



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Hubungan antara kadar homosistein (*Hcy*) dengan kejadian ketuban pecah dini (KPD) pada kehamilan preterm



CrossMark

Agrifa Eko Albert Sembiring^{1*}, Tjokorda Gde Agung Suwardewa², Ketut Surya Negara², I Nyoman Gede Budiana², Ida Bagus Putra Adnyana², Evert Solomon Pangkahila²

ABSTRACT

Background: Premature rupture of membranes (PROM) has been a problem in obstetrics since ancient times until now. The incidence of PROM in the world ranges from 5% - 15% of all pregnancies, while the incidence in developing countries, especially Indonesia ranges from 4.5% to 7.6% of all pregnancies. Preterm is one of the highest contributors to perinatal mortality and morbidity. The incidence of preterm pregnancy in the world is around 9.6% of all births, while in Southeast Asia it is around 11.1%. *Hcy* has been shown to have a significant effect on vascular endothelial pathology. This research aims to know the correlation between *Hcy* with premature rupture of membrane on preterm pregnancy.

Methods: The study was conducted with an analytic cross-sectional design involving 70 respondents of

pregnant women with gestational age of 20 - < 37 weeks with and without PPRM who came to the outpatient clinic and maternity ward of Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital Denpasar from May 2021 – July 2021.

Results: The results of the analysis of this study found a statistically significant relationship between homocysteine (*Hcy*) levels and the incidence of preterm premature rupture of membranes ($p = 0.001$). The prevalence ratio value of 2.2 means that high homocysteine levels is a risk factor for premature rupture of membranes in preterm pregnancy (RP = 2.2; 95% CI = 1.33-2.94; $p = 0.001$).

Conclusion: High homocysteine level is a risk factor for premature rupture of membranes in preterm pregnancy.

Keywords: Preterm Pregnancy, Homocysteine, Premature Rupture of Membrane.

Cite This Article: Sembiring, A.E.A., Suwardewa, T.G.A., Negara, K.S., Budiana, I.N.G., Adnyana, I.B.P., Pangkahila, E.S. 2022. Hubungan antara kadar homosistein (*Hcy*) dengan kejadian ketuban pecah dini (KPD) pada kehamilan preterm. *Intisari Sains Medis* 13(2): 554-559. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1369

ABSTRAK

Latar Belakang: Ketuban pecah dini (KPD) preterm merupakan masalah di bidang obstetri sejak dahulu sampai sekarang. Insiden KPD di dunia berkisar antara 5% - 15% dari seluruh kehamilan. Insiden KPD di negara berkembang khususnya Indonesia berkisar 4,5% - 7,6% dari seluruh kehamilan. Kehamilan preterm menjadi salah satu penyumbang tertinggi angka mortalitas dan morbiditas perinatal. Insiden kehamilan preterm di dunia sekitar 9.6% dari semua kelahiran, sedangkan di Asia tenggara terdapat sekitar 11,1%. *Hcy* telah terbukti signifikan berpengaruh pada patologi endotel pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan meneliti tentang hubungan *Hcy* terhadap kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan preterm.

Metode: Penelitian dilakukan dengan rancangan *cross sectional* analitik dengan melibatkan 70 responden wanita hamil dengan usia gestasi 20 - <70 minggu dengan atau tanpa KPD yang datang ke poliklinik dan ruang bersalin RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah bulan Mei 2021 – Juli 2021.

Hasil: Diperoleh hubungan bermakna secara statistik antara kadar homosistein dengan kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan preterm ($p = 0,001$), dan rasio prevalensi 2,2 berarti kadar homosistein yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya ketuban pecah dini pada kehamilan preterm (RP = 2.2; 95% CI = 1.33-2.94; $p = 0.001$).

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Bali, Indonesia;

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

Agrifa Eko Albert Sembiring;
Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Bali, Indonesia;
agrifa366@gmail.com

Diterima: 22-04-2022
Disetujui: 19-07-2022
Diterbitkan: 30-08-2022

Kesimpulan: Kadar homosistein yang tinggi pada kehamilan preterm. merupakan faktor risiko terjadinya ketuban pecah dini

Kata kunci: Kehamilan Preterm, Homosistein, Ketuban Pecah Dini.

