

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kehamilan aterm umumnya berlangsung 37 sampai 40 minggu atau 259 sampai 280 hari dihitung dari hari pertama haid terakhir. Bila terjadi persalinan pada saat itu, disebut dengan persalinan aterm. Menurut Cunningham (2014), sekitar 4-14 % atau rata-rata 10 % kehamilan akan berlangsung sampai 42 minggu atau lebih. Angka ini bervariasi dari beberapa peneliti tergantung kriteria yang dipakai (Cunningham *et al.*, 2014).

Kehamilan lewat waktu atau *postdate pregnancy* adalah kehamilan yang terjadi lebih lama daripada tanggal taksiran persalinan (Alexander, 2000). *Postdate pregnancy* terjadi dalam jangka waktu >40 minggu sampai dengan 42 minggu (Berkowitz, 2008). Kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum menunjukkan tanda-tanda persalinan akan berlanjut menjadi kehamilan lewat bulan (postterm). Kehamilan postterm merupakan kehamilan yang berlangsung lebih atau sama dari 42 minggu atau 294 hari sejak awal periode haid yang diikuti oleh ovulasi 2 minggu kemudian (Alexander, 2000).

Menurut *World Health Organization* (WHO), insidensi kehamilan lewat waktu di dunia berkisar antara 4-19 % (WHO, 2012). *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) memperkirakan 6% dari 4 juta bayi yang lahir di Amerika Serikat selama 2006 lahir pada usia kehamilan 42 minggu atau lebih (ACOG, 2006). Sedangkan di Indonesia, menurut hasil data dari Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2010, angka kejadian kehamilan lewat

waktu di Indonesia kira-kira 10%, bervariasi antara 10,4–12 % apabila diambil batas waktu 42 minggu dan 3,4–4% apabila diambil batas waktu 43 minggu (Risksedas, 2010).

Kehamilan lewat waktu sering dihubungkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas perinatal. Cotzias *et al.*, menghitung risiko kelahiran mati dalam kehamilan yang sedang berlangsung untuk setiap usia kehamilan dari 35-43 minggu. Risiko lahir mati adalah 1 dari 926 kehamilan yang sedang berlangsung pada usia kehamilan 40 minggu, 1 dari 826 pada 41 minggu, 1 dari 769 pada 42 minggu, dan 1 dari 633 pada 43 minggu (Vadikaluru, 2014). Hal ini juga didukung dari penelitian Smith GC, dimana angka kematian perinatal pada usia kehamilan 40-42 minggu adalah 2–3 neonatus tiap 1000 kelahiran, sedangkan pada usia kehamilan 42 minggu menjadi 2 kali lipat, bahkan mencapai 4–6 kali lipat pada 44 minggu (Smith, 2001).

Berdasarkan penelitian tahun 1999 di Kanada, diketahui bahwa terdapat penurunan angka lahir mati persalinan pada umur kehamilan 41 minggu setelah ada kebijakan pengakhiran kehamilan dengan induksi persalinan saat usia kehamilan 41 minggu (Schreiber, 2003). Di Skotlandia pada tahun 2001 dilakukan penelitian yang mendukung penelitian di atas menggunakan *life-table analysis*. Parameter yang dikemukakan dalam penelitian tersebut adalah angka kematian perinatal (jumlah neonatus yang mati tiap 1000 kelahiran). Didapatkan hasil bahwa angka kematian perinatal paling rendah pada usia kehamilan 41 minggu (Smith, 2001). Pada tahun 2001, *Society of Obstetrician and Gynecologists of Canada (SOGC)* telah melakukan penelitian meta analisis dan dibuat suatu pedoman bahwa pada umur kehamilan > 41 minggu sebaiknya

tindakan induksi sudah dilakukan (SOGC, 2001). Di Amerika Serikat, kehamilan posterm berhubungan peningkatan biaya, yang berhubungan dengan antenatal fetal monitoring dan induksi persalinan, serta penyebab terbanyak ansietas pada ibu hamil (Galal, 2012).

Kehamilan posterm terutama berpengaruh terhadap hasil keluaran janin (Steer, 2010). Selain itu, kehamilan posterm mengakibatkan menurunnya fungsi pendukung kesejahteraan janin yaitu plasenta sehingga mempunyai resiko lebih tinggi daripada kehamilan aterm, terutama terhadap kematian perinatal berkaitan dengan aspirasi mekonium dan asfiksia. Insufisiensi uteroplasenta, asfiksia (dengan dan tanpa mekonium), infeksi intrauterin, dan *anencephaly* semua berkontribusi terhadap peningkatan angka kematian perinatal (Wang, 2014; Mengesha *et al.*, 2016; Caughey, 2016).

