

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Persalinan *preterm* menurut *American College of Obstreticians and Gynecologists* (ACOG), didefinisikan sebagai kontraksi yang teratur dari uterus yang menyebabkan perubahan pada serviks yang terjadi antara 20 minggu dan sebelum minggu ke 37 kehamilan. Persalinan *preterm* saat ini masih merupakan penyebab kematian perinatal tertinggi (*American College of Obstreticians and Gynecologists*, 2014). Masalah utama pada persalinan *preterm* adalah terkait morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan, semakin muda usia kehamilan semakin besar morbiditas dan mortalitasnya terutama dikarenakan sistem pernapasan yang imatur pada bayi yang lahir sebelum usia kehamilan 34 minggu (Cunningham *et al.*, 2014).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) Angka Kematian Neonatal (AKN) dan Angka Kematian Bayi (AKB) dunia masih tinggi. AKN di dunia sebesar 22 per 1000 kelahiran hidup, AKB 37 per 1000 kelahiran hidup (*World Health Organization*, 2015). AKB di negara-negara *Assosiation of Southeast Asian Nations* (ASEAN) tahun 2015, Singapura 2 per 1000 KH, Brunei Darussalam 9 per 1000 KH, Malaysia 6 per 1000 KH, Thailand 11 per 1000 KH, Vietnam 17 per 1000 KH, Filipina 22 per 1000 KH (World Bank, 2015).

Berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, AKN pada tahun 2012 sebesar 19 per 1000 kelahiran hidup sedangkan AKB di Indonesia sebesar 32 per 1000 kelahiran hidup. Di Provinsi Sumatra Barat AKN sebesar 17 per 1000 kelahiran hidup dan AKB sebesar 32 per

1000 kelahiran hidup, sedangkan jumlah kematian bayi di Sumatera Barat sebanyak 721 (Dinas Kesehatan Sumatera Barat; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012). Dalam Rencana Strategis Kementerian Kesehatan 2015-2019, peningkatan status kesehatan masyarakat dilakukan pada semua siklus kehidupan (*life cycle*) termasuk bayi dengan upaya menurunkan AKB dari 32 menjadi 24 per 1.000 kelahiran hidup (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Perhatian terhadap upaya penurunan AKN juga menjadi hal yang penting, karena kematian neonatal memberi kontribusi terhadap 56% kematian bayi. Tiga penyebab utama kematian neonatal di seluruh dunia adalah; 1) infeksi 36% (meliputi sepsis/pneumonia, tetanus dan diare), 2) bayi yang lahir *preterm* (28%), dan 3) asfiksia saat lahir (23%) (World Health Organization, 2011). Menurut Kementerian Kesehatan (2014), masalah utama penyebab kematian pada bayi dan balita adalah pada masa neonatus, hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan bahwa 78,5% dari kematian neonatal terjadi pada umur 0-6 hari dengan penyebab kematian adalah; 1) gangguan atau kelainan pernapasan (35,9%), 2) *prematuritas* (32,4%), 3) sepsis (12 %) dan 4) penyebab lain sebesar 16,1 %.

Setiap tahunnya diperkirakan 15 juta bayi dilahirkan secara *preterm* dan angka ini terus meningkat. Dari semua jumlah tersebut, 1 juta bayi meninggal pertahun dari komplikasi persalinan *preterm*, di Asia Tenggara dan Selatan merupakan angka tertinggi persalinan *preterm* dengan 13,4% dari semua kelahiran hidup (World Health Organization, 2012). Data persalinan *preterm* di Amerika Serikat menunjukkan peningkatan dari 11% pada tahun 2000 menjadi 11,55%

pada tahun 2012, pada tahun 2014 meningkat lagi menjadi 12,32%, dan tahun 2015 meningkat menjadi 12,37% (Martin *et al.*, 2015; Adcock *et al.*, 2015).

