

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi pada umur kehamilan 20 – <37 minggu. Bayi yang dilahirkan pada usia kehamilan tersebut merupakan bayi prematur. Bayi prematur akan mengalami morbiditas jangka pendek, seperti sindroma gangguan pernapasan, displasia bronkopulmoner, perdarahan intraventrikuler, retinopati akibat prematuritas dan morbiditas jangka panjang, seperti gangguan perkembangan dan gangguan neurologis. (Steer, 2005; Barros *et al*, 2010; Cunningham *et al*, 2014).

Persalinan preterm berkisar 6-10% dari seluruh kehamilan dan menyumbang 34% dari kematian neonatal serta menyebabkan 75% dari morbiditas neonatal. di Amerika Serikat angka kejadian ini tercatat 9,5% pada tahun 1980 dan mengalami peningkatan menjadi 11% pada tahun 2000 (Carmichael *et al*, 2013). Jika dilihat berdasarkan data untuk negara berkembang persentase kejadian persalinan preterm yaitu berada pada persentase 10%. Sedangkan, Indonesia sebagai salah satu negara berkembang memiliki angka kejadian persalinan preterm yang tinggi yaitu 14% dari 4 juta kelahiran (Kementerian Kesehatan, 2010; Gondo, 2012).

Data Indonesia angka kejadian kelahiran prematur tidak dapat dipastikan, namun berdasarkan data Riskesdas Departemen

Kesehatan tahun 2007, kelahiran prematur memiliki dampak terhadap berat badan lahir rendah (BBLR) mencapai 11,5%, meskipun angka BBLR tidak mutlak mewakili angka kejadian persalinan prematur (Dirjen Bina Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010). Berdasarkan teori penyebab terjadinya persalinan preterm berhubungan dengan pengaktifan sumbu *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) yang dimediasi *corticotrophin releasing hormone* (CRH), adanya infeksi dan inflamasi, perdarahan desidua, peregangan uterus yang berlebihan, perubahan hormonal, enzimatik dan biokimia yang menyebabkan terjadinya kontraksi uterus (Steer, 2005; Elmer, 2009; Barros *et al*, 2010; ACOG Practice Bulletin, 2012; Cunningham *et al*, 2014).

Penelitian *in vitro* pada sel plasenta manusia menunjukkan CRH dilepaskan dari kultur sel plasenta manusia dalam dosis yang sesuai responnya terhadap semua efektor biologi utama stres, termasuk kortisol, katekolamin, oksitosin, angiotensin II, dan interleukin-1 (IL-1). (Steer, 2005; ACOG , 2012; Cunningham *et al*, 2014).

Endotoksin (lipopolisakarida) bakteri dalam cairan amnion akan merangsang sel desidua untuk menghasilkan sitokin dan prostaglandin yang dapat menginisiasi proses persalinan. Berbagai sitokin, termasuk interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *Tumour Necrosis Factor* (TNF) adalah produk sekretorik yang dikaitkan dengan persalinan preterm (Steer, 2005; ACOG Practice Bulletin, 2012).

Perubahan biokimia dalam tubuh juga berperan dalam terjadinya persalinan preterm. Salah satu unsur yang berpengaruh tersebut adalah Zinc (Zn). Zinc adalah unsur esensial dalam tubuh manusia yang berfungsi secara biokimia sebagai pembangun dalam banyak metaloenzim (enzim yang mengandung logam) dengan fungsi katalitik, regulator (Cummings & Kovavic, 2009; Gibson, 2012). Zinc berperan pada metabolisme karbohidrat, lipid, protein serta sintesis dan degradasi asam nukleat. Zinc penting untuk berbagai fungsi termasuk pertumbuhan dan perkembangan, fungsi reproduksi, sensori, kekebalan, antioksidan, serta stabilisasi membran. Tubuh mengandung 1-2.5 gram Zinc yang ditemukan di tulang, gigi, rambut, kulit, hati, otot, dan testis. (Chaffee, 2012; Carmichael *et al*, 2013).

