

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Persalinan kurang bulan merupakan masalah di bidang obstetri dan perinatologi karena berhubungan dengan tingginya angka morbiditas dan mortalitas bayi. Tujuh puluh persen morbiditas dan mortalitas neonatus disebabkan oleh prematuritas. Kemajuan dibidang obstetri dan perawatan neonatal telah dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas bayi yang dilahirkan, namun bayi yang dilahirkan memerlukan perawatan khusus dan memerlukan biaya yang mahal dalam perawatan kesehatan (Cunningham, 2014).

*American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG)* menyatakan bahwa definisi persalinan kurang bulan adalah persalinan yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu atau kurang dari 259 hari dari hari pertama haid terakhir (HPHT). Sedangkan menurut *World Health Organization (WHO)*, persalinan kurang bulan didefinisikan sebagai persalinan yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu dengan selaput membran janin yang masih utuh (Iams, 2004).

Angka kejadian persalinan kurang bulan adalah sebesar 7-10% dari seluruh kehamilan. Di Amerika Serikat, angka kejadian persalinan kurang bulan sebesar 12% dan menyebabkan 75% kematian neonatal sedangkan di Indonesia kejadian persalinan kurang bulan berkisar 10-20% (Yeast, 2005; Goldenberg, 2010; Romero, 2011).

Penyebab persalinan kurang bulan adalah multifaktor. Persalinan kurang bulan disebabkan oleh faktor ibu, diantaranya umur ibu saat hamil kurang dari 18 tahun atau diatas 40 tahun, status ekonomi yang rendah, kebiasaan merokok, nutrisi yang buruk, malformasi uterus, inkompeten serviks dan infeksi dalam kehamilan (Cunningham, 2014; Rodney, 2015).

Infeksi intrauterin merupakan faktor utama terjadinya persalinan kurang bulan, yaitu sebesar 40% dari seluruh penyebab persalinan kurang bulan, dan lebih sering bersifat subklinis. Beberapa mekanisme yang menerangkan terjadinya infeksi intrauterin yaitu dimulai dengan adanya pertumbuhan mikroorganisme patogen di servikovaginal, kemudian menembus *barrier* serviks dan selanjutnya memicu perubahan pada selaput amnion dan struktur segmen bawah rahim (Romero, 2011; Klein, 2011).

Ketuban pecah dini (KPD) atau *Premature Rupture of Membranes* (PROM) adalah keluarnya air ketuban (cairan amnion) sebelum terjadinya persalinan. Bila terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu ini disebut sebagai KPD preterm atau *Preterm Premature Rupture of Membranes* (PPROM). Beberapa faktor penyebab terjadinya KPD adalah infeksi, riwayat KPD sebelumnya, *overdistensi* uterus, kelainan pada serviks, malposisi dan malpresentasi janin, merokok, dan faktor stres psikologik maternal. Tetapi faktor yang paling sering menyebabkan KPD adalah faktor eksternal yaitu infeksi 60-70% (Mochtar, 2012; Rodney, 2015).

Ketuban pecah dini (KPD) atau merupakan masalah penting dalam obstetri berkaitan dengan komplikasi kelahiran berupa prematuritas dan terjadinya infeksi korioamnionitis sampai sepsis yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas perinatal serta menyebabkan infeksi pada ibu maupun bayi (Mochtar, 2012).

Insidensi ketuban pecah dini sebesar 8-10% dari jumlah kehamilan dan biasanya dari kasus ketuban pecah dini akan diikuti dengan persalinan. Ketuban pecah dini memberikan kontribusi 30% persalinan preterm dan 75% kasus ketuban pecah dini akan terjadi persalinan (Wiknyosastro, 2008).

Korioamnionitis merupakan proses inflamasi atau infeksi pada plasenta, cairan amnion, selaput korioamnion dan atau uterus yang timbul segera sebelum atau pada saat persalinan. Penelitian menunjukkan bahwa secara histologis, korioamnionitis terjadi pada

20% kasus persalinan cukup bulan dan 50% kasus persalinan kurang bulan. Korioamnionitis klinis terjadi pada 1-2% persalinan cukup bulan dan 5-10% persalinan kurang bulan. Insidensi ini meningkat pada kasus ketuban pecah dini (Rodney, 2015).

