

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Abortus masih merupakan masalah besar dalam pelayanan *obstetric* karena merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan janin sampai saat ini.<sup>1</sup> Abortus dapat digolongkan menjadi dua golongan yaitu abortus dini dan abortus provokatus (buatan).<sup>2</sup> Abortus dini terjadi pada kehamilan sebelum 12 minggu umur kehamilan, sedangkan abortus tahap akhir (*late abortion*) terjadi antara 12–20 minggu umur kehamilan. Beberapa kriteria dugaan terjadinya abortus seperti keterlambatan datang bulan, terjadinya perdarahan disertai sakit perut, pengeluaran hasil konsepsi dan pemeriksaan tes kehamilan dapat positif atau sudah negatif. Prognosa dari kejadian abortus tergantung pada cepat lambatnya dalam mendiagnosis dan mencari etiologi. Komplikasi yang sering timbul dari kejadian abortus seperti perdarahan, perforasi, syok, infeksi dan pada *missed abortion* dapat terjadi kelainan pada pembekuan darah.<sup>3</sup>

Salah satu hal yang sering berkaitan dengan abortus adalah kematian ibu. Setiap tahunnya, sebesar 4,7% - 13,2% kematian ibu dikaitkan dengan abortus.<sup>4</sup> Diperkirakan di Indonesia lebih dari 2,3 juta kasus abortus terjadi setiap tahunnya.<sup>4,5</sup> Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu target global *Sustainable Development Goals* (SDGs) dalam menurunkan angka kematian ibu (AKI) menjadi 70 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030.<sup>6</sup> Menurut *World Health Organization* (WHO) abortus merupakan masalah kesehatan reproduksi yang perlu mendapatkan perhatian dan merupakan penyebab penderitaan wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data WHO,

sebanyak 2500 ribu dari 6 juta kehamilan setiap tahunnya berakhir dengan kematian, hal ini yang menyebabkan perlu adanya perhatian lebih dalam terhadap masalah ini karena dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas maternal.<sup>7</sup>

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan kejadian abortus salah satunya adalah faktor ibu seperti usia ibu, paritas, usia kehamilan, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, status ekonomi, berbagai penyakit medis, status gizi ibu dan riwayat abortus.<sup>8</sup> Menurut laporan WHO tahun 2014, persentase kemungkinan terjadinya abortus cukup tinggi. Sekitar 15 - 40% angka kejadian diketahui pada ibu yang sudah dinyatakan positif hamil dan 60 - 75% angka abortus terjadi sebelum usia kehamilan 12 minggu.<sup>9</sup>

Di Indonesia, berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas Indonesia) pada tahun 2010, menunjukkan presentase keguguran di Indonesia sebesar 4% pada kelompok perempuan pernah kawin usia 10–59 tahun. Presentase kejadian abortus dini di Indonesia berdasarkan kelompok umur yaitu 3,8% pada kelompok umur 15–19 tahun, 5,8 % pada kelompok umur 20-24 tahun, 5,8% pada kelompok umur 25-29 tahun dan 5,7% pada kelompok umur 30-34 tahun.<sup>10</sup> Besarnya kemungkinan keguguran yang terjadi pada wanita usia subur adalah 10%–25%.<sup>11</sup> Indonesia memiliki AKI yang masih tergolong tinggi diantara negara- negara ASEAN. Penyebab utama kematian ibu di Indonesia pada umumnya adalah komplikasi kehamilan/persalinan yaitu perdarahan (42%), eklamsi/preeklamsi (13%), abortus (11%), infeksi (10%), partus lama/persalinan macet (9%) dan penyebab lain (15%).<sup>8</sup> Laporan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015 diketahui angka kejadian abortus di Sumatera Barat tercatat sebesar 5,8%.<sup>11</sup>

