

## PERBEDAAN RERATA KADAR MMP-2 ( *MATRIX METALLOPROTEINASE - 2* ) DENGAN KETUBAN PECAH DINI PADA KEHAMILAN PRETERM DAN KEHAMILAN NORMAL

**Sri Marlia**

Dosen STIKes Ranah Minang Padang

email : srimarliachandra@gmail.com

### Abstract

*Premature rupture of membranes is the rupture of membranes prior to the onset of labor. Its found WHO data that 15% of pregnant women developed into complication one of the causes is premature rupture of membranes. MMP-2 is part of the matrix metalloproteinase which is an enzyme that breaks down collagen in which collagen provides the main strain force on fetal membranes. This study aimed to know the differences of Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2) between premature rupture of membranes on preterm pregnancy and normal pregnancy. Research design was cross sectional comparative study. The sample in this study were pregnant women with premature rupture of membranes on preterm pregnancy before 37 weeks and women with normal pregnancy. MMP-2 levels examination using Human MMP2 ELISA kit. Data analyze with independent sample t test. The results showed that the mean of MMP-2 levels in premature rupture of membranes on preterm pregnancy was  $16.06 \pm 6.33$  ng/ml higher than the normal pregnancy of  $9.86 \pm 4.45$  ng/ml. The result of statistical test obtained p value = 0.003 (p value < 0,05). There is difference of MMP-2 serum level on premature rupture of membranes preterm pregnancy and normal pregnancy. This research concluded there is difference of MMP-2 serum level on premature rupture of membranes preterm pregnancy and normal pregnancy.*

*Keywords* : MMP-2, rupture of membranes, preterm pregnancy

### PENDAHULUAN

Kehamilan dengan ketuban Pecah Dini (KPD) masih merupakan masalah penting dalam bidang obstetri, karena berkaitan dengan penyulit atau komplikasi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal.<sup>16</sup>

KPD mengacu kepada pecahnya membran janin sebelum dimulainya persalinan. Ketika pecahnya membran, persalinan sangat direkomendasikan karena resiko adanya infeksi assenden yang meningkat, sekaligus juga meningkatkan resiko persalinan prematur.<sup>3</sup>

*World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa sekitar 15 % dari seluruh wanita yang hamil akan berkembang menjadi komplikasi yang berkaitan dengan kehamilannya, serta dapat mengancam jiwa ibu dan janin.<sup>6</sup>

Angka kejadian KPD setiap tahunnya mengalami peningkatan, data dari RSUP DR M. Djamil Padang didapatkan bahwa kejadian KPD setiap tahunnya mengalami peningkatan, yaitu sejumlah 12 kasus pada tahun 2011, meningkat sebanyak 228 kasus pada tahun 2012, dan sebanyak 240 kasus pada tahun 2013.<sup>18</sup>

Pecahnya selaput ketuban dapat terjadi pada setiap kehamilan baik pada akhir kehamilan maupun jauh sebelum waktunya melahirkan (KPD). Beberapa penelitian diluar negeri menyatakan bahwa insiden KPD terjadi 8% pada kehamilan, KPD aterm (cukup bulan) terjadi sekitar 5% sedangkan preterm terjadi 3%.<sup>14</sup>

Membran janin merupakan barrier terhadap adanya infeksi assenden. Dengan pecahnya membran janin maka ibu dan janin beresiko untuk terjadi infeksi dan komplikasi

lainnya misalnya pada ibu dapat menyebabkan infeksi masa nifas, partus lama, perdarahan post partum bahkan kematian.<sup>3</sup>

Ketuban pecah dini terjadi karena kurangnya konsentrasi kolagen, mengganggu profil *cross-link* kolagen dan peningkatan konsentrasi biomarker dari kerusakan oksidatif. Hal ini berhubungan dengan perubahan yang besar dalam metabolisme kolagen, aktivitas kolagenolitik yang menyebabkan melemahnya amnion yang diakibatkan dari kontrol sintesis dan degradasi kolagen.<sup>7</sup>

*Matrix metalloproteinase* (MMP) adalah grup dari protein yang memecah kolagen. Kolagen memberikan kekuatan regangan utama pada membran janin, oleh karena itu pecahnya selaput membran janin dikaitkan dengan peningkatan ekspresi MMP dan aktivitas dan penurunan ekspresi dan aktivitas dari *tissue inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMPs). Kolagen ini terletak pada lapisan amnion yang merupakan lapisan dalam dari selaput janin yang membatasi rongga amnion.<sup>22</sup>

