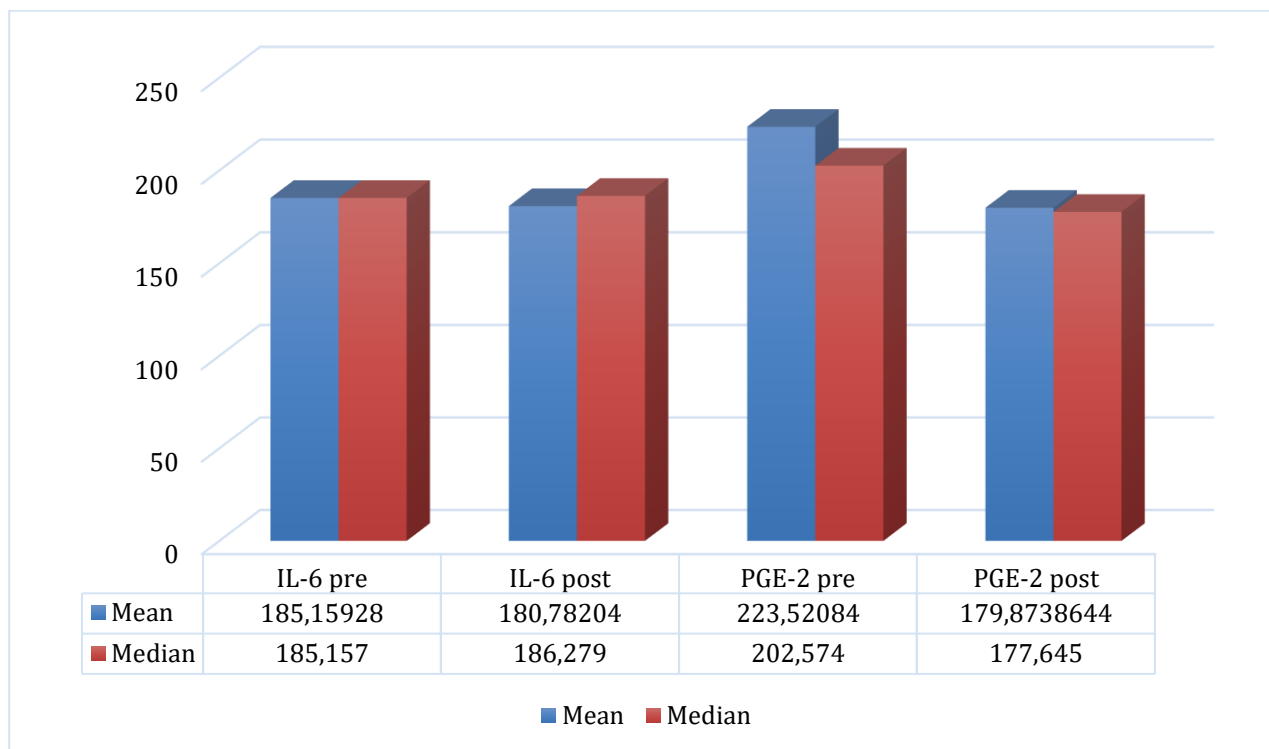
Alur penelitian dimulai dari pemilihan responden berdasar kriteria inklusi. Setiap responden mendapat perlakuan dengan tindakan counter-presure selama tiga kali perlakuan pada saat terjadi nyeri. Terapi Counter-pressure dilakukan dengan cara menekan daerah regiosakralis selama 45-50 detik setiap perlakuan. Tingkat nyeri diukur sebelum dan sesudah tindakan dengan menggunakan *Numeric Rating Scale*. Material IL6 dan PGE2 diambil dari cairan yang keluar dari uterovaginalis setelah pembukaan lebih dari 3 cm, saat sebelum dan sesudah perlakuan.. Penelitian ini mendapat persetujuan etik dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, No. 193/V/2017/Komisi Bioetik, 29 Mei 2017.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden penelitian didominasi oleh perempuan yang memiliki tingkat pendidikan Sekolah Menengah Lanjut Atas (SLTA) dengan rerata usia adalah 23,72 (\pm 2,89) tahun, dengan usia termuda 19 tahun dan usia tertua 31 tahun. Berdasarkan nilai *confidence interval* 95% dapat diprediksi bahwa usia ibu yang menjalani persalinan primipara pada populasi berada pada rentang 22,53 - 24,91 tahun.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi *Interleukin-6* responden sebelum dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* memiliki rerata 185,159 (\pm 3,76) pg/ml, dengan nilai minimal 172,792 pg/ml dan nilai maksimal 191,273 pg/ml. Berdasarkan nilai *confidence interval* 95% dapat diprediksi bahwa konsentrasi *Interleukin-6* sebelum dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* pada populasi berada pada rentang 183,605-186,713 pg/ml. Sedangkan konsentrasi *Interleukin-6* responden setelah dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* memiliki rerata 180,782 (\pm 22,05) pg/ml, dengan nilai minimal 95,017 pg/ml dan nilai maksimal 198,890 pg/ml. Berdasarkan nilai *confidence interval* 95% dapat diprediksi bahwa konsentrasi *Interleukin-6* setelah dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* pada populasi berada pada rentang 171,679-189,884 pg/ml.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi *Prostaglandin E-2* responden sebelum dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* memiliki rerata 223,521 (\pm 72,73) pg/ml, dengan nilai minimal 124,467 pg/ml dan nilai maksimal 357,469 pg/ml. Berdasarkan nilai *confidence interval* 95% dapat diprediksi bahwa konsentrasi *Prostaglandin E-2* sebelum dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* pada populasi berada pada rentang 193,498-253,543 pg/ml. Sedangkan konsentrasi *Prostaglandin E-2* responden setelah dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* memiliki rerata 179,873 (\pm 110,61) pg/ml, dengan nilai minimal 3,424 pg/ml dan nilai maksimal 352,492 pg/ml. Berdasarkan nilai *confidence interval* 95% dapat diprediksi bahwa konsentrasi *Prostaglandin E-2* setelah dilakukan tindakan *counter-pressure regiosacralis* pada populasi berada pada rentang 134,217-225,531 pg/ml.



