BAB 1
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pecahnya selaput ketuban sebelum proses persalinan dimulai, sebagai definisi Ketuban Pecah Dini (KPD), merupakan penyebab signifikan dari morbiditas dan mortalitas neonatal, dan maternal yang masih menjadi masalah di bidang perinatologi. Selaput ketuban dapat pecah pada kehamilan cukup bulan (aterm), maupun sebelum cukup bulan (preterm), sehingga diperlukan intervensi medis yang tepat untuk melindungi ibu dan janin dari komplikasi yang serius.(Cunningham et al. 2018; İflazoğlu et al. 2021; Wang et al. 2018). Ketuban pecah dini dalam obstetrik, memerlukan perhatian yang lebih serius, karena prevalensinya yang cukup besar dan cenderung meningkat.

Kejadian ketuban pecah dini terjadi pada 10-12% dari semua kehamilan. Pada kehamilan aterm insidensinya 6-19%, sedangkan pada kehamilan preterm 2-5%. Laporan lain mendapatkan KPD terjadi pada sekitar 6% sampai 8% pada usia kehamilan 37 minggu dan 20% sampai 50% dari semua kelahiran prematur (Getahun et al. 2010). Insiden KPD di seluruh dunia bervariasi antara 5-10% dan hampir 80% terjadi pada usia kehamilan aterm (Endale et al. 2016) . Sementara itu, insiden KPD preterm diperkirakan sebesar 3-8% (Okeke TC 2014). Insiden KPD di Indonesia berkisar antara 4,5% sampai 7,6% (Wiradharma 2013). Dilaporkan kasus KPD di RSUP Sanglah Denpasar sebanyak 212 kasus dari 1450 persalinan (14,62%). Kejadian persalinan dengan KPD pada usia kehamilan aterm (≥37 minggu) yaitu 179 kasus (84,43%), sedangkan pada preterm sebanyak 33 kasus (15,57%).(Negara K 2017).

Konsekuensi jangka pendek dari KPD pada maternal adalah infeksi intrauterin (korioamnionitis) dan pada bayi dapat terjadi septikemia, pneumonia, omfalitis, yang risikonya meningkat seiring dengan waktu pecahnya ketuban (Ehsanipoor R. 2020). Ketuban pecah dini preterm dikaitkan dengan 30-40% kelahiran prematur. Risiko yang paling signifikan pada janin setelah KPD prematur adalah komplikasi prematuritas. (Negara K 2017). Risiko yang paling signifikan pada janin setelah KPD prematur adalah komplikasi prematuritas. Persalinan prematur dengan potensi masalah yang muncul pada fetus/neonates meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas lebih besar dibanding ibunya. Infeksi *intrauterine*, kompresi tali pusat, *respiratory distress syndrome* (RDS),

Necrotizing enterocolitis, perdarahan *intraventriculer* dan sepsis *neonatorum*, merupakan komplikasi pada bayi yang umum terjadi akibat KPD.(Ehsanipoor R. 2020),(POGI 2016).

Penyebab KPD bersifat multifaktorial, namun mekanisme patofisiologi yang mendasarinya belum dipahami dengan baik, sehingga sulit menentukan penyebab pastinya. Beberapa faktor yang mempengaruhi timbulnya KPD antara lain adalah infeksi, hormonal, nutrisi, prilaku (merokok, koitus), mekanis (kehamilan kembar, poli-hidramnion, dan makrosomia). Hasil penelitian baru-baru ini melaporkankan pecahnya selaput ketuban merupakan akibat terjadinya degradasi kolagen di dalam matriks ekstraseluler pada lapisan *amnion korion* menyebabkan kematian sel secara terprogram pada selaput ketuban (apoptosis) dan daur ulang seluler (*autophagy*). (Geng, Huang, and Jiang 2016; Brickle et al. 2015; Shi et al. 2020).

Proses *autophagy* dan apoptosis merupakan dua mekanisme patofisiologis yang mendasari regulasi kelangsungan hidup sel.(Sorice 2022). Pada selaput ketuban terjadi interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler di sekitarnya yang mempengaruhi kelangsungan hidup sel .(Shi et al. 2020). Proses *autophagy* dan apoptosis merupakan upaya tubuh menjaga keseimbangan homoeostatik antara jumlah sel baru yang dihasilkan melalui mitosis dan jumlah sel yang mati atau rusak yang tidak dibutuhkan (D'Arcy 2019). Proses terhadap respon paparan kondisi tidak baik (infeksi, kekurangan nutrisi, hipoksia, peradangan) dimana terjadi perubahan lingkungan internal, akan menimbulkan stres sel yang akan merusak protein intraseluler. Kondisi ini akan menginduksi *Autophagy*, merupakan proses menghancurkan dan memakan sel-sel rusak tersebut. (Kanninen, Sisti, and Witkin 2016; Levine and Klionsky 2017). Penelitian Brickle, 2015 menunjukkan bahwa proses *autophagy* mengalami penurunan pada selaput janin yang diperoleh dari wanita setelah persalinan spontan dan prematur serta persalinan dengan KPD. Mekanisme *autophagy* di tingkat sel selaput ketuban yang menurun, menyebabkan sel-sel yang rusak tidak akan di daur ulang dan dihancurkan. Proses *autophagy* dapat dinilai dengan ekspresi protein *beclin*-1, Atg3, Atg5, Atg7, Atg12, Atg16L1. (Baixauli, López-Otín, and Mittelbrunn 2014; Brickle et.al 2015). *Beclin*-1 merupakan regulator kunci dalam proses *Autophagy*. Ketika *autophagy* diaktifkan, *beclin*-1 dibebaskan dari Bcl-2 dan menginduksi pembentukan *autophagosome*(Quan and Lee 2013; Yang et al. 2017).

Selain proses *autophagy*, proses apoptosis juga memiliki peran pada kejadian KPD. Pada penelitian Sanglam dkk, 2013, melaporkan bahwa *caspase*-3 berperan dalam rangkaian proses apoptosis, kadarnya meningkat pada wanita hamil dengan ketuban pecah dini preterm. Penelitian lain juga melaporkan bahwa proses apoptosis pada ibu hamil dengan KPD, mengalami kejadian apoptosis yang lebih tinggi pada selaput ketuban dibandingkan selaput ketuban ibu hamil dengan persalinan aterm maupun preterm dengan selaput ketuban yang masih utuh (Saglam et al. 2013).

Apoptosis terjadi melalui dua jalur utama, yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik merupakan jalur yang dominan berperan pada proses apoptosis pada selaput ketuban aterm. Jalur intrinsik terpusat pada mitokondria, dengan regulator utamanya adalah famili protein Bcl-2. Protein-protein famili Bcl-2 dapat bersifat pro-apoptosis ataupun anti-apoptosis. Baik jalur intrinsik maupun ekstrinsik bersifat *caspase dependent* dan berakhir pada titik yang sama, ditandai dengan aktivasi *caspase*-3 sebagai inisiator apoptosis.

Beberapa jenis kematian sel dapat terjadi tanpa aktivasi *caspase*, terutama dalam kondisi di mana sel dipengaruhi oleh infeksi atau stres. Dalam situasi ini, apoptosis kemungkinan terjadi melalui jalur *caspase-independen* yang melibatkan anggota keluarga pro-apoptosis limfoma 2 sel B (Bcl-2) yang dikenal sebagai Bax. Jalur *caspase-independen* ini dipicu oleh fragmentasi asam deoksiribonukleat (DNA) terkait infeksi karena kerusakan mitokondria. Ketika sel terpapar agen perusak DNA, protein p53 intraseluler diaktifkan dan peningkatannya kemudian memicu apoptosis melalui pelepasan protein Bcl-2. Kondisi ini semakin meningkatkan permeabilitas membran mitokondria, melepaskan protein apoptosis, kelompok pertama seperti sitokrom C, Smac, DIABLO, yang bersifat c*aspase dependent*. Sedangkan kelompok kedua protein pro-*poptosis* adalah *Apoptosis Inducing Factor*, dan endonuklease G yang bersifat *caspase independent.*(Galluzzi and Vitale 2018) (McIlwain, Berger, and Mak 2013).

Pemahaman tentang patofisiologi selaput ketuban pada ketuban pecah dini diperlukan, agar tindakan preventif dan terapi pada keadaan patologis ini, dapat dilakukan secara baik, untuk menghindari komplikasi yang serius pada ibu dan janinnya. Mempelajari selaput ketuban, akan sulit diintervensi pada kehamilan, karena tindakan invasif yang berlebihan dapat membahayakan keadaan janin yang masih berada dalam kandungan. Hal-hal tersebut menyebabkan penelitian biomolekuler pada selaput ketuban menjadi terbatas. Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin

membuktikan dan menganalisa pengaruh, proses autophagi dan proses apoptosis pada selaput ketuban terhadap kejadian ketuban pecah dini.

1.2. Rumusan Masalah

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

1.2.1 Apakah terdapat perbedaan kadar ekspresi *beclin*-1 selaput ketuban pada KPD, dibandingkan dengan non-KPD.

1.2.2 Apakah terdapat perbedaan kadar ekspresi *caspase* 3 selaput ketuban pada KPD, dibandingkan dengan non-KPD.

1.2.3 Apakah terdapat perbedaan kadar ekspresi AIF selaput ketuban pada KPD, dibandingkan dengan non-KPD.

1.2.4 Apakah terdapat hubungan ekspresi *beclin*-1 pada selaput ketuban dengan kejadian KPD.

1.2.5 Apakah terdapat hubungan ekspresi *caspase* 3 pada selaput ketuban dengan kejadian KPD.

1.2.6 Apakah terdapat hubungan ekspresi AIF pada selaput ketuban dengan kejadian KPD.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis peran *autophagy* dan apoptosis pada kejadian KPD.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menganalisis perbedaan ekspresi *Beclin*-1 pada selaput ketuban antara kejadian KPD dengan kejadian non-KPD.

1.3.2.2. Menganalisis perbedaan ekspresi *caspase* 3 pada selaput ketuban antara kejadian KPD dengan kejadian non-KPD.

1.3.2.3. Menganalisis perbedaan ekspresi AIF pada selaput ketuban antara kejadian KPD dengan kejadian non-KPD.

1.3.2.4. Menganalisis hubungan ekspresi *Beclin*-1 selaput ketuban dengan kejadian KPD.

1.3.2.5. Menganalisis hubungan ekspresi *Caspase* 3 selaput ketuban dengan kejadian KPD.

1.3.2.6. Menganalisis hubungan ekspresi AIF selaput ketuban dengan kejadian KPD.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan manfaat kepada:

1.4.1. **Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dalam memahami patofisiologi di tingkat sel dan mekanisme biomolekuler yang terjadi di selaput ketuban pengaruh proses *autophagy* dan apoptosis, sebagai kondisi fisiologis, terhadap terjadinya ketuban pecah dini, sehingga dapat diupayakan pencegahan terjadinnya KPD dalam menghindari komplikasi pada ibu dan.

1.4.2. **Klinis**

Bahan pertimbangan bagi klinisi, dengan menggunakan marker molekuler untuk pemprediksi kejadian ketuban pecah dini, dapat memprediksi dan melakukan upaya preventif untuk terjadinya KPD, sehingga komplikasi serius bagi ibu dan janin dapat dihindari.

1.4.3. **Masyarakat**

Meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang ketuban pecah dini sebagai keadaan patologis yang dapat memiliki komplikasi serius untuk ibu dan janinnya.