MMP tidak diragukan lagi memiliki keterlibatan dalam pertumbuhan dan perombakan selaput ketuban normal selama kehamilan, dan pada pelemahan serta rupture selaput ketuban pada saat mulainya kontraksi dan persalinan berlangsung.<sup>22</sup> Kadar MMP pada cairan ketuban meningkat berhubungan dengan persalinan aterm dan preterm tetapi tidak pada pecah spontannya selaput membran ketuban.<sup>23</sup>

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Fortunato<sup>8</sup> menyatakan bahwa peningkatan MMP2 merupakan salah satu mekanisme terjadinya KPD. Penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Goldman<sup>9</sup> yang menyatakan aktifitas MMP2 menjadi penyebab terjadinya ketuban pecah dini. Ota<sup>12</sup> menyatakan bahwa aktifitas MMP2 meningkat pada ketuban pecah dini.

Berdasarkan latar belakang diatas, oleh karena itu peneliti telah melakukan penelitian tentang perbedaan rerata kadar *Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2)* dengan ketuban pecah dini pada kehamilan preterm dan kehamilan normal.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui rerata kadar *matrix metalloproteinase 2 (MMP-2)* dengan ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan normal.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif observasional dengan desain *crosssectional comparative study* yaitu untuk melihat perbedaan rerata kadar *matrix metalloproteinase 2 (MMP-2)* dengan ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan normal. Penelitian ini dilakukan di RS Pemberi Pelayanan Kesehatan (PPK) tingkat II, bidan praktek mandiri dan Laboratorium biomedik FK Unand.

Sampel pada penelitian ini adalah ibu hamil preterm (<37 minggu) dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah sampel adalah 32 orang ibu hamil preterm yang terdiri dari 2 kelompok, yaitu kelompok kasus sebanyak 16 orang ibu hamil KPD preterm dan kelompok kontrol sebanyak 16 orang ibu hamil normal. Masing-masing sampel akan diambil darah sebanyak 3 ml dan dipisahkan serumnya (disentrifuge) dan sampel dikirim ke laboratorium biomedik FK Unand untuk diperiksa kadar MMP-2 dengan *Human MMP-2 ELISA kit*.

Hasil penelitian diolah secara statistik, setelah dilakukan uji normalitas (Shapiro-wilk), data terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji independent sampel t test dengan derajat kepercayaan 95% dan  $\alpha = 0.05$ .

Tabel 1 Uji Normalitas Data Variabel Penelitian

Variabel	n	rerata ± SD	p value
Kadar MMP-2 pada ketuban pecah dini preterm	16	16,06 ± 6,33	0,686
Kadar MMP-2 kehamilan preterm normal	16	9,86 ± 4,45	0,538

Berdasarkan tabel 5 diketahui bahwa hasil uji normalitas kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal terdistribusi normal dengan  $p > 0,05$ .

Tabel 2. Perbedaan Karakteristik Responden pada Ketuban Pecah Dini Kehamilan Preterm dan Kehamilan preterm normal

Karakteristik	Kelompok	n	rerata ± SD	p value
IMT	KPD Preterm	16	24,53 ± 1,46	0,000
	Kehamilan normal	16	28,18 ± 1,65	
Paritas	KPD Preterm	16	1,38 ± 0,50	0,000
	Kehamilan normal	16	2,31 ± 0,70	

Tabel 2 diketahui bahwa hasil uji *Independent Sample t Test* didapatkan bahwa terdapat perbedaan IMT pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ). Dan Hasil uji *Independent Sample t Test* didapatkan bahwa terdapat perbedaan paritas pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ).

Tabel 3. Perbedaan Kadar MMP-2 Serum pada Ketuban Pecah Dini Kehamilan Preterm dan Kehamilan preterm normal

Kadar MMP-2 (ng/ml)	n	rerata ± SD	p value
Ketuban Pecah Dini Kehamilan Preterm	16	16,06 ± 6,33	0,003
Kehamilan preterm normal	16	9,86 ± 4,45	

Tabel 3 menunjukkan bahwa hasil uji *Independent Sample t Test* didapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal dimana nilai  $p=0,003$  ( $p \text{ value} < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian diketahui bahwa rerata kadar MMP-2 pada ketuban pecah dini kehamilan preterm yaitu  $16,06 \pm 6,33$  ng/ml, sedangkan rerata kadar MMP-2 pada kehamilan preterm normal yaitu  $9,86 \pm 4,45$  ng/ml. Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p=0,003$  ( $p \text{ value} < 0,05$ ) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal.