Gambar 1
Rerata konsentrasi *Interleukin-6* dan *Prostaglandin E-2*

PEMBAHASAN

Bersarkan hasil penelitian gambaran IL-6 dapat dilihat bahwa kadar IL-6 mengalami penurunan yang tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan rata-rata penurunan sebesar 4,377240 pg/ml. Perubahan rerata konsentrasi IL-6 dimanifestasikan oleh 40% responden yang mengalami penurunan konsentrasi IL-6 dan 56% responden yang mengalami kenaikan konsentrasi IL-6. Berdasarkan hasil analisis ini dapat disimpulkan bahwa tindakan counter-pressure regiosacralis tidak memberikan penurunan yang bermakna terhadap konsentrasi Interleukin-6. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dimana perubahan IL-6 yang terjadi tidak signifikan [19]. Perubahan yang tidak signifikan ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah terapi counter-pressure regiosacralis.

Interleukin-6 adalah sitokin proteolitik yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel, termasuk monosit, limfosit, fibroblast, dan

sel endotel. IL-6 juga mungkin terlibat dalam fisiologi reproduksi, termasuk pengaturan produksi steroid ovarium, folikulogenesis dan peristiwa awal yang berhubungan dengan implantasi. Nilai normal IL-6 pada maternal memiliki nilai yang berbeda seperti pada saat kehamilan dan persalinan. Pada tahap kehamilan (prenatal), nilai IL-6 berperan sebagai biomarker inflamasi untuk deteksi dini adanya inflamasi dimana nilai yang tinggi mengindikasikan terjadinya proses inflamasi karena IL-6 akan menarik neutrofil menuju daerah inflamasi. IL-6 berperan sebagai pengatur peradangan dan kekebalan yang memodulasi sekresi sitokin lain, mempromosikan aktivasi sel T dan diferensiasi sel B dan menghambat pertumbuhan berbagai lini sel monosit, makrofag, fibroblas, sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, epitel endometrium, sel stroma dan beberapa kelenjar endokrin termasuk hipofisis dan pankreas [20].

Masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh maternal menyebabkan pelepasan

mediator inflamasi seperti pro-inflammatory sitokin (IL-6, IL-8, IL-1 β dan TNF- α). Sitokin ini akan merangsang pelepasan Corticotropin Releasing Hormon (CRH), yang akan merangsang aksis HPA janin dan menghasilkan kortisol dan dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS). Hormon ini bertanggung jawab untuk sintesis uterotonin (prostaglandin dan endotelin) yang akan menimbulkan kontraksi dan meningkatkan pelepasan protease matrix metalloproteinase (MMP) yang menyebabkan pecahnya kulit ketuban [21]. Tingginya IL-6 pada kehamilan dapat dijadikan biomarker aktivitas dari uterus dan dapat digunakan sebagai indikator untuk memprediksi persalinan aterm atau preterm [22], dimana peningkatan IL-6 meningkatkan resiko persalinan preterm sebesar 9 kali lipat [23]. Peningkatan IL-6 juga akan menyebabkan terjadinya penurunan suplai oksigen pada jaringan plasenta sehingga meningkatkan luas infark dan apoptosis [24]. Kondisi berbeda terjadi peningkatan IL-6 terjadi menjelang masa persalinan dimana peningkatan IL-6 akan meningkatkan hormon prostaglandin yang nantinya akan digunakan mengeluarkan hasil konsepsi secara normal melalui proses kontraksi uterus.

Hormon prostaglandin dalam hal ini PGE 2 dalam penelitian ini didapati mengalami penurunan yang tidak signifikan ($p>0,05$) dengan rata-rata penurunan sebesar 43,646976 pg/ml. Perubahan rerata konsentrasi *Prostaglandin E-2* dimanifestasikan oleh 60% responden yang mengalami penurunan dan 40% responden mengalami kenaikan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana perubahan kadar hormon yang terjadi tidak signifikan pada antara sebelum dan sesudah terapi counter-pressure regiosacralis [14]. Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan bahwa terapi counter-pressure regiosacralis tidak signifikan menurunkan kadar IL-6 dan juga PGE-2 selama persalinan sehingga tidak berdampak pada pemanjangan durasi kala 1.

Sama halnya dengan kadar IL-6, produksi prostaglandin pada masa kehamilan dan persalinan memiliki pengaruh yang berbeda. Produksi kadar prostaglandin berlebih pada kehamilan preterm menjadi salah satu faktor penyebab persalinan preterm [25] dimana kondisi ini memacu kerja dari otot rahim untuk berkontraksi sehingga menyebabkan resiko lahir prematur [26]. Sedangkan kurangnya kadar hormon ini selama kehamilan dapat menyebabkan kehamilan lewat waktu dan menyebabkan kerusakan labirin plasenta, mungkin melalui penghancuran matriks ekstraseluler [27]. Peningkatan hormon prostaglandin dibutuhkan pada fase persalinan.

Selama masa kehamilan awal, uterus cenderung dalam keadaan relaksasi dan kontraksi kuat akan muncul pada masa menjelang partus di bawah pengaruh hormon oksitosin dan prostaglandin. Hormon prostaglandin merupakan hormon yang memiliki berperan penting dalam proses persalinan karena berperan dalam menstimulus kontraksi uterus dan peningkatan tekanan intra uterus [28] dimana secara fisiologis akan diproduksi dan meningkat kadarnya menjelang persalinan (trimester 3). Kontraksi uterus dapat terjadi karena adanya aktivitas spontan pada otot polos uterus yang disebabkan oleh potensial aksi tersebut dan sangat bergantung pada peningkatan ion kalsium intraseluler, elemen kontraksi, serta sistem konduksi antara sel-sel uterus [29]. Selain mekanisme potensial aksi, kontraksi uterus juga dipengaruhi oleh hormon prostaglandin.