Pada laporannya WHO menuliskan Indonesia menempati peringkat ke 5 negara dengan bayi *preterm* terbanyak di dunia (675.700 bayi) setelah India (3,5 juta bayi), Tiongkok (1,2 juta bayi), Nigeria (773.600 bayi), dan Pakistan (748.100 bayi). dan 5 negara ini menyumbang 60% dari semua kelahiran *preterm* di seluruh dunia (Blencowe *et al.*, 2013). Angka persalinan *preterm* di kota Padang berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Padang pada tahun 2014 sebanyak 94 persalinan *preterm*. Persalinan *preterm* di RSUP. Dr. M.Djamil Padang pada tahun 2014 sebanyak 115 dan pada tahun 2015 sebanyak 97 persalinan *preterm*. Persalinan *preterm* di RSUD Dr. Rasidin Padang pada tahun 2014 sebanyak 24 dan pada tahun 2015 sebanyak 19 persalinan *preterm*.

Persalinan *preterm* menyumbang 34% dari kematian neonatal dan menyebabkan 75% dari morbiditas neonatal. Bayi yang lahir *preterm* memiliki peningkatan insiden buta, tuli, *cerebral palsy*, gangguan neurologis dan gangguan paru-paru. Hal ini menambahkan dimensi dari disabilitas seumur hidup yang membutuhkan biaya tinggi pada individu yang lahir secara *preterm*, keluarga mereka, dan institusi di mana mereka tinggal (Romero and Charles, 2009; Behrman and Buttler, 2007).

Pada sebagian besar kasus, penyebab persalinan *preterm* tidak terdiagnosis dan umumnya multifaktor. Kurang lebih 30% persalinan *preterm* tidak diketahui penyebabnya, sedangkan 70% sisanya disebabkan oleh beberapa faktor seperti ; 1) kehamilan ganda (30%), 2) penyakit-penyakit lain selama kehamilan; infeksi genitalia, ketuban pecah dini, perdarahan antepartum, inkompetensia serviks, dan

kelainan kongenital uterus (20-25%), 3) hipertensi dalam kehamilan, pertumbuhan janin terhambat, kelainan kongenital (15-20%) (Kementrian Kesehatan, 2010). Menurut Elmer (2009), penyebab persalinan *preterm* oleh infeksi urogenital maternal tercatat sebanyak 40% dari keseluruhan persalinan *preterm*, sedangkan di Indonesia sekitar 12,5% persalinan *preterm* disebabkan oleh infeksi (Gondo, 2012).

Berdasarkan teori penyebab terjadinya persalinan *preterm* berhubungan dengan pengaktifan sumbu *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA), adanya infeksi dan inflamasi, perdarahan desidua, serta peregangan uterus yang berlebihan, perubahan hormonal, enzimatik, biokimia, yang menyebabkan terjadinya kontraksi uterus (Elmer, 2009; Koucky *et al.*, 2009).

Mekanisme yang mendasari terjadinya persalinan *preterm* dari reaksi inflamasi akibat infeksi bakteri melibatkan aktivasi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Interleukin 1 β (IL 1 β) merupakan sitokin proinflamasi yang mempunyai pengaruh yang luas, tidak saja mempunyai sel sasaran dalam sistem imun, sitokin ini dianggap sebagai mediator yang penting dalam proses inflamasi. Perlunakan serviks, pecahnya selaput ketuban dan kontraktilitas miometrium merupakan mekanisme utama yang mendasari terjadinya persalinan, semuanya berhubungan dengan aktivasi jalur inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti IL 1 β merangsang produksi *matrix metalloproteinase* (MMP), *cyxcloxygenase-2* (COX2) dan prostaglandin yang menyebabkan perlunakan servik dan pecahnya selaput ketuban sehingga persalinan dapat terjadi (Lopez *et al.*, 2014).

Temuan yang paling konsisten adalah bahwa peningkatan kadar sitokin proinflamasi, terutama interleukin IL 6, IL 1 β , dan TNF α terkait dengan

persalinan *preterm*. Dari sebuah review jurnal ditemukan kadar IL 1 β meningkat pada ibu hamil dengan persalinan *preterm* dari empat studi penelitian yakni penelitian; 1) Hasegawa *et al.*, 2003 2) Skogstrand *et al.*, 2008 3) Torbe *et al.*, 2007 dan 4) Vorge *et al.*, 2007) (Lyon *et al.*, 2010).

