

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka angka kematian bayi (AKB) pada saat ini masih menjadi persoalan di Indonesia. Menurut *World Health Organization* (WHO) ditingkat dunia AKB berkisar sekitar 37 per 1000 kelahiran hidup (WHO, 2014). Di Indonesia, lima tahun terakhir 2010, 2011, 2012 dan 2013 angka kematian ini tidak mengalami penurunan, berturut-turut sebesar 27, 26, 25 dan 24 per 1000 kelahiran hidup. Pada tahun 2014 angka ini tidak mengalami penurunan, masih tetap sama sebesar 24 per 1000 kelahiran hidup. Hal ini berarti dari setiap 1000 kelahiran hidup terdapat sekitar 24 bayi yang meninggal sebelum mencapai usia satu tahun (*World Bank Group*, 2014). Menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2012, jumlah AKB Sumatera Barat sebesar 27 per 1000 kelahiran hidup dan di Kota Padang pada tahun 2014 angka kematian bayi terdapat sebesar 60 bayi (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2015).

Angka kematian bayi yang tinggi disebabkan oleh banyak faktor, penyebab utama kematian bayi di dunia adalah persalinan *preterm* dan berat lahir rendah, infeksi, asfiksia dan trauma kelahiran (WHO, 2014). Di Indonesia penyebab kematian bayi paling tinggi disebabkan oleh *prematurity* (WHO, 2015). Penyebab kematian bayi di Provinsi Sumatera Barat adalah asfiksia (65,3%), kelainan kongenital (11,8%), infeksi (8,3%), diare (6,1%), tetanus neonatorum (1,4%), dan faktor lain-lain (7,1%) (Mariati U, *et al.*, 2011).

Persalinan *preterm* akan meningkatkan angka kematian bayi secara signifikan. Setiap tahun diperkirakan sebanyak 15 juta bayi lahir dengan keadaan *preterm*, jumlah ini terus meningkat setiap tahunnya. Tingkat kejadian persalinan *preterm* berkisar 5% sampai 18% dari seluruh

persalinan. Berdasarkan data WHO tahun 2013, Indonesia menempati peringkat ke 5 dari 10 negara yang memiliki jumlah persalinan *preterm* tertinggi di dunia sebesar 675.700 kelahiran *preterm* (WHO, 2014).

Komplikasi dari persalinan *preterm* pada bayi merupakan penyebab utama kematian bayi. Bayi yang lahir *preterm* dapat meningkatkan risiko komplikasi dari tidak maturnya sistem organ dan gangguan perkembangan neurologis seperti *cerebral palsy*, gangguan intelektual, penglihatan atau pendengaran (Norman J and Greer I., 2006; Manuaba I.B.G, *et al.*, 2007; Romero R, *et al.*, 2014).

Persalinan *preterm* disebabkan oleh karena banyak faktor, 50% terjadi secara spontan, yang terbagi menjadi 30% akibat ketuban pecah dini (KPD) dan sisanya 20% dilahirkan atas indikasi ibu/janin. Banyak faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan persalinan *preterm*, sebagian bersifat genetik, infeksi, nutrisi, perilaku dan lingkungan. Namun dalam banyak kasus persalinan *preterm*, munculnya pemicu persalinan yang dini terjadi secara subklinis (Prawirohardjo S, 2008; Cunningham F.G, *et al*, 2014).

Diperkirakan sebesar 25% sampai 40 % persalinan *preterm* diakibatkan oleh infeksi intrauterin. Infeksi intrauterin lebih sering terjadi karena mikroorganisme dari vagina naik dan masuk ke dalam rongga amnion yang mengakibatkan ketuban pecah. Setelah lebih dari 12 jam setelah pecahnya ketuban bayi akan lahir. Pecahnya ketuban mempunyai peranan penting terhadap timbulnya plasentitis dan amnionitis (Mariati U, *et al.*,2011; Cunningham F.G, *et al.*, 2014).