Peningkatan mortalitas dan morbiditas pada kehamilan posterm juga secara signifikan berhubungan dengan distosia akibat makrosomia. Sekitar 10-25% janin yang lahir posterm memiliki berat badan lebih dari 4000 gram dan 1,5% janin dengan berat badan sekitar 4500 gram. Insidens distosia bahu pada kehamilan posterm adalah sebesar 2% dan resiko mengalami distosia akibat makrosomia adalah 3 kali lipat dan peningkatan insiden distosia bahu sebesar 2 kali lipat pada kehamilan posterm dibandingkan dengan wanita yang melahirkan bayi pada kehamilan aterm (Wiknjosastro, 2002).

Persalinan yang terjadi pada kehamilan posterm dikaitkan dengan persalinan lama, disproporsi cephalo-panggul dan distosia bahu. Distosia bahu dikaitkan dengan risiko cedera orthopedik seperti fraktur humerus dan klavikula, serta cedera neurologis seperti cedera pleksus brakialis dan cerebral palsy.

Cerebral palsy adalah penyebab paling umum dari cacat fisik di masa kecil, dengan keterbatasan yang menetap di seluruh kehidupan. *Cerebral palsy* ditandai oleh gangguan *nonprogressive* pergerakan dan postur. Meskipun kelahiran prematur merupakan faktor risiko tinggi untuk *cerebral palsy*, namun pada keadaan posterm kejadian *cerebral palsy* juga dapat terjadi. Hal ini dibuktikan dari penelitian di Norwegia bahwa angka *cerebral palsy* pada bayi posterm dapat terjadi 1,44 perkelahiran (Wang, 2014; Mengesha *et al.*, 2016)

Sekitar 20% janin posterm mengalami dismaturitas sindrom, yang merujuk pada bayi dengan ciri-ciri menyerupai restriksi pertumbuhan intrauterin kronis dari insufisiensi utero-plasenta. Kulit keriput, tipis dan mengelupas (deskuamasi berlebihan), tubuh kurus (kurang gizi), rambut dan kuku panjang, oligohidramnion, peningkatan risiko kompresi tali pusat dari oligohidramnion dan komplikasi neonatal jangka pendek sebagai hipoglikemia, kejang, dan gangguan pernapasan yang termasuk dari kegawatdaruratan janin (ACOG, 2006; Mengesha *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil observasi studi epidemiologi dapat dibuktikan bahwa persalinan posterm dengan disertai gawat janin mempunyai kontribusi terhadap *out come* kesehatan yang buruk sekitar 10% dari seluruh persalinan. Di Propinsi Lampung, angka kematian bayi (AKB) 0-28 hari tahun 2007 berjumlah 785 bayi, terdapat 272 neonatus (34,6%) disebabkan oleh asfiksia yang berhubungan dengan kehamilan posterm, dan semakin meningkat pada tahun 2008 menjadi 58% (Profil Kesehatan Propinsi Lampung, 2008).

Peningkatan mortalitas dari kehamilan posterm dapat dicegah dengan adanya induksi persalinan, namun dokter dan pasien tetap mempertimbangkan

resiko dari induksi persalinan berupa hiperstimulasi uterus, gagal induksi dan peningkatan rasio seksio sesarea (Galal, 2012).

Melihat komplikasi yang dapat terjadi pada kehamilan posterm, diperlukan usaha-usaha untuk mencegah kehamilan lewat waktu. Salah satunya dengan mencari faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya kehamilan posterm walaupun sampai saat ini penyebab terjadinya kehamilan posterm belum diketahui dengan jelas (Norwitz, 2002; Wang, 2014).

Secara umum teori-teori tersebut menyatakan kehamilan posterm terjadi karena adanya gangguan terhadap timbulnya persalinan, sedangkan timbulnya persalinan sendiri sampai sekarang belum diketahui dengan jelas. Beberapa teori telah dicoba untuk menjelaskan terjadinya persalinan yaitu teori oksitosin, teori *progesterone*, teori kortisol janin, teori prostaglandin, struktur uterus, nutrisi, sirkulasi dan syaraf, dan mekanisme penurunan kepala janin (Cunningham *et al.*, 2014).

Salah satu teori yang diduga mendasari terjadinya persalinan yaitu teori penurunan *progesterone*. Teori ini menyatakan bahwa proses persalinan dimulai saat terjadi penurunan kadar *progesterone*. Penurunan kadar *progesterone* ini menyebabkan pelepasan *nitric oxide* (NO) pada endometrium dan serviks serta aktivasi sitokin. Aktivasi sitokin melalui jalur *cyclo-oxygenase* (COX) II akan menyebabkan peningkatan prostaglandin E2 (PGE2). Pelepasan NO dan peningkatan PGE2 akan menyebabkan terjadinya degenerasi kolagen serviks dan remodeling jaringan serviks sehingga terjadi pematangan serviks (Dhyana, 2007).