Penyebab terjadinya peningkatan MMP-2 pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dibandingkan kehamilan preterm normal karena kejadian persalinan preterm pada wanita hamil berkaitan dengan infeksi intra uteri. Invasi bakteri pada koriodesidua yang merangsang pelepasan endotoksin, eksotoksin, dan mengaktifkan desidua dan membran janin untuk menghasilkan berbagai sitokin yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (GCSF) sehingga merangsang pembentukan dan pelepasan prostaglandin, pada puncaknya terjadi pembentukan dan pelepasan *matrix metalloproteinase*. TNF $\alpha$  dan sitokin pro inflamasi yang lain berperan dalam menstimulasi aktifitas uterus dan proses pematangan serviks dengan jalan memproduksi prostaglandin, kortisol dan mendegradasi matrik ekstraseluler dari selaput ketuban melalui jalur MMP-2 dan MMP-9. Invasi *matrix metalloproteinase* pada membran korioamnion menyebabkan ketuban pecah dan juga menyebabkan perlunakan kolagen serviks sehingga terjadi persalinan preterm.<sup>20,21</sup>

*Matrix metalloproteinase-2* diketahui diproduksi oleh banyak *inflammatory cells* sehingga peningkatan kadar MMP-2 menstimulasi sel amnion dan korion oleh sel inflamasi menyebabkan peningkatan prostaglandin E2 menyebabkan peningkatan MMP-2, menstimulasi ripening serviks dan menstimulasi kontraksi oleh miometrium. Peningkatan aktivitas kolagenase pada membran amnion menyebabkan lemahnya kekuatan regangan membran dan memicu pecahnya membran.<sup>22</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Yonemoto<sup>24</sup> menyatakan bahwa kadar MMP2 meningkat pada persalinan aterm dengan rerata kadar yaitu  $14,56 \pm 4,54$  ng/ml dan diketahui terdapat hubungan peningkatannya dalam amnion (p value < 0,05). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ota<sup>12</sup> menyatakan bahwa aktifitas MMP2 meningkat pada ketuban pecah dini dengan rerata  $20,1 \pm 3,51$  ng/ml.

*Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) sebagai perantara yang penting dalam proses-proses patologis yang menyebabkan persalinan preterm. Pada saat persalinan, *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) merupakan MMP utama yang bertanggung jawab terhadap aktifitas gelatinolitik di selaput ketuban. *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) mampu mendegradasi kolagen tipe IV, komponen kolagen utama dari membran basal amnion, MMP memiliki keterlibatan dalam pertumbuhan dan perombakan selaput ketuban normal selama kehamilan dan pada pelemahan serta rupture selaput ketuban pada saat mulainya kontraksi dan persalinan berlangsung. Selain itu, MMP juga berperan dalam proses-proses patologis KPD, KPD preterm dan persalinan preterm spontan.<sup>22</sup>

Trentini<sup>20</sup> menyatakan inflamasi memegang peranan yang penting dalam kehamilan dan ketidakseimbangan sitokin pro inflamasi serta matrix metalloproteases (MMPs) berhubungan dengan peningkatan risiko ketuban pecah dini dan persalinan preterm (p value < 0,05). Penelitian yang dilakukan oleh Vincent (2015) menyatakan bahwa kadar MMP2 pada ketuban pecah dini diketahui meningkat pada kehamilan preterm dibandingkan kehamilan aterm yaitu  $15,46 \pm 8,31$  ng/ml dan  $8,51 \pm 2,11$  ng/ml.

Berdasarkan analisis peneliti terdapatnya perbedaan kadar MMP-2 pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal terjadi karena peningkatan MMP-2 bereaksi akibat adanya faktor pro inflamasi yaitu salah satunya TNF- $\alpha$  yang menyebabkan terganggunya matriks ekstraseluler yang menjadi pembentuk dari selaput ketuban, ekspresi MMP-2 dapat menyebabkan peningkatan degradasi kolagen tipe IV pada pada kulit ketuban wanita hamil, sehingga menyebabkan terganggunya elastisitas dari selaput ketuban dan memicu terjadinya persalinan preterm. Oleh karena itu diperlukan upaya untuk mengurangi risiko kehamilan preterm melalui tindakan preventif. Salah satu faktor yang menentukan adalah MMP-2, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan penunjang

MMP-2 untuk melihat risiko terjadinya ketuban pecah dini kehamilan preterm pada ibu hamil.