Infeksi intrauterin memicu persalinan *preterm* akibat dari aktivasi sitokin proinflamasi oleh mikroorganisme. Mikroorganisme menyebabkan pelepasan *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin 1 β* (IL-1 β) dan *interleukin 6* (IL-6), yang kemudian merangsang produksi

prostaglandin dan/atau *metalloproteinase matriks* (MMP). Prostaglandin akan menyebabkan kontraksi uterus, produksi MMP ekstraseluler pada membran janin menyebabkan ketuban pecah (Goldenberg R.L, *et al.*, 2008; Cunningham F.G, *et al.*, 2014)

Infeksi intrauteri biasanya tanpa gejala sampai akhirnya terjadi persalinan *preterm*. Diagnosis dini dan pengobatan yang tepat dapat menurunkan kejadian infeksi intrauterin, namun infeksi ini sering tanpa gejala, sehingga diutamakan tindakan pencegahan. Beberapa cara dapat dilakukan untuk mendiagnosis dini seperti menggunakan kultur. Hasil kultur selama proses persalinan *preterm* menunjukkan adanya korioamnionitis, namun sebelum terjadinya proses persalinan tidak terdapat gejala klinis yang menunjukkan akan adanya infeksi (Fraser D.M and Cooper M.A., 2009; Cunningham F.G, *et al.*, 2014).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang menjadi mediator utama dari respon tubuh terhadap peradangan dan infeksi. *Interleukin-6* diproduksi oleh berbagai jenis sel, seperti sel T, sel B, makrofag, fibroblast, keratinosit, sel endotel, sel-sel mesangial, adiposit dan beberapa sel tumor. *Interleukin-6* berfungsi dalam imunitas non-spesifik dan spesifik. Fungsi IL-6 dalam imunitas non-spesifik adalah merangsang hepatosit untuk memproduksi APP (*Acute Phase Reaction*) dan bersama cairan serebrospinal merangsang progenitor di sumsum tulang untuk memproduksi neutrofil. Fungsi imunitas spesifik adalah merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang memproduksi antibodi (Baratawidjaja K and Rengganis I., 2012; Mihara M, *et al.*, 2012).

Interleukin-6 sangat menarik untuk diteliti karena regulasinya tidak hanya dalam proses peradangan, tetapi dalam regulasi endokrin dan fungsi metabolisme. Pada regulasi endokrin IL-6 dapat mengaktifkan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal. *Interleukin-6* merangsang plasenta untuk memproduksi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) sehingga dapat meningkatkan

kortisol. Tingginya kadar CRH memodulasi kontraksi miometrium, sedangkan peningkatan kortisol merangsang sintesis prostaglandin sehingga terjadi kontraktilitas miometrium yang dapat berakibat pada dimulainya proses persalinan (Cunningham F.G *et al.*, 2014).

Beberapa biomarker biologik telah digunakan dalam menentukan diagnosis infeksi intrauterin. Salah satu diagnosis yang digunakan adalah kadar IL-6, dimana terdapat korelasi antara peningkatan IL-6 pada cairan amnion dengan bakteri infeksi intrauterin. Pembentukan IL-6 merupakan akibat dari respon inflamasi akut oleh TNF. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 dapat menjadi suatu penanda akan adanya infeksi akut. Peningkatan kadar IL-6 dalam darah ibu dapat meningkatkan risiko persalinan *preterm* dibawah usia gestasi 35 minggu (Baratawidjaja K *and* Rengganis I, 2012; Shahshahan Z, *et al.*, 2014).

Hatzidaki E, *et al.*, (2005) meneliti tentang IL-6 sebagai biomaker dari *Preterm Premature Rupture Of Membrane* (PPROM). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa IL-6 memiliki sensitivitas 90%, spesifisitas 97,4%, nilai prediksi positif 94,7%, dan nilai prediksi negatif 94,9%. Hatzidaki menyimpulkan bahwa IL-6 dalam darah ibu adalah indikasi dari infeksi intrauterin dan dapat digunakan sebagai penentuan dalam menentukan intervensi yang sesuai.