Nitric oxide dibentuk dari L-arginin melalui *nitric oxide synthase* (NOS). NOS adalah sekelompok enzim yang secara struktural mirip dengan *sitokrom P-*

450 reduktase. Biosintesis NO dimulai dari L-arginin dan oksigen molekuler. Reaksinya secara keseluruhan terdiri dari konversi oksidatif dua langkah yaitu L-arginin menjadi NO dan L-sitrullin melalui NW-hidroksi-L-arginin sebagai bentuk antara, dengan monooksigenase I dan monooksigenase II, pada masing-masing langkah reaksi tadi berlangsung oksidasi dengan fungsi campuran (Tommiska, 2004).

Tiga isoenzim NOS telah berhasil ditemukan, yaitu NOS *neuronal* (tipe I, nNOS, juga disebut bNOS), NOS *inducible* (tipe II atau iNOS), dan *endothelial* NOS (tipe III atau eNOS). eNOS kebanyakan diekspresi di endotel vascular, sel parabasal dari permukaan epithelium dan sel epithelial glandular serviks pada kehamilan awal. nNOS diekspresikan di serebelum dan otot seran lintang (Tommiska, 2004; Tommiska, 2006).

Pada Penelitian di Finlandia tahun 2004 ditemukan kadar NO serviks pada kehamilan posterm lebih rendah, yakni 19,4 $\mu\text{mol/L}$ dibandingkan dengan kehamilan aterm yang sudah inpartu, yakni 106 $\mu\text{mol/L}$. Rendahnya Kadar NO serviks akan menghambat terjadinya pematangan serviks sehingga tidak terjadinya persalinan dan berlanjut menjadi kehamilan posterm (Tommiska, 2004).

Proses pematangan serviks merupakan proses yang multifaktor dan multilevel yang bisa dimulai dalam jalur yang berbeda. Dalam hal ini, NO merupakan mediator metabolik akhir pada proses pematangan serviks yang bekerja pada kaskade terakhir proses pematangan. NO mengaktifkan tahap lanjutan pematangan serviks, juga bekerja sama dengan *pathway* prostaglandin dengan cara menginduksi COX-II. Interaksi ini akan memperkuat efek pro-

inflamasi NO. NO memegang peranan multi-fungsional dalam proses inflamasi dan berbagai efek pro-inflamasi berupa peningkatan permeabilitas vaskuler, sitotoksitas, kerusakan jaringan, perubahan sintesa glikosaminoglikans dan apoptosis. Berbagai metalloprotein juga diketahui merupakan target potensial NO (Drapier, 1996).

Nuclear Factor Kappa-B (NF-kB) juga merupakan salah satu faktor yang berperan dalam proses parturisi. NF-kB sendiri adalah kompleks protein yang mengontrol proses transkripsi DNA (Yuwono, 2005; Gilmore, 2006). NF-kB pada mamalia merupakan sebuah keluarga dari faktor-faktor transkripsi yang terdiri dari lima anggota, termasuk Rel (c-Rel), RelA (p65), RelB, NFkB1 (p50 berasal dari p105), dan NFkB2 (p52 berasal dari p100) (Neurath 1998; Moynagh 2005). Aktivasi NF-kB yang tinggi akan menurunkan kapasitas insulin dan anti oksidan serta meningkatkan interaksi platelet endothelial, transmigrasi netrofil dan oksidasi LDL yang merupakan salah satu proses inflamasi. Peningkatan Fosfolipasi A2 akan meningkatkan arakhidonat yang akan diubah menjadi prostaglandin oleh aktivasi dari COX-2 yang tinggi. Tingginya COX-2 akan menyebabkan penarikan fungsional *progesterone* melalui interaksi dengan reseptor *progesterone* (Liu, 2006).

Pada Penelitian di Swedia tahun 2004 dinyatakan bahwa proses pematangan serviks merupakan suatu proses inflamasi. Dari hasil penelitian tersebut dinyatakan bahwa NF-kB merupakan kunci dari proses transkripsi inflamasi yang berhubungan dengan persalinan. *Nuclear Factor Kappa-B* (NF-kB) berperan dalam meregulasi proses inflamasi pada akhir kehamilan dan berujung pada proses pematangan servik (Stjernholm *et al.*, 2009). Hal ini

menunjukkan bahwa NF- κ B berperan sangat penting dalam menentukan onset persalinan, dimana rendahnya kadar NF- κ B dapat mencetuskan kehamilan posterm (Stjernholm *et al.*, 2004).

