

## Article Review

**Pencegahan Abortus pada Awal Kehamilan**

**Nuswil Bernolian,<sup>1</sup> Wim T. Pangemanan,<sup>1</sup> Ahmad Kurdi Syamsuri,<sup>1</sup> M. Hatta Ansyori,<sup>1</sup> Putri Mirani,<sup>1</sup> Peby Maulina Lestari,<sup>2</sup> Abarham Martadiansyah,<sup>1</sup> Cindy Kesty<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Divisi Fetomaternal KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

<sup>2</sup> KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

Korespondensi: Cindy Kesty, Email:cindykestyJL18@gmail.com

**Abstrak**

Abortus merupakan suatu kejadian terminasi kehamilan dengan usia kehamilan <20 minggu dan berat janin <500 g. Angka kejadian abortus disebutkan sekitar 15% dari seluruh kehamilan. Terdapat beberapa faktor risiko abortus yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu faktor nutrisi, konsumsi kafein, alkohol, kebiasaan merokok, infeksi, paparan radiasi, beban kerja, dan pengaruh obat-obatan. Beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, yaitu genetik, kelainan kongenital, dan lain-lain. Dengan mengetahui faktor risiko tersebut, dokter dapat melakukan pencegahan dan intervensi yang sesuai dengan kondisi masing-masing pasien yang mengalami abortus. Metode yang digunakan adalah tinjauan pustaka dengan menggunakan beberapa *database* seperti Pubmed, Wiley Online Library, dan ScienceDirect dari 10 tahun terakhir.

**Kata kunci:** abortus, pencegahan, faktor risiko, kehamilan.

***Prevention of Miscarriage in Early Pregnancy******Abstract***

*Miscarriage is an event of termination of pregnancy with <20 weeks of gestation and fetal weight <500 grams. The incidence of miscarriage is around 15% of all pregnancies. There are several risk factors for miscarriage, namely modifiable and non-modifiable risk factors. Some modifiable risk factors are nutritional factors, consumption of caffeine, alcohol, smoking habit, infection, radiation exposure, workload, and the influence of drugs. Several risk factors that can not be modified, namely genetics, congenital abnormalities, and others. By knowing these risk factors, doctors can carry out prevention and intervention according to the conditions of each patient who undergoes miscarriage. The method used is a literature review using several databases such as Pubmed, Wiley Online Library, and ScienceDirect from the last 10 years.*

**Key words:** *miscarriage, prevention, risk factors, pregnancy.*

## Definisi

Abortus merupakan penyebab tersering komplikasi pada kehamilan. Abortus sendiri memiliki definisi kematian janin spontan sebelum masa janin tersebut menjadi viabel. Berbagai istilah yang sering digunakan dalam literatur meliputi *abortion*, *miscarriage*, *wastage*, atau *early pregnancy loss*. Sebuah definisi yang cukup awam dipakai adalah abortus sebagai suatu kejadian terminasi kehamilan dengan usia kehamilan <20 minggu dan berat janin <500 g. Angka kejadian abortus disebutkan sekira 15% dari seluruh kehamilan. Mayoritas studi juga menyebutkan bahwa satu dari 5 kehamilan akan berakhir dengan abortus di usia kehamilan di bawah 24 minggu. Berbagai faktor risiko terjadinya abortus telah menjadi fokus penelitian. Studi-studi yang dilakukan diharapkan mampu mengurangi risiko berulangnya atau terjadinya abortus pada perempuan dan mengurangi tingkat morbiditas ataupun mortalitas yang ditimbulkan. Identifikasi faktor risiko menjadi salah satu hal terpenting untuk mencegah terjadinya abortus, karena banyak dari usaha-usaha pencegahan akan diidentifikasi dari faktor-faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Pada kenyataannya, tidak semua faktor risiko dapat dimodifikasi, seperti genetik, kelainan kongenital, dan lain-lain. Namun, penting untuk mengetahui terlebih dahulu mengenai faktor-faktor risiko yang ada dan hubungannya dengan usaha pencegahan kejadian abortus.<sup>1,2</sup>

## Faktor Nutrisi

Nutrisi diketahui merupakan salah satu faktor penting yang selalu menjadi perhatian utama pada ibu hamil. Menurut rekomendasi *antenatal care* yang diberikan oleh WHO, konseling nutrisi dan aktivitas fisik penting untuk dilakukan pada setiap ibu yang sedang hamil. Secara umum, rekomendasi nutrisi yang diberikan adalah keseimbangan asupan

kalori dan protein, pemberian suplementasi besi elemental 30 – 60 mg dan asam folat 0,4 mg setiap harinya. Beberapa anjuran lain seperti suplementasi kalsium dan vitamin A merujuk pada peran-peran spesifiknya untuk masing-masing masalah dalam kehamilan.<sup>3</sup>