### KESIMPULAN

1. Kadar MMP-2 lebih tinggi pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dibandingkan dengan kehamilan preterm normal
2. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar MMP-2 pada ketuban pecah dini kehamilan preterm dan kehamilan preterm normal

### SARAN

1. Perlu dilakukannya pemeriksaan kadar MMP-2 pada serum darah ibu hamil pada awal kehamilan dengan ibu hamil yang mempunyai riwayat infeksi sehingga dapat menjadi dasar teori dan perbandingan kadar konsentrasi serum, guna pengembangan penunjang parameter ketuban pecah dini dan persalinan preterm
2. Perlu adanya penelitian selanjutnya dengan menambahkan variabel indeks massa tubuh ibu dan paritas ibu dengan melakukan studi kohort untuk melihat peran peningkatan kadar MMP-2 dalam terjadinya ketuban pecah dini

### DAFTAR PUSTAKA

- Alamsyah, Muhammad Handono, Budi. 2009. Ketuban Pecah Dini (KPD) pada Kehamilan Preterm. Edisi Pertama. Bandung : PT Refika Aditama
- Baratawidjaja K, Rengganis I. 2009. Imunologi Dasar, Edisi Kedelapan. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia, hal 56-62.
- Caughey A, Robinson J, Norwitz E. 2008. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Journal of Obstet Gynecol*, 1(1): 11-22.
- Cunningham, F et al. 2010. Ketuban Pecah Dini, Williams Obstetrics edisi 24, United States : Mcgraw-Hill Education. pp. 804-831.
- Dahlan, MS. 2010. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta : Salemba Medika, hal 20-21.
- Feryanto, F.A. 2011. Asuhan Kebidanan Patologis. Jakarta : Salemba Medika, hal. 86
- Fiona, H, Elizabeth, M, Sean, D & Saskowskid, J. 2010. Low Ascorbic Acid and Increased Oxidative Stress in Gulo Mice During Development. *Brain Reseach* 1349:143-52 DOI: 10.1016/j. brainres. 2010.06.037
- Fortunato, S. J. and Menon, R. 2001. Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 1399-405; discussion 1405-6.
- Goldman, S., A. Weiss, V. Eyali and E. Shalev. 2003. Differential activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and decidua, associated with labour. *Molecular Human Reproduction* Vol.9, No.6 pp. 367-373, 2003.
- Goldman, S. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, vol. 371, pp.75-84.
- Irianti, J. 2009. Asuhan Patologi Kebidanan. Jakarta: Nuha Medika
- Ota, A., Yonemoto, H., Someya, A., Itoh, S., Kinoshita, K. 2006. Changes in Matrix Metalloproteinase 2 Activities in Amniochorions During Premature Rupture of Membranes. *Sage Journals* Vol 13, Issue 8, 2006.
- Oxorn, Harry, Et Al. 2010. Ilmu Kebidanan Patologi & Fisiologi Persalinan. Yogyakarta; Yayasan Essentia Medica (Yem), hal 101-102.

- Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. 2011. Maternal markers for detecting early onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two center prospective study. *Biomedcentral Journal*. 2011; 11(26):1-9
- Prawirohardjo, S. 2010. Ilmu kebidanan. Edisi ke-4. Jakarta: Penerbit PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Hal 660-671
- Prawirohardjo, S. 2013. Ilmu kebidanan. Jakarta: Penerbit PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. hal. 678-. 682.
- RSUD dr. Rasidin Padang. 2015. Medical Record RSUD dr. Rasidin Padang. Padang : RSUD dr. Rasidin Padang
- RSUP Dr. M Djamil Padang. 2016. Medical Record RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Padang : RSUP Dr. M Djamil Padang
- Sujiyatini, M., Hidayat A. 2009. Asuhan patologi kebidanan. Yogyakarta: Nuha Medika, hal 47-51.
- Trentini, A et al. 2016. Vaginal Lactoferrin Modulates PGE2, MMP-9, MMP-2, and TIMP-1 Amniotic Fluid Concentrations. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 3648719
- Vincent ZL, Mitchell MD, Ponnampalam AP. 2015. Regulation of MT1-MMP/MMP-2/TIMP-2 axis in human placenta. *Journal of Inflammation Research Volume* 2015:8 Pages 193—200.
- Weiss A, Goldman S, Shalev E. 2007. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci*. 2007 Jan 1;12:649-59.
- Xu, P. 2002. Expression of matrix metalloproteinase (MMP) - 2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor, America : *The Journal of Embryology and metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):1353-61.
- Yonemoto et al. 2006. Changes in Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in fetal Amnion and Chorion During Gestation, Department of obstetrics and gynecology Juntendo university school of medicine, Japan.