

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini, yang disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta serta untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Kesehatan di Program Studi Magister Kesehatan Universitas Sebelas Maret Surakarta dengan judul :

*PERBEDAAN EKSPRESI MATRIX METALLOPROTEINASE 9 (MMP 9), TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) DI KULIT KETUBAN PADA PERSALINAN ATERM KETUBAN PECAH DINI DAN NORMAL.*

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada **Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG (K)** sebagai pembimbing I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada **Dr. Supriyadi Hari Respati, dr., SpOG (K)** sebagai pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada tim penguji, yang telah berkenan memberikan waktu dan tenaga dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankanlah pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan rasa hormat setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.Si.**, sebagai Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. **Prof. Dr. M. Furqon Hidayatulah, M.Pd.**, sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas maret dan **Prof.Dr. Ir. Ahmad Yunus MS**, sebagai mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas maret.
3. **Prof. Dr. A. A. Subiyanto, dr. MS** sebagai Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta dan **Dr. Hari Wujoso,dr.,Sp.F.,M.M.** sebagai mantan Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta,
4. **Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si.**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan **Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR.**, sebagai mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. **Endang Agustinar,dr.,M.Kes.**, sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan **Basoeki Sutardjo, drg., MMR.**, sebagai mantan Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
6. **Dr. Supriyadi Hari R, dr., SpOG (K).**, sebagai Ka. Bag SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. **Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG (K).**, sebagai KPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
8. **M. Adrianes Bachnas, dr., SpOG (K).**, sebagai SPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
9. Seluruh Staff PPDS I Bagian Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. **Prof. Dr. KRMT. Tedja D.O, dr., SpOG (K).**, **Dr. Supriyadi Hari R, dr., SpOG (K).**, **Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG (K).**, **Muh. Adrianes Bachnas, dr., Sp.OG (K).**, **Dr. Soetrisno, dr., SpOG (K).**, **Dr. Abkar Raden, dr., SpOG (K).**, **Rustam Sunaryo, dr., SpOG (K).**, **Glondong Suprpto, dr., SpOG (K).**, **Wuryatno, dr., SpOG (K).**, **Dr. Uki Retno B, dr. Sp.OG (K).**, **Darto, dr., Sp.OG (K).**, **A. Laqief, dr., SpOG (K).**, **Eriana Melianawati, dr., SpOG (K).**, **Heru Priyanto, dr., SpOG (K).**, **Hermawan Udiyanto, dr., SpOG (K).**, **Teguh Prakosa, dr., SpOG (K).**,

**Wisnu Prabowo, dr., SpOG.(K), Affi Angelia R, dr., SpOG (k), Eric Edwin, dr., SpOG (K), Asih Anggraeni, dr., SpOG , Nutria WPA, dr. Sp.OG.**

10. Semua rekan residen PPDS I Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang banyak membantu pelaksanaan tesis ini.
11. Ayahanda dan ibunda Hj. Siti Asijah, yang telah membesarkan penulis, mengasuh dan mendidik disiplin kepada penulis dengan penuh kasih penulisng dan kesabaran untuk memberikan dorongan, serta mendoakan kelancaran selesainya tesis ini.
12. Semua ibu hamil yang telah bersedia menjadi subjek penelitian tesis ini, yang dengan ikhlas memberikan pengorbanan demi kemajuan ilmu pengetahuan.
13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan, dan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia Nya kepada kita semua.

Amin.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Masyudi Subagiyo

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	vii
DAFTAR LAMPIRAN .....	viii
ABSTRAK .....	ix
BAB I       PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Keaslian Penelitian .....	4
BAB II       TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kajian Teori .....	6
1. Kehamilan dan Persalinan.....	6
2. Selaput Ketuban .....	8
2.1 Korion .....	8
2.2 Amnion .....	9
2.3 Cairan Amnion .....	10
3. Ketuban Pecah Dini .....	11
3.1 Definisi .....	11
3.2 Klasifikasi .....	12
3.3 Penyebab .....	13
3.4 Diagnosis.....	16
4. <i>Matrix Metalloproteinase 9</i> .....	21
5. <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i> .....	24
6. Mekanisme MMP 9 dan TNF- $\alpha$ pada Ketuban Pecah Dini .....	25
B. Kerangka Konsep .....	29
C. Hipotesis .....	31
BAB III       METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian .....	32