Sitasi Artikel ini: Sembiring, A.E.A., Suwardewa, T.G.A., Negara, K.S., Budiana, I.N.G., Adnyana, I.B.P., Pangkahila, E.S. 2022. Hubungan antara kadar homosistein (*Hcy*) dengan kejadian ketuban pecah dini (KPD) pada kehamilan preterm. *Intisari Sains Medis* 13(2): 554-559. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1369

PENDAHULUAN

Ketuban pecah dini (KPD) pada kehamilan preterm merupakan masalah di bidang obstetri sejak dulu sampai sekarang. Patofisiologi yang mendasari penyakit ini diduga berasal dari instabilitas kolagen, peningkatan kondisi pro-oksidan, atau adanya vaskulopati plasenta. Instabilitas dan kerusakan kolagen sebagai dasar terjadinya ketuban pecah dini diduga berhubungan dengan kadar homosistein di dalam serum darah ibu hamil.^{1,2} Prevalensi KPD cukup besar dan cenderung meningkat untuk saat ini. Penelitian yang dilakukan oleh Baldwin *et al.*, 2015 menunjukkan bahwa insidensi KPD di dunia berkisar antara 5% - 15% dari seluruh kehamilan.³ Insidensi KPD di negara berkembang khususnya Indonesia berkisar 4,5% - 7,6% dari seluruh kehamilan. Insiden KPD di berbagai Rumah Sakit (RS) di Indonesia cukup bervariasi yakni diantaranya: RS Sardjito (5,3 %), RS Hasan Sadikin (5,05 %), dan RS Cipto Mangunkusumo (11,22 %). Kemudian, data yang terdapat di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada tahun 2015 melaporkan bahwa angka kejadian persalinan dengan KPD pada usia kehamilan aterm (≥ 37 minggu) yaitu 179 kasus (84.43%), sedangkan pada preterm sebanyak 33 kasus (15.57%). KPD preterm dikaitkan dengan 30-40% kelahiran preterm dan secara langsung menjadi penyebab utama dari semua persalinan preterm.^{4,5}

Kehamilan preterm menjadi salah satu penyumbang tertinggi angka mortalitas dan morbiditas perinatal.⁶ Insidensi kehamilan preterm di dunia sekitar 9,6% dari semua kelahiran, sedangkan di Asia Tenggara terdapat sekitar 11,1% kejadian. Pada tahun 2010, insidensi kehamilan preterm di Indonesia mencapai 15% dari 100 kelahiran hidup. Ini menyebabkan

Indonesia menduduki posisi kelima sebagai negara yang memiliki jumlah kehamilan preterm terbanyak.⁷ Insidensi prematuritas di Indonesia menduduki urutan kedua terbanyak yaitu sebesar 32,4% sebagai penyebab kematian bayi baru lahir pada usia 0-6 hari dan urutan keempat sebagai penyebab kematian bayi pada usia 7-28 hari yaitu sebesar 12,8 %.^{8,9} *Hcy* adalah asam amino dengan kandungan sulfur yang berasal dari demetilasi metionin. *Hcy* merupakan metabolit perantara penting dari siklus metionin. *Hcy* telah terbukti signifikan berpengaruh pada patologi endotel pembuluh darah. *Hcy* menarik perhatian untuk diteliti karena potensinya yang dapat memprediksi terjadinya keadaan patologis pada kehamilan, seperti preeklampsia, keguguran berulang, berat badan lahir rendah, pertumbuhan janin terhambat, persalinan preterm spontan, abrupsi plasenta, serta kematian fetus.¹⁰ Kadar *Hcy* rendah dalam serum pada tahap awal kehamilan. Kemudian, kadar *Hcy* meningkat secara bertahap hingga 60% pada bulan ketiga kehamilan. Kadar tersebut bertahan hingga proses persalinan dan kembali normal pada 2-4 hari setelah melahirkan. Hal ini mungkin dikarenakan adanya peningkatan asupan nutrisi janin seiring dengan bertambahnya minggu kehamilan, sehingga mengakibatkan defisiensi asam folat dan vitamin B serta terjadilah peningkatan kadar serum *Hcy*.^{11,12}

Peningkatan kadar *Hcy* pada serum ibu dapat menghambat aktivitas enzimatis metiltransferase, sehingga terjadi peningkatan frekuensi kontraksi otot polos uterus secara dini.^{10,11} Hal ini menyebabkan terjadinya abortus pada tahap awal kehamilan maupun peningkatan risiko komplikasi terkait kehamilan seperti terjadinya kehamilan preterm.¹¹ Konsekuensi lain berupa

terjadinya sklerosis pembuluh darah plasenta. Hal ini akan menyebabkan penurunan perfusi plasenta dan suplai oksigen dari ibu ke janin dan mengganggu penggunaan metionin oleh janin. Akhirnya dapat mengakibatkan lambatnya pertumbuhan dan perkembangan pada bayi. Studi lain melaporkan bahwa kadar *Hcy* serum ibu berkorelasi negatif dengan berat lahir neonatus. Sehingga, peningkatan kadar *Hcy* serum ibu dapat digunakan sebagai penanda adanya penyakit pada neonatus.^{13,14,15}