Infeksi akan merangsang dikeluarkannya mediator inflamasi melalui aktivitas makrofag dan sel-sel leukosit Polimononuklear ( PMN ) pada desidua maternal dan membran korioamnion. Mediator inflamasi yang dikeluarkan saat terjadi infeksi akan memicu terjadinya persalinan preterm. Peningkatan yang signifikan dari mediator inflamasi akan memicu dikeluarkannya suatu zat yang berfungsi sebagai regulator dari respons inflamasi. Protease inhibitor berfungsi sebagai pengatur respons inflamasi (Helmig, 2012; Doumas, 2013).

*Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* (SLPI) merupakan protease inhibitor yang paling poten dalam menghambat proses inflamasi. SLPI juga dapat menghambat pelepasan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dan *matrix metalloproteinase* serta dapat melakukan perbaikan ( *remodeling* ) selaput membran yang robek dengan cara menghambat *cyclo-oxygenase-2* (Zhang, 2007). SLPI berfungsi membatasi rangkaian proses inflamasi yang terjadi saat persalinan, sebagai pelindung dari invasi mikroorganisme, memberikan respons terhadap infeksi dan menghambat proses inflamasi dengan cara menghambat produk-produk bakteri, serta SLPI juga berfungsi memberi perlindungan bagi membran janin dan serviks (Puchner, 2006).

*Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* (SLPI) berfungsi sebagai pelindung dari efek sitokin dan elastase yang dapat menyebabkan robeknya selaput amnion dan selanjutnya memicu pecahnya ketuban. Beberapa penelitian menyebutkan terjadi penurunan konsentrasi SLPI dalam cairan amnion pada kasus ketuban pecah dini, terutama pada persalinan kurang bulan. Hal ini disebabkan karena adanya penurunan aktivitas anti-protease, sedangkan protease sendiri memiliki kemampuan dalam degradasi membran (King, 2010).

## B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan konsentrasi *Secretary Leukocyte Protease Inhibitor* pada pasien ketuban pecah dini preterm antara yang mengalami korioamnionitis dan yang tidak mengalami korioamnionitis?

## C. Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan konsentrasi *Secretary Leukocyte Protease Inhibitor* pada pasien ketuban pecah dini preterm antara yang mengalami korioamnionitis dan yang tidak mengalami korioamnionitis.

## D. Kerangka Pemikiran

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa infeksi berperan penting dalam patogenesis ketuban pecah dini (KPD) preterm. Mikroorganisme penyebab infeksi menembus *barrier* serviks kemudian memicu perubahan pada selaput amnion dan struktur segmen bawah rahim. Mikroorganisme tersebut akan menginisiasi KPD preterm melalui beberapa cara. Cara yang paling besar pengaruhnya adalah efek dari pelepasan toksin-toksin bakteri yang akan menginisiasi proses inflamasi pada desidua dan korioamnion. Pelepasan mediator-mediator inflamasi dari sel desidua dapat langsung menstimulasi sel-sel miometrium, sehingga akan terjadi persalinan kurang bulan. Cara lain adalah mikroorganisme memicu persalinan kurang bulan dengan cara merusak selaput membran melalui pelepasan protease. Protease tersebut dapat menurunkan kekuatan selaput membran janin, dan selanjutnya memicu persalinan.

Pelepasan mediator inflamasi pada saat terjadinya infeksi akan merangsang dilepaskannya suatu zat yang berfungsi untuk mengontrol proses inflamasi. Proteinase inhibitor adalah segolongan molekul yang mampu membatasi fungsi zat-zat patogen yang potensial dapat

menimbulkan kerusakan jaringan. Proteinase inhibitor berperan penting dalam efek proteksi terhadap regulasi sekresi proteinase oleh PMN. Protease inhibitor berperan dalam mengontrol proses inflamasi.

*Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* (SLPI) adalah salah satu inhibitor protease. SLPI juga berperan sebagai mediator imunitas mukosa serta mengatur respons proses inflamasi, dengan cara mengurangi ekspresi gen inflamasi dan mengurangi akumulasi sel-sel inflamator, dan juga memberi kontribusi dalam keseimbangan imunitas. Secara garis besar, SLPI memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi, anti-virus, anti-bakteri. SLPI secara spesifik terdapat pada sel-sel di permukaan mukosa, seperti pada paru-paru, serviks, duktus parotis, vesikula seminalis, epitel pada traktus genitalia wanita (uterus, tuba falopii) dan juga ditemukan pada cairan-cairan tubuh, seperti sekresi kelenjar parotis, lendir serviks, dan cairan asites.