Pada sebuah studi besar yang dilakukan oleh Maconochie dkk. mengenai faktor risiko abortus dalam penelitian kasus-kontrol di Inggris, mereka memasukkan nutrisi dan perilaku makan sebagai salah satu faktor risiko. Sebanyak 62% perempuan dalam studi tersebut mengonsumsi vitamin sejak 12 minggu pertama kehamilan, dengan asam folat sebagai vitamin yang paling banyak dikonsumsi. Secara umum, konsumsi multivitamin mampu mengurangi kejadian abortus sekitar 50%. Semua jenis vitamin dalam studi ini terbukti mengurangi risiko, namun efeknya paling jelas pada individu yang mengonsumsi asam folat, besi, atau multivitamin yang mengandung hal tersebut. Konsumsi buah-buahan dan sayuran segar harian terbukti mengurangi risiko abortus. Konsumsi produk susu seperti susu, yoghurt, keju, dan coklat terbukti berhubungan dengan penurunan risiko. Hal yang sama juga terlihat pada pola konsumsi daging putih dan ikan 2 kali seminggu, walaupun hubungan yang ada tidak terlalu signifikan. Tidak terdapat hubungan antara konsumsi telur, daging merah, produk kedelai, dan kejadian abortus.<sup>4</sup>

Nutrisi tidak selalu berhubungan dengan efek protektif terhadap kejadian abortus. Asupan nutrisi yang berlebihan tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik yang cukup malah akan menyebabkan kelebihan berat badan atau obesitas pada ibu. Obesitas yang merupakan masalah di seluruh dunia juga merupakan salah satu kendala yang berisiko dialami oleh ibu hamil. Sebuah studi yang dilakukan oleh Lashen dkk. memaparkan hubungan antara obesitas (indeks massa tubuh >30 kg/m<sup>2</sup>) dan kejadian abortus pada trimester pertama dan abortus berulang. Pada studi yang melibatkan sebanyak 1.644

ibu hamil yang obesitas ini didapatkan hasil berupa peningkatan risiko abortus sebesar 1,2 kali lipat untuk abortus trimester pertama dan 3,5 kali lipat untuk kejadian abortus berulang. Dari hasil ini, dapat dianalisis bahwa pencegahan abortus tidak hanya selalu mengedepankan asupan nutrisi, namun juga aktivitas fisik sebagai penyeimbang status nutrisi setiap harinya.<sup>5</sup>

### Konsumsi Kafein

Kafein merupakan salah satu zat yang banyak ditemukan di berbagai produk yang dikonsumsi sehari-hari. Kafein paling banyak ditemukan di dalam kopi dengan rerata konsentrasi 107 mg dalam setiap cangkirnya dan dapat ditemukan dalam kadar yang lebih rendah di teh, minuman kola, coklat, dan obat-obatan lainnya. Kafein diserap di saluran cerna secara sempurna dan dapat menembus plasenta. Waktu paruh kafein pada tubuh manusia normal adalah 2,5 – 4,5 jam dan mengalami peningkatan menjadi 10,5 jam pada ibu hamil. Beberapa studi yang dilakukan melihat hubungan antara konsumsi kafein dan kejadian abortus. Dominguez dkk. menemukan bahwa risiko abortus dapat terjadi lebih tinggi seiring dengan peningkatan dosis kafein yang dikonsumsi. Sriruphan dkk. dalam studinya mengemukakan bahwa risiko abortus juga memiliki hubungan dengan konsumsi kafein dan secara spesifik menyebutkan risiko tersebut akan lebih tinggi jika kafein yang dikonsumsi didapat dari kopi dibandingkan dari teh atau coklat. Beberapa hipotesis yang diajukan mampu menjelaskan hubungan antara kafein dan abortus. Kafein mampu meningkatkan kerja *cyclic AMP* dalam sel, yang pada akhirnya menghambat perkembangan janin dan mengganggu profil hormonal pada ibu dan janin. Secara struktural, kafein juga mirip dengan adenin dan guanin. Teori menyebutkan kemiripan struktur ini dapat bekerja langsung pada asam nukleat dan menghasilkan aberasi kromosom.

Mekanisme lain yang dicurigai adalah peningkatan katekolamin, yang pada akhirnya akan menyebabkan vasokonstriksi dan insufisiensi uteroplasenta, dan menyebabkan hipoksia janin. Disebutkan bahwa dosis kafein 200 mg telah dapat menginduksi penurunan aliran darah di plasenta. Rasch dkk. pada studinya yang meneliti efek konsumsi rokok, alkohol, dan kafein terhadap abortus spontan menerangkan bahwa konsumsi kafein lebih dari 375 mg per hari dapat meningkatkan risiko abortus secara signifikan.<sup>2,6</sup>

