

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Persalinan prematur merupakan masalah besar bagi kesehatan bayi. Hal ini disebabkan komplikasi yang timbul pada persalinan prematur karena belum matangnya berbagai sistem dalam tubuh bayi terutama fungsi paru. Tingginya kejadian persalinan prematur merupakan penyumbang terbesar kematian bayi di Indonesia terutama untuk kematian perinatal. Diperkirakan sekitar 15 juta bayi prematur lahir didunia setiap tahun dan 1 juta meninggal akibat komplikasi (Blencowe, 2012). Selain itu dengan tingginya angka kesakitan bayi yang lahir prematur, akan menyebabkan banyak gejala serta yang timbul dan hal ini akan dapat menurunkan kualitas hidup selanjutnya dan merupakan beban yang cukup berat bagi keluarga. Bagi negara akan berdampak sebagai tidak terujudnya masyarakat yang sehat seutuhnya. Bayi yang lahir prematur memiliki risiko tinggi cacat bawaan neurologis, penglihatan dan gangguan kecerdasan terutama bila usia kehamilan kurang dari 32 minggu. Bayi prematur mempunyai risiko untuk penyakit kardiovaskuler seperti serangan jantung, stroke dan tekanan darah tinggi (Blencowe, 2012).

Di seluruh dunia terdapat sekitar 10-20 % persalinan prematur, lebih dari 60% persalinan prematur terjadi di Afrika dan Asia Selatan. Di Amerika Serikat setiap tahun sekitar 4 juta bayi yang lahir prematur dan diperkirakan sekitar 10,7-12,5% wanita hamil di AS akan mengalami kelahiran prematur spontan, 40%

diantaranya terjadi setelah kontraksi prematur (Lockwood, 1999). Sekitar 7% dari semua kelahiran hidup mempunyai berat badan lahir rendah dan sekitar 6% di antaranya terjadi pada bayi kulit putih, 13% di antara bayi kulit hitam (Ananth, 2006). Di Eropa persalinan prematur berkisar antara 5-9%, dan dalam 3 dekade terakhir meningkat karena indikasi medis baik pada ibu atau janin (Lawn, 2007; Goldenberg, 2008). Sebanyak 3-4 % persalinan tersebut terjadi pada usia 34 minggu, sedangkan di Singapore angka kejadian persalinan prematur berkisar 6,7%. Kejadian PP di Indonesia berkisar antara 15-19 %, di Bandung sebesar 9,9%, (Usman ; Effendi, 2001)

Persalinan prematur dapat terjadi secara spontan atau atas indikasi medis yaitu penyakit ibu seperti ; plasenta previa, preeklampsia dan anak kembar. Angka kejadian persalinan prematur spontan lebih tinggi dibandingkan persalinan yang harus diakhiri karena indikasi medis lainnya, yaitu sekitar 70% dan sisanya atas indikasi klinis ataupun obstetrik (Goldenberg, 2008). Dari kejadian persalinan prematur spontan sebanyak 50-80% disebabkan infeksi dan sebanyak 40-50% penyebabnya idiopatik (Laura, 2005; Koucky, 2009). Mekanisme persalinan prematur dimulai dengan adanya kontraksi uterus dan dilatasi serviks serta ketuban pecah , kejadian ini dianggap sebagai keadaan patologis.

Gejala persalinan prematur yang dirasakan wanita hamil adalah kontraksi setiap 10 menit atau lebih sering dalam satu jam (lima atau lebih kontraksi rahim dalam satu jam), adanya kram yang dirasakan di perut bagian bawah yang terjadi terus-menerus atau hilang-timbul. Kram perut ini bisa terjadi dengan atau tanpa diare.