Zinc dalam berbagai komponen darah berubah selama kehamilan. Konsentrasi plasma atau serum menurun 15% -35% pada akhir kehamilan dibandingkan dengan konsentrasi pra-kehamilan atau awal kehamilan. Kebutuhan Zinc untuk ibu hamil merupakan akumulasi Zinc dalam jaringan janin dan ibu. Zinc pada wanita hamil, 57% digunakan oleh janin, 6,5% di plasenta, <1% di cairan ketuban, 24% dalam uterus, 5% pada jaringan payudara, dan 6,5% dalam volume darah ibu. (Donangelo, 2012).

Suplementasi Zinc dianjurkan pada wanita hamil yang berisiko mengalami defisiensi (Danesh, 2010; Chen *et al*, 2012). Penelitian Cochrane dari 13 percobaan, suplementasi Zinc selama kehamilan menyebabkan penurunan risiko kelahiran preterm sebesar 14%

(95%CI 0,76-0,98), tetapi tidak menurunkan risiko berat badan lahir rendah (RR 1,05, 95% CI 0,94-1,17) (Danesh, 2010; Chen *et al.*, 2012).

*Matrix Metalloproteinase* (MMP-9) merupakan perantara yang penting dan penyebab persalinan preterm selain Zinc. *Matrix metalloproteinase* (MMP) 9 adalah grup dari protein yang memecah kolagen. Kolagen memberikan kekuatan regangan utama pada membran janin, oleh karena itu pecahnya selaput membran janin dikaitkan dengan peningkatan ekspresi MMP-9 dan aktivitas dan penurunan ekspresi dan aktivitas dari *tissue inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMPs) (Xu, 2002; Weiss, 2007).

MMP-9 merupakan MMP utama yang bertanggung jawab terhadap aktifitas gelatinolitik pada selaput ketuban. MMP-9 mampu mendegradasi kolagen tipe IV, komponen kolagen utama dari membran basal amnion. MMP berperan dalam pertumbuhan dan perombakan selaput ketuban normal selama kehamilan, pada pelemahan serta ruptur selaput ketuban saat mulainya kontraksi dan selama persalinan (Weiss, 2007).

Keseimbangan sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi sangat penting untuk implantasi, perkembangan plasenta dan hasil kehamilan. Selama kehamilan terjadi peningkatan respon imun terhadap inflamasi. T-helper memiliki peran penting dalam mengatur sel imun dengan produksi sitokin tertentu. Th1 memproduksi sitokin inflamasi, yaitu Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ), Interferon (IFN- $\gamma$ ) dan IL2. Sedangkan

Th2 memproduksi sitokin anti inflamasi, yaitu IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 dan IL-13 (Haider, 2009; Cunningham, 2014).

Pada kasus persalinan preterm, TNF $\alpha$  dan sitokin pro inflamasi yang lain berperan dalam menstimulasi aktifitas uterus dan proses pematangan serviks dengan jalan memproduksi prostaglandin, kortisol dan mendegradasi matriks ekstraseluler dari selaput ketuban melalui jalur MMP-9. Pada persalinan preterm kadar TNF $\alpha$  dan sitokin pro inflamasi air ketuban meningkat (Calleja, 2012).

Penelitian Calleja (2012) didasarkan pada pemikiran bahwa TNF- $\alpha$  yang meningkat didalam serum penderita dapat memicu ekspresi MMP-9 sehingga hal ini dapat menyebabkan peningkatan degradasi kolagen tipe IV pada selaput ketuban wanita hamil. Penelitian Fortuno (2000) menyatakan bahwa TNF- $\alpha$  memicu ekspresi MMP-9 di sel *human amniotic epithelial* (HAE). Hasil ini secara parsial konsisten dengan laporan sebelumnya bahwa *in vitro* TNF- $\alpha$  mensekresi MMP-9 pada amnion dan trofoblas manusia (Ping, 2002; Hatice, 2013).

