

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka Kematian Ibu (AKI) adalah salah satu indikator untuk menentukan derajat kesehatan masyarakat. *World Health Organization (WHO)* memperkirakan AKI secara global sebesar 216/100.000 kelahiran hidup. AKI beberapa negara di Asia Tenggara seperti Filipina yaitu 114/100.000 kelahiran hidup (KH), Vietnam 54/100.000 KH, Myanmar 178/100.000 KH, Brunei Darussalam 23/100.000 KH, Thailand 20/100.000 KH, Singapura 10/100.000 KH, Malaysia 40/100.000 KH, dan Indonesia 126/100.000 KH (WHO, 2015; World Bank, 2015).

Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012 menyatakan bahwa 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. Dalam Rencana Strategis Kementerian Kesehatan 2015-2019, peningkatan status kesehatan masyarakat dilakukan pada semua siklus kehidupan termasuk bayi dengan upaya menurunkan AKB dari 32 menjadi 24 per 1.000 kelahiran hidup (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Berdasarkan Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012 juga, AKI sebesar 359/100.000 KH. Angka ini masih cukup tinggi dibandingkan dengan negara-negara tetangga di kawasan *ASEAN*. Kematian ibu di Indonesia masih didominasi oleh tiga penyebab utama yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan, dan infeksi. Resiko infeksi pada ibu dan bayi meningkat pada kejadian ketuban pecah dini (Kemenkes RI, 2014).

Ketuban pecah dini (KPD) adalah pecahnya ketuban sebelum waktunya melahirkan/ sebelum adanya tanda-tanda inpartu, yang dapat terjadi pada akhir kehamilan maupun jauh sebelum waktunya melahirkan. Bila ketuban pecah dini terjadi pada usia kehamilan ≥ 37 minggu disebut ketuban pecah dini *aterm* dan bila ketuban pecah dini terjadi pada usia kehamilan < 37 minggu disebut ketuban pecah dini *preterm* (Nugroho, 2012).

Sekitar 70% kasus ketuban pecah dini terjadi pada kehamilan *aterm*, tetapi di pusat rujukan, lebih dari 50% kasus dapat terjadi pada kehamilan *preterm* (Prawirohardjo, 2010). Menurut *Human Development Report* (2010), angka kejadian KPD di dunia mencapai 12,3% dari total angka persalinan, semuanya tersebar terutama di negara berkembang di Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, Myanmar, dan Laos. Pada tahun 2013 menurut WHO, angka kejadian ketuban pecah dini adalah sebesar 50-60% dari total persalinan di dunia. Sedangkan di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 35% (WHO, 2015).

Insidensi KPD 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. Penyebab ketuban pecah dini adalah multifaktorial. Beberapa faktor penyebab terjadinya KPD adalah infeksi, riwayat KPD sebelumnya, overdistensi uterus, kelainan pada serviks, malposisi dan malpresentasi janin, kehamilan kembar, merokok, dan faktor stres psikologik maternal. Tetapi faktor yang paling sering menyebabkan KPD adalah faktor eksternal yaitu infeksi 60-70% (Manuaba, 2010).

Pada ketuban pecah dini dan persalinan *preterm*, *TNF- α* dan sitokin pro inflamasi yang lain berperan dalam menstimulasi aktivitas dari uterus dan proses pematangan serviks dengan jalan memproduksi prostaglandin, kortisol, dan mendegradasi matriks ekstraseluler dari selaput ketuban melalui jalur *matrix metalloproteinase* (MMP). Aktifitas dari degradasi kolagen terutama dipengaruhi oleh MMP, yang dihambat oleh inhibitor jaringan yang

spesifik (*Tissue Inhibitors Of Metalloproteinase/TiMP*). Pecahnya membran ketuban juga dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan antara *MMP* dan *TiMP*, yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler membran ketuban (Draper, 1995).

Aktivitas dari *MMP* dan *TNF- α* juga dapat menginduksi terjadinya apoptosis melalui pemecahan sitokin yang terikat membran. Proses apoptosis berpotensi melemahkan selaput ketuban dengan mengeliminasi sel fibroblast, yang berfungsi menyusun kolagen baru, dan secara simultan mengaktivasi sistem enzim yang mengurai kolagen yang ada. Aktivasi *MMP* dan apoptosis telah menunjukkan kerja yang bersifat sinergis untuk menyebabkan terjadinya pecah ketuban (Suryantha, 2014).

Infiltrasi leukosit sebagai respon dari infeksi akut dan kronis dapat melepaskan feritin. *TNF α* sebagai sitokin proinflamasi secara transkripsional dapat menginduksi rantai H feritin. *TNF α* dapat meningkatkan sekresi *mRNA* untuk menginduksi feritin H. *TNF α* dalam keadaan ada atau tidak adanya besi eksogen secara dominan dapat menginduksi feritin. (Ramsey, 2000; Nandini, 2015).

