

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Persalinan preterm masih merupakan masalah utama dalam bidang obstetri karena komplikasi yang ditimbulkan pada bayi yang dilahirkan (Cunningham *et al*, 2014). Menurut WHO (2016), setiap tahunnya sekitar 15 juta bayi lahir preterm dan jumlah ini terus meningkat. Komplikasi akibat persalinan preterm menyumbang angka mortalitas terbesar diantara anak usia di bawah 5 tahun. Di seluruh dunia, sekitar 1,1 juta bayi baru lahir preterm meninggal karena komplikasi (Buhimischi *and* Norman, 2014).

Pada tahun 2010 angka kelahiran preterm di Amerika Serikat dilaporkan sekitar 12%, sedangkan di negara maju lainnya sebesar 5-11% (Wen *et al*, 2004; Buhimischi *and* Norman, 2014). Lebih dari 60% dari seluruh persalinan preterm terjadi di Afrika dan Asia Selatan, dan negara India menduduki peringkat pertama di dunia dengan jumlah 3,5 juta jiwa (WHO, 2016). Di Eropa, persalinan preterm berkisar antara 5-9% dan dalam 3 dekade terakhir jumlahnya meningkat karena terdapat indikasi medis baik pada ibu maupun pada janin (Goldenberg, 2008; Lawnet *al*, 2010).

Di Indonesia, kelahiran preterm menyumbang 41% dari seluruh penyebab kematian neonatus (UNICEF, 2012). Di RSUP Dr. M Djamil Padang selama tahun 2002 didapatkan angka kejadian persalinan preterm sebanyak 17,83% (340 kasus dari 1906 persalinan). Dari jumlah tersebut terdapat 56 kasus (2,94%) adalah partus preterm imminens, dengan angka kematian perinatal sebanyak 4,98%. Data Rekam Medik RS. M. Djamil Padang pada tahun 2014

tercatat 132 kasus partus preterm imminens dari 1885 persalinan (7%) (Islam, 2010).

Selain mortalitas, angka morbiditas pada bayi preterm juga cukup tinggi dibanding bayi cukup bulan, terutama karena sistem organ yang belum sempurna (Cunningham *et al*, 2014). Kelahiran preterm meningkatkan risiko efek samping jangka pendek maupun jangka panjang. Jangka pendek berkaitan dengan sistem organ yang belum sempurna, dan jangka panjang yang merugikan kesehatan seperti disabilitas perkembangan sistem saraf, masalah perilaku, asma pada anak-anak, penyakit kardiovaskuler, diabetes, dan depresi saat dewasa. Disamping itu, kelahiran preterm juga berkaitan dengan beban biaya ekonomi yang besar, efek psikososial, dan emosional di keluarga (Behrman RE *et al*, 2007; Saigal, 2008).

Penyebab persalinan preterm sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat faktor-faktor yang berkontribusi antara lain: riwayat abortus mengancam, gaya hidup yang tidak baik seperti merokok, penambahan berat badan yang tidak mencukupi selama kehamilan, penggunaan obat-obatan terlarang, faktor psikologis seperti depresi, ansietas, dan stress kronik, perbedaan ras dan etnik, pekerjaan yang berat selama kehamilan, faktor genetik, *periodontal disease*, riwayat persalinan preterm, dan infeksi (Cunningham *et al*, 2014).

Di Amerika Serikat, terdapat empat alasan utama terjadinya persalinan preterm, yang meliputi (1) persalinan preterm spontan yang tidak dapat dijelaskan dengan ketuban yang utuh, (2) pecah ketuban dini idiopatik, (3) persalinan karena adanya indikasi pada ibu atau janin, dan (4) kehamilan ganda (Cunningham *et al*, 2014). Dari seluruh persalinan preterm, 30-35% karena adanya indikasi, 40-45%

karena persalinan preterm spontan, dan 30-35% karena pecah ketuban dini (Goldenberg, 2008).

Gejala dan tanda persalinan preterm yang dirasakan pada wanita hamil diantaranya kontraksi yang irreguler, non-ritmik, dapat disertai nyeri atau tidak, adanya tekanan pada pelvis, nyeri perut bawah seperti yang dirasakan ketika menstruasi, keluarnya cairan dari vagina, dan nyeri pada pinggang bawah. Gejala dan tanda tersebut hanya muncul dalam waktu 24 jam sebelum persalinan preterm. Pada pemeriksaan, didapatkan perubahan serviks berupa dilatasi dan pembukaan serviks serta pecahnya selaput ketuban (Cunningham *et al*, 2014). Persalinan preterm maupun persalinan aterm melibatkan beberapa proses yaitu dengan meningkatkan kontraktilitas uterus, pematangan dan dilatasi serviks, pecahnya selaput ketuban, pemisahan plasenta dan involusi uterus (Olson, 2003; Buhimischi *and* Norman, 2014).

