

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Persalinan *preterm* merupakan masalah dalam bidang kesehatan, karena dapat menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. 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 (WHO, 2015). Pada tahun 2012 AKB di Amerika sebesar 6 per 1000 kelahiran hidup (KH), Inggris 4 per 1000 KH, Australia 4 per 1000 KH, Jerman 3 per 1000 KH, dan Jepang 2 per 1000 KH (World Bank, 2014).

Angka kematian bayi di Negara – Negara *Association 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 Kesehatan Indonesia (SDKI) AKN di Indonesia 19 per 1000 KH, AKB sebesar 34 per 1000 KH (SDKI, 2012; Kemenkes, 2013). Angka Kematian Bayi di Provinsi Sumatera Barat sebesar 27 per 1000 kelahiran hidup dan angka ini masih jauh dari target Nasional sebesar 17 per 1000 kelahiran hidup. Pada Tahun 2012 jumlah kematian bayi di Sumatera Barat sebanyak 721 (Dinkes Sumatera Barat, 2012; SDKI, 2012).

Diantara seluruh kematian neonatal, 75 % terjadi pada minggu pertama kehidupan, dari jumlah kematian tersebut, 25-45% terjadi dalam 24 jam pertama. Penyebab utama kematian neonatus adalah prematuritas dan berat badan lahir

rendah, infeksi, asfiksia, trauma persalinan dan abnormalitas kongenital (SDKI, 2012).

Prevalensi persalinan *preterm* di Negara Eropa berkisar antara 5-9% dan dalam 3 dekade terakhir meningkat karena indikasi medis baik pada ibu atau janin (Goldenberg *et al*, 2008). Angka kelahiran *preterm* di Inggris pada tahun 2009 yaitu 7,3%, tahun 2010 yaitu 7,0% , tahun 2011 yaitu 7,1% (Adcock *et al*, 2015), dan pada tahun 2014 meningkat menjadi 7,5% (Manktelow *et al*, 2016). Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa kejadian persalinan *preterm* telah meningkat dari 9,44% pada tahun 1981, menjadi 11,64% pada tahun 2000, tahun 2012 sebanyak 11,55% (Martin *et al*, 2015), pada tahun 2014 menjadi 12,32%, dan tahun 2015 meningkat menjadi 12,37% (Hamilton *et al*, 2016).

Data WHO tahun 2015, Indonesia menempati urutan ke 5 dari 10 negara yang memiliki jumlah persalinan *preterm* tertinggi di dunia sebesar 675.700 kelahiran *preterm* atau 15,5 dari 100.000 KH (WHO, 2015). Persalinan *preterm* di kota Padang berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Padang terjadi pada tahun 2014 terjadi sebanyak 94 persalinan *preterm*. Persalinan *preterm* di RSUP DR. M. Djamil Padang pada tahun 2014 sebanyak 115, dan pada tahun 2015 terjadi 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* dan aterm pada dasarnya merupakan suatu proses yang sama walaupun terjadi pada umur kehamilan yang berbeda. Komponen uterus yang terlibat yaitu peningkatan kontraktilitas uterus, pematangan serviks (dilatasi dan pendataran), dan pelemahan serta pecahnya selaput ketuban. Pada

persalinanan terjadi proses perubahan anatomi, fisiologi, biokimia, endokrinologi, imunologi, dan peristiwa klinis pada ibu dan janin (Romero *et al*, 2006; Sudarsana, 2014).

Penyebab terjadinya persalinan *preterm* berhubungan dengan pengaktifan sumbu *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) atau perubahan neurohormonal pada ibu maupun janin. Adanya infeksi dan inflamasi, perdarahan desidua, serta peregangan uterus yang berlebihan, perubahan hormonal, enzimatik, biokimia, yang menyebabkan terjadinya kontraksi uterus (Iams, 2003; Elmer, 2009; Koucky *et al*, 2009).

Pada sebagian besar kasus, etiologi persalinan *preterm* tidak terdiagnosis dan umumnya multifaktor, kurang lebih 30% persalinan *preterm* tidak diketahui penyebabnya. Sedangkan 70% sisanya, disebabkan beberapa faktor seperti kehamilan ganda (30% kasus), ketuban pecah dini, infeksi genitalia, inkompetensia serviks, perdarahan antepartum, dan kelainan kongenital uterus (20-25% kasus). Sisanya 15-20% disebabkan hipertensi dalam kehamilan, kelainan kongenital, pertumbuhan janin terhambat, dan penyakit-penyakit lain selama kehamilan (*Health Technology Assessment* Indonesia, 2010). Penyebab persalinan *preterm* oleh infeksi urogenital maternal tercatat sebanyak 40%, iskemia uteroplasenta dan perdarahan desidua sebanyak 20%, dari keseluruhan persalinan *preterm* (Elmer, 2009), di Indonesia sekitar 12,5% persalinan *preterm* disebabkan oleh infeksi (Gondo, 2012)

Beberapa penelitian mengungkapkan peran sistem kekebalan dan interaksi melalui sistem parakrin dan endokrin terhadap mekanisme terjadinya persalinan *preterm*. Hubungan antara ekspresi dan efek sitokin paling banyak mendapat

perhatian. Sitokin merupakan mediator dalam sistem reproduksi. Interaksi antar sitokin seperti *Tumor Necrotizing Factor α* (TNF- α), interleukin 1 (IL1), IL 6, IL 8 dan aktivitasnya pada metabolisme asam arakhidonat mengambil peran dalam hubungan antara infeksi dan persalinan *preterm* (Romero *et al*, 2006; Manuaba, 2012).