Keseimbangan sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi dianggap suatu hal yang penting untuk keberhasilan kehamilan. Interleukin 10 (IL 10) merupakan sitokin antiinflamasi yang diidentifikasi sebagai penyeimbang penting dari sintesis sitokin proinflamasi yang bertindak untuk mengakhiri respon inflamasi yang disebabkan patologi jaringan dengan menonaktifkan makrofag dan menghambat sintesis sitokin proinflamasi seperti IL 1 β pada kehamilan (Murphy, 2006).

Secara teori menunjukkan IL 10 merupakan sitokin antiinflamasi dalam respon imun manusia. Sitokin ini adalah inhibitor kuat dari sitokin proinflamasi, termasuk IL 1 β . Aktivasinya berperan untuk penanda awal sebagai faktor inhibisi sintesis sitokin. Selain aktivitasnya sebagai sitokin limfosit Th2, IL 10 juga merupakan *deactivator* kuat dari sintesis sitokin proinflamasi monosit atau makrofag (Li *et al.*, 2012). Penjelasan teori tersebut menunjukkan bahwa kadar yang tinggi pada persalinan *preterm* menunjukkan tanda bahwa terjadi reaksi dari IL 10 sebagai upaya untuk menghambat aktivitas IL 1 β .

Penelitian eksperimen pada tikus hamil yang terpapar *lipopolysaccharide* (LPS) dengan pemberian IL 10 dapat mengurangi kadar serum IL 1 β . Percobaan ini menunjukkan pentingnya sintesis IL 10 dalam mempertahankan kehamilan yang disebabkan infeksi. Tindakan pelindungan IL 10 dikaitkan dengan peran antiinflamasinya dalam menonaktifkan makrofag dan menghambat sintesis LPS

oleh inflamasi sitokin proinflamasi IL 1 β dan mediator inflamasi lainnya. Temuan ini memiliki implikasi langsung untuk memahami jalur yang mendasari infeksi atau inflamasi pada persalinan *preterm* dan dapat menginformasikan terapi strategi baru untuk mencegah persalinan *preterm* (Robertson *et al.*, 2006).

Interaksi antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dari implantasi sampai akhir masa kehamilan menjadi kunci keberhasilan kehamilan normal, yang mana sitokin IL 10 mempunyai peran yang penting untuk menghasilkan kehamilan normal. Temuan terbaru menunjukkan pada kehamilan normal terjadi penurunan sitokin proinflamasi seperti IL 1 β dan peningkatan sitokin antiinflamasi IL 10, hal tersebut menunjukkan bahwa IL 10 memang berperan sebagai sitokin antiinflamasi yang melindungi tubuh untuk pemeliharaan dan perkembangan kehamilan normal (Denney *et al.*, 2011).

Menurut WHO (2012), untuk mencegah persalinan *preterm*, ibu hamil berisiko dapat diidentifikasi terlebih dahulu sehingga intervensi dapat dilakukan untuk menghilangkan atau mengurangi paparan dari faktor risiko, idealnya ibu hamil memerlukan skrining yang menjadi bagian dari pelayanan antenatal untuk mengidentifikasi risiko dan mencegah terjadinya persalinan *preterm*. Dalam memberikan pelayanan antenatal harus dilakukan intervensi pada ibu hamil yang berisiko mengalami persalinan *preterm* salah satunya adanya infeksi bakteri vagina dengan ciri adanya keputihan abnormal (Kementrian Kesehatan, 2010).

Beberapa penelitian membuktikan bahwa infeksi selama kehamilan memegang peranan penting dalam terjadinya persalinan *preterm*, bakteri yang masuk melalui vagina dapat menyebar ke uterus dan cairan amnion sehingga memicu terjadinya inflamasi dan mengakibatkan persalinan *preterm*.