Beberapa faktor penyebab kejadian abortus yaitu : faktor janin (seperti kelainan genetik), faktor ibu seperti anemia, kelainan endokrin (hormonal), faktor kekebalan (imunologi), kelemahan otot leher rahim, kelainan bentuk rahim, infeksi dan beberapa faktor dari adanya kekurangan atau adanya gangguan zat gizi yang dapat secara langsung mempengaruhi pertumbuhan janin dalam kandungan melalui plasenta.<sup>2,12</sup> Komplikasi abortus dapat menyebabkan kematian ibu antara lain karena perdarahan dan infeksi.<sup>12</sup> Risiko abortus meningkat pada wanita yang telah mengalami keguguran sebelumnya. Faktor risiko lain yang terkait dengan abortus termasuk penyakit penyerta ibu seperti diabetes mellitus, hipotiroidisme, epilepsi, hipertensi, infeksi ginjal (Pielonefritis), dan infeksi lain; kelainan saluran genital dari serviks atau rahim; obat dan penyalahgunaan alkohol; merokok berlebihan, cedera fisik, gizi buruk, dan syok emosional parah.<sup>13</sup>

Vitamin D merupakan salah satu zat gizi yang memiliki kaitan erat dengan kejadian abortus atau *early pregnancy loss* di trimester pertama.<sup>14</sup> Kekurangan vitamin D merupakan salah satu faktor risiko pada masa kehamilan dengan prevalensi kejadian sebesar 20-40%.<sup>15</sup> Kekurangan vitamin D mempengaruhi kehamilan dan dapat berdampak terhadap risiko komplikasi pada ibu hamil dan pada pertumbuhan janin.<sup>16</sup> Komplikasi yang dapat terjadi pada ibu hamil seperti munculnya hipertensi gestasional dan pre-eklampsia, munculnya diabetes gestasional, persalinan prematur, abortus dini dan meningkatnya perlakuan bedah sesar. Pengaruh vitamin D terhadap pertumbuhan janin seperti perannya dalam membantu proses proliferasi, diferensiasi dan pematangan sel janin. Vitamin D sangat berperan penting dalam regulasi pertumbuhan

tulang dan homeostatis mineral tubuh. Vitamin D juga dipercaya memiliki efek pada regulasi sistem imun.<sup>17-19</sup>

Vitamin D dapat mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh dan mengurangi kerusakan oksidatif pada plasenta. Vitamin D bertindak sebagai pengatur dalam sistem kekebalan tubuh dan mempunyai efek anti inflamasi.<sup>20</sup> Bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>, telah terbukti berperan klasik dalam regulasi penyerapan kalsium dan fosfat, serta dalam pengaturan sintesis dan metabolisme tulang. Baru-baru ini penelitian menunjukkan bahwa vitamin D adalah modulator kunci dari banyak fungsi biologis penting melalui ekspresi reseptor vitamin D (VDR), termasuk proliferasi sel, diferensiasi sel, fungsi kekebalan tubuh dan sekresi hormone.<sup>21</sup> Metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> membantu proses desidualisasi melalui efek proliferasi sistem sel desidua di endometrium sehingga meningkatkan berat uterus serta menebalkan komponen desidua yang mana akan dijadikan tempat implantasi. Desidua basalis terletak diantara hasil konsepsi dan dinding rahim tempat terjadinya plasentasi. Beberapa peran desidua diantaranya sebagai perlindungan dalam sistem imun innate pada proses implantasi, diaman peran vitamin D sangat penting pada proses regulasi ini.<sup>22</sup> Desidua basalis mampus mengekspresikan komponen yang dapat meregulasi produksi vitamin D, diantaranya CYP27B1, VDR, serta CYP24A1. Bersamaan dengan sel inflamatori, peranan vitamin D pada desidua basalis mampu untuk meregulasi spesifik gen target yang dapat membantu proses implantasi, regulasi imunosupresi, dan menginisiasi terjadinya proses desidualisasi. Bersamaan dengan sel inflamatori, miometrium memiliki peran terhadap regulasi vitamin D yang disebabkan perannya terhadap ekspresi VDR. Selain peraan dalam proses infeksi, peran miometrium dalam

regulasi vitamin D juga diketahui dapat membantu proses kontraksi dan proliferasi pada miometrium.<sup>23</sup>