### Konsumsi Alkohol

Telah diketahui secara umum bahwa alkohol memiliki beberapa efek buruk pada perkembangan janin. Alkohol telah diketahui dapat menyebabkan *fetal alcohol syndrome* seperti yang pernah dideskripsikan Jones dkk. pada studinya. Tidak terdapat dosis aman alkohol pada kehamilan yang tidak menimbulkan efek negatif. Hubungan pasti antara konsumsi alkohol dan kejadian abortus masih belum diketahui secara pasti. Kejadian abortus yang tinggi pada wanita alkoholik telah dilaporkan, namun belum diketahui secara pasti apakah efek negatif ini memang langsung disebabkan oleh alkohol atau efek samping lain dari alkohol seperti kerusakan hati dan organ lain. Pada sebuah studi, Abel dkk. menyebutkan bahwa kadar alkohol dalam darah yang lebih tinggi dari 200 mg/dL telah dapat menimbulkan suatu abortus spontan. Terdapat beberapa studi yang mendukung hubungan antara konsumsi alkohol dan abortus spontan seperti yang dikemukakan Harlap dan Shiono dkk. Risiko dilaporkan mengalami peningkatan mulai pada perempuan yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah sedang (1 atau lebih per hari), namun tidak pada kelompok yang hanya mengonsumsi alkohol sesekali. Selain itu, terdapat hubungan respon dosis antara konsumsi alkohol dan abortus. Mekanisme pasti alkohol menyebabkan efek negatif pada

janin masih tergolong belum jelas. Alkohol mampu melewati plasenta, melewati sawar darah otak janin, dan mencapai kadar dalam plasma yang sama persis dengan kadar dalam darah ibu. Terdapat kemungkinan bahwa alkohol dapat menyebabkan toksisitas langsung, namun dapat juga disebabkan oleh efek teratogenik hasil metabolitnya yang terakumulasi di dalam janin, yaitu asetaldehid.<sup>2,7</sup>

### **Kebiasaan Merokok**

Merokok dalam kehamilan telah dikaitkan dengan berbagai efek negatif seperti berat badan lahir rendah, solusio plasenta, *sudden infant death syndrome*, dan abortus. Meskipun demikian, diketahui bahwa 14% dari seluruh ibu hamil dan 23% dari seluruh wanita usia reproduktif memiliki kebiasaan merokok. Bukti-bukti klinis yang ada masih belum cukup kuat untuk menerangkan hubungan kausal antara merokok dan abortus. Sebuah studi tinjauan sistematis dan meta analisis yang dilakukan oleh Pineles dkk. mengenai hubungan antara paparan asap rokok tembakau ibu dan kejadian abortus memperlihatkan sebuah korelasi antara merokok dan abortus. Dari 1.706 artikel yang dilakukan tinjauan oleh peneliti, dari sebanyak 50 studi disimpulkan bahwa ibu hamil yang perokok aktif memiliki risiko relatif untuk mengalami abortus 1,23 kali lebih besar (interval kepercayaan 95%, 1,16-1,30), dan risiko bahkan lebih besar saat paparan asap rokok dispesifikkan terjadi pada waktu kehamilan sedang berlangsung (RR: 1,32, interval kepercayaan 95%, 1,21-1,44, sebanyak 25 sampel studi). Risiko ini berbanding lurus dengan jumlah rokok yang dihisap per hari. Risiko abortus meningkat 1% untuk tiap batang asap rokok yang dihisap setiap harinya.<sup>8</sup>

Perempuan yang bertindak sebagai perokok sekunder juga berisiko untuk mengalami abortus. Risiko akan lebih besar

jika perempuan itu sendiri yang merupakan seorang perokok aktif. Namun, faktanya laki-laki, dalam hal ini suami, cenderung lebih sering merokok 5 kali lipat daripada perempuan di seluruh dunia. Dalam penelitian yang sama, ibu hamil yang merupakan perokok sekunder juga memiliki peningkatan risiko abortus sebesar 11%. Hasil ini juga sesuai dengan sebuah studi yang dilakukan di Tiongkok oleh Wang dkk. (2018) yang membahas hubungan antara kebiasaan merokok suami dan risiko abortus. Hasil yang didapatkan adalah nilai rasio *odds* ibu hamil yang terpapar asap rokok dari suami memiliki risiko 1,17 kali lebih besar untuk mengalami abortus dibandingkan yang tidak. Yang menarik dari studi Wang dkk. (2018) ini adalah fakta bahwa penghentian kebiasaan merokok suami pada periode perikonsepsi berhubungan dengan penurunan risiko abortus sebanyak 18% (rentang interval kepercayaan 15 – 22%). Efek negatif dari pria yang merokok tidak hanya disebabkan oleh paparan asap rokok sekunder pada ibu hamil. Kebiasaan merokok pada pria juga dapat menyebabkan kelainan kualitas sperma, menyebabkan aneuploidi, DNA *adducts*, untaian yang putus, dan kerusakan oksidatif pada spermatozoa. Apabila kualitas sperma yang dihasilkan dan yang memfertilisasi merupakan sperma yang defektif, terdapat kemungkinan janin yang terbentuk juga akan mengalami disfungsi pada masa perkembangannya dan berakhir menjadi janin yang abortif.<sup>8,9</sup>