Hormon prostaglandin adalah sebuah bentuk prostanoid yang terbentuk dari asam arakidonat dari membran fosfolipid, dengan bantuan fosfolipase-A2 Cyclooxygenase-2 (COX-2) berperan mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin H, yang kemudian dikonversi menjadi spesies prostanoid yang spesifik, misalnya prostaglandin E2. Prostaglandin terutama PGE2 dan PG2 yang didapatkan

pada cairan amnion pada semua tahap persalinan yang berfungsi melunakkan serviks dengan meningkatkan proteoglikan dan mengubah sifat-sifat biofisika kolagen. Prostaglandin dan peningkatan kepekaan miometrium menimbulkan tekanan intra uterus sampai 400 mmHg dan menyebabkan kontraksi miometrium yang hebat sehingga (hiperaktivitas miometrium) [30]. Peningkatan kontraktilitas secara spontan pada uterus dipengaruhi oleh PGE-2 [31] namun pada salah satu penelitian lain didapatkan pengaruh kadar PGE 1 lebih cepat meningkatkan kontraktilitas uterus dibanding PGE-2. Namun perlu diperhatikan penggunaan PGE-1 dalam proses induksi uterus dimana dapat menyebabkan terjadinya takisistole dan rupture uterin [32].

SIMPULAN

Pemberian terapi counter-pressure regiosacralis terbukti dapat menurunkan nyeri, namun bersamaan dengan itu terapi ini juga menurunkan kadar hormon IL-6 dan prostaglandin pada ibu persalinan kala 1. Penurunan yang terjadi ini tidak signifikan sehingga tidak berdampak pada proses persalinan. Saran bagi peneliti selanjutnya adalah melihat pengaruh counter-pressure regiosacralis terhadap lama kala 1 dan proses kala 2.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pasien yang bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

REFERENSI

- [1] Ayu NGM, Supliyani E. Karakteristik Ibu Bersalin Kaitannya Dengan Intensitas Nyeri Persalinan Kala 1 Di Kota Bogor. *J Kebidanan Malahayati* 2017;3:204–10.
- [2] Arikhman N. Penurunan Intensitas Nyeri Persalinan Fase Aktif Kala I Melalui Terapi Musik Instrumental. *J Keperawatan Indones* 2010;13:32–6.
- [3] Marwa AR, Sumarah S, Maryani T. Perbedaan

Skala Nyeri Kala I Dan Durasi Kala II Persalinan pada Primigravida dengan Senam dan Yoga Kehamilan. vol. 11. 2017.

- [4] Tanvisut R, Traisrisilp K, Tongsong T. Efficacy of aromatherapy for reducing pain during labor: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1145–50. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4700-1>.
- [5] Bobak I, et all. *Maternity Nursing*. California: Mosby; 2005.
- [6] Tzeng YL, Yang YL, Kuo PC, Lin YC, Chen SL. Pain, anxiety, and fatigue during labor: A prospective, repeated measures study. *J Nurs Res* 2017;25:59–67. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000165>.
- [7] Chuang C-H, Chen P-C, Lee CS, Chen C-H, Tu Y-K, Wu S-C. Music intervention for pain and anxiety management of the primiparous women during labour: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2019;75:723–33. <https://doi.org/10.1111/jan.13871>.
- [8] Smith CA, Levett KM, Collins CT, Dahlen HG, Ee CC, Sukanuma M. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;28. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009290.pub3>.
- [9] Rejeki RM. Bagus SI. Tingkat Nyeri Persalinan Kala I Persalinan Melalui Terapi Alat Mekanik Manual Regio Sakralis. *Pros Semin Nas* 2012.
- [10] Stillerman E. *A midwife's touch* 2008.
- [11] Rejeki S. Praktik counter -pressure oleh suami pada isteri dalam. *Muswil IPEMI Jateng*, 2016, p. 125–30.
- [12] Rejeki, Sri , Ullfa Nurulita RK. Tingkat nyeri pinggang kala i persalinan melalui teknik n.d.;1:124–33.
- [13] Rilyani, Arianti L, Wiagi. Pengaruh Counter Pressure Terhadap Skala Nyeri Persalinan Di Rumah Sakit Daerah May. *Jend. Hm. Ryacudu Kotabumi Lampung Utara Tahun* 2017. *J Holist Healthc* 2017;11:257–64.
- [14] Rejeki S, Soejono A, Soenarjo, Husni A. Tingkat Nyeri Dan Prostaglandin-E2 Pada Ibu Inpartu Kala I Dengan Tindakan Counter-Pressure. *J Ners* 2014;9:111–7.
- [15] Jesica F, Friadi A. Hubungan kadar kortisol dan prostaglandin maternal. *J Ilmu Keperawatan Dan Kebidanan* 2019;10:21–9.
- [16] Manuaba IB., Manuaba IAC, Manuaba IBGF. *Pengantar Kuliah Obstetri*. Jakarta: EGC; 2007.
- [17] Behrman R, Butler A, editors. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington DC: The National Academic Press;