Vitamin D berperan dalam proses implantasi embrio. Ketika proses implantasi, sel stromal yang mengelilingi embrio bertransformasi menjadi desidua (proses desidualisasi). Suksesnya proses desidualisasi memiliki peran dalam keberhasilan kehamilan. Pada proses desidualisasi endometrium, terjadi penembusan epitel luminal dan invasi jaringan maternal melalui trofoblas pada kejadian plasentasi. Selama proses implantasi, desidua mengalami diferensiasi menjadi desidua basalis, parietalis, dan sekretori. Pada kondisi ini, hCG dan progesterone memiliki peranan penting sebagai driver dalam proses desidualisasi.<sup>24,25</sup> Desidua basalis terletak diantara hasil konsepsi dan dinding rahim tempat terjadinya plasentasi. Beberapa peran desidua diantaranya sebagai perlindungan dalam sistem *imun innate* pada proses implantasi, dimana peran vitamin D sangat penting pada proses regulasi ini.<sup>22</sup>

Masa kehamilan merupakan masa yang penting untuk adanya koordinasi antara ibu dan janin. Sel-sel kekebalan dan jalur persinyalan sitokin merupakan mediator yang baik dalam koordinasi antara ibu dan janin. Adanya infeksi atau kondisi peradangan pada ibu hamil menyebabkan penyakit parah dan berdampak buruk pada janin yang sedang berkembang. Dalam semua tahap kehamilan, dari implantasi hingga partus sangat rentan terhadap komplikasi yang diakibatkan oleh kelainan janin. Implantasi dan perkembangan plasenta merupakan titik kerentanan utama dimana akan terjadi keguguran dan komplikasi.<sup>26</sup> Sitokin, sebagai molekul regulasi imun yang serius, bertanggung jawab atas sifat alami reaksi imun, telah terbukti mempengaruhi semua tahap reproduksi dan memainkan peran penting dalam hasil kehamilan.<sup>26,27</sup>

Vitamin D yang diekspresikan oleh EVT invasif berfungsi dalam mempromosikan invasif EVT, selain itu, efek dari ekspresi tersebut juga membantu dalam regulasi anti-bakteri dan/atau anti-inflamatori.<sup>23</sup> Invasif *Extra-villous trofoblas* pada desidua dan maternal spiral arteri dimulai dari trimester I sampai gestasi ke minggu ke 24. Invasi ini memiliki peranan dalam proses remodeling maternal spiral arteri dan promosi aliran darah plasenta maternal yang dapat meningkatkan efektifitas pada proses pertukaran maternal-fetal. Selain fungsi diatas, vitamin D juga sangat berperan penting pada proses plasentasi, dan dampak akibat kurangnya vitamin D bisa mengakibatkan kegagalan dalam proses EVT invasif.<sup>28</sup> Regulasi vitamin D pada lapisan monoselular trofoblas diantaranya disebabkan oleh peranannya yang dapat mengekspresi DBP, VDR, dan RXR- $\alpha$  (Retinoid X Receptor- $\alpha$ ). Efek dari regulasi tersebut berdampak penting terhadap regulasi anti-bakteri dan/atau anti-inflamatori.<sup>23</sup> Studi Li *et al.*,(2017) juga menemukan individu dengan riwayat abortus dini memiliki tingkat vitamin D dan reseptornya yang lebih rendah secara signifikan, dan itu menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peran dalam produksi sitokin inflamasi dan mungkin dalam etiologi abortus dini.<sup>29</sup>

*Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin Th1 multifungsi dan salah satu sitokin inflamasi terpenting.<sup>30</sup> Adanya produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  sangat penting untuk kontrol awal kejadian abortus.<sup>31</sup> Peningkatan produksi TNF- $\alpha$  telah ditemukan mengganggu kaskade hormonal yang mengakibatkan peningkatan prostaglandin pro-inflamasi, dan TNF- $\alpha$  juga dianggap mempromosikan apoptosis pada sel-sel membran gestasional, meningkatkan kemungkinan ketuban pecah dini dan kelahiran prematur.<sup>32,33</sup>

Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-  $\alpha$ ) pada ibu hamil tidak bisa diabaikan begitu saja. *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-  $\alpha$ ) merupakan salah satu mediator inflamasi yang penting dan memulai reaksi inflamasi pada sistem imun innate, yang sebagian besar dihasilkan oleh Monosit, Makrofag, Limfosit T dan Limfosit B. Fungsi utama TNF-  $\alpha$  adalah sebagai proinflamasi, sehingga memicu demam, anorexia, shock, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, mengaktifasi sel NK, serta thrombosis. TNF- $\alpha$  juga memiliki hubungan yang erat dengan progesteron, dimana kadar TNF- $\alpha$  akan meningkat saat kadar progesteron menurun.<sup>34</sup> Penelitian Kwiatek *et al* (2021) menunjukkan hasil analisis korelasi antara tingkat pro dan sitokin anti inflamasi menghasilkan beberapa perbedaan, tanpa menunjukkan dominasi respon imun spesifik. Hasilnya tidak mengkonfirmasi bahwa wanita dengan keguguran tidak memiliki keuntungan dalam semua jenis respon imun dibandingkan dengan wanita kehamilan normal.<sup>35</sup>

Sitokin pro-inflamasi TNF-  $\alpha$  memiliki peran dalam terjadinya mekanisme abortus dengan menghambat invasi trofoblas ke desidua. Pengaruh lain dari TNF- $\alpha$  adalah menghambat perkembangan trofoblas sehingga mengganggu perkembangan plasenta dan invasi dari arteri spiralis serta terjadi kerusakan di endothelium yang dapat merusak pembuluh darah di desidua, akhirnya terjadi gangguan proses implantasi dan menyebabkan abortus. Mekanisme yang memungkinkan TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan abortus adalah mekanisme apoptosis sel trofoblas.

Berdasarkan paparan diatas, dapat diketahui bahwa terdapat beragam faktor yang dapat menyebabkan terjadinya abortus pada kehamilan. Sehingga dalam studi ini

peneliti akan melihat apakah terdapat perbedaan kadar vitamin D, dan faktor inflamasi (TNF- $\alpha$ ) pada pasien kehamilan normal trimester 1 dan pasien dengan kejadian abortus.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang masalah diatas, dirumuskan masalah penelitian yaitu “Apakah terdapat perbedaan antara kadar vitamin D dan faktor inflamasi (TNF- $\alpha$ ) pada pasien dengan kejadian abortus dini dan pasien kehamilan normal trimester 1?”.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui kadar rerata vitamin D dan faktor inflamasi (TNF- $\alpha$ ) antara pasien abortus dini dan kehamilan normal trimester 1.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien hamil trimester 1 dan abortus dini.
2. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar vitamin D pada pasien abortus dini dan kehamilan normal trimester 1.
3. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar (TNF- $\alpha$ ) pada pasien abortus dini dan kehamilan normal trimester 1.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah mengenai peran vitamin D dan faktor inflamasi (TNF- $\alpha$ ) terhadap keberhasilan kehamilan dini.



### 1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

Sebagai referensi dalam penanganan dan pencegahan mengenai peran vitamin D dan faktor inflamasi (TNF- $\alpha$ ) antara pasien abortus dini dan kehamilan normal trimester 1.

### 1.4.3 Manfaat Bagi Rumah Sakit

Sebagai data untuk pertimbangan membuat kebijakan terkait penanganan dan perawatan ibu hamil kedepannya.