Menurut Dhobale *et al.*, 2012, konsentrasi homosistein yang tinggi dapat menjadi penanda kerusakan vaskular plasenta. Hal ini merangsang perubahan hormonal, inflamasi, maupun perubahan seluler yang dapat mempercepat terjadinya kehamilan preterm maupun KPD.¹⁶ Penelitian lain oleh Furness *et al.*, 2011 menemukan bahwa hiperhomosisteinemia selama trimester kedua dan selama melahirkan berhubungan dengan persalinan preterm spontan, yang mana patomekanismenya hampir mirip dengan yang ditemukan pada penyakit kardiovaskular.¹⁷ Iskemia plasenta yang menyebabkan nekrosis dan perdarahan desidua uteroplasenta akan mencetuskan terjadinya kontraksi prematur dan/atau KPD preterm.¹⁷ Terdapat pula hasil penelitian lain yang melaporkan bahwa ibu hamil dengan hiperhomosisteinemia memiliki peningkatan risiko 8 kali terjadinya KPD preterm dibandingkan ibu hamil dengan kadar homosistein yang normal.^{18,19} Studi ini juga menyatakan bahwa defisiensi kofaktor (folat, vitamin B12) merupakan penyebab penting akumulasi kadar homosistein plasma. Hal ini berujung pada terjadinya kelemahan jaringan ikat (kolagen membran fetal) dan menjadi titik permulaan terjadinya proses patologi KPD preterm.^{17,18,19} Sampai belum terdapat banyak data mengenai peran *Hcy*

terhadap kejadian KPD pada kehamilan preterm. Penelitian ini bertujuan meneliti hubungan *Hcy* terhadap kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan preterm.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan analitik *cross-sectional*. Kelompok berisiko adalah kelompok wanita hamil preterm dengan ketuban pecah dini, sedangkan kelompok tidak berisiko adalah kelompok wanita hamil preterm tanpa ketuban pecah dini. Penelitian dilaksanakan di poliklinik obstetri dan ruang bersalin RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar, serta di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Populasi terjangkau yaitu semua wanita hamil dengan usia gestasi 20 - < 37 minggu dengan KPD preterm yang datang ke poliklinik dan ruang bersalin RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Mei 2021 hingga sampel terpenuhi. Kriteria inklusi umur kehamilan 20 - < 37 minggu, kehamilan tunggal, bayi hidup, bersedia mengikuti penelitian. Sementara kriteria eksklusi yaitu wanita hamil dengan polihidramnion, wanita hamil dengan hipertensi, wanita hamil dengan diabetes mellitus, wanita hamil dengan infeksi, perokok aktif, trauma, inkompetensi serviks. Diperoleh besar sampel sebanyak total 70 sampel (dengan KPD maupun tanpa KPD).

Kehamilan preterm adalah kehamilan dengan usia kehamilan lebih dari 20 minggu dan kurang dari 37 minggu. Ketuban pecah dini adalah pecahnya ketuban lebih dari 1 jam tanpa diikuti oleh tanda-tanda persalinan. Kadar serum *Hcy* adalah nilai kadar homosistein dalam plasma darah wanita hamil dalam kelompok dengan risiko maupun kelompok tanpa risiko. Kadar serum *Hcy* dari sampel darah (sampai dengan 5 ml) diukur menggunakan *high-performance liquid chromatography* (HPLC). Analisis menggunakan *immunoassay* yang dapat digunakan untuk menganalisis plasma maupun serum dan memiliki korelasi 0,99 dengan metode HPLC (sensitivitas < 0,5 $\mu\text{mol/L}$), koefisien variasi 3,7%). Variabel ini merupakan variabel ordinal (kategorikal) yang akan dibagi menjadi dua kategori, yakni kadar serum homosistein normal (5-15 $\mu\text{mol/L}$),

dan kadar serum homosistein tinggi (hiperhomosisteinemia/*HHcy*) (>15 $\mu\text{mol/L}$).