Mekanisme proses persalinan normal sangat berkaitan dengan perkembangan plasenta, khususnya adanya pelepasan gen hormon kortikotropin oleh plasenta. Persalinan normal lebih banyak disebabkan aktivasi janin aterm pada aksis hipotalamo-hipofise-adrenal (HPA) yang menyebabkan peningkatan produksi adrenal kortisol, selain itu adanya peningkatan aktivasi saraf sensorik di serviks (Collins, 2002). Kadar CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*) plasma maternal akan ikut meningkat seiring dengan berkembangnya kehamilan dan akan mencapai kadar puncak pada saat melahirkan. Pada akhir kehamilan, terjadi penurunan kadar CRH-BP (*Corticotrophine Releasing Hormon-Binding Protein*) seiring dengan meningkatnya bioavailibitas CRH (Palliser, 2005).

Walaupun persalinan preterm sebagian besar bersifat idiopatik, beberapa ahli percaya bahwa terdapat hubungan persalinan preterm dengan respon inflamasi subklinis pada jaringan maternal atau janin. Studi yang dilakukan oleh Shim *et al* (2014), menunjukkan bahwa 70% dari angka kejadian persalinan preterm dengan usia gestasi kurang dari 30 minggu berhubungan dengan infeksi intrauterin, dibandingkan dengan usia gestasi yang lebih dari 30 minggu (30-40%). Infeksi merupakan mekanisme penyakit yang penting pada persalinan preterm. Bukti yang mendukung meliputi: (1) infeksi intrauterin atau pemberian produk mikrobial secara sistemik kepada hewan mengakibatkan persalinan preterm, (2) infeksi maternal ekstrauterin, seperti pielonefritis, telah dikaitkan dengan persalinan preterm, (3) infeksi subklinis intrauterin telah dikaitkan dengan persalinan preterm, (4) pasien dengan infeksi atau inflamasi intra-amnion (ditandai dengan peningkatan konsentrasi sitokin di cairan amnion) pada trimester kedua berisiko menjadi persalinan preterm, (5) pemberian antibiotik pada infeksi intrauterin dapat mencegah terjadinya preterm (Romero *et al*, 2006).

Penyebab terbanyak dari persalinan preterm spontan adalah infeksi bakteri. Invasi bakteri pada koriodesidua akan melepaskan endotoksin dan eksotoksin yang menghasilkan sejumlah sitokin, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, faktor perangsangan koloni granulosit (Tornblom *et al*, 2005). TNF- $\alpha$  akan mengikat TNF- $\alpha$  reseptor membran sel yang kemudian akan merangsang aktivitas IKB kinase sehingga menyebabkan NF- $\kappa$ B inaktif akan berikatan IKB sebagai NF- $\kappa$ B kompleks yang selanjutnya menjadi NF- $\kappa$ B aktif.

Menurut penelitian pada persalinan preterm, bahwa NF- $\kappa$ B yang terdapat di amnion, koriodesidua dan miometrium cenderung meningkat walaupun ada

perbedaan dengan menggunakan ELISA. Dengan aktifnya NF- $\kappa$ B terjadi translokasi dari sitoplasma ke inti dan sebagai faktor transkripsi akan mengontrol gen dalam imunitas dan inflamasi (Tornblom *et al*, 2005).

Allport *et al* (2011), dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa persalinan pada manusia berkaitan dengan aktivitas NF- $\kappa$ B di dalam amnion, yang berfungsi meningkatkan ekspresi COX-2 dan berkontribusi terhadap “*functional progesterone withdrawal*” melalui interaksinya dengan reseptor progesteron (PR).

*Cyclooxygenase (COX)* atau prostaglandin *endoperoxide synthase pathway* adalah enzim yang memproduksi prostaglandin endoperoksidase, yang kemudian disintesis menjadi prostaglandin oleh enzim sintase spesifik. Amnion merupakan lokasi utama dalam mensintesis prostaglandin dan terdapat enzim utama yang terlibat dalam sintesis prostaglandin yaitu *cyclooxygenase (COX)* yang mengubah asam arakidonat bebas menjadi prekursor PGH<sub>2</sub> dan PGG<sub>2</sub>. Prostaglandin bekerja dengan memediasi dilatasi serviks, menstimulasi kontraksi uterus, dan secara tidak langsung meningkatkan kontraktilitas miometrium dengan membangun regulasi reseptor oksitosin dan mensinkronisasi kontraksi (Slater *et al*, 1999).