Identifikasi ibu hamil yang berisiko melahirkan preterm diperlukan dengan mengetahui faktor penyebabnya. Diantara faktor penyebab persalinan preterm yaitu perubahan biokimia dalam hal ini kadar zinc yang berperan dalam perlindungan infeksi oleh bakteri serta adanya infeksi dan inflamasi. Infeksi menyebabkan terjadinya peningkatan salah satu sitokin inflamasi yaitu TNF $\alpha$  yang memicu

terjadinya peningkatan MMP-9 yang mengakibatkan pelemahan selaput ketuban selama persalinan.

Dari latar belakang diatas, maka penulis tertarik untuk membahas lebih dalam mengenai perbedaan rerata kadar Zinc, TNF $\alpha$  dan MMP-9 serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar Zinc, TNF $\alpha$  dan MMP-9 serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal ?

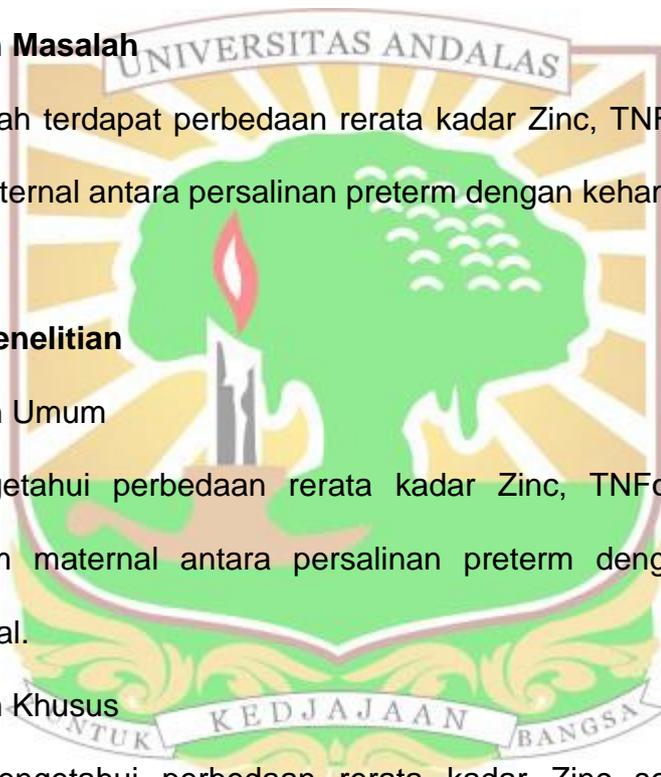
## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rerata kadar Zinc, TNF $\alpha$  dan MMP-9 serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan rerata kadar Zinc serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal
- b. Mengetahui perbedaan rerata kadar TNF $\alpha$  serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal.
- c. Mengetahui perbedaan rerata kadar MMP-9 serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal.



- d. Mengetahui faktor yang paling dominan antara kadar Zinc, TNF $\alpha$  dan MMP-9 serum maternal terhadap persalinan preterm dan kehamilan normal.

#### D. Kerangka Pemikiran

Wanita berisiko mengalami defisiensi Zinc selama kehamilan (akibat tingginya kebutuhan Zinc janin) dan defisiensi Zinc berhubungan dengan persalinan preterm (Shah, 2006; Saaka, 2009).

Efek suplementasi Zinc pada persalinan preterm telah dilaporkan dari 5 uji klinis, suplementasi Zinc dapat memperpanjang usia kehamilan sebesar 0,3-1,0 minggu, 3 diantaranya melaporkan perpanjangan selama 0,5 minggu. Tiga penelitian melaporkan penurunan kejadian kelahiran preterm (<37 minggu) sebesar 36% dan 2 studi melaporkan penurunan sebesar 80-83%. Dalam 2 penelitian ditemukan penurunan 66-85% kejadian persalinan sebelum 32 minggu (Danesh, 2010; Chen *et al.*, 2012).

Persalinan preterm dikaitkan dengan infeksi dan respon inflamasi ibu serta korioamnionitis. Respon ini melibatkan produksi sitokin pro inflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$ ) dan produksi prostaglandin.