Interleukin I β , IL 6, dan IL 8 adalah sitokin inflamasi yang membantu mempertahankan trofoblas diawal kehamilan. IL 8 merupakan sitokin kemotaktik yang terlibat dalam pecahnya membran dan pematangan serviks (Hebisch, 2004). Interleukin 8 merupakan suatu protein yang dihasilkan sebagai respons terhadap terjadinya inflamasi atau infeksi (Honest *et al*, 2009). IL 8 diinduksi oleh IL 1 dan TNF α , IL 8 disebut juga neutrofil *activating peptide-1* yang mengandung 72-77 asam amino dan masa 8 kDa. IL 8 diproduksi oleh berbagai jenis sel yaitu makrofag, monosit ,sel epitel, sel endotel neutrofil, dan fibroblast (Jacobsson, 2003; Lopez *et al*, 2010).

Proses inflamasi jaringan korioamniotik akibat infeksi yang berasal dari vagina dan serviks mengakibatkan peningkatan produksi endotoksin dan sitokin inflamasi, yakni interleukin 1 (IL 1), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), IL 6 dan IL 8 yang mengakibatkan terjadinya pelepasan prostanoide pada jaringan korioamniotik dan desidua. Peningkatan sitokin-sitokin ini memicu produksi prostaglandin dan infiltrasi neutrofil yang akan meningkatkan metalloprotease. Prostaglandin menyebabkan kontraksi miometrium, sedangkan metalloprotease menyebabkan pematangan serviks, dan melemahkan korioamnion, sehingga ketuban akan pecah. Semua proses ini akan menyebabkan persalinan *preterm*. (Gien L, 2004; Gondo, 2012).

Prostaglandin E2 (PGE2) yang terlibat dalam persalinan dan peningkatan sintesis prostaglandin oleh *Cyclooxygenase* (COX) dalam jaringan intrauterin merupakan faktor yang sangat berperan memicu terjadinya pematangan serviks dan kontraksi uterus sehingga mengakibatkan persalinan *preterm*. Desidua dan amnion akan menghasilkan prostaglandin dalam menanggapi rangsangan sitokin (Tomblom, 2005; Krisnadi, 2009).

Persalinan *preterm* lebih menunjukkan sebagai suatu sindrom karena penyebabnya yang bervariasi serta menunjukkan adanya ketidaksesuaian pada mekanisme yang bertanggung jawab mempertahankan ketenangan uterus selama proses kehamilan, seperti peran dari enzim 15-Prostaglandin Dehidrogenase (PGDH) yang dihasilkan jaringan korionik dan trofoblas yang dapat mendegradasi PGE2, sehingga akan mencegah prostaglandin mencapai miometrium dan meniadakan kontraksi. Infeksi menyebabkan penurunan aktivitas dehidrogenase ini menyebabkan peningkatan jumlah prostaglandin yang mencapai miometrium sehingga mengakibatkan terjadinya kontraksi uterus (Tomblon, 2005; Krisnadi, 2009; Suwardewa, 2013).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi IL 8 pada ibu dengan persalinan *preterm* (Gandevani *et al*, 2011; Shahgheibi, 2013). Penelitian Sadiq *et al* (2014) menunjukkan bahwa kadar IL 8 lebih tinggi pada pasien dengan persalinan *preterm* ($68.36 \pm 59,5$ pg/ml) dibandingkan kehamilan *preterm* ($2.81 \pm 1,66$ pg/ml). Hebisch *et al* (2004), menunjukkan kadar IL 8 pada wanita sebelum kehamilan, selama hamil dan persalinan antara lain $1,134 \pm 0,027$ pg/ml, $1,374 \pm 0,096$ pg/ml, $1,435 \pm 0,087$ pg/ml. Sementara itu hasil penelitian Bahar *et al* (2003) menyebutkan tidak ada perbedaan signifikan secara statistik

pada konsentrasi sitokin serum ibu yang diukur pada persalinan *preterm* dibandingkan dengan persalinan aterm. Tidak ada peningkatan kadar serum IL 8 pada persalinan *preterm*.

Beberapa penelitian menyatakan bahwa persalinan *preterm* disebabkan oleh peningkatan serum PGE2 (Holst, 2009; Tarannum *et al*, 2011). Penelitian Menon *et al* (2011) menunjukkan kadar PGE2 pada persalinan *preterm* (4.36 ± 6.38 ng/ml), tidak terdapat perbedaan signifikan PGE2 pada persalinan *preterm* dan persalinan aterm. Mengingat masih dijumpainya kontroversi tentang kadar IL 8 dan masih sedikitnya penelitian tentang PGE2 serum pada persalinan *preterm*, maka peneliti ingin mengetahui perbedaan kadar Interleukin 8 dan Prostaglandin E2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan kadar IL 8 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm* ?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan kadar PGE2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar IL 8 dan PGE2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis perbedaan kadar IL 8 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*
2. Untuk menganalisis perbedaan kadar PGE2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang kadar IL8 dan PGE2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*.

1.4.2. Pengembangan Penelitian

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi ataupun sumber data bagi pengembangan penelitian kebidanan berikutnya terutama yang berhubungan dengan kadar IL 8 dan PGE2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*.

1.4.3. Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai deteksi dini adanya ancaman persalinan *preterm* secara molekuler.

1.4.4. Masyarakat

Peningkatan kadar IL8 dan PGE2 terjadi karena adanya infeksi untuk itu perlu dilakukan pencegahan infeksi pada ibu hamil agar tidak terjadi persalinan *preterm*



1.5. Hipotesis Penelitian

- 1.5.1. Terdapat perbedaan kadar Interleukin 8 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*
- 1.5.2. Terdapat perbedaan kadar Prostaglandin E2 antara persalinan *preterm* dengan kehamilan *preterm*.