### **Penggunaan Progesteron**

Efek protektif hormon progesteron pada kehamilan diketahui pada tahun 1930. Hormon ini memiliki efek positif sebagai hormon bekerja sebagai hormon yang mempertahankan kehamilan. Sebagai hormon alami, progesteron disekresikan pada fase sekretori siklus menstruasi. Pada fase mid-luteal, progesteron akan

menginduksi reaksi desidua endometrium, yang berguna untuk mempersiapkan proses implantasi dan perkembangan *pinopodes* pada epitel uterus. *Pinopodes* merupakan hal yang esensial bagi adhesi blastokis ke lumen epitel. Seiring dengan efek positif ini, agen-agen progestasional telah digunakan untuk mencegah terjadinya abortus pada kondisi tertentu seperti abortus rekuren atau abortus iminen. Progesteron memiliki mekanisme unik dalam mencegah abortus yaitu lewat memperkuat implantasi, menjaga keseimbangan kadar sitokin, memodulasi aktivitas sel *natural killer*, mengatur pelepasan asam arakidonat, dan mengatur kontraktilitas miometrium. Progesteron dan agen progestasional lainnya memiliki kerja pada awal masa kehamilan yaitu meningkatkan implantasi dan efek imunomodulator.<sup>10</sup>

Progesteron menghambat kerja sel *Natural Killer* (NK) pada bagian perbatasan fetomaternal. Peningkatan regulasi reseptor progesteron pada sel NK dibutuhkan untuk mencegah reaksi imun maternal yang membahayakan janin. Progesteron juga menghambat pelepasan asam arakidonat dan meningkatkan produksi antibodi asimetris yang bersifat protektif terhadap kehamilan. Relaksasi uterus selama kehamilan telah diketahui dimediasi oleh *Nitric Oxide* (NO). Beberapa studi mengungkapkan peran progesteron dalam meningkatkan produksi NO pada endometrium. Kontraksi miometrium juga dihambat oleh progesteron dengan cara menekan efek estrogen dalam membentuk *gap junction* antar miometrium yang dibutuhkan untuk terjadinya suatu proses kontraksi yang sinkron. Sebagai tambahan, progesteron juga mampu menurunkan indeks pulsatil dan resistensi arteri spiralis sehingga meningkatkan sirkulasi uteroplasenta.<sup>10</sup>

Keamanan merupakan salah satu fokus utama saat sebuah obat akan diberikan pada masa kehamilan. Selain itu, terdapat hubungan antara paparan progestogen intrauterin dan kelainan genital janin laki-laki

dan perempuan. Penggunaan progestogen seperti *norethisterone* telah dihubungkan dengan virilisasi genitalia eksternal janin perempuan, seperti pembesaran klitoris atau penyatuan labial. Namun, virilisasi tidak pernah ditemukan pada produk progestogen yang benar-benar berasal dari progesteron, bukan dari derivat testosteron. Carmichael dkk. juga pernah melaporkan sebuah kejadian penggunaan progestin yang berhubungan dengan hipospadia. Akan tetapi, hipospadia yang disebabkan efek anti-androgenik progestin tidak ditemukan pada derivat lain seperti didrogesteron.<sup>10</sup>

Selain profil keamanan, cara pemberian dan administrasi progesteron juga penting untuk proses terapi. Progesteron sendiri dimetabolisme di hati dan pemberian obat-obatan progesteron oral cenderung kurang efektif. Progesteron yang *micronized* dapat mengurangi sedikit hambatan ini, namun variabilitas kadarnya dalam plasma masih menjadi masalah. Rute administrasi intravaginal memiliki tingkat bioavailabilitas yang tinggi dengan efek samping yang lebih sedikit. Akan tetapi, masalah yang ada adalah ketidaknyamanan penggunaan dan kepatuhan yang cenderung lebih rendah. Rute lain yang dapat digunakan adalah injeksi intramuskular *17-hydroxyprogesterone* yang memiliki efek samping berupa nyeri di tempat suntikan, reaksi lokal, dan beberapa efek sistemik.<sup>10</sup>

### Paparan Radiasi

Radiasi yang paling sering didapatkan dari paparan lingkungan sekitar adalah berupa radiasi medan magnet *non-ionizing* atau yang biasa disebut *magnetic field non-ionizing radiation*. *Magnetic field (MF)* dilepaskan dari sumber-sumber yang menghasilkan medan magnet berfrekuensi rendah seperti saluran listrik, peralatan elektronik, dan travo listrik. Medan magnet juga mampu dilepaskan oleh sumber-sumber yang menghasilkan frekuensi yang jauh lebih