Feritin memiliki peran sentral dalam homeostasis besi karena mengikat besi intraseluler. Feritin terdiri dari subunit H dan L dalam proporsi berbeda dalam setiap jaringan. Dua subunit ini sangat seimbang, tetapi hanya subunit H yang memiliki aktivitas *ferroxidase*. Feritin sebagai reaktan fase akut dikenal sebagai kemampuannya yang tinggi dalam penyerapan dan penyimpan besi intraseluler selama aktivasi kekebalan tubuh. Fungsi ini sangat penting untuk perlindungan tubuh terhadap proliferasi mikroba, kerusakan oksidatif, inflamasi dan kanker. Feritin yang kaya rantai H memperoleh besi lebih cepat dan feritin yang kaya rantai L tampaknya lebih stabil dan tahan terhadap denaturasi. Feritin telah diidentifikasi sebagai penanda diagnostik yaitu kadar serum yang tinggi dikaitkan dengan berbagai reaksi fase akut, termasuk kondisi inflamasi. Telah diketahui bahwa feritin ekstraseluler memiliki peran penting dalam pertahanan host terhadap

bakteriemia dengan merangsang metabolisme oksidatif. Peningkatan kadar feritin mencerminkan reaksi fase akut infeksi saluran genital subklinis atau peradangan (Nandini, 2015).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar *TNF- α* antara pasien ketuban pecah dini *preterm* dan kehamilan *preterm* ?
2. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar feritin antara pasien ketuban pecah dini *preterm* dan kehamilan *preterm* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rerata kadar *TNF- α* dan feritin antara pasien ketuban pecah dini *preterm* dan kehamilan *preterm*

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan rerata kadar *TNF- α* antara pasien ketuban pecah dini *preterm* dan kehamilan *preterm*
2. Mengetahui perbedaan rerata kadar feritin antara pasien ketuban pecah dini *preterm* dan kehamilan *preterm*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk keilmuan

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

1.4.2 Untuk pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwasanya feritin dapat menjadi salah satu marker adanya infeksi/ inflamasi sebagai penyebab terjadinya suatu ketuban pecah dini *preterm*.

1.4.3 Untuk penelitian

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

1.5 Kerangka Pemikiran

KPD telah dilaporkan memiliki keterkaitan dengan infeksi dengan etiologi utama yaitu berupa korioamnionitis. Karena itu, pemahaman terhadap mekanisme peradangan pada korioamnionitis akan membantu pencegahan KPD. Amnion merupakan lapisan dalam dari selaput janin yang membatasi rongga amnion. Amnion terdiri atas lapisan sel-sel epitel di atas membran basal yang lebih tebal dan lapisan kolagen seperti spon yang berisi sel-sel mesenkim. Amnion merupakan bagian dari pembentukan janin dan dapat melindungi janin dari cedera mekanis dengan membungkusnya di dalam cairan amnion. Amnion memperoleh kekuatannya dari kolagen, khususnya kolagen tipe IV, di dalam membran basal. Kolagen dalam membran basal dan degradasi kolagen-kolagen tersebut di dalam korioamnion dikendalikan oleh *matrix metalloproteinase (MMP)*. *Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)* mendegradasi kolagen tipe I, II dan III, sementara *MMP-2* dan *MMP-9* (gelatinase B) mendegradasi kolagen tipe IV. Dalam sel-sel korionik pada manusia, *tumor necrosis factor alfa (TNF- α)* telah terbukti mendorong produksi *MMP* dan *prostaglandine E2 (PGE2)*, dan menekan inhibitor jaringan metaloproteinase (*tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)*). Dengan demikian, *TNF- α* memiliki kecenderungan menyebabkan pelemahan dan ruptur membran melalui degradasi kolagen matriks ekstrasel. (Ping, 2002; Hatice,2013).

Infiltrasi sel-sel leukosit polimorfonuklear dan makrofag jaringan korioamnion mengakibatkan dihasilkan feritin, fibronektin dan berbagai macam sitokin seperti *interleukin-1 (IL-1)*, *interleukin-6 (IL-6)*, *granulocyte*

colony-stimulating factor (G-CSF), tumor necrosis factor (TNF- α), interstitial cell adhesion molecule (ICAM). TNF- α dan IL-1 merupakan sitokin proinflamasi yang secara transkripsional menginduksi rantai H feritin. TNF- α dapat meningkatkan sekresi mRNA untuk menginduksi feritin H. TNF- α dalam keadaan ada atau tidak adanya besi eksogen secara dominan dapat menginduksi feritin. Jadi adanya infeksi dapat menstimulasi sitokin, selanjutnya sitokin tersebut dapat menstimulasi feritin. Kemudian sitokin tersebut menyebabkan peningkatan sekresi prostaglandin yang dapat menyebabkan kontraksi miometrium dan mengaktifkan kolagenase untuk perlunakan serviks sehingga menyebabkan inisiasi ketuban pecah dini dan persalinan preterm (Ramsey, 2000).