- 2007.
- [18] Unfried G, Böcskő S, Endler G, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. A polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:267-70.
- [19] Rejeki S. Gambaran kadar PG-E 2 dan Kadar Interleukin-6 saat nyeri persalinan melalui metode. *Pros. Konf. Nas. II PPNI Jawa Teng.* 2014, vol. 2, 2014, p. 6-13.
- [20] Barnhart K, Dunsmoor-su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization 2002;77.
- [21] Resnik R, Creasy RK, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice E-Book.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- [22] Aurora Espejel Núñez, Enríquez MG, Díaz GB, González EG, Montoya JB, Ortega FV. Interleukin-6 levels changes in cervicovaginal exudates in labor evolution. *Ginecol Obs Mex* 2008;76:3-8.
- [23] Kawilarang S, Suwiyoga IK, Suwardewa TG. Elevated Serum Ferritin and Interleukin-6 Level as the Risk Factor in Preterm Labor. *Indones J Obstet Gynecol* 2019;7. <https://doi.org/https://doi.org/10.32771/inajog.v7i2.1002>.
- [24] Susianto IA, Suharsono, Hadijono S. Kadar TNF- α , IL-6 dan Trofoblas pada Preeklampsia-Eklampsia. *Media Med Indones* 2009;43.
- [25] Cunningham FL, KJ B, Hauth S, Rouse J, DJ. Spong C. *William Obstetrics 24th edition.* Jakarta: EGC; 2014.
- [26] Habersaat S, Borghini A, Faure, N. Nessi J, Guex, MF. Pierrehumbert B e. al. Emotional and neuroendocrine regulation in very preterm and full-term infants. *Eur J Dev Psychol* 2013;10:691-706.
- [27] Guo Q, Li J, Zhong L, Cai H, Wang H, Yan H, et al. Prostaglandin-E2 deficiency during late pregnancy and the associated increase in interleukin-1 β derived from periaortic lymph nodes lead to abortion. *Mol Hum Reprod* 2019;25:825-37. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz058>.
- [28] Hirsbrunner G, Eicher R, Kűpfer U, Burkhardt H, Steiner A. Effect of different doses of prostaglandin E2 on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 2000;54:291-303. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(00\)00349-6](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(00)00349-6).
- [29] Chin-Smith, C E, Slater DM, Johnson MR, Al. E. STIM and Oral isoform expression in pregnant human myometrium: a potential role in calcium signaling during pregnancy. *Front Physiol* 2014;5.
- [30] Dawood M. Primary Dysmenorrhea Advances in Pathogenesis and Management. *J Obstet Gynaecol* 2006;108.
- [31] Bailie CA I, Vedernikov YP, Saade GR, Garfield RE. Prostaglandin-induced activation of uterine contractility in pregnant rats does not involve potassium channels. *Am J Obs Gynecol* 2002;186:453-7. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.120484>.
- [32] Giuseppe Chiossi, Costantine MM, Bytautiene E, Kechichian T, Hankins GD V, Sbrana E, et al. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am J Perinatol* 2012;29:615-22. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311986>.