Selama kehamilan, *Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* (SLPI) berfungsi sebagai *barrier* utama terhadap terjadinya infeksi pada saluran genitalia selama kehamilan. Secara immunohistokimia, ekspresi sel-sel spesifik dari SLPI lebih dominan pada sel – sel desidua parietalis yang melekat pada *chorion leave* dan miometrium serta desidua basalis. Sehingga diduga, pada uterus hamil SLPI juga di lepaskan oleh desidua, membran janin, dan dari paru-paru janin. Meningkatnya konsentrasi SLPI akan membentuk suatu interaksi inflamasi dalam mempertahankan kehamilan dan selanjutnya membatasinya pada saat persalinan. Peranan penting SLPI selama kehamilan adalah sebagai pelindung terhadap protease dan sitokin yang dapat memicu timbulnya ketuban pecah dini dan kontraksi uterus.

Persalinan merupakan keadaan yang berhubungan dengan reaksi inflamasi. Terdapat peningkatan pelepasan dan ekspresi IL-1 dan IL-6 di dalam cairan amnion dan desidua, yang akan menstimulasi proses inflamasi. Peningkatan dari konsentrasi IL-1 dan IL-6 tersebut akan memicu pelepasan SLPI dari sel epitel amnion, mukosa saluran

pernafasan janin, dan desidua. SLPI berfungsi membatasi rangkaian proses inflamasi yang terjadi saat persalinan, sebagai pelindung dari invasi mikroorganisme, dan memberikan respons terhadap infeksi serta menghambat proses inflamasi dengan menghambat produk-produk bakteri berupa lipopolisakarida.

Pada persalinan kurang bulan, khususnya pada keadaan terjadinya infeksi intrauterin, akan tampak ekspresi anti-mikrobal. Terjadi penurunan konsentrasi SLPI dalam cairan amnion pada kasus-kasus ketuban pecah dini. Hal ini disebabkan karena adanya penurunan aktivitas anti-protease, sedangkan protease sendiri memiliki kemampuan dalam degradasi membran. Karena adanya penurunan konsentrasi SLPI, maka akan menurun pula efek antimikrobal SLPI pada uterus, sehingga akan memungkinkan terjadinya infeksi.

Puchner dkk menyebutkan bahwa konsentrasi SLPI lebih tinggi pada pasien persalinan kurang bulan spontan maupun persalinan cukup bulan dengan ketuban yang masih utuh dibandingkan pada persalinan yang didahului pecahnya ketuban. Konsentrasi SLPI dalam cairan amnion pada kehamilan midtrimester menurun secara signifikan bila didahului oleh pecah ketuban. Didapatkan nilai *cut off point* dari konsentrasi SLPI pada persalinan kurang bulan adalah 56,5 ng/ml (Punchner, 2006).

Helmig dkk menyebutkan bahwa pada kehamilan kurang bulan yang didahului pecahnya ketuban, memiliki nilai rata-rata SLPI yang lebih rendah dibandingkan pada kehamilan dengan ketuban yang masih utuh, yaitu 579 mg/mL pada kehamilan dengan ketuban yang sudah pecah dan 1038 ng/ml pada kehamilan dengan ketuban yang masih utuh.

## E. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan konsentrasi *Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* pada pasien ketuban pecah dini preterm antara yang mengalami korioamnionitis dan yang tidak mengalami korioamnionitis.

## F. Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat Ilmiah

Secara keilmuan penelitian diharapkan dapat menambah wawasan untuk mengetahui perbedaan konsentrasi *Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* pada pasien ketuban pecah dini preterm antara yang mengalami korioamnionitis dan yang tidak mengalami korioamnionitis.

### 2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai langkah awal untuk penelitian lanjutan mencari *cutt off point* konsentrasi *Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* (SLPI) pada pasien ketuban pecah dini preterm antara yang mengalami korioamnionitis dan yang tidak mengalami korioamnionitis.