Nyeri punggung bawah yang terasa di bawah pinggang yang terjadi terus-menerus atau hilang-timbul, tekanan panggul yang terasa seperti bayi mendorong ke bawah dan cairan encer yang keluar dari vagina. Cairan vagina meningkat jumlahnya atau berubah warna. Pada pemeriksaan didapatkan adanya perubahan pada serviks diantaranya perlunakan serviks, pendataran dan pembukaan serviks serta pecahnya selaput ketuban (Guy, 2012).

Penyebab persalinan prematur sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti, tetapi banyak faktor yang menjadi dasar terjadinya persalinan prematur. Beberapa predisposisi terjadinya persalinan prematur adalah : perdarahan plasenta, merokok, kurang gizi, peningkatan berat badan berlebihan selama hamil, alkohol, narkoba , senggama, penyakit sistemik ibu (DM, penyakit jantung, paru-paru), infeksi cairan ketuban, kelamin dan saluran kencing (Guy, 2012; Romero, 2005).

Berdasarkan proses patogenesis, penyebab terjadinya persalinan prematur karena adanya aktivitas sumbu hipotalamus - hipofise-adrenal atau perubahan neurohormonal pada ibu maupun janin (Liggin, 2000; Collin, 2002), adanya inflamasi desidua-korioamnion (Sennstorm, 2000) , perdarahan pada desidua, regangan yang patologis, perubahan hormonal, enzimatik, biokimia atau genetik yang menyebabkan terjadinya kontraksi rahim, perubahan serviks dan pecahnya ketuban. (Huber, 2005; Koucky, 2009). Inflamasi usus juga dapat meningkatkan aktivasi NF-kB yang kemudian mengaktifkan COX-2 (Schreibers, 1998)

Peningkatan produksi Prostaglandin Plasenta (PGs) memulai atau menambah kontraksi rahim dan prostaglandin yang terbentuk akan mengubah ikatan kolagen dan

hidrasi jaringan dengan mengubah komposisi kompleks proteoglikan (Challis, 2002). Infeksi atau inflamasi yang terjadi akan mengaktifkan jejaring sitokin yang akan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF α (Winker, 2003). Sitokin ini melalui proses yang berbeda akan meningkatkan produksi uterotonin dan juga meningkatkan aktivitas enzim protease pemecah matrik ekstraseluler sehingga meningkatkan kontraksi rahim dan mengubah integritas matriks ekstraseluler pada khorion, amnion atau serviks uteri (Ackerman, 2005). Peningkatan IL-1 dan TNF akan meningkatkan aktivasi makrofag, dan hal ini akan meningkatkan prostaglandin, aktivasi sitosidal, peningkatan IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF dalam fibroblas dan I-CAM 1 (Schmitz, 2003; Ackerman, 2005; Zaragoza, 2006). Selain itu juga akan meningkatkan enzim kolagenase yang disebut juga matrik metalloproteinase-1, elastase dan proliferasi PDGF. Perubahan semua ini akan meningkatkan kontraksi uterus, terjadinya dilatasi serviks, pecahnya selaput amnion dan akhirnya terjadi persalinan prematur.

Berbeda dengan persalinan prematur pada persalinan normal atau aterm, kontraksi miometrium, dilatasi serviks dan pecahnya selaput ketuban lebih banyak disebabkan aktivasi janin aterm pada aksis *Hypotalamo-Phyuitary-Adrenal* (HPA) yang menyebabkan peningkatan produksi adrenal kortisol, selain itu adanya peningkatan aktivasi saraf sensorik di serviks (Liggins, 2000; Collins, 2002). Kadar *Corticotrophin Relesing Hormon* (CRH) plasma maternal akan ikut meningkat seiring dengan berkembangnya kehamilan dan akan mencapai kadar puncak pada saat melahirkan. Pada akhir kehamilan, terjadi penurunan kadar *Cortocotrophine Relesing*