Prostaglandin (PGs) telah terbukti berperan penting selama persalinan. PGE<sub>2</sub> dan PGF<sub>2</sub> diproduksi oleh jaringan maternal dan janin selama kehamilan, dan konsentrasi kedua PGs ini pada cairan amnion meningkat selama persalinan. PGs menstimulasi kontraksi uterus secara *in vitro* dan *in vivo* dan mendorong respon kontrol inflamasi yang mengakibatkan dilatasi dan penipisan serviks (Gross *et al*, 2000; Agrawal, 2012).

Goldenberg *et al* (2008), mengulas peran infeksi pada persalinan preterm dan menyimpulkan bahwa infeksi intrauterin merangsang persalinan dengan mengaktivasi sistem imun. Mikroorganisme penyebab infeksi tersebut menimbulkan pelepasan sitokin inflamasi seperti interleukin dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang menstimulasi produksi prostaglandin dan enzim *matrix-degrading* serta terjadinya *functional progesterone withdrawal* (Buhimischi and Norman, 2014).

Untuk mencegah persalinan dan kelahiran preterm terdapat faktor-faktor penting yang berperan, salah satunya adalah hormon progesteron. Hormon progesteron menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel-sel stroma serta mempersiapkan endometrium untuk implantasi (Buhimischi and Norman, 2014). Selama masa kehamilan, progesteron mengontrol kontraktilitas miometrium, dan melalui *immuno modulating property* mengatur hubungan imunitas fetomaternal (Buhimischi and Norman, 2014).

Salah satu peran progesteron yaitu sebagai anti-inflamasi. Kadar progesteron sepanjang masa kehamilan tetap tinggi di serum bersama dengan banyaknya reseptor progesteron pada uterus dan serviks. Progesteron diproduksi oleh korpus luteum hingga plasenta mengambil alih fungsi tersebut pada usia 7-9 minggu awal kehamilan (Sfakianaki *et al*, 2006).

Efek progesteron pada sel target dimediasi oleh reseptor progesteron (PR) yang fungsinya diubah oleh ikatan progesteron. Dua kelompok reseptor progesteron telah diidentifikasi: (i) *nuclear* PR yang berfungsi sebagai faktor transkripsi *ligand-activated* dan memediasi aksi genomik dan (ii) famili PR yang menempati permukaan sel dan secara struktural berkaitan dengan reseptor G-

protein berpasangan dan reseptor transmembran tunggal dan muncul untuk memediasi aksi non-genomik pada progesteron (Patel *et al*, 2015).

*Nuclear* PR manusia dikode oleh gen tunggal (PGR) yang terletak pada kromosom 11. Ekspresi PGR dikontrol oleh 2 promotor yang memproduksi 2 transkripsi mRNA utama yang mengkode 2 protein: *full-length* PR-B (116 kDa) dikontrol oleh PR-B distal *promotor region* dan diinisiasi dari permulaan translasi AUG pertama dan PR-A (94 kDa) dikontrol oleh promotor PR-A proksimal region dan diinisiasi dari AUG kedua translasi *start codon* (Patel *et al*, 2015). Progesteron reseptor B (PR-B) adalah aktivator gen responsif progesteron, sedangkan PR-A bersifat sebagai represor fungsi PR-B. Selama kehamilan, PR-B lebih berperan daripada PR-A. Faktor yang berperan terhadap pergeseran ekspresi ini belum diketahui, tetapi diduga turut dipengaruhi oleh PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>, sitokin inflamasi dan aktivasi estrogen.

Pada manusia terdapat dua isoform progesteron utama, yaitu *progesterone receptor A* (PR-A) dan *progesterone receptor B* (PR-B) (Tan *et al*, 2012). Perbedaan dari 2 isoform tersebut yaitu PR-A merupakan bentuk N-terminal yang terpotong dari PR-B (Bartho JS, 2008). PR-A dan PR-B berfungsi sebagai faktor transkripsi *ligand-activated*. Penelitian yang dilakukan oleh Tan *et al* (2012), mendapatkan bahwa rasio PR-A/PR-B sangat mempengaruhi kapasitas progesteron dalam mengendalikan ekspresi gen di sel-sel miometrium, dan PR-A merupakan represor endogen dengan menekan kerja PR-B (Tan *et al*, 2012). Progesteron melalui PR-B menjaga relaksasi uterus dengan menghambat aktivitas NF-κB (Tanet *al*, 2012). Isoform PR-A dan PR-B memediasi ketenangan uterus

dengan cara mengantagonis aktivasi *nuclear factor*-KB (NF-κB), suatu mediator transkripsi bagi respon inflamasi yang memicu proses persalinan (Allport, 2001).