HASIL

Tabel 1 mendeskripsikan karakteristik responden berdasarkan umur responden didapatkan data kelompok KPD dengan rerata 28,9 tahun (SD: 5,5) sedangkan kelompok non KPD didapatkan dengan rerata 29,6 tahun (SD: 5,5) 50 dengan nilai $p=0,656 > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan karakteristik umur antara kelompok KPD dengan kelompok non KPD. Karakteristik berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) didapatkan rerata 22,4 (SD: 3,2) pada kelompok KPD dan 22,6 (SD: 3,2) pada kelompok non KPD. IMT yang termasuk *underweight* (< 18 kg/m^2) pada kelompok KPD 8 responden (11,4%) dan kelompok non KPD sebanyak 2 responden (2,9%), IMT normal pada kelompok KPD 24 responden (34,3%) dan kelompok non KPD 5 responden (7,1%). IMT *overweight* pada kelompok KPD sebanyak 15 responden (21,4%) dan kelompok non KPD 5 responden (7,1%). IMT obesitas I pada kelompok KPD 7 responden (10%) dan kelompok non KPD 4 responden (5,7%) dengan nilai $p\text{-value} = 0,840$. Karakteristik berdasarkan umur kehamilan responden didapatkan data kelompok KPD dengan rerata 32 minggu 2 hari (SD: 2,5) sedangkan kelompok non KPD didapatkan dengan rerata 33 minggu 7 hari atau 34 minggu (SD: 2,2) dengan nilai $p\text{-value} = 0,032 < 0,05$ berarti ada perbedaan umur kehamilan antara kelompok KPD dengan non KPD. Karakteristik berdasarkan graviditas didapatkan paling banyak dengan primipara pada kelompok KPD 22 responden (31,4%) dibandingkan kelompok non KPD dengan nilai $p\text{-value} 0,493 > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan antara graviditas kelompok KPD dengan kelompok nonKPD. Karakteristik berdasarkan nilai *Hcy* didapatkan data kelompok KPD dengan rerata 23,8 $\mu\text{mol/L}$ (SD: 15,2) sedangkan kelompok non KPD didapatkan dengan rerata 4,3 $\mu\text{mol/L}$ (SD: 62) dengan nilai $p = 0,000 < 0,05$ berarti ada perbedaan karakteristik nilai *Hcy* antara kelompok KPD dengan kelompok non KPD.

Tabel 2 mendeskripsikan hasil uji normalitas data umur ibu didapatkan $p\text{-value} 0,175 > 0,05$ berarti data umur ibu terdistribusi normal. Umur kehamilan didapatkan dengan nilai $p\text{-value} 0,001 < 0,05$ berarti umur kehamilan tidak berdistribusi normal. IMT didapatkan $p\text{-value} 0,200 > 0,05$ berarti IMT terdistribusi normal. Graviditas didapatkan dengan nilai $p\text{-value} 0,000 < 0,05$ berarti graviditas tidak berdistribusi normal. Kadar *Hcy* didapatkan nilai $p\text{-value} 0,009 < 0,05$ berarti kadar *Hcy* tidak berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas data didapatkan umur ibu dengan nilai $p\text{-value} 0,838 > 0,05$ berarti varian data umur ibu homogen. Umur kehamilan didapatkan dengan nilai $p\text{-value} 0,585 > 0,05$ berarti varian data umur kehamilan homogen. IMT dengan nilai $p\text{-value} 0,995 > 0,05$ berarti varian data IMT homogen. Graviditas didapatkan dengan nilai $p\text{-value} 0,479 > 0,05$ berarti varian data graviditas homogen dan kadar *Hcy* didapatkan nilai $p\text{-value} 0,004 < 0,05$ berarti varian data kadar *Hcy* tidak homogen.

Tabel 3 mendeskripsikan kadar *Hcy* tinggi (> 15 $\mu\text{mol/L}$) didapatkan pada kelompok KPD sebanyak 41 responden (58,6%) dan kelompok non KPD sebanyak 2 responden (2,9%), kadar *Hcy* $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ ditemukan pada kelompok KPD sebanyak 13 responden (18,6%) dan kelompok non KPD sebanyak 14 responden (20%). Didapatkan nilai p sebesar 0,001 (< 0,05) yang berarti *Hcy* berhubungan secara signifikan dengan kejadian KPD. Nilai rasio prevalensi (RP) didapat dengan menggunakan rumus $A/(A+B):C/(C+D)$; sehingga didapatkan nilai RP sebesar 2,2 (>1; IK 95% = 1,33-2,94) yang berarti kadar *Hcy* merupakan faktor risiko terjadinya KPD pada kehamilan preterm.