Hormone - Binding Protein (CRH-BP). Hormon glukokortikoid ternyata dapat merangsang pelepasan gen CRH dan kemudian diproduksi CRH oleh plasenta, yang akan merangsang kelenjar hipofisis untuk memproduksi dan mensekresi hormon kortikotropin yang pada akhirnya dapat merangsang korteks adrenal di ginjal melepaskan hormon kortisol (Snegovskikh *et al*, 2006). Kortisol menyebabkan penurunan kadar progesteron dan peningkatan estrogen (Roizen, 2006; Roizen, 2008). Sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) pada aktivasi HPA menghasilkan *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS) yang kemudian mengalami dihydroksilasi menjadi 16 - OH - DHEAS di hati janin, kemudian diaromatisasi oleh plasenta untuk menghasilkan estriol, estrogen (Weiss G, 2000). Perubahan keseimbangan ratio progesteron : estrogen pada kehamilan aterm meningkatkan kepekaan terhadap oksitosin, pembentukan *gap junctions* dan produksi prostaglandin (Weiss, 2000). Peningkatan kortisol meningkatnya produksi protein A surfaktan dan fosfolipid. Sebagai proinflamasi dapat menstimulasi kontraksi miometrium melalui peningkatan produksi prostaglandin membran janin (amnion) dan miometrium (Palejwala, 1998). Protein surfaktan yang dihasilkan kortisol yang terdapat dalam cairan amnion dapat merangsang terjadinya inflamasi pada selaput ketuban, serviks uteri, dan miometrium akan meningkatkan aktifitas enzim *cyclo-oxygenase-2* (COX2) serta produksi prostaglandin E2 dalam cairan amnion. Relaksin adalah hormon peptida yang dihasilkan plasenta berfungsi menstimulasi prokolagenase dan prostromelisin serta penurunan TIMP-1 yang akan melunakkan serviks (Goldsmith, 1998).

Tidak ada jaminan keberhasilan dalam mencegah terjadinya persalinan prematur. Berbagai upaya sudah dilakukan dalam mengantisipasi terjadinya persalinan prematur tetapi hasilnya tidak maksimal . mulai dari upaya pencegahan primer seperti menghilangkan faktor risiko melalui antenatal yang baik atau pengawasan ibu hamil dengan riwayat persalinan prematur atau riwayat keguguran berulang. Upaya yang dilaksanakan dalam mencegah terjadinya persalinan prematur adalah pemeriksaan kehamilan secara teratur, diet sehat, tidak merokok atau minum alkohol, cegah stres dan kesehatan gigi (Effendi, 2009; Funai, 2012). Pencegahan sekunder yang dilakukan di tingkat dengan fasilitas yang cukup diantaranya pemeriksaan USG, pemantauan kontraksi rahim, penilaian keadaan serviks melalui perabaan dan pengukuran panjang serviks, ataupun pemeriksaan penanda biokimia, pH vagina serta foetal fibronectin dari sekret serviko-vagina (Riedwald, 1990; Parker, 1995; Saling E, 2001; Honest, 2002 ; Ramon, 2005).

Upaya pengobatan yang dilakukan pada ibu hamil dengan risiko persalinan prematur juga masih belum memuaskan hasilnya, karena kejadian persalinan prematur tetap tinggi. Pemberian obat tokolitik dalam menghambat persalinan prematur mempunyai efek samping berbeda terhadap ibu dan janinnya (Hill, 1995). Obat-obatan tokolitik seperti betamimetik, ritodrin, terbutalin, hexaprenalin, isoxuprine, prostaglandin sintetase inhibitor, COX inhibitor atau indometasin (King, 2005), sulindak, kalsium antagonis (King, 2005), nifedipin, anti oksitosin reseptor antagonis (Papatsonis, 2005), magnesium sulfat (Crowther, 2002; Grimes, 2006), atosiban, dan nitrogliserid (Gyetzvai 1999), telah terbukti secara klinis dapat menunda