	B. Rancangan Penelitian .....	32
	C. Subjek Penelitian .....	33
	D. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	34
	E. Besar Sampel .....	34
	F. Variabel Penelitian .....	35
	G. Definisi Operasional .....	35
	H. Instrumentasi dan Pengambilan Sampel .....	36
	I. Imunohistokimia MMP 9 dan TNF- $\alpha$ .....	38
	J. Analisis Data .....	40
BAB IV	HASIL PENELITIAN	
	A. Karakteristik Subyek Penelitian.....	41
	B. Ekspresi TNF- $\alpha$ Persalinan <i>Aterm</i> KPD dan persalinan normal .....	43
	C. Ekspresi MMP 9 Persalinan <i>Aterm</i> KPD dan persalinan normal .....	46
BAB V	PEMBAHASAN .....	48
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan .....	54
	B. Saran .....	54
	DAFTAR PUSTAKA .....	xi
	LAMPIRAN .....	xii

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Selaput ketuban pada kehamilan .....	8
Gambar 2.	PROM/PPROM .....	12
Gambar 3.	Interpretasi pemeriksaan pH cairan vagina .....	18
Gambar 4.	Hasil uji pakis .....	19
Gambar 5.	MMPs pada manusia dikelompokkan menurut pengaturan domainnya .....	21
Gambar 6.	Struktur MMP -9 .....	23
Gambar 7.	X-ray co-kristal struktur inhibitor terikat TNF- $\alpha$ .....	25
Gambar 8.	Perkiraan pensinyalan TNF- $\alpha$ di amnion-korion manusia.....	28
Gambar 9.	Alur terjadinya KPD yang disebabkan pengeluaran sitokin inflamasi .....	28
Gambar 10.	Ekspresi TNF $\alpha$ pada persalinan <i>Aterm</i> KPD .....	44
Gambar 11.	Distribusi rerata TNF- $\alpha$ pada KPD aterm dan normal .....	45
Gambar 12.	Ekspresi MMP 9 pada persalinan KPD Aterm dan Normal.....	47
Gambar 13.	Distribusi rerata MMP 9 kelompok KPD Aterm dan normal .....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian lain yang terkait dengan penelitian ini .....	5
Tabel 2. Skor Histologi .....	39
Tabel 3. Sebaran Data dan Keseragaman Subyek Penelitian (umur ibu, umur Kehamilan, HB, Leukosit, TNf - $\alpha$ , MMP 9) .....	41
Tabel 4. Sebaran Data dan Keseragaman Subyek Penelitian (Pendidikan, Pekerjaan, Paritas) .....	42
Tabel 5. Uji Beda rerata (Uji Bivariat) .....	43
Tabel 6. Uji Beda Ekpresi TNF- $\alpha$ .....	46
Tabel 7. Uji Beda Ekpresi MMP 9 .....	48

## DAFTAR SINGKATAN

AKI	: Angka Kematian Ibu
CRH	: <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i>
Depkes	: Departemen Kesehatan
ECM	: Matriks Ekstra Seluler
FADD	: <i>Fas-associated death domain</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IRT	: Ibu Rumah Tangga
IUFD	: <i>Intra Uterine Fetal Death</i>
IUGR	: <i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
IUI	: <i>Intra Uterin Infection</i>
MAP	: <i>Mitogen Activated Protein</i>
MMPs	: <i>Matriks Metalloproteinase</i>
MMP 9	: <i>Matrix Metalloproteinase 9</i>
Nf- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
KPD	: Ketuban Pecah Dini
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PGE	: <i>Prostaglandin</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E 2</i>
PGF-2 $\alpha$	: <i>Prostaglandin F-2<math>\alpha</math></i>
POGI	: Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
PPROM	: <i>Preterm Premature Rupture of The Membranes</i>
PROM	: <i>Premature Rupture of The Membranes</i>
RIP	: <i>Reseptor Interacting Protein</i>
RS	: Rumah Sakit
SC	: <i>Sectio Caesaria</i>
SDKI	: Survei Demografi Kesehatan Indonesia
SH	: Skor Histologi
SPM	: Standar Pelayanan Medis
SPSS	: <i>Statistic Product and Service Solution</i>
sTNF	: <i>Soluble Tumor Necrosis Factor</i>
TBP-1	: <i>Tata Binding Protein 1</i>
Th1	: <i>T helper1</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TNFR 1	: <i>Tumor Necrosis Factor Reseptor 1</i>
TNFR 2	: <i>Tumor Necrosis Factor Reseptor 2</i>
TRADD	: <i>TNF receptor-associated death domain</i>
TRAF2	: <i>TNF Reseptor Associated factor 2</i>
USG	: Ultra Sonographi
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
WHO	: <i>World Health Association</i>



