

BAB V PEMBAHASAN

A. Perbedaan Kadar Serum TNF- α pada Ketuban Pecah Dini Kehamilan Preterm dan Kehamilan Preterm Tanpa Ketuban Pecah Dini

Hasil penelitian diketahui bahwa rerata kadar serum TNF- α pada pasien ketuban pecah dini kehamilan preterm lebih tinggi yaitu 17,43 ng/mL dengan standar deviasi 12,4 ng/mL dibandingkan rerata kadar serum TNF- α kehamilan preterm tanpa ketuban pecah dini yaitu 8,45 ng/mL dengan standar deviasi 6,86 ng/mL. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,004$ (p value $< 0,05$) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan kadar serum TNF- α pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm tanpa ketuban pecah dini.

Sitokin pro-inflamasi, seperti TNF α diperkirakan memainkan peran penting dalam ketuban pecah dini *preterm* dengan mengubah status selaput ketuban ke keadaan aktif. Sitokin merangsang aktivitas selaput ketuban melalui produksi uterine activation proteins (UAPs), pada PGF_{2a} tertentu dan reseptornya, MMPs, VEGF, dan reseptor oksitosin. TNF α , misalnya, meningkatkan produksi PG in vitro dengan merangsang ekspresi endometrial and trophoblastic cyclooxygenase-2 (COX-2) dan dengan mengurangi PG 15-hydroxy dehydrogenase yang mengubah PG menjadi metabolit inaktif. peningkatan PG tergantung-Sitokin menimbulkan kontraksi rahim dan mengaktifkan MMPs seperti MMP-2 dan MMP-9 yang mendegradasi matriks ekstraselular dari membran chorio-amniotic. Protein lain penting yang dirangsang oleh TNF α kemungkinan adalah kortisol karena meningkatkannya produksi kortisol plasenta releasing hormone (CRH) terlibat dalam ketuban pecah dini preterm. peningkatan kortisol tergantung-TNF α dicapai dengan penghambatan placentar 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase yang mengubah kortisol menjadi derivat kortison yang tidak aktif (Samuel,2006).

TNF α sebagai endotoksin yang dilepaskan oleh bakteri gram negatif menyebabkan meningkatnya produksi prostaglandin, endotelin, dan corticotrophin releasing hormone (CRH) pada desidua, korion dan sel amnion. Prostaglandin dan endotelin akan memicu terjadinya kontraksi uterus sementara

itu secara bersamaan terjadi peningkatan produksi prostaglandin di plasenta yang di stimulasi oleh CRH. Selain itu, TNF α menginduksi pengeluaran IL-6 dari desidua dan sel korion. IL-6 akan meningkatkan sekresi dari prostaglandin dan endotelin. TNF α juga akan mencetuskan sekresi dari matrik metalloproteinase (MMP) dari korion dan sel servik yang akan menginduksi degradasi dari matrik ekstraselular dari segmen bawah rahim dan hal ini yang akan menyebabkan respon inflamasi. Hal ini yang akan memicu aktivasi dan perekrutan granulosit yang akan mengeluarkan elastase pada konsentrasi yang tinggi akan menyebabkan pengurangan dari matrik ekstraselular, hal ini yang akan memicu terjadinya ketuban pecah dini persalinan preterm. (Santolaya, 2013)

B. Perbedaan Kadar Serum MMP-9 pada Ketuban Pecah Dini Kehamilan Preterm dan Kehamilan Preterm Tanpa Ketuban Pecah Dini

Hasil penelitian diketahui bahwa rerata kadar serum MMP-9 pada pasien ketuban pecah dini kehamilan preterm lebih tinggi yaitu 8,77 ng/mL dengan standar deviasi 4,41 ng/mL, dibandingkan rerata kadar serum MMP-9 kehamilan preterm tanpa ketuban pecah dini yaitu 4,46 ng/mL dengan standar deviasi 3,04 ng/mL. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,000$ (p value $< 0,05$) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan kadar serum MMP-9 pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm tanpa ketuban pecah dini.

Apoptosis dan peningkatan ekspresi MMP merupakan kunci penting bagi integritas membran. Penjelasan yang akurat aktivasi ruptur membran memang belum dapat diperoleh, namun enzim pendegradasi matriks ekstraselular (MMP) seperti MMP-1, MMP-8, MMP-9, dan elastase neutrofil mempunyai pengaruh pada proses tersebut. Enzim-enzim tersebut menyebabkan peregangan membran yang pada akhirnya menyebabkan ruptur membran. Ekspresi yang berlebihan serta aktivasi beberapa jenis MMP sebelum persalinan dapat berakibat kerusakan lokal pada jaringan matriks ekstraselular dan apoptosis sel membran desidua yang secara klinis disebut ketuban pecah dini. MMP kelas gelatinase seperti MMP-2 dan MMP-9 mempunyai aktivitas proteolitik yang tinggi terhadap kolagen tipe IV, yaitu kolagen yang membangun membran basal serta ekspresinya di amnion

meningkat pada saat memasuki masa persalinan. Peningkatan MMP-9 juga memberikan dampak pada degradasi matriks ekstraselular dan proses apoptosis sel epitel amnion yang pada akhirnya menyebabkan proses perenggangan dan ruptur membran. Pada tahap awal katabolisme kolagen dimediasi oleh MMP-1 yang akan menghasilkan fragmen-fragmen yang selanjutnya didegradasi kembali oleh MMP jenis lain termasuk MMP kelas gelatinase seperti MMP-2 dan MMP-9.(Yonemoto, 2006)

Ekspresi yang berlebihan serta aktivasi beberapa jenis MMP sebelum persalinan dapat berakibat kerusakan lokal pada jaringan matriks ekstraselular dan apoptosis sel membran desidua yang secara klinis disebut ketuban pecah dini. MMP kelas gelatinase seperti MMP-2 dan MMP-9 mempunyai aktivitas proteolitik yang tinggi terhadap kolagen tipe IV, yaitu kolagen yang membangun membran basal serta ekspresinya di amnion meningkat pada saat memasuki masa persalinan. Peningkatan MMP- 9 juga memberikan dampak pada degradasi matriks ekstraselular dan proses apoptosis sel epitel amnion yang pada akhirnya menyebabkan proses perenggangan dan ruptur membrane (Hatice et al, 2013).

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) merupakan perantara yang penting dalam proses-proses patologis yang menyebabkan ketuban pecah dini preterm. Pada saat persalinan, *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) merupakan MMP utama yang bertanggung jawab terhadap aktifitas gelatinolitik di selaput ketuban. *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) mampu mendegradasi kolagen tipe IV, komponen kolagen utama dari membrane basal amnion, MMP tidak diragukan lagi memiliki keterlibatan dalam pertumbuhan dan perombakan selaput ketuban normal selama kehamilan dan pada pelemahan serta ruptur selaput ketuban pada saat mulainya kontraksi dan persalinan berlangsung. Selain itu, MMP juga berperan dalam proses-proses patologis KPD, KPD preterm dan persalinan preterm spontan (Rangaswamy, 2014).

Pada kasus ketuban pecah dini preterm, TNF α dan sitokin pro inflamasi yang lain berperan dalam menstimulasi aktifitas uterus dan selaput ketuban dengan jalan memproduksi prostaglandin, kortisol dan mendegradasi matrik ekstraseluler dari selaput ketuban melalui jalur MMP-2 dan MMP-9. Pada

ketuban pecah dini preterm kadar TNF α dan sitokin pro inflamasi yang lain seperti IL-1 β di air ketuban ditemukan meningkat (Hatice et al, 2013).