tinggi seperti internet nirkabel (*wi-fi*), menara pemancar, telepon genggam, dll. Pada zaman sekarang, orang-orang mulai terpapar radiasi medan magnet dalam jumlah yang lebih tinggi, seiring dengan meningkatnya penggunaan alat-alat yang memancarkannya. Peningkatan penggunaan dan risiko paparan pada manusia membuat *National Toxicology Program* melakukan penelitian yang pada akhirnya membuah hasil berupa adanya risiko-risiko negatif paparan radiasi seperti hubungan antara radiasi dan peningkatan risiko kejadian kanker. Abortus merupakan salah satu dampak negatif yang dapat ditimbulkan oleh radiasi. *World Health Organization* (WHO) bahkan menyebutkan bahwa dampak dari abortus dan radiasi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Pada 2 studi yang dilangsungkan di tahun 2002, menunjukkan bahwa paparan terhadap radiasi medan magnet selama kehamilan terbukti meningkatkan risiko abortus. Ditambah lagi, sebuah studi yang menilai hubungan antara paparan radiasi medan magnet dan pertumbuhan jaringan embrio mengamati bahwa terdapat peningkatan gangguan pertumbuhan tunas embrio dan apoptosis yang berhubungan dengan paparan radiasi medan magnet dalam dosis yang lebih tinggi. Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Li dkk., diketahui bahwa paparan dosis radiasi medan magnet yang lebih tinggi akan berhubungan dengan risiko abortus yang lebih tinggi pula yaitu sebesar 2,72 kali lebih besar (1,42-5,19). Tidak terdapat perbedaan risiko terkait dengan sumber paparan radiasi antara satu pasien dan pasien lainnya. Hal ini memberikan perhatian lebih pada sumber-sumber radiasi yang dianggap tidak terlalu penting seperti telepon genggam atau pemancar jaringan internet nirkabel, yang ternyata dapat menjadi sumber paparan radiasi negatif yang berbahaya.<sup>12</sup>

## Infeksi

Infeksi merupakan salah satu faktor yang memiliki beragam dampak negatif pada suatu kehamilan. Infeksi dapat menyerang ibu, janin, atau keduanya. Beberapa dampak negatif yang telah diketahui seperti pertumbuhan janin terhambat, ketuban pecah dini, hingga bayi lahir mati. Terdapat bukti penelitian yang menunjukkan bahwa jumlah infeksi dalam kehamilan yang berpotensi untuk dicegah angkanya mencapai 15% pada kasus-kasus abortus dini, dan hingga 66% pada kasus abortus yang terjadi lebih lanjut. Beberapa etiologi virus, bakteri, dan agen infeksius lainnya yang menginfeksi manusia dapat menyebabkan abortus. Sebagian besar merupakan infeksi sistemik yang mampu menginfeksi unit fetoplasenta lewat aliran darah (*blood-borne organism*). Beberapa penyebab lain mampu menginfeksi secara lokal lewat kolonisasi traktus genitourinarius. Organisme seperti *Brucella abortus*, *Campylobacter fetus*, dan *Toxoplasma gondii* terbukti mampu menyebabkan abortus pada hewan ternak, namun perannya dalam kehamilan manusia masih tidak terlalu jelas. Peran *Listeria monocytogenes*, *Parvovirus*, *Cytomegalovirus* dan virus *Herpes simplex* terhadap abortus secara mengejutkan tidak menunjukkan peranan yang signifikan. Terdapat pengecualian yaitu pada bakteri *Chlamydia trachomatis*. Terdapat sebuah studi yang menunjukkan bakteri jenis ini terbukti ada pada sekitar 4% dari semua kelompok yang mengalami abortus. Infeksi-infeksi polibakterial dari jaringan periodontal juga telah dihubungkan dengan peningkatan risiko 2-4 kali lipat mengalami abortus.<sup>1</sup>

Sebuah studi literatur yang dilakukan oleh Giakoumelou dkk. menganalisis beberapa studi yang terkait dengan peranan infeksi terhadap abortus. Pada suatu studi, penulis berkesimpulan bahwa infeksi seperti vaginosis bakterialis, malaria, *Cytomegalovirus* (CMV) demam dengue,

bruselosis dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dapat memengaruhi hasil keluaran kehamilan. Sementara itu, tidak terdapat bukti yang mendukung keterlibatan bakteri *Coxiella burnetti*, *adeno-associated virus*, Bocavirus, Hepatitis C, dan *M. genitalium* untuk berhubungan dengan abortus. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengetahui efek infeksi *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Human Papilloma Virus*, *Herpes Simplex Virus 1*, *Herpes Simplex Virus 2*, Polyomavirus BK, Hepatitis B, dan Parvovirus B19 terhadap abortus. Hal yang menarik adalah tidak terdapat keseragaman mekanisme tiap-tiap agen infeksius dalam menyebabkan abortus. Satu hal yang diketahui mengenai mekanisme awal terjadinya abortus akibat infeksi adalah akibat peran infeksi yang mampu mendisregulasi respons inflamasi maternal. Sistem imun berperan penting dalam kehamilan yang sehat. Beberapa komponen pada sistem imun berperan dalam proses persiapan implantasi dan mempertahankan kehamilan. Sel imun seperti sel *natural killers*, makrofag, dan sel dendritik telah diketahui keberadaannya di *feto-maternal interface*. Sitokin seperti IL-10, CSF-1 dan *Transforming Growth Factor-B* ternyata memiliki peran pada proses implantasi dan secara kontinu diekspresikan kadarnya oleh sel-sel uterus. Implantasi, plasentasi, atau transformasi pembuluh darah yang abnormal dapat menyebabkan abortus. Sebuah infeksi yang sedang berlangsung aktif dapat mengganggu proses kehamilan dengan cara mengganggu keseimbangan respons imun dan mengintervensi komponen-komponen normal yang mampu mempertahankan kehamilan secara baik.<sup>13</sup>

### Beban Kerja

Terdapat studi yang memaparkan hubungan antara stres psikologis dan kejadian abortus. Perempuan-perempuan yang memiliki stres

psikologis lebih besar, seperti perempuan yang memiliki pengalaman hidup yang buruk sebelum kehamilan ini masalah pernikahan, perceraian, kekerasan dalam rumah tangga hingga masalah kerja, terbukti lebih berisiko untuk mengalami abortus hingga 2 kali lebih tinggi.<sup>14,15</sup>

Sebuah studi yang dilakukan oleh Qu dkk. mengenai asosiasi antara stres psikologis dan abortus menunjukkan fakta bahwa risiko abortus pada perempuan yang mengalami stres psikologis meningkat hingga 1,42 kali lipat dibandingkan dengan yang tidak terpapar dengannya. Salah satu sumber stres psikologis adalah beban kerja. Bonde dkk. dalam studinya yang berupa tinjauan sistematis dan meta analisis menilai hubungan antara beban kerja *shift*, waktu kerja yang lama, perilaku kerja yang berat seperti mengangkat beban, berdiri secara terus menerus dan peningkatan risiko terjadinya abortus.<sup>14,15</sup>

Beberapa studi serupa sebenarnya telah dilakukan sebelumnya namun hasil yang didapatkan masih belum terlalu signifikan. Risiko-risiko abortus telah diketahui meningkat pada perempuan yang diharuskan bekerja terus menerus pada *shift* malam atau yang sering bekerja pada *shift tersebut*. Pada penelitian ini Bonde dkk. memaparkan perempuan yang bekerja hanya pada *shift* malam secara terus menerus mengalami peningkatan sedang risiko abortus yaitu 1,51 kali lipat. Hal ini berbeda dengan perempuan yang bekerja dalam 3 *shift* yang berlainan, yaitu risiko untuk mengalami abortus hanya pada angka 1,12.<sup>14,15</sup>

Secara keseluruhan, beban waktu kerja yang lama (didefinisikan sebagai >40 jam/minggu), berhubungan dengan peningkatan risiko menjadi 1,36 kali lipat untuk mengalami abortus. Definisi yang berbeda-beda digunakan pada studi yang mencakup variabel “kebiasaan mengangkat berat saat bekerja”, namun hasil yang didapatkan setelah menganalisis semua literatur menunjukkan bahwa kebiasaan mengangkat

berat saat bekerja berhubungan dengan risiko 1,32 kali lipat untuk mengalami abortus. Hubungan yang tidak cukup kuat didapatkan pada variabel bekerja berdiri pada waktu yang lama (>6-8 jam/hari) yaitu risikonya hanya 1,02 kali lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan yang bekerja dengan waktu berdiri lebih sebentar.<sup>14,15</sup>

### Obat-obatan

Hanya beberapa obat-obatan yang telah dievaluasi terkait dengan perannya sebagai etiologi abortus. Kontrasepsi oral dan agen spermidase seperti kromon yang digunakan tidak berhubungan dengan peningkatan angka abortus. Obat Antiinflamasi Non Steroid dan ondansetron juga tidak berhubungan dengan kejadian abortus. Kehamilan yang terjadi dalam kondisi sedang menggunakan alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) berhubungan dengan peningkatan risiko abortus, terutama abortus septik.<sup>1</sup> Hasil yang berbeda dikemukakan oleh Li dkk. yang meneliti mengenai penggunaan obat-obatan OAINS selama kehamilan dan risiko untuk mengalami abortus. Penelitian ini melibatkan 1.097 perempuan menggunakan OAINS selama kehamilan dibandingkan dengan perempuan menggunakan asetaminofen dan kelompok yang tidak menggunakan obat-obatan sama sekali. Hasil yang didapatkan cukup signifikan yaitu penggunaan OAINS berhubungan dengan risiko 1,59 kali lipat lebih tinggi (1,13-2,24) dibandingkan dengan kelompok yang tidak menggunakan obat-obatan, dan 1,45 kali lipat lebih tinggi (1,01-2,08) dibandingkan dengan kelompok yang menggunakan asetaminofen. Peningkatan risiko ini berbanding lurus dengan jumlah dosis yang digunakan. Perempuan dengan indeks massa tubuh yang lebih rendah (<25 kg/m<sup>2</sup>) bersifat lebih rentan terhadap efek negatif OAINS dibandingkan perempuan dengan IMT yang lebih tinggi. Peningkatan risiko ini dicurigai berhubungan dengan

penghambatan produksi prostaglandin oleh obat-obatan golongan OAINS yaitu prostaglandin bersifat esensial untuk proses implantasi embrio.<sup>1,16</sup>

### Peran Faktor Genetik

Abortus, terutama yang berulang, diketahui memiliki berbagai faktor sebagai kontributor terjadinya kelainan-kelainan seperti abnormalitas anatomi uterus, kelainan endokrin, infeksi, imunologis, lingkungan, metabolik hingga genetik dihipotesiskan memberikan sumbangan terhadap peningkatan risiko abortus. Peran serupa juga dapat ditemukan pada model kegagalan implantasi berulang yang dilakukan pada prosedur fertilisasi *in-vitro*. Aneuploidi janin merupakan salah satu kelainan genetik yang umum ditemukan. Aneuploidi fetus ditemukan hingga 90% pada spesimen yang didapat dari abortus pada usia 0-6 minggu, 50% pada spesimen 8-11 minggu, dan 30% dari jaringan yang berusia 16-19 minggu. Sebanyak 6-12% spesimen abortus di atas 20 minggu menunjukkan hasil abnormalitas kromosom. Secara keseluruhan, sebanyak 50-70% dari seluruh spesimen yang mengalami abortus spontan sporadis menunjukkan suatu bentuk kelainan sitogenetik, dengan defek kariotipik tersering berupa trisomi autosomal (60%), monosomi X (20%), dan poliploidi (20%). Seringnya, aneuploidi terjadi akibat kasus *non-disjunction* meiosis pada sel-sel germinal pasangan yang memiliki kariotipe parental normal. Hal ini terjadi secara acak dan tidak dapat diprediksi menggunakan pola tertentu. Kelainan spesifik tipe abnormalitas kromosom yang ditemukan pada jaringan fetus yang mengalami abortus juga memiliki rentang kemungkinan yang luas. Kemungkinan menjadi lebih sempit pada jenis kematian yang terjadi di akhir masa kehamilan, yaitu aneuploidi yang terjadi seringkali merupakan kelainan tipikal yang ditemukan pada kondisi lahir hidup seperti

trisomi 21, 18 dan 13. Kasus-kasus aberansi kromosom meningkat seiring dengan usia ibu, walaupun meningkatnya usia ibu juga hanya berhubungan dengan tipe-tipe kelainan kromosom spesifik seperti trisomi autosomal, dan tidak berhubungan dengan kelainan seks kromosom monosomi atau poliploidi.<sup>17</sup> Hal ini terutama berlaku pada ibu-ibu berusia di atas 35 tahun dengan kelainan trisomi 16 sebagai kelainan yang paling sering ditemukan.<sup>17</sup>

Saat menilai pasien dengan riwayat abortus sebanyak 2 atau lebih, adalah penting untuk mendapatkan kariotipe POC (*Product of Conception*) dari riwayat abortus masa lampau apabila tersedia untuk dilakukan analisis genetik. Hal ini mampu membantu seorang dokter untuk menentukan secara lebih tepat apakah pemeriksaan diagnostik lanjutan untuk kasus-kasus abortus rekuren diindikasikan. Melakukan diagnosis genetik sebelum mengasumsikan bahwa janin yang gugur adalah janin euploidi dan melakukan serangkaian pemeriksaan ekstensif akan mampu mengurangi biaya yang dikeluarkan. Selain aneuploidi fetus, kelainan numerik atau struktural pada kromosom parental juga menjadi salah satu pemeriksaan yang biasa dilakukan, yaitu pemeriksaan kariotipe darah tepi parental. Translokasi Robertsonian atau translokasi resiprokal balans ditemukan 2-5% dari pasangan yang dilakukan skrining dan konseling genetik. Translokasi balans merupakan suatu translokasi yang terjadi saat dua autosom saling mengalami pertukaran. Pada kedua kasus, baik translokasi Robertsonian ataupun resiprokal, seorang karier dapat memiliki fenotipe yang normal, namun dapat menyebabkan kondisi haploid atau gamet yang tidak seimbang saat mengalami meiosis. Seorang konselor dapat membantu calon orang tua untuk menentukan cara-cara terbaik mendapatkan keturunan dengan aman. Abnormalitas kromosom diduga memiliki peran terhadap terjadinya abortus berulang. Oleh karena itu, perhatian mulai diarahkan kepada

penggunaan teknologi reproduksi berbantu dengan atau tanpa skrining dan diagnosis genetik preimplantasi. Skrining genetik preimplantasi merupakan suatu metode pemeriksaan yang lebih "luas" dan global. Skrining biasa dipilih untuk dilakukan pada pasangan calon orang tua yang mengalami abortus berulang idiopatik. Berbeda dengan skrining, diagnosis genetik preimplantasi dilakukan untuk menasar kelainan genetik spesifik yang memang telah diketahui berpotensi untuk diturunkan oleh salah satu orang tua.<sup>17</sup>