Mikroorganisme yang paling umum ditemukan pada cairan ketuban adalah jenis *mycoplasma genitalia* khususnya, *ureaplasma urealyticum*. Namun, mikroorganisme lainnya ditemukan dalam cairan ketuban termasuk *mycoplasma hominis*, *streptococcus agalactiae*, *escherichia coli*, *fusobacterium spesies*, dan *gardnerella vaginalis*, dengan menggunakan teknik mikrobiologi molekuler, organisme yang ditemukan di mulut uterus ini telah terdeteksi dalam cairan ketuban wanita dengan persalinan *preterm* (Romero *et al.*, 2007).

Berdasarkan uraian di atas, pentingnya identifikasi ibu hamil yang berisiko melahirkan *preterm* yang mana dalam mempertahankan kehamilan keseimbangan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi sangat diperlukan dalam mencegah persalinan *preterm*, diketahui IL 10 mempunyai peranan dalam mempertahankan kehamilan dengan memblok sitokin proinflamasi IL 1 β sehingga janin bertahan sampai kehamilan *aterm*, oleh karena itu peneliti tertarik untuk mengangkat judul “perbedaan kadar interleukin 1 β dan kadar interleukin 10 antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal”

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka rumusan masalah penelitian :

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan kadar IL 1 β antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal ?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan kadar IL 10 antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis perbedaan kadar IL 1 β dan IL 10 antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui rerata kadar IL 1 β antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal
- b. Untuk mengetahui rerata kadar IL 10 antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

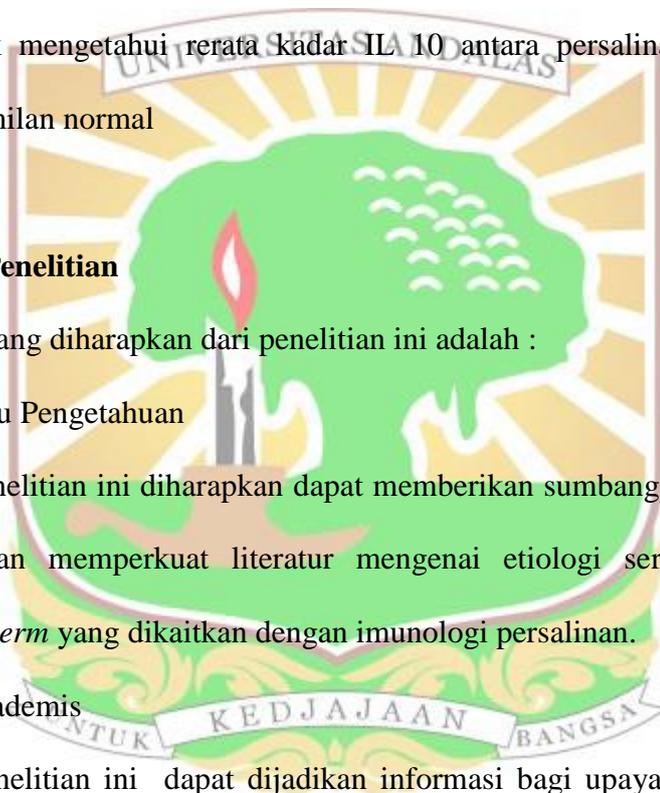
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam mengetahui dan memperkuat literatur mengenai etiologi serta patofisiologi persalinan *preterm* yang dikaitkan dengan imunologi persalinan.

1.4.2 Bagi Akademis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan informasi bagi upaya pengembangan keilmuan yang terkait dan dapat menjadi masukan bagi peneliti lain untuk melanjutkan penelitian terkait persalinan *preterm* dengan variabel yang lain.

1.4.3 Bagi Aplikasi Klinis

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai deteksi dini adanya ancaman persalinan *preterm* melalui kadar IL 1 β dan IL 10.



- b. Diharapkan kepada tenaga kesehatan khususnya bidan dapat mencegah terjadinya infeksi bakteri intrauteri pada ibu hamil sebagai salah satu penyebab persalinan *preterm*.

1.5 Hipotesis Penelitian

- 1.5.1 Terdapat perbedaan kadar interleukin 1β antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal
- 1.5.2 Terdapat perbedaan kadar interleukin 10 antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal