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel penelitian

Penelitian ini mencari hubungan antara kadar *Hcy* dengan kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan preterm yang dilakukan di poliklinik obstetri dan ruang bersalin RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Mei 2021 sampai jumlah sampel terpenuhi. Peneliti mendapatkan 70 sampel yang masuk kriteria inklusi dan kriteria

eksklusi penelitian. Rerata umur ibu pada kelompok kasus adalah 28,9 tahun dengan standar deviasi sebesar 5,5 dan rerata kelompok kontrol adalah 29,6 dengan standar deviasi 5,5, nilai $p = 0,656$. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara umur ibu dan terjadinya KPD. Hasil analisis penelitian tersebut menjelaskan pada umur ibu 26-30 tahun sebanyak 43,2% mengalami KPD sedangkan pada umur ibu lebih dari 30 tahun mengalami 23,3% dengan nilai $p = 0,04$. Risiko KPD meningkat terjadi pada umur ibu dengan rentang 25-35 tahun jika dibandingkan usia lainnya, pada umur ibu lebih dari 35 tahun risiko KPD akan menurun.

Dalam penelitian ini menjelaskan tidak menemukan hubungan antara IMT dengan risiko KPD. Hasil analisis dalam penelitian ini IMT pada kelompok kasus ditemukan terdapat 8 sampel (11,4%) tergolong dalam IMT kurang, 24 sampel (34,3%) tergolong IMT normal, 15 sampel (21,4%) tergolong dalam IMT lebih dan 7 sampel (10%) tergolong obesitas I. Pada kelompok kontrol terdapat 2 sampel (2,9%) tergolong dalam IMT kurang, 5 sampel (7,1%) tergolong IMT normal, 5 sampel (7,1%) tergolong dalam IMT lebih dan 4 sampel (5,7%) tergolong obesitas I, dengan nilai $p = 0,84$.

Penelitian Enzensberger *et al.*, 2012 menunjukkan wanita sebelum kehamilan

yang mengalami IMT berlebih dan obesitas akan meningkatkan secara signifikan risiko terjadinya ketuban pecah dini bahkan sebelum usia kehamilan 37 minggu jika dibandingkan pada wanita dengan berat badan normal sebelum kehamilan.¹⁹ Penambahan berat badan yang berlebihan selama masa kehamilan juga dapat mencetuskan risiko ketuban pecah dini yang prematur, sehingga peningkatan berat badan selama masa kehamilan perlu dikontrol agar tidak menyebabkan komplikasi kehamilan.^{20,21,22}

Rerata umur kehamilan pada kelompok kasus adalah 32,2 minggu dengan standar deviasi sebesar 2,5 dan rerata kelompok kontrol adalah 33,7 dengan standar deviasi sebesar 2,2, nilai $p = 0,032$. Berdasarkan penelitian oleh Hoffman *et al.*, 2011 risiko terjadinya ketuban pecah dini dapat terjadi pada setiap wanita dalam masing-masing karakteristik sampel yaitu umur ibu, umur kehamilan maupun jumlah gravida.²³ Umur wanita baik remaja maupun umur lebih tua dapat terjadi risiko ketuban pecah dini, namun Ketuban pecah dini pada wanita remaja memiliki risiko yang lebih besar jika dibandingkan dengan wanita yang lebih dewasa.^{24,25} Pada wanita remaja terutama pada usia 17-18 tahun, presentasi terjadinya ketuban pecah dini hingga 46,7% dari semua kelahiran oleh wanita remaja. Sama halnya, umur kehamilan baik trimester ke 2 maupun trimester ke 3 juga dapat terjadi suatu risiko ketuban pecah dini, namun pada kelompok umur kehamilan 37-42 minggu lebih besar kemungkinan terjadinya risiko KPD yaitu sebesar 71,7%. Pada wanita dengan primigravida maupun multigravida juga memiliki risiko yang sama untuk terjadinya suatu keadaan ketuban pecah dini dalam kehamilan, namun pada kehamilan primigravida memiliki risiko lebih besar terjadinya KPD yaitu sebesar 91,7%.²⁶⁻³⁰

Hubungan antara Hcy dengan kejadian KPD

Cut off kadar Hcy serum darah ibu pada penelitian ini menggunakan nilai yang didapatkan dari penelitian Maayan-Metzger *et al.*, 2013 yang menyatakan bahwa nilai Hcy dikatakan tinggi bila lebih besar dari 15 $\mu\text{mol/L}$.³¹ Berdasarkan analisis hasil statistik chi square pada

Tabel 1. Karakteristik Responden.