persalinan prematur untuk beberapa hari dengan efektifitas dan efek samping yang berbeda (Guy, 2012). Pemberian tokolitik berguna untuk menghilangkan kontraksi uterus sehingga persalinan prematur dapat dihambat. Dibuktikan secara meta analisis oleh para peneliti bahwa tokolitik hanya dapat memperpanjang fase laten persalinan prematur antara 24–48 jam, yang dipergunakan untuk mempersiapkan pematangan paru janin (Guy, 2012). Selain itu pemberian antibiotik broadspektrum luas memberikan efek positif dalam pencegahan persalinan prematur (Kenyon, 2001; Salling, 2001). Untuk pematangan paru-paru janin digunakan kortikosteroid (Crowley, 2003). Rawatan dan istirahat pada hamil kembar juga dilakukan (Crowther, 2010), Keterbatasan dalam sumberdaya manusia dalam perawatan intensif dan kurangnya peralatan serta biaya yang besar, upaya menurunkan angka kematian dan kesakitan masih menjadi kendala.

Sehubungan tidak diketahuinya dengan pasti apa penyebab terjadinya persalinan prematur, hal ini membuat peneliti berusaha mencari apa penyebab kemungkinan lain dari persalinan prematur. Muncul beberapa teori tentang terjadinya persalinan prematur dan kemungkinan faktor yang menjadi pemicu terjadinya persalinan prematur karena adanya peningkatan aktivasi dari *Nuklear Faktor kappa Beta* (NF-kB)(Lindstrom, 2005).

Tahap awal dari terjadinya persalinan prematur kemungkinan dimulai oleh adanya peningkatan aktivasi yang berlebihan dari NF-kB yang ada di sitoplasma oleh beberapa stimulant diantaranya TNF α . *NF-kB* adalah suatu kompleks protein yang mengontrol proses transkripsi DNA (Yuwono, 2005; Gilmore, 2006). Proses

transkripsi merupakan proses penyalinan kode-kode genetik yang ada pada urutan DNA menjadi molekul RNA atau proses perubahan urutan basa DNA menjadi urutan basa molekul RNA (Sintesis RNA). Transkripsi DNA disebut juga proses mengubah “teks” DNA menjadi RNA karena terjadi perubahan basa nitrogen Timin pada DNA menjadi urasil pada RNA atau proses yang mengawali sifat-sifat genetik yang nantinya akan muncul sebagai fenotipe. Pada mamalia penting dalam regulasi ekspresi gen yang terkait dengan fungsi-fungsi biologis seperti: Respon imun dan inflamasi, pertumbuhan dan proliferasi sel, pertahanan sel terhadap stress (sinar UV, iradiasi, oksidan, kerusakan DNA), dan proses “*Synaptic plasticity and memory*” (Ghosh, 1998; Verma, 2002).

Tingginya aktivitas NF-kB akan meningkatkan aktivasi dari COX2, dan tingginya kadar COX2 akan meningkatkan kadar prostaglandin melalui perubahan asam arakhidonat. Prostaglandin inilah yang akan menyebabkan terjadinya kontraksi uterus, dilatasi serviks dan pecahnya ketuban sehingga terjadi persalinan prematur (Palliser, 2005). Faktor faktor eksternal lain yang dapat memicu aktivasi NF-kB diantaranya tembakau, alkohol, diet lemak tinggi, polutan seperti polusi udara dan air, radiasi, gaya hidup tidak sehat, dan stres mekanis, stress fisik, stress psikologis, atau kimia (Lockwood, 2012). Selain itu, aktivasi NF-kB diatur oleh produk gen yang terlibat dalam transformasi sel, proliferasi, hormon pertumbuhan, invasi, angiogenesis, metastasis dan produk bakteri (Davies, 2007).