Allport *et al* (2001), dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa persalinan pada manusia juga berkaitan dengan aktivitas *Nuclear Factor Kappa-B* (NF- κ B) di dalam amnion, yang berfungsi meningkatkan ekspresi COX-2 dan berkontribusi terhadap “*functional progesterone withdrawal*” melalui interaksinya dengan reseptor *progesterone* (PR). Pada manusia terdapat dua isoform *progesterone* utama, yaitu *progesterone receptor* A (PR-A) dan *progesterone receptor* B (PR-B) (Tan *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Tan *et al* (2012),mendapatkan bahwa rasio PR-A/PR-B sangat mempengaruhi kapasitas *progesterone* dalam mengendalikan ekspresi gen di sel-sel miometrium, dan PR-A merupakan represor endogen dengan menekan kerja PR-B. *Progesterone* melalui PR-B menjaga relaksasi uterus dengan menghambat aktivitas NF- κ B (Tan *et al.*, 2012). Isoform PR-A dan PR-B memediasi ketenangan uterus dengan cara mengantagonis aktivasi NF- κ B, suatu mediator transkripsi bagi respon inflamasi yang memicu proses persalinan (Allport, 2001).

Peran ini sangat penting karena penurunan kadar total *progesterone receptor* (PR) dan peningkatan rasio PR-A terhadap PR-B di serviks uteri dan miometrium menginduksi *functional progesterone withdrawal* (Stjernholm *et al.*, 2009; Tan *et al.*, 2012).

Bertolak dari latar belakang diatas maka pada penelitian ini akan dikaji bagaimana analisis kadar *Progesterone*, *Nitric Oxide (NO)* dan *Nuclear Factor Kappa-B (NF- κ B)* pada kehamilan aterm dan posterm.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah ada perbedaan kadar *Progesterone* pada kehamilan aterm dan posterm?
- 1.2.2 Apakah ada perbedaan kadar *Nitric Oxide* pada kehamilan aterm dan posterm?
- 1.2.3 Apakah ada perbedaan kadar *Nuclear Factor Kappa-B* pada kehamilan aterm dan posterm?

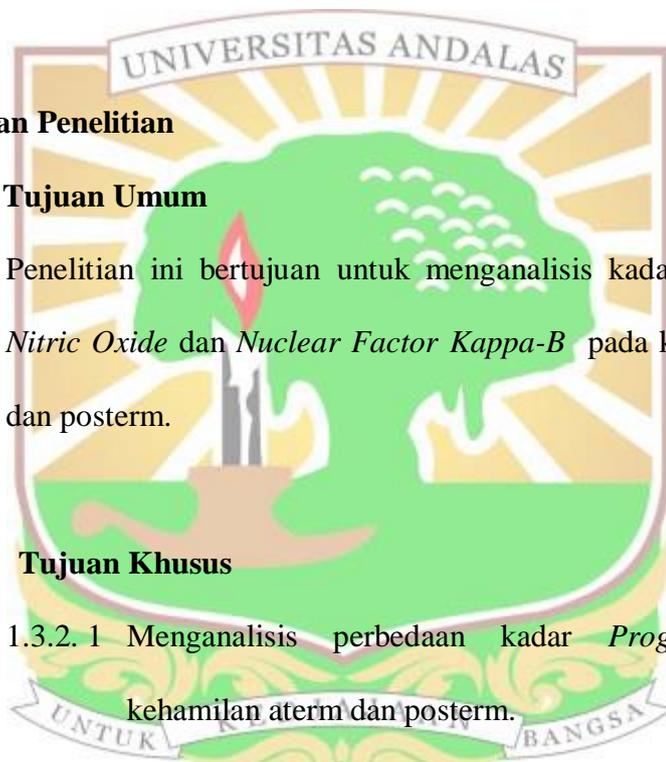
1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar *Progesterone*, *Nitric Oxide* dan *Nuclear Factor Kappa-B* pada kehamilan aterm dan posterm.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2. 1 Menganalisis perbedaan kadar *Progesterone* pada kehamilan aterm dan posterm.
- 1.3.2. 2 Menganalisis perbedaan kadar *Nitric Oxide* pada kehamilan aterm dan posterm.
- 1.3.2. 3 Menganalisis perbedaan kadar *Nuclear Factor Kappa-B* pada kehamilan aterm dan posterm



1. 4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Hasil penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah mengenai analisis kadar *Progesterone*, *Nitric Oxide (NO)* dan *Nuclear Factor Kappa-B (NF-kb)* pada kehamilan aterm dan posterm.

1.4.2 Manfaat bagi praktisi

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar bagi para klinisi dalam mengelola kehamilan posterm dengan mengetahui analisis kadar *Progesterone*, *Nitric Oxide (NO)* dan *Nuclear Factor Kappa-B (NF-kb)* pada kehamilan aterm dan posterm.

1.4.3 Manfaat bagi masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menjadi salah satu prediktor akan terjadinya kehamilan posterm, sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas perinatal.

