

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Ketuban pecah dini (KPD) merupakan rusaknya selaput ketuban sebelum onset persalinan dan terjadi pada pembukaan <4 cm (fase laten) yang ditandai dengan keluarnya cairan encer tanpa rasa sakit dari vagina. KPD yang terjadi sebelum 37 minggu kehamilan disebut sebagai KPD preterm, sedangkan setelah 37 minggu kehamilan disebut KPD aterm. Diperkirakan prevalensi KPD berkisar antara 5 – 15% dari seluruh kehamilan di dunia (Kulhan, 2019; Huang et al., 2018). Di Indonesia, prevalensi KPD sebesar 5,6%, dimana provinsi tertinggi dengan angka kejadian KPD berada di DI Yogyakarta yaitu 10,1%, dan angka kejadian KPD terendah berada di provinsi Sumatera Selatan yaitu 2,6% (Riskesdas, 2018). Sesuai dengan data persalinan dan data ketuban pecah dini di RSUD Raden Mattaher provinsi Jambi pada tahun 2013 terdapat 756 ibu bersalin, dan terdapat 141 kasus KPD, pada tahun 2014 terdapat 471 ibu bersalin dan kasus KPD berjumlah 83 kasus, pada tahun 2015 terdapat 301 ibu bersalin dan terjadi penurunan kasus KPD menjadi 93 kasus KPD (Usman, 2017).

Secara global, kelahiran prematur adalah salah satu dari tiga penyebab utama kematian neonatal KPD berkontribusi pada lebih dari 40% persalinan prematur (Workineh et al., 2018). KPD menyebabkan 18 – 20% kematian perinatal dan 21,4% morbiditas perinatal (Boskabadi H al., 2019). KPD adalah penyebab signifikan dari morbiditas dan mortalitas perinatal, neonatal, dan maternal baik di negara

berpenghasilan tinggi maupun rendah (İflazoğlu et al., 2021). Angka kejadian KPD berkisar antara 3 – 18% pada kehamilan preterm, sedangkan pada kehamilan aterm sekitar 8 – 10%. Wanita hamil datang dengan keadaan KPD, sebanyak 30-40% merupakan kehamilan preterm didata pada Rumah Sakit Umum Daerah yang merupakan tempat rujukan di Indonesia (Kemenkes RI, 2016). Kejadian KPD di Indonesia pada tahun 2015 sebanyak 40% (BKKBN, 2016).

Komplikasi dari KPD dapat mempengaruhi ibu maupun bayi. Pada usia kehamilan aterm, ibu hamil yang mengalami ketuban pecah dini memiliki risiko infeksi intrauterin yang semakin meningkat jika jarak waktu antara pecah ketuban dan kelahiran semakin lama. Pada KPD aterm, terdapat 70% dari ibu hamil tersebut akan mengalami proses persalinan dalam 24 jam dan 90% dalam 72 jam. Korioamnionitis ditemukan pada 9% kehamilan dengan KPD aterm dan risikonya meningkat hingga 24% apabila pecah ketuban terjadi lebih dari 24 jam, sedangkan kehamilan preterm insidennya lebih besar, yaitu 13 – 60%. Komplikasi KPD yang jarang, yaitu solusio plasenta 4 – 12%, maternal sepsis 0,8%, dan kematian 0,14 % dari jumlah kehamilan. Komplikasi yang terjadi pada bayi adalah infeksi intrauterin, kompresi tali pusat, *respiratory distress syndrome* (RDS), *necrotizing enterocolitis*, perdarahan intraventriculer, dan sepsis neonatorum (Cunningham et al., 2010). Komplikasi berupa infeksi intrauterin pada ibu hamil bakteri merupakan salah satu pencetus utama KPD.

Penyebab KPD bersifat multifaktorial dan sulit menentukan secara pasti faktor apa saja yang terlibat. Faktor penyebab KPD yang diketahui sejauh ini adalah infeksi, hormonal, faktor perilaku (merokok, nutrisi, koitus), dan faktor mekanis (kehamilan

kembar, polihidramnion, makrosomia). Studi klinis membuktikan peningkatan prevalensi dan diversitas bakteri intrauterin berhubungan dengan KPD. Identifikasi mikroorganisme patologis pada bakteri vagina manusia segera setelah pecah ketuban mendukung konsep bahwa infeksi bakteri berperan pada patogenesis KPD (Junnan G et al., 2016 ; Getahun D et al., 2010). Bakteri yang berhubungan tersebut memiliki patogenitas yang rendah, seperti *Ureaplasma*, *Fusibacterium*, *Mycoplasma*, dan *Streptococcus* (Jones HE et al., 2009).

Hasil penelitian terkini menunjukkan bahwa pecahnya selaput ketuban juga sebagai hasil dari proses biokimia yang menyebabkan degradasi kolagen pada *extracellular matrix* (ECM) pada lapisan amnio korion (Junnan G et al., 2016 ; Getahun D et al., 2010). Ditemukan defek yang bersifat fokal, yaitu area yang berdekatan dengan lokasi ruptur dideskripsikan sebagai *paracervical weak zone* (Wibowo AP et al., 2015). Melemahnya selaput ketuban pada daerah ini diakibatkan oleh peningkatan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP), khususnya MMP-9 dan MMP-2 yang merupakan protease kelompok gelatinase yang berperan penting sebagai selastolitik, kolagenolitik, dan gelatinolitik.

Terdapat faktor biologis aktif yang bertanggung jawab untuk remodelling matriks ekstraseluler (ECM) amniokorionik, yaitu MMP-9 dan inhibitorynya, yaitu TIMP-1. Enzim MMP-9 utamanya diproduksi oleh makrofag dan neutrofil yang memiliki kemampuan mendegradasi kolagen tipe IV yang banyak diekspresikan dalam matriks ekstraseluler amniokorionik, sehingga berperan penting pada terjadinya KPD. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa MMP-9 sangat terkait

dengan ruptur membran yang diekspresikan berlebih pada pertengahan trimester dan dianggap sebagai faktor prognostik yang buruk untuk persalinan aterm.

Terdapat mekanisme lain yang terlibat dalam pelemahan selaput ketuban, sehingga terjadi KPD sebelum onset persalinan, yaitu keterlibatan TIMP-1 yang mampu menekan aktivitas MMP-9 dengan cara mengikat domain katalitik MMP-9 dan memblokir sifat enzimatisnya. Penelitian sebelumnya, melaporkan pada membran amnion yang diperoleh setelah persalinan fisiologis aterm, yang menunjukkan bahwa kadar TIMP-1 serta TGF- β berbeda di daerah plasenta dan serviks. Selain itu, peningkatan kadar TIMP-1, yaitu penghambat preferensial MMP-9, dilaporkan terkait dengan terjadinya KPD karena menunjukkan ketidakseimbangan dalam rasio MMP-9/TIMP-1 (Vadillo-Ortega, 2005). Penelitian sebelumnya mengenai kadar MMP-9 yang tinggi dan kadar TIMP-1 yang rendah berefek pada pelemahan membran ketuban dan memicu terjadinya KPD (Litwiniuk et al., 2017).

KPD yang disebabkan terutama oleh infeksi pada traktus genitalia, dapat berupa infeksi bakteri (ekstraselular) atau bakteri obligat intraselular. Pada saat kehamilan, ketika bakteri menginfeksi lapisan mukosa uterus, maka sistem imun lokal akan menginisiasi kaskade inflamasi dan mengaktifasi MMP-9 yang mengarah pada pematangan serviks dan kontraksi myometrium yang dapat menyebabkan kelahiran preterm (Romero, et al., 2011). Peptida antimikroba, yaitu defensin dan katelisidin berperan vital terhadap respon imun host. *Human β -defensin* (HBD) diproduksi oleh epitelium serviks berperan penting untuk mempertahankan homeostasis mikroba normal mukosa. Peran HBD dalam melawan patogen dengan cara memediasi inflamasi, sehingga mempengaruhi produksi sitokin, kemotaksis sel

imun, dan proliferasi sel epitel (De Smet K et al., 2005). HBD-3 memiliki aktivitas antimikroba dengan spektrum yang luas, yaitu untuk melawan bakteri, jamur, dan virus (Harder J et al., 2001).

Pada cairan amnion terdapat HBD-3 yang konsentrasinya lebih tinggi pada kasus kelahiran preterm dan KPD dengan korioamnionitis dibandingkan kontrol yang mengindikasikan bahwa defensin tipe ini berpartisipasi dalam mekanisme pertahanan dalam ruang amniotik melawan sinyal bahaya atau mikroorganisme. Dengan demikian HBD-3 berpotensi sebagai biomarker untuk kelahiran preterm dan KPD yang berhubungan dengan infeksi dan inflamasi intrauterine (SUFF et al., 2020).

Upaya untuk mencegah KPD yaitu dengan menekan terjadinya infeksi dan penatalaksanaan wanita hamil yang terinfeksi yaitu dengan pemberian antibiotik. Pengobatan KPD sering melibatkan pengobatan konservatif tunggal tradisional, termasuk penekanan kontraksi, antibiotik untuk mencegah infeksi, dan glukokortikoid untuk meningkatkan pematangan paru. Walaupun terapi sudah diberikan optimal dan sekitar 90% wanita hamil dengan KPD akan melahirkan dalam 1 minggu (Liang H et al., 2019). Pemahaman menyeluruh diperlukan tentang mekanisme molekuler dasar yang mendasari pecah ketuban untuk dapat lebih baik mencegah dan mengobati KPD.

Beberapa penelitian menyelidiki kadar molekul biokimia dalam cairan amnion pada persalinan prematur dan KPD dengan hasil yang tidak konsisten. Terjadi penurunan kadar TIMP-1 dalam sampel cairan amnion pada KPD, namun terdapat pula laporan bahwa terjadi peningkatan kadar TIMP-1 dalam sampel cairan amnion yang berasal dari persalinan dengan komplikasi KPD, namun penelitian ini tidak

menyertakan penilaian kadar MMP-9, sehingga tidak diketahui rasio MMP-9/TIMP-1 (Karowicz-Bilińska, 2017).

Sejumlah penelitian terbatas mengenai TIMP-1 dan TGF- β di membran amnion yang berasal dari persalinan prematur atau kehamilan dengan komplikasi KPD dan hasilnya tetap tidak konsisten. Beberapa penelitian menyelidiki kadar TIMP-1 dalam cairan amnion pada persalinan prematur dan KPD dengan hasil yang tidak konsisten (Faupel-Badger JM et al., 2011 ; Karowicz-Bilińska A et al., 2017). Terjadi penurunan kadar TIMP-1 dalam sampel cairan amnion pada KPD, namun terdapat pula laporan bahwa terjadi peningkatan kadar TIMP-1 dalam sampel cairan amnion yang berasal dari persalinan dengan komplikasi KPD, namun penelitian ini tidak menyertakan penilaian kadar MMP-9 atau rasio MMP-9/TIMP-1 (Vadillo-Ortega F et al., 1996 ; Fortunato SJ et al., 1999).

Masih kurangnya informasi tentang mekanisme molekuler dasar yang mendasari pecah ketuban dan perlu adanya pembuktian lanjutan bahwa aktivasi MMP-9 dan deaktivasi inhibitor MMP-9, yaitu TIMP-1 bersifat sinergis untuk menyebabkan terjadinya pecah ketuban. Perlu dilakukan penelitian yang memeriksa kedua faktor ini bersamaan untuk memperoleh rasio MMP-9/TIMP-1, sehingga patogenesis KPD dapat diketahui secara jelas. Tidak hanya itu, penelitian ini juga berusaha mencari korelasi antara rasio MMP-9/TIMP-1 dengan HBD-3 yang berpotensi sebagai penanda untuk kelahiran preterm dan KPD yang berhubungan dengan infeksi dan inflamasi intrauterine. Penelitian ini ingin membuktikan bahwa KPD berhubungan dengan ketidakseimbangan MMP-9/TIMP-1 yang berasosiasi oleh defensin HBD-3 dengan menggunakan sampel berasal dari selaput amniokorion,

sehingga diharapkan mampu memberikan hasil yang lebih konsisten. Penelitian ini akan dilakukan di Jambi karena kasus KPD di daerah Jambi belum sepenuhnya teratasi dan penelitian mengenai molekuler dasar yang mendasari pecah ketuban dengan karakteristik subjek yang berasal dari Jambi masih belum banyak dilakukan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan kadar protein MMP-9 antara kejadian KPD dengan persalinan normal?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar protein TIMP-1 antara kejadian KPD dengan persalinan normal?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar protein HBD-3 antara kejadian KPD dengan persalinan normal?
4. Apakah terdapat perbedaan ratio MMP-9/TIMP-1 pada kejadian KPD dan persalinan normal?
5. Apakah terdapat hubungan kadar protein MMP-9 dengan HBD-3 pada kejadian KPD dan persalinan normal?
6. Apakah terdapat hubungan antara ratio MMP-9/TIMP-1 dan kadar HBD-3 pada kejadian KPD dan persalinan normal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan rasio MMP-9/TIMP-1 dan hubungannya dengan HBD-3 pada selaput amniokorion ibu hamil dengan kejadian KPD dan ibu hamil dengan persalinan normal.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan kadar protein MMP-9 antara kejadian KPD dengan persalinan normal.
2. Mengetahui perbedaan kadar protein TIMP-1 antara kejadian KPD dengan persalinan normal.
3. Mengetahui perbedaan kadar protein HBD-3 antara kejadian KPD dengan persalinan normal.
4. Mengetahui perbedaan ratio MMP-9/TIMP-1 pada kejadian KPD dan persalinan normal.
5. Menganalisis hubungan antara kadar protein MMP-9 dan HBD-3 pada kejadian KPD dan persalinan normal.
6. Menganalisis hubungan antara ratio MMP-9/TIMP-1 dan HBD-3 pada kejadian KPD dan persalinan normal

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat bagi Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk mengetahui patogenesis KPD dengan melibatkan biomolekul MMP-9 dan TIMP-1 yang berperan dalam remodelling matriks ekstraseluler amniokorionik, serta HBD-3 yang berperan dalam infeksi traktus genitalia. Penelitian ini menambah pemahaman tentang mekanisme molekuler yang mendasari pecah ketuban agar diketahui tindakan preventif yang jelas dalam penanganan ibu hamil dengan KPD.

1.4.2. Manfaat bagi Pengembangan Penelitian

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian berikutnya yang meneliti mengenai peran biomolekul pada selaput amniokorion pada patofisiologi terjadinya KPD. Penelitian ini juga berupaya untuk mengembangkan metode prekdisi terbaru dalam mendeteksi terjadinya KPD pada ibu hamil.