Peran ini sangat penting karena penurunan level total *progesterone receptor* (PR) dan peningkatan rasio PR-A terhadap PR-B di serviks uteri dan miometrium menginduksi *functional progesterone withdrawal* (Tan *et al*, 2012; Stjernholm *et al*, 2009). Namun, belum diketahui secara pasti apakah perubahan *functional progesterone withdrawal* ini penting dan cukup untuk menginduksi persalinan pada manusia (Muglia *and* Katz, 2010).

Infeksi menginduksi produksi sitokin-sitokin inflamasi yaitu interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) dan TNF-α. Sitokin menyebabkan perekrutan sel inflamasi ke dalam membran koriodesidual. Sitokin inflamasi tersebut dapat diamati pada cairan ketuban dari wanita dengan infeksi intraamnion dan persalinan preterm. Sitokin inflamasi mampu merangsang produksi prostaglandin di jaringan desidua, korion, dan amnion melalui aktivitas *cyclooxygenase* (COX) (Menon *et al*, 1995).

IL-6 merupakan sitokin *pleotropic* pro-inflamasi, yaitu mediator utama dari respon *host* terhadap inflamasi dan infeksi, serta penanda dini respon *host* pada fase akut. IL-6 dapat dianalisis dari sampel cairan serviks, cairan amnion, serum janin, darah umbilikus saat persalinan, dan serum neonatus (Sorokin *et al*, 2010; Chan, 2014). IL-6 dihasilkan oleh sel-sel jaringan stroma endometrium untuk merespon adanya IL-1 dan *Interferon-γ* (IFN-γ). IL-6 juga dihasilkan oleh desidua dalam merespon adanya endotoksin. Peningkatan kadar IL-6 akan memacu pembentukan MMP-9. Peningkatan kadar *Metalloproteinase* ini

menyebabkan melemahnya korioamnion sehingga memudahkan terjadi ruptur melalui degradasi kolagen (Goldenberg *et al*, 2008).

Peningkatan konsentrasi IL-6 merupakan faktor risiko independen terjadinya persalinan preterm, morbiditas neonatus, displasia bronkopulmonal, perdarahan intraventrikular (IVH), *periventricular leukomalacia* (PVL), dan *cerebral palsy*. Studi yang dilakukan oleh Sorokin *et al* (2010) menyimpulkan bahwa peningkatan konsentrasi IL-6 dan CRP pada serum maternal merupakan faktor risiko terjadinya persalinan preterm dini (<32 minggu) dan perdarahan intraventrikular neonatus. Pada studi *case-control* yang dilakukan oleh Goepfert (2001), terhadap wanita yang dikelompokkan berdasarkan ras dan paritas, didapatkan bahwa konsentrasi IL-6 di serviks yang awalnya diukur pada usia gestasi 24 minggu akan meningkat pada wanita yang bersalin di usia gestasi <32 minggu ( $247 \pm 365$  versus  $84 \pm 129$  pg/mL) dan di usia gestasi <35 minggu ( $212 \pm 339$  versus  $111 \pm 186$  pg/ml) dibandingkan wanita yang bersalin pada usia aterm.

Peningkatan aktivasi sitokin amnion, desidua dan korion akan menyebabkan peningkatan apoptosis sehingga menyebabkan ketuban pecah (Medina *and* Hill, 2006). Tingginya COX-2 akan meningkatkan prostaglandin sehingga menyebabkan penarikan fungsional progesteron melalui interaksi dengan reseptor progesteron (Condon, 2006).

Equils *et al* (2010), melakukan penelitian melalui simulasi *computer* terhadap progesteron dan pemberian COX-2 inhibitor pada persalinan preterm, dan menyimpulkan bahwa infeksi menginduksi inflamasi dengan meningkatkan konsentrasi *phosphor-IKB kinase* (IKK). Meningkatnya konsentrasi IKK

dari aktivasi mediator inflamasi berupa NF- $\kappa$ B, IL-6, COX-2 dan perubahan rasio *Progesteron Receptor-A/Progesteron Receptor-B* yang mengakibatkan kontraksi uterus, dilatasi serviks dan pecah ketuban pada persalinan preterm.