Hasil penelitian menunjukkan prokalsitonin (PCT) meningkat pada pasien dengan infeksi bakteri invasif, dimana PCT merupakan bagian dari respon sistemik yang mengarah ke sepsis berat dan memiliki efek terhadap respon proinflamasi. Prokalsitonin merupakan produk yang dihasilkan akibat respon dari infeksi dan atau inflamasi. Pada keadaan inflamasi menyebabkan aktifasi leukosit, limfosit, sel endotel dan berbagai sel-sel parenkim (hati, jaringan adiposa, paru-paru, ginjal dan otot) yang bekerja sama merangsang terbentuknya berbagai sitokin, APP, stress hormon, hormon dan faktor-faktor intraseluler. Berbagai macam hormon diproduksi sebagai respon infeksi, salah satunya adalah perkursor kalsitonin (CTpre). Prokalsitonin merupakan

salah satu prekursor peptida dari hormon kalsitonin. Sumber utama PCT merupakan sel-sel parenkim yang terinfeksi. Peptida PCT yang diproduksi akan memberikan indikasi akan adanya infeksi (Christ-Crain *and* Müller. 2005; Becker *et al.*, 2010).

Penelitian lain menunjukkan biomarker dalam prediksi persalinan *preterm* adalah PCT, sebagai uji laboratorium yang paling tepat untuk mendiagnosis infeksi dengan sensitifitas 89%, spesifisitas 94%, nilai peramalan negatif 90% dan nilai peramalan positif 94%. Kadar PCT tidak terdeteksi pada kondisi sehat, namun akan meningkat dalam keadaan infeksi. Akhir-akhir ini, penggunaan PCT sebagai deteksi awal terjadinya infeksi meningkat oleh karena sensitivitas, spesifisitas, respon cepat, dan waktu paruh yang pendek (Shahshahan Z, *et al.*, 2014).

Salah satu penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi peran PCT pada persalinan *preterm* adalah Amany M.E, *et al.*, (2011) mengevaluasi peran PCT, *C-Reactive protein* (CRP) dan IL-6 untuk prediksi infeksi intrauterin subklinis pada wanita hamil dengan ketuban pecah dini. Hasil yang diperoleh bahwa kadar PCT pada kelompok penelitian secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada wanita hamil yang sehat. Disimpulkan bahwa PCT lebih spesifik dalam mendiagnosa kasus *preterm premature rupture of membranes* (PPROM).

Berdasarkan uraian diatas peneliti ingin melakukan penelitian tentang peran analisis kadar plasma IL-6 dan PCT pada persalinan *preterm*. Penelitian ini penting dilakukan agar persalinan *preterm* dapat diprediksi sedini mungkin, agar dapat dilakukan pencegahan komplikasi sehingga memperoleh *outcome* maternal dan neonatal yang maksimal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan karakteristik antara persalinan *preterm* dengan ketuban pecah dini dan tidak ketuban pecah dini
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan kadar plasma IL-6 antara persalinan *preterm* dengan ketuban pecah dini dan tidak ketuban pecah dini?
- 1.2.3 Apakah terdapat perbedaan kadar plasma PCT antara persalinan *preterm* dengan ketuban pecah dini dan tidak ketuban pecah dini?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis kadar plasma IL-6 dan PCT pada persalinan *preterm*

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis karakteristik antara persalinan *preterm* dan ketuban pecah dini dan tidak ketuban pecah dini.
- 2) Menganalisis perbedaan kadar plasma IL-6 antara persalinan *preterm* dengan ketuban pecah dini dan tidak ketuban pecah dini.
- 3) Menganalisis perbedaan kadar plasma PCT antara persalinan *preterm* dengan ketuban pecah dini dan tidak ketuban pecah dini.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu

Diharapkan agar penelitian ini dapat memperkaya pengetahuan mengenai peran dari IL-6 dan PCT sebagai prekursor penanda infeksi intrauterin pada persalinan *preterm*.

1.4.2 Bagi Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pencegahan komplikasi sehingga dapat mengurangi komplikasi berat yang mungkin terjadi baik pada ibu dan juga bayi, agar dapat menurunkan angka kesakitan ibu dan bayi.