Pada kondisi inaktif NF-kB berada di sitoplasma. Adanya stimulus (misalnya: infeksi atau stress karena sinar UV, iradiasi, oksidan, kerusakan DNA) akan

terbentuk signal ekstraseluler seperti sitokin diantaranya $TNF\alpha$ yang akan menstimulasi makrofag (Sennstrom, 2000). $TNF\alpha$ akan mengikat $TNF\alpha$ reseptor membrane sel yang kemudian akan merangsang aktifitas IKB kinase (IKK) sehingga menyebabkan NF-kB inaktif akan berikatan dengan IKB sebagai NF-kB kompleks (Karin, 1999; Scheindreit, 2006). Selanjutnya adanya IKK ini akan memicu proses fosforilasi dan ubiquitinasi sehingga akan memisahkan ikatan antara NF-kB dengan $IKB\alpha$ (Carter, 2001; Chen, 2003; Scheidereit, 2006). $IKB\alpha$ akan didegradasi di proteosom dan NF-kB aktif masuk ke dalam nukleus dan berikatan dengan bagian RE (respon elemen) dari DNA sehingga terbentuk kompleks DNA/NF-kB. Selanjutnya kompleks DNA/NF-kB akan merekrut protein lain seperti koaktivator dan RNA Polimerase untuk mengubah DNA menjadi RNA yang akhirnya akan dihasilkan protein fungsional yang mempengaruhi fungsi sel. Protein ini dapat berupa Sitokin dan *Cyclooxygenase-2 (Cox-2)*. Menurut penelitian pada persalinan prematur, NF-kB yang terdapat di amnion, khoriodesidua dan miometrium cenderung meningkat walaupun ada perbedaan dengan menggunakan ELISA (PhatScant).

Aktivasi NF-kB yang tinggi akan menurunkan kapasitas insulin dan anti oksidan serta meningkatkan interaksi platelet endothelial, transmigrasi netrofil dan oksidasi LDL. Adanya inflamasi menyebabkan fosfolipid membran sel dirubah oleh fosfolipase A2 dan hal ini akan meningkatkan arakhidonat yang akan dirubah menjadi prostaglandin oleh aktivasi dari COX2 yang tinggi. Tingginya COX2 juga akan menyebabkan penarikan fungsional progesteron melalui interaksi dengan reseptor progesteron ,dan ini akan meningkatkan prostaglandin (Condon, 2006). Prostaglandin

yang meningkat inilah yang akan mengaktifkan enzim kolagenase, dilatasi pembuluh darah serta kontraksi uterus. Meningkatnya aktivasi enzim kolagenase akan menyebabkan terjadi dilatasi kanalis servikalis (Jacques, 2010). Peningkatan aktivasi sitokin amnion, desidua dan khorion akan menyebabkan peningkatan apoptosis sehingga menyebabkan ketuban pecah. Sinyal ekstraseluler seperti toksin, hormon, faktor pertumbuhan, nitrit oksida atau sitokin dapat mencetus atau menekan terjadinya apoptosis (Tanya, 2006). Sinyal intraseluler seperti stres, adanya ikatan reseptor pada inti dengan glukokortikoid, suhu panas, kurang gizi, infeksi virus, hipoksia dan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler dapat menyebabkan kerusakan membran sehingga dilepaskan sinyal apoptosis (Tanya, 2006; Burdon, 2007). Ikatan antara TNF α dengan TNF reseptor-1 akan meningkatkan hubungan TRADD dengan pro-kaspase-8, selanjutnya terjadi pengaktifan kaspase-8, kemudian mengaktifkan kaspase-3 dan menyebabkan terjadi apoptosis. Proses apoptosis sangat dipengaruhi oleh faktor genetik. Ekspresi gen kaspase-3 yang berlebihan akan menyebabkan terjadi apoptosis yang berlebihan (Jeyasuria, 2011; Suhaimi D, 2012). Bila terjadi terus menerus akan menyebabkan kerusakan sel selaput amnion yang strukturnya terdiri dari satu lapis sel, serta mengurangi kerapatan antara masing-masing sel, sehingga terjadi degradasi matriks ekstraseluler yang memudahkan terjadinya robek selaput ketuban (Sagol, 2002). Kenaikan aktivitas konstitutif NF-kB terlihat dalam sel-sel amnion yang berfungsi untuk meningkatkan ekspresi COX-2. Rasio fosforilasi IKB untuk jumlah protein meningkat dengan lamanya persalinan, mencerminkan tingginya aktivasi dari jalur NF-kB. Dilatasi serviks, kontraksi uterus dan ketuban pecah menyebabkan terjadi persalinan prematur (Palliser, 2005).

Diduga peningkatan aktivasi NF-kB adalah sebagai pemicu terjadinya persalinan prematur karena banyak penyakit-penyakit lain yang berat seperti kanker, asma, HIV AIDS, rematoid arthritis, Crohns ternyata NF-kB sebagai gen transkripsi dan COX2 meningkat signifikans sekali (Samaka, 2006). Adanya stimulan eksternal seperti TNF α , akan meningkatkan aktivasi NF-kB transkripsi. Akibat tingginya aktivasi NF-kB akan terjadi peningkatan COX-2 yang akan mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin yang tinggi akan menyebabkan terjadi pemecahan kolagen serviks dan terjadi peningkatan estrogen dan oksitosin sehingga kontraksi uterus dan dilatasi serviks. Jadi dengan demikian dapat diperkirakan ada korelasi antara kadar TNF α , ekspresi gen NF-kB dan COX-2 pada persalinan prematur . Walaupun berbagai upaya pencegahan dan pengobatan sudah banyak dilakukan terhadap persalinan prematur, tetapi angka kejadian persalinan prematur tetap tinggi, maka akan dilakukan penelitian mengenai faktor-faktor penyebab terjadinya persalinan prematur secara molekuler. Oleh karen itu, pada penelitian ini akan dikaji bagaimana hubungan ekspresi gen NF-kB dengan TNF α dan COX-2 pada persalinan prematur.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah, maka peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar TNF α antara persalinan prematur dengan persalinan normal ?

2. Apakah ada perbedaan kadar NF-kB antara persalinan prematur dengan persalinan normal ?
3. Apakah ada perbedaan kadar COX-2 antara persalinan prematur dengan persalinan normal ?
4. Bagaimana hubungan antara kadar TNF α , dengan kadar NF-kB, dan COX2 pada persalinan prematur ?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan Umum.

Penelitian ini bertujuan mengungkap hubungan ekspresi NF-kB dengan kadar TNF α dan COX-2 pada persalinan prematur

1.3.2. Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan kadar TNF α antara persalinan prematur dengan persalinan normal
2. Membuktikan adanya perbedaan kadar NF-kB antara persalinan prematur dengan persalinan normal
3. Membuktikan adanya perbedaan kadar COX-2 antara persalinan prematur dengan persalinan normal
4. Melakukan analisis hubungan antara kadar NF-kB kadar TNF α , dan kadar COX-2 pada persalinan premature

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah tentang adanya hubungan antara TNF α , NF-kB dan COX-2 dalam proses persalinan prematur.

1.4.2. Manfaat Masyarakat.

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menekan lama rawat inap, biaya rawat inap atau biaya obat bayi lahir prematur dan mencegah terjadinya persalinan prematur lebih dini dengan ANC yang teratur dan pengobatan pasien berisiko terjadi persalinan prematur.

1.4.3. Manfaat Aplikasi

Penelitian ini dapat dijadikan dasar bagi para klinisi dalam penatalaksanaan mencegah terjadinya persalinan prematur dengan memutuskan mata rantai mekanisme agar tidak terjadi kontraksi uterus dan dilatasi serviks serta ketuban pecah. Diharapkan secara klinik para peneliti dapat memberikan solusi bagaimana cara memutuskan mata rantai jalur mulai dari adanya stimulan TNF α , aktivasi NF-kB, peningkatan COX-2 dan prostaglandin sampai terjadinya kontraksi uterus, dilatasi serviks dan ketuban pecah pada persalinan prematur.