Sitokin pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ ) diproduksi saat inflamasi oleh sel imun (makrofag dan monosit), sel epitel amnion dan sel-sel korion yang menunjukkan efek penambahan (*additive*) pada produksi MMP-9 dari amnion. Diantara sitokin yang

terlihat mempengaruhi keluarga MMP pada kehamilan, TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang memiliki karakterisasi paling jelas, terbukti dapat memicu ekspresi MMP di berbagai jaringan sehingga menyebabkan pelepasan MMP-9. Selain itu semua sitokin dapat juga meningkatkan produksi prostaglandin di selaput ketuban dan desidua.

Konsentrasi TNF bioaktif, ketersediaan reseptor TNF (TNF Reseptor 1 dan TNF Reseptor 2), afinitas TNF untuk pengikatan dengan reseptor-reseptor tersebut serta juga jalur pensinyalan mereka dapat memunculkan kinerja TNF- $\alpha$  yang berbeda. Telah ditunjukkan bahwa Tumor Necrosis Factor Receptor-1 (TNFR1) paling banyak terlibat dalam aktivasi MMP-9. Kompleks TNFR1 pada awalnya mengikat diri pada *death domain* yang terkait dengan reseptor *TNFR1-associated death domain protein* (TRADD), yang membentuk dua jalur (*pathways*) rekrutmen *death domain* yang terkait *Fas-associated death domain* (FADD) yang menyebabkan aktivasi kaspase dan apoptosis, dan rekrutmen TRAF2 dan RIP, dimana keduanya menghasilkan aktivasi faktor nuklir- $\kappa$ B (Nf- $\kappa$ B) yang memacu peningkatan kadar MMP-9 dan prostaglandin (PGE), akan tetapi menurunkan kadar *Tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP), sehingga menyebabkan ketidakseimbangan kadar MMP dan TIMP, yang akan mendegradasi kolagen tipe IV yang merupakan komponen kolagen utama dari membrane basal amnion. MMP memiliki keterlibatan dalam pertumbuhan dan perombakan selaput ketuban normal selama kehamilan, dan pada pelemahan serta ruptur selaput

ketuban pada saat mulainya kontraksi dan persalinan berlangsung (Weiss, 2007).

Proses patologi yang menyebabkan persalinan preterm diperantarai oleh Zinc, TNF- $\alpha$  dan *Matrix Metalloproteinase* (MMP-9). Mekanisme Zinc dalam terjadinya persalinan berperan untuk pencegahan/ antibakteri cairan ketuban, sehingga penurunan status zinc ibu selama kehamilan dapat menyebabkan penurunan ketersediaan zinc untuk janin dan plasenta, dan hal ini mempengaruhi proses restrukturisasi matriks ekstraselular yang sedang berlangsung di membran amnionkorion dan menyebabkan melemahnya kekuatan dan integritas membran (Abdullah, 2010).

Kaitan TNF- $\alpha$  dan MMP-9 dengan terjadinya persalinan preterm berhubungan dengan peran TNF $\alpha$  dalam menstimulasi aktifitas dari uterus dan proses pematangan serviks dengan jalan memproduksi prostaglandin, kortisol dan mendegradasi matriks ekstraseluler dari selaput ketuban melalui jalur MMP-9, degradasi matriks ekstraseluler ini meicu terjadinya pelemahan selaput ketuban dan berdampak kepada terjadinya persalinan preterm (Calleja, 2012).

## E. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar Zinc, TNF $\alpha$  dan MMP-9 serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal.

## F. Manfaat Penelitian

### 1. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebagai rumah sakit pendidikan dan pusat rujukan, dan rumah sakit jejaring, utamanya dalam mempertahankan kehamilan pada ibu-ibu dengan ancaman persalinan preterm.

### 2. Untuk Keilmuan

Menambah khasanah keilmuan tentang perbedaan kadar Zinc, TNF $\alpha$  dan MMP-9 serum maternal antara persalinan preterm dengan kehamilan normal.

### 3. Untuk Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat merangsang penelitian selanjutnya tentang persalinan preterm guna menurunkan angka morbiditas dan mortalitas bayi kurang bulan.