Variabel	Kejadian KPD		p-value
	KPD	Non KPD	
Umur (mean, SD)	28,9±5,5	29,6±5,5	0,656*
IMT (n, %)	22,4±3,2	22,6±3,2	0,840*
Underweight (< 18 kg/m ²)	8 (11,4%)	2 (2,9%)	
Normal (18-22,9 kg/m ²)	24 (34,3%)	5 (7,1%)	
Overweight (23-24,9 kg/m ²)	15 (21,4%)	5 (7,1%)	
Obesitas I (25-30 kg/m ²)	7 (10%)	4 (5,7%)	
Umur Kehamilan (mean, SD)	32,2±2,5	33,7±2,2	0,032**
Graviditas			0,493***
1	22 (31,4%)	5 (7,1%)	
2	15 (21,4%)	6 (8,6%)	
3	13 (18,6%)	4 (5,7%)	
4	2 (2,9%)	1 (1,4%)	
5	2 (2,9%)	0 (0%)	
Kadar Hcy (mean, SD)	23,8±15,2	4,3±6,2	0,000**

*Independent T test

**Mann Whitney U test

***Chi Square

Tabel 2. Hasil uji normalitas dan homogenitas data.

Variabel	Normalitas data	Homogenitas data
Umur ibu	0,175	0,838
Umur kehamilan	0,001	0,585
IMT	0,200	0,995
Graviditas	0,000	0,479
Kadar Hcy	0,009	0,004

Tabel 3. Hubungan Hcy dengan kejadian KPD.

Variabel	Kejadian KPD		RP	IK 95%	p-value
	KPD	Non KPD			
Hcy					
> 15 $\mu\text{mol/L}$	41 (58,6%)	2 (2,9%)	2,2	1,33-2,94	0,001
≤ 15 $\mu\text{mol/L}$	13 (18,6%)	14 (20%)			

penelitian ini ditemukan nilai $p=0,001$, oleh karena nilai p didapatkan lebih kecil dari 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar homosistein yang tinggi terhadap kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan preterm. Analisis nilai rasio prevalensi pada penelitian ini adalah 2,2 yang berarti kadar homosistein yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya ketuban pecah dini pada kehamilan preterm.^{32,33}

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mascarenhas *et al.*, 2014 menjelaskan bahwa kadar homosistein yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya KPD yang prematur, ini disebabkan oleh karena pada wanita dengan kadar homosistein yang tinggi menyebabkan terjadi kelainan jaringan ikat akibat ikatan silang kolagen yang abnormal.³⁴ Pada studi mekanisme biokimia juga menunjukkan hubungan kadar homosistein yang tinggi dalam darah dengan keadaan degradasi matriks dan peradangan dalam tubuh. Keadaan-keadaan ini yang menyebabkan suatu keadaan ketuban pecah dini yang prematur.^{34,35,36}

Kenaikan kadar homosistein dalam darah dapat terjadi karena ketidakseimbangan pada sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang mendorong peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang mencetuskan suatu stres oksidatif.³⁷ Homosistein merupakan asam amino mengandung belerang yang dihasilkan oleh pemecahan metionin. Plasma kadar homosistein dalam darah dapat meningkat akibat berbagai faktor diantaranya faktor genetik dan faktor nutrisi.³⁸ Pada wanita dengan nutrisi yang buruk dari diet rendah folat dan vitamin B12 dapat menyebabkan hiperhomosisteinemia.^{39,40} Peningkatan kadar homosistein juga dapat menyebabkan beberapa proses penyakit seperti penyakit vaskular aterosklerotik dan komplikasi dalam obstetri termasuk ketuban pecah dini yang prematur. Keadaan kadar homosistein dalam darah yang tinggi dapat dicegah dengan penentuan diet yang tepat dan vitamin suplementasi yang baik, sehingga faktor risiko kadar homosistein yang tinggi menyebabkan KPD yang prematur dapat dicegah untuk mengurangi angka

mortalitas dan morbiditas ibu maupun janin.⁴¹⁻⁴⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Shahbazian *et al.*, 2018 mendapatkan hasil yang sama dengan penelitian ini.⁴⁵ Penelitian tersebut menjelaskan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar *Hcy* yang tinggi terhadap kejadian ketuban pecah dini, sekitar 8,46 kali peningkatan risiko terjadi KPD pada populasi sampel dengan kadar homosistein yang tinggi dengan nilai $p < 0.0001$.⁴⁵ Penelitian lainnya dilakukan oleh Sharif *et al.*, 2017 menjelaskan pada sampel dengan peningkatan kadar homosistein yang tinggi dalam darah secara signifikan dapat meningkatkan risiko KPD pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu, dengan OR 2,7 kali yang artinya kadar homosistein yang tinggi dalam darah meningkatkan 2,7 kali risiko terjadinya ketuban pecah dini pada kehamilan preterm jika dibandingkan pada kelompok kontrol.⁴⁸

SIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara kadar *Hcy* dengan kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan preterm. Nilai rasio prevalensi didapatkan 2,2 yang berarti kadar *Hcy* yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya KPD pada kehamilan preterm.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab secara mandiri dalam pendanaan penelitian ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi sama dalam penulisan dan publikasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Beta J, Zhang W, Geris S, Kostiv V, Akolekar R. Procedure-related risk of miscarriage following

- chorionic villus sampling and amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):452-457.
- Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):11-22.
- Baldwin EA, Walther-Antonio M, MacLean AM, Gohl DM, Beckman KB, Chen J, White B, Crendon DJ, Chia N. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery. *PeerJ.* 2015;3:e1398.
- Beck V, Lewi P, Gucciardo L, Devlieger R. Preterm prelabor rupture of membranes and fetal survival after minimally invasive fetal surgery: a systematic review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(1):1-9.
- Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG.* 2012;119(6):739-51.
- Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):1-19.
- Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(5):e1000061.
- Cao Y, Xu J, Zhang Z, Huang X, Zhang A, Wang J, Zheng Q, Fu L, Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene.* 2013;514(2):105-11.
- Chaudhry SH, Taljaard M, MacFarlane AJ, Gaudet LM, Smith GN, Rodger M, Rennicks White R, Walker MC, Wen SW. The role of maternal homocysteine concentration in placenta-mediated complications: findings from the Ottawa and Kingston birth cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):75.
- Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, Moore SE, Elango R. Maternal nutritional risk factors for pre-eclampsia incidence: findings from a narrative scoping review. *Reprod Health.* 2022;19(1):188.
- Chen Z, Du J, Shao L, Zheng L, Wu M, Ai M, Zhang Y. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and pregnancy outcomes in China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(1):41-4.
- Choi R, Choi S, Lim Y, Cho YY, Kim HJ, Kim SW, Chung JH, Oh SY, Lee SY. A Prospective Study on Serum Methylmalonic Acid and Homocysteine in Pregnant Women. *Nutrients.* 2016;8(12):797.
- Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM, McAuliffe FM. The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal anthropometry: Secondary analysis from the rolo study. *Nutr. J.* 2015;14:105.

14. Corrado F, Cannata ML, La Galia T, Magliarditi M, Imbruglia L, D'anna R, Carlo Stella N. Pregnancy outcome following mid-trimester amniocentesis. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):117-9.
15. Creus M, Deulofeu R, Peñarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2013;51(3), 693-699.
16. Dhobale M, Chavan P, Kulkarni A, Mehendale S, Pisal H, Joshi S. Reduced folate, increased vitamin B(12) and homocysteine concentrations in women delivering preterm. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):7-14.
17. Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W: Folate, Vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr.* 2011;11(2):151-155.
18. Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, Saade GR, Taylor BD, Kacerovsky M, Menon R. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(2):143-57.
19. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, Kawacki A, Germer U, Gembruch U, Krapp M, Weichert J, Axt-Fliedner R. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall Med.* 2012;33(7):75-79.
20. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, Daribay ZZ. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact.* 2018;293:70-76.
21. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Chaiworapongsa T, Erez O, Dong Z, Hassan SS, Yeo L, Yoon BH, Mor G, Barzon L, Franchin E, Militello V, Palù G. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):2002-13.
22. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, van Dunné FM. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(3):253-63.
23. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses.* 2011;77(6):1088-93.
24. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):130-6.
25. Kacerovsky M, Vrbacky F, Kutova R, Pliskova L, Andrys C, Musilova I, Menon R, Lamont R, Nekvindova J. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126884.
26. Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S, Neamatzadeh H, Mazaheri M, Noori-Shadkam M, Haghghi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J.* 2018;22(2):78-89.
27. Kawamura M, Fukuda N, Suzuki A, Kobayashi Y, Matsuda M, Kanda R, Kiseki H, Tsukahara Y, Hashimura N. Use of fibrin monomer complex for screening for venous thromboembolism in the late pregnancy and post-partum period. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(3):700-4.
28. Knudtson EJ, Smith K, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Vandorsten JP, Sorokin Y, Roberts JM, Das A. Serum homocysteine levels after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):537-41.
29. Kramer MS, Kahn SR, Rozen R, Evans R, Platt RW, Chen MF, Goulet L, Séguin L, Dassa C, Lydon J, McNamara H, Dahhou M, Genest J. Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol.* 2009;38(3):715-23.
30. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med.* 2004;71(9):729-34.
31. Maayan-Metzger A, Lubetsky A, Kuint J, Rosenberg N, Simchen MJ, Kuperman A, Strauss T, Sela BA, Kenet G. The impact of genetic and environmental factors on homocysteine levels in preterm neonates. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(4):659-62.
32. Maged AM, Saad H, Meshal H, Salah E, Abdelaziz S, Omran E, Deeb WS, Katta M. Maternal serum homocysteine and uterine artery Doppler as predictors of preeclampsia and poor placentation. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):475-482.
33. Mahmoodi Z, Hoseini F, Avval Shahr H, Ghodsi Z, Amini L. The Association between Maternal Factors and Preterm Birth and Premature Rupture of Membranes. *J Family Reprod Health.* 2010;4(3):135-139.
34. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy.* 2014:e104.
35. Masoura S, Kalogiannidis IA, Gitas G, Goutsoulis A, Koiou E, Athanasiadis A, Vavatsi N. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(7):609-16.
36. Mishra J, Puri M, Sachdeva MP, Kaur L, Saraswathy KN. Hyperhomocysteinemia and Folate Deficiency in Preterm Premature Rupture of Membranes: A Hospital Based Case Control Study (India). *J Womens Health, Issues Care.* 2018;7:4.
37. Moayeri M, Heida KY, Franx A, Spiering W, de Laat MW, Oudijk MA. Maternal lipid profile and the relation with spontaneous preterm delivery: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):313-323.
38. Nasiri M, Arsanjani Shirazi A, Sadeghi O, Bagheri Bidakhvidi M. The Relationship between Homocysteine Levels and Spontaneous Abortion in Iranian Women with Migraine. *Iran J Public Health.* 2017;46(8):1149-1151.
39. Fatrisia, Negara KS, Suwiyoga K, Suwardewa TGA, Megadhana IW, Darmayasa M, Putra IGM, Wiradnyana AAGP. Perbedaan ekspresi matriksi metalloproteinase-2 dan caspase-3 sel amnion pada persalinan preterm dengan ketuban pecah dini dan tanpa ketuban pecah dini. *Medicina.* 2020;51(2):108-114.
40. Nurfianto S, Hadi U, Purnomo W. Relationship between maternal age, gravida and gestational age with premature rupture of membrane in adolescent pregnancy. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology.* 2020;13(4):756-760.
41. Petersen SG, Gibbons KS, Luks FI, Lewi L, Diemert A, Hecher K, Dickinson JE, Stirnemann JJ, Ville Y, Devlieger R, Gardener G, Deprest JA. The Impact of Entry Technique and Access Diameter on Prelabour Rupture of Membranes Following Primary Fetoscopic Laser Treatment for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(2):100-9.
42. Qiu X, Gao F, Qiu Y, Bao J, Gu X, Long Y, Liu F, Cai M, Liu H. Association of maternal serum homocysteine concentration levels in late stage of pregnancy with preterm births: a nested case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2673-2677.
43. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, Ahmed AI, Shaman M, Lannaman K, Yoon BH, Hassan SS, Kim CJ, Korzeniewski SJ, Yeo L, Kim YM. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394-409.
44. Sethi R, Tholandi M, Amelia D, Pedrana A, Ahmed S. Assessment of knowledge of evidence-based maternal and newborn care practices among midwives and nurses in six provinces in Indonesia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(1):51-58.
45. Shabbazian N, Jafari RM, Haghnia S. The evaluation of serum homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients complicated with preeclampsia. *Electron Physician.* 2016;8(10):3057-3061.
46. Kolelupun M, Surya IGP, Sanjaya INH, Suwardewa TGA, Megadhana IW, Putra IGM, Budiana ING, Putra IWA. High level of highly sensitivity c-reactive protein levels (hs-CRP) as a risk factor for preterm delivery. *Bali Medical Journal.* 2022;11(1): 40-43.
47. Adnyana IBP, Liwang F, Negara KS, Manuaba IBP, Bhargah A, Prabawa IPY. Clinical risk factor of preeclampsia: a five-year retrospective study in Bali Royal Hospital, Bali-Indonesia. *Gineco. eu.* 2018;14(3):89-93.
48. Sharif ME, Mohamedain A, Ahmed AA, Nasr AM, Adam I. Folic acid level and preterm birth among Sudanese women. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:25.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution