

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Selama kehamilan, wanita dihadapkan pada berbagai komplikasi yang mungkin terjadi, salah satunya adalah abortus. Abortus adalah kejadian berakhirnya kehamilan secara spontan maupun diinduksi sebelum janin *viable*. Peristiwa ini adalah komplikasi yang cukup sering terjadi yaitu 15-20% dari seluruh kehamilan. Sekitar 80% abortus spontan terjadi pada trimester pertama; insidennya berkurang seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Abortus spontan di Indonesia diperkirakan sekitar 10% - 15% dari 6 juta kehamilan setiap tahunnya atau sekitar 600-900 ribu. Jika tidak berakhir dengan kematian janin, maka kehamilan ini akan beresiko untuk terjadinya persalinan preterm, IUFD dan berat badan lahir rendah. (Yassae, 2014; Jacob, 2002; Hudic, 2009)

Etiologi dari abortus sangat beragam, seperti genetik, anatomis, endokrin, imunologis, infeksi, trombofilik dan idiopatik. Sebagian dari etiologi imunologis ini bisa diakibatkan oleh respon imun maternal yang bersifat merusak terhadap fetus. Faktor imunologis dapat menyebabkan abortus melalui mekanisme autoimun; yaitu imunitas terhadap diri sendiri dan alloimun; yaitu imunitas terhadap orang lain. Berdasarkan teori alloimun, suatu kehamilan agar berhasil membutuhkan adanya *blocking factor* yang dapat menghambat penolakan sistem imun maternal terhadap antigen paternal. (Hudic, 2009; Cunningham, 2014)

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa progesteron berperan dalam menciptakan lingkungan imun yang adekuat selama awal kehamilan. *Progesterone-Induced Blocking Factor* (PIBF) merupakan suatu mediator yang diproduksi oleh limfosit wanita hamil yang telah mengalami sensitisasi oleh progesteron. Mediator ini akan

menyebabkan terjadinya toleransi terhadap antigen paternal. Toleransi terhadap kehamilan terjadi dengan menekan produksi sitokin-sitokin Th-1 yang bersifat sitotoksik terhadap kehamilan, meningkatkan produksi antibodi asimetris yang bersifat protektif serta dengan menekan aktifitas sel *Natural Killer*. (Szekeres, 1997, 2010)

PIBF dapat dideteksi pada darah dan urin wanita hamil. Penelitian Polgar (2004) pada 582 wanita hamil menunjukkan bahwa kadar PIBF urin pada wanita hamil normal terus meningkat mulai usia kehamilan tujuh minggu hingga usia kehamilan 37 minggu. Setelah usia kehamilan 41 minggu, konsentrasi PIBF akan menurun secara drastis. Pada kehamilan patologis, tidak terjadi peningkatan kadar PIBF. (Polgar, 2004)

Salomon et al tahun 2005 di Perancis, meneliti tentang ekspresi PIBF oleh limfosit perifer pada wanita hamil normal setelah pemberian mifepristone untuk terminasi kehamilan non-surgical pada usia kehamilan 5-8 minggu. Pada 17 dari 21 pasien, persentase limfosit dengan PIBF positif menurun setelah pemberian anti progesterone. Persentase limfosit yang meng-ekspresikan PIBF menurun secara bermakna dari  $52,8\% \pm 21,6\%$  (hari 0) menjadi  $39,8\% \pm 18,2\%$  (hari 2). Kadar progesteron plasma juga dihitung, dan tidak terdapat perubahan bermakna selama pemberian mifepristone. Hasil ini menunjukkan kemungkinan terlibatnya PIBF dalam terminasi kehamilan yang diinduksi dengan mifepristone pada kehamilan dini, didukung pula dengan tidak berubahnya kadar progesteron selama periode ini. PIBF diproduksi setelah progesteron berikatan dengan reseptornya, dengan demikian mifepristone berkemungkinan mengurangi produksi PIBF dengan menghambat progesteron reseptor. Hal ini nantinya berdampak terhadap dominasi sitokin Th-1 dan meningkatkan aktivitas sel NK yang berakhir dengan abortus. (Salomon, 2005)

Penelitian Kalinka (2005), pasien abortus iminens yang diberikan progesteron dibandingkan dengan kehamilan normal. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian progesteron tidak meningkatkan kadar progesteron darah pada kelompok abortus iminens. Namun, pemberian progesteron ini meningkatkan kadar PIBF kelompok abortus, sampai kadar yang tidak berbeda secara statistik dengan kelompok hamil normal. *Outcome* kedua kelompok pada penelitian ini juga menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan. Penelitian ini memberikan gambaran bahwa pemberian progesteron mempengaruhi fungsi progesteron dengan tidak mempengaruhi kadar progesteron. (Kalinka, 2005)

Hudic et al (2009) meneliti kadar PIBF pada awal kehamilan. Pada penelitian yang melibatkan 20 wanita hamil normal dan 30 wanita dengan abortus iminens pada usia kehamilan 6-24 minggu ini, didapatkan bahwa kadar PIBF pada serum wanita dengan abortus iminens ( $214,4 \pm 120,6$  ng/ml) yang lebih rendah dibandingkan wanita hamil normal ( $357,0 \pm 159,9$  ng/ml). Dengan memeriksa kadar PIBF pada urin, didapatkan pula hasil yang serupa ( $19,5 \pm 12,9$  ng/ml pada abortus iminens ;  $45,3 \pm 33,7$  ng/ml pada hamil normal). Dengan nilai potong  $182,8$  ng/ml untuk kadar PIBF serum, didapatkan prediksi terminasi kehamilan dengan sensitifitas 53%, spesifisitas 95%, *positive predictive value* 94% dan *negative predictive value* 95%. (Hudic, 2009). Berdasarkan latar belakang diatas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai perbedaan rerata kadar PIBF antara penderita abortus iminens dengan kehamilan normal.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar PIBF serum penderita abortus iminens dengan kehamilan normal pada usia kehamilan 12-20 minggu di RS. Dr. M. Djamil Padang dan RS satelit.

### C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar PIBF serum penderita abortus iminens dengan kehamilan normal pada usia kehamilan 12-20 minggu di RS. Dr. M. Djamil Padang dan RS satelit.

### D. Kerangka Pemikiran

Dengan adanya progesteron, limfosit dari wanita hamil akan menghasilkan protein mediator yang dikenal sebagai *Progesterone-Induced Blocking Factor* (PIBF). PIBF diketahui memiliki fungsi imunomodulasi, baik *in vitro* maupun *in vivo*. Pada tikus, PIBF berperan dalam pemeliharaan kehamilan. PIBF yang diisolasi dari kultur supernatan limfosit tikus hamil yang diberikan progesteron menunjukkan perlindungan fetus dari abortus yang diinduksi oleh antiprogesteron atau tingginya aktifitas sel *natural killer* (NK). Penelitian lain dengan pemberian antibodi yang menetralsir PIBF menyebabkan resorpsi kehamilan pada tikus. (Polgar, 2004; Skerez, 1997)

Peran PIBF dalam pemeliharaan kehamilan berhubungan erat dengan penghambatan sel NK limfosit. Dengan memanipulasi kadar sel NK *in vitro*, dapat dilakukan modulasi *killing activity* dari sel NK. Penetralkan aktifitas PIBF endogen pada tikus hamil dengan menggunakan antibodi anti-PIBF, akan menghasilkan penurunan janin *viable* sebanyak 70%, hal ini berhubungan dengan meningkatnya aktifitas sel NK. Sembilan puluh persen keguguran yang diinduksi dengan pemberian anti-PIBF pada tikus dapat dicegah dengan pemberian antibodi anti-NK. Data ini menunjukkan bahwa setidaknya pada tikus, PIBF berkontribusi terhadap keberhasilan kehamilan dan sebagian besar dari efek perlindungan kehamilan ini disebabkan karena aktifitas penghambatan aktifitas sel NK. (Skerez, 1996, 1997)

Mekanisme perlindungan terhadap kehamilan oleh PIBF juga diperantarai oleh induksi respon sitokin Th2 dominan. PIBF memfasilitasi produksi IL-3, IL-4 dan IL-10, yang secara bersamaan menekan sitokin Th1 seperti IL-12, dan IFN- $\gamma$ , baik *in vitro* maupun *in vivo*. Penetralkan PIBF dengan menggunakan antibodi spesifik

mengakibatkan pergeseran kearah dominasi sitokin Th1 *in vivo*, yang juga merupakan karakteristik dari persalinan yang tidak berhasil. (Polgar, 2004; Skerez, 1997)

Efek PIBF terhadap respon imun humoral yaitu dengan menginduksi produksi antibodi asimetris. Persentase antibodi asimetris pada supernatan sel yang dikultur dengan adanya PIBF lebih tinggi dibandingkan tanpa PIBF. Penelitian lain dengan melakukan penghambatan reseptor progesteron dengan RU 486 atau dengan menetralkan aktifitas endogen PIBF menggunakan antibodi anti-PIBF, akan secara signifikan menurunkan produksi antibodi asimetris pada tikus hamil. (Polgar, 2004)

Efek biologis dari PIBF seperti tersebut diatas menunjukkan bahwa PIBF dapat berperan dalam mempertahankan kehamilan normal. Dengan demikian, perubahan kadar PIBF dalam darah dapat menggambarkan keadaan kehamilan dan prognosisnya. Pada kehamilan normal, PIBF mulai dapat diidentifikasi mulai usia kehamilan 6 minggu. Kadar PIBF terus meningkat sesuai peningkatan usia kehamilan, mencapai puncaknya pada usia kehamilan 37 minggu. Setelah usia kehamilan 41 minggu, kadarnya menurun secara drastis. (Polgar, 2004; Hudic, 2009)

Kadar PIBF telah dihubungkan dengan kejadian yang tidak diinginkan selama kehamilan, seperti abortus, persalinan preterm dan preeklampsia. Kadar PIBF pada awal kehamilan dipengaruhi produksinya oleh limfosit, yaitu diperlukan adanya limfosit yang tersensitisasi oleh progesteron selama kehamilan. Kadar progesteron yang tidak cukup untuk menstimulasi produksi PIBF akan mengakibatkan kadar PIBF yang rendah sehingga tidak terjadi perlindungan kehamilan yang optimal. Namun peran PIBF tidak sepenuhnya tergantung pada kadar progesteron ibu hamil. Seperti yang ditunjukkan oleh penelitian Kalinka (2005), pasien abortus iminens yang diberikan progestogen dibandingkan dengan kehamilan normal. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian progestogen

tidak meningkatkan kadar progesteron darah pada kelompok abortus iminens. Namun, pemberian progestogen ini meningkatkan kadar PIBF kelompok abortus, sampai kadar yang tidak berbeda secara statistik dengan kelompok hamil normal. *Outcome* kedua kelompok pada penelitian ini juga menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan. Penelitian ini memberikan gambaran bahwa pemberian progestogen mempengaruhi fungsi progesteron dengan tidak mempengaruhi kadar progesteron. (Kalinka, 2005; Druckman, 2005)

### **E. Hipotesis**

Tidak terdapat perbedaan rerata kadar PIBF serum pada abortus iminens dengan kadar PIBF serum pada wanita hamil normal pada usia kehamilan 12-20 minggu

### **F. Manfaat Penelitian**

#### 1. Keilmuan

- a. Menambah wawasan keilmuan tentang perbedaan rerata antara kadar PIBF serum penderita abortus iminens dengan kehamilan normal
- b. Menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya

#### 2. Pelayanan

Meningkatkan pelayanan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebagai rumah sakit pendidikan yang berdasarkan diagnosis dan etiopatogenesis.