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian .....	56
Lampiran 2. Ethical Clearance .....	57
Lampiran 3. Pengantar Penelitian .....	58
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	59
Lampiran 5. Data Penelitian .....	60
Lampiran 6. Karakteristik Subyek Penelitian .....	61
Lampiran 7. Uji Normalitas Data .....	62
Lampiran 8. Uji Beda (Bivariat) Variabel Umur, Usia Kehamilan, Hb dan AL .....	64
Lampiran 9 . Uji Beda Variabel Pendidikan, Pekerjaan dan Paritas .....	65
Lampiran 10. Uji Beda Variabel TNF alfa dan MMP 9 .....	67

**PERBEDAAN EKSPRESI MATRIX METALLOPROTEINASE 9  
(MMP 9) , TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) PADA  
PERSALINAN ATERM KETUBAN PECAH DINI DAN NORMAL**

Masyudi Subagiyo, 2016. Sri Sulistyowati, Supriyadi Hari Respati.  
Program Studi Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret  
Surakarta

Abstrak

*Latar Belakang* : Insiden KPD di Indonesia berkisar antara 2-5 % , kejadian ini berhubungan dengan meningkatnya angka kejadian prematuritas dan infeksi yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap angka mortalitas dan morbiditas ibu dan janin. Kejadian Ketuban Pecah Dini pada kehamilan *aterm* sekitar 8% dari kehamilan seluruhnya

*Tujuan* : Untuk menganalisis perbedaan ekspresi MMP 9 dan TNF- $\alpha$  pada persalinan *aterm* ketuban pecah dini dan normal

*Metode Penelitian* : Observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. 36 sampel dibagi dalam 2 kelompok yaitu 18 sampel kelompok persalinan KPD persalinan *aterm* dan 18 sampel kelompok persalinan normal. Kedua kelompok dilakukan pemeriksaan ekspresi MMP 9 dan TNF- $\alpha$  pada kulit ketuban menggunakan metode imunohistokimia dan dilakukan analisis statistik dengan uji t.

*Hasil* : Ekspresi MMP-9 lebih tinggi di kulit ketuban pada persalinan *aterm* KPD ( $61,5 \pm 23.2\%$ /lap.pandang) dan persalinan normal ( $40,5 \pm 25,0\%$ /lap.pandang) didapatkan  $p=0.013$  ( $p < 0.05$ ). Dan ekspresi TNF- $\alpha$  di kulit ketuban pada persalinan *aterm* KPD ( $80,5 \pm 33.0\%$ /lap.pandang) dan persalinan normal ( $46,4 \pm 21.0\%$ /lap.pandang) didapatkan  $p=0.00$  ( $p < 0.05$ )

*Kesimpulan* : Ekspresi MMP-9 dan TNF- $\alpha$  lebih tinggi di kulit ketuban pada persalinan *aterm* dengan KPD bila dibandingkan ekspresinya pada persalinan normal.

*Kata Kunci* : MMP 9, TNF- $\alpha$ , Persalinan normal, *aterm*, Ketuban Pecah Dini,

## **DIFFERENCE OF EXPRESSION MATRIX METALLOPROTEINASE 9 (MMP 9), TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) ON PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AT TERM LABOR AND NORMAL LABOR**

Masyudi Subagiyo, 2016. Sri Sulistyowati, Supriyadi Hari Respati. Family Medical Study Program, Postgraduate Program, Surakarta Sebelas Maret University

### **Abstract**

**Background:** The incidence of breast cancer in Indonesia ranges from 2-5%, These incident are associated with increased incidence of prematurity and infections which will further affect the mortality and maternal and fetal morbidity. Premature Rupture Membranes incident in term pregnancies around 8% of pregnancies entirely.

**Objective:** To analyze the differences in the expression of MMP 9 and TNF- $\alpha$  in premature rupture of membranes at term labor and normal

**Methods:** This research using observational analytic with cross sectional approach. 36 samples were divided into 2 groups: 18 samples of KPD labor at term and 18 samples of normal labor group. Both groups examined the expression of MMP 9 and TNF- $\alpha$  in the amniotic skin using immunohistochemical methods and statistical analysis with t test.

**Results:** The expression of MMP-9 is higher in the skin membranes in labor at term with KPD (61,5+ 23.2% / lap.pandang) and normal labor (40.5 + 25.0% / lap.pandang) was obtained  $p = 0.013$  ( $p < 0.05$ ). And the expression of TNF- $\alpha$  in skin membranes in labor at term with KPD (80,5+ 33.0% / lap.pandang) and normal labor (21.0% 46,4+ / lap.pandang) was obtained  $p = 0.00$  ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The expression of MMP-9 and TNF- $\alpha$  is higher in the skin membranes in labor at term with KPD when compared to expression in normal labor

Keywords: MMP 9, TNF- $\alpha$ , normal labor, *aterm*, premature rupture of membrane