Serum feritin merupakan *acute phase reactan* yang diketahui akan meningkat dalam respon dari banyak kondisi inflamasi. Inflamsi kronik juga menekan eritropoiesis, rendahnya penggunaan besi/Fe dan akan meningkatkan penyimpanan besi/Fe. Meningkatnya penyimpanan besi ditunjukkan dengan meningkatnya level serum feritin (Ramsey, 2002; Mikhail, 2008; Ahmedy, 2010).

Pada infeksi akut inflamasi terjadi proses vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pembentukan sel-sel peradangan (terutama neutrofil pada peradangan akut), pelepasan mediator peradangan dari sel-sel ini (amina vasoaktif, prostanoid dan intermediate oksigen reaktif), dan pelepasan sitokin, IL-1, dan IL-6, terutama dihasilkan sebagai respon akut, suatu perubahan produksi protein plasma oleh sel hati. Pada inflamasi terjadi peningkatan IL-1, TNF- α dan interferon gamma yang menghambat produksi *eritropetin (EPO)* serta menghambat efek proliferasi dan maturasi precursor eritroid sehingga simpanan besi dalam tubuh meningkat. Menurut Beard JL, dkk dalam Clin A MJ (2006), dengan adanya respon fase akut pada infeksi dan inflamasi yang sehingga terjadi peningkatan kadar feritin serum, mekanismenya diakibatkan karena makrofag menghasilkan sitokin inflamasi

yang menghasilkan oksigen reaktif yang melepaskan feritin (Ramsey, 2002; Beard, 2006; Menon, 2011).

Feritin meningkat pada 48-72 jam sebelum kontraksi. Pada wanita usia subur, kadar feritin serum 20-120 ng/ml. Wanita normal 28,5% pada keadaan seimbang memiliki kadar feritin serum 20-25 ng/ml (Ramsey, 2002).

Banyak penelitian klinis dapat memprediksi kejadian ketuban pecah dini *preterm*. Salah satunya adalah feritin. Nilai rendah kadar feritin serum merupakan penanda klinik anemia defisiensi besi, namun jika meningkat, merupakan suatu tanda peradangan akut atau kronis (Ramsey, 2002; Singh, 2011; Menon, 2011).

Pada penelitian Valappil dkk., tahun 2015, nilai rerata serum feritin kontrol, PPRM dan persalinan *preterm* adalah 29,26; 40,38 dan 36.11 microgram/L masing-masingnya dengan standar deviasi masing-masing 14,44; 11,41 dan 10,79. Ada peningkatan statistik yang signifikan antara rerata feritin serum dalam kelompok PPRM bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (p-value <0,05). Penelitian yang dilakukan oleh Bhawna Singh dkk., menunjukkan feritin sebagai biomarker potensial dalam prediksi persalinan *preterm*. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Saha *et al.*, Nilai rerata feritin pada kelompok kontrol, PPRM dan persalinan *preterm* adalah $8,69 \pm 3,7$; $29,4 \pm 28,41$ dan $23,24 \pm 12,13$ mikrogram/L masing-masing. Dalam penelitian tersebut terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan PPRM serta persalinan *preterm*. Namun dalam penelitian Valappil *et al*, 2015, ada perbedaan statistik yang signifikan antara kelompok kontrol dan PPRM namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan persalinan *preterm* (Valappil, 2015).

Kadar feritin serum yang tinggi dalam kasus ketuban pecah dini *preterm* dapat disebabkan oleh infeksi yang terkait dengan kasus ketuban pecah dini *preterm* dan ada bukti kuat bahwa infeksi dapat menyebabkan proporsi kasus ketuban pecah dini *preterm* yang signifikan. Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk memastikan kejadian infeksi yang

menginduksi *PPROM*. Kultur bakteri yang dilakukan oleh Goncalves mendukung peran infeksi dalam proporsi yang signifikan. Sebuah tinjauan terhadap 18 penelitian yang terdiri dari hampir 1500 wanita dengan *PPROM* menemukan bahwa pada sepertiga cairan amnion terdapat bakteri. Jadi, kadar feritin yang tinggi pada kelompok *PPROM* kemungkinan besar disebabkan oleh *chorioamnionitis* laten. Pada kehamilan ada perubahan pH vagina yang bisa mengakibatkan infeksi serviks vagina. Ini mengikuti kolonisasi bakteri dan infiltrasi makrofag pada desidua korion dan feritin dihasilkan sebagai bagian dari respons fase akut. Brailsford mengusulkan bahwa peningkatan feritin ekstraselular memiliki peran penting dalam pertahanan host melawan bakteremia dengan merangsang metabolisme oksidatif. Tingkat feritin serum yang tinggi pada kelompok *PPROM* sangat mungkin merupakan bagian dari 'reaksi fase akut' terhadap infeksi genital subklinis atau pembengkakan. Jadi, feritin serum dapat digunakan sebagai penanda kasus *PPROM* dan dapat membantu dokter untuk mengantisipasi hal tersebut (Valappil, 2015).