Penyebab genetik juga dapat mencakup komponen imunologis di dalamnya atau yang biasa dikenal sebagai imunogenetik. Dalam kondisi normal, embrio atau fetus yang sedang berkembang akan dilindungi dari respons imun yang bersifat menyerang dari dalam tubuh ibu. Namun, beberapa respons imunologis juga sebenarnya diperlukan dalam proses implantasi. Penelitian Kosova dkk. menyebutkan bahwa terdapat variasi alel terkait ekspresi sel-sel imun termasuk leukosit, limfosit, dan aktivasi sel T pada pasien-pasien dengan abortus berulang. Keseimbangan antara promosi dan supresi sistem imun diduga penting dalam proses perkembangan janin. Sel-sel seperti sel *Natural Killer* uterus merupakan sel penghasil sitokin yang hadir dari awal masa kehamilan pada desidua rahim sebagai respons terhadap antigen trofoblas. Sel NK merupakan limfosit paling dominan yang ada di uterus, mencapai 70% dari seluruh limfosit yang ada. Apabila komponen *human leukocyte antigen* (HLA)-G, E dan C pada permukaan plasenta berfungsi secara normal, komponen HLA ini dapat menekan fungsi sel *Natural Killer*. Sel NK sebenarnya berperan penting pada proses migrasi dan invasi trofoblas dan menginduksi angiogenesis. Namun, apabila terjadi kelainan imunogenetik, sel NK dapat menyebabkan proliferasi yang defektif dan gangguan invasi permukaan fetus-maternal. Berbeda dengan sel NK pada umumnya, sel NK pada uterus

tidak memiliki kemampuan menghancurkan sel kanker yang sama seperti sel NK pada umumnya, sehingga, secara umum sel NK tidak memiliki potensi yang berbahaya terhadap embrio yang berimplantasi. Sel-sel lain yang juga diduga berperan dalam proses keseimbangan lingkungan imunologis adalah sel mast, sel neutrofil, dan sel *T-helper*.<sup>18,19</sup>

Sitokin merupakan protein yang penting untuk fungsi komunikasi interselular, terutama pada keadaan seperti inflamasi. Pasien dengan abortus berulang memiliki ekspresi sitokin yang meningkat pada jaringan plasenta. Beberapa sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, dan IFN- $\gamma$  diketahui berkontribusi terhadap abortus berulang, walaupun masih dibutuhkan penelitian yang lebih komprehensif. Satu hal lagi yang juga memainkan peran pada keseimbangan imunologis fetus-maternal adalah *human leukocyte antigens*. Plasenta memungkinkan adanya interaksi antara sel-sel imun dari fetus ke ibu dan dari ibu ke fetus dan menghasilkan suatu toleransi sistem imun ibu terhadap janin yang sedang dikandungnya. Alel HLA diekspresikan pada tropoblas ekstrasvili pada dasar *anchoring vili*. Pada desidua diekspresikan HLA-C, E, dan G. Dihipotesiskan bahwa apabila HLA antara fetus dan maternal bersifat sama/mirip (*HLA-sharing*), maka dampak yang akan timbul adalah penekanan respons imun maternal yang seharusnya penting untuk proses implantasi. Hal ini diduga berdasarkan pengamatan pada populasi yang sering melakukan pernikahan sedarah yaitu kemiripan HLA pada kedua orang tua akan menyebabkan abortus yang berulang. Beberapa studi lain juga mendukung teori ini dengan kejadian abortus berulang yang lebih tinggi pada pasangan dengan kompatibilitas HLA yang tinggi pula. Kelainan-kelainan lain yang juga telah diketahui berkontribusi terhadap kasus abortus berulang adalah keberadaan auto-antibodi, sindroma anti-fosfolipid dan infeksi.<sup>18,19</sup>

## Pelayanan Antenatal

Pelayanan antenatal merupakan salah satu tonggak penting penurunan angka kematian ibu di Indonesia. Model *Antenatal Care* (ANC) yang dikenalkan oleh WHO pada tahun 2016 merujuk pada pelayanan antenatal sebanyak minimum 8 kali, dengan kontak ANC pertama harus dilakukan pada trimester pertama (hingga usia kehamilan 12 minggu), 2 ANC pada trimester ke-2 (minggu ke-20 dan minggu ke-26) serta 5 pelayanan antenatal pada trimester ketiga (minggu ke-30, 34, 36, 38, dan 40). Secara umum, pelayanan ANC memiliki 3 komponen utama yaitu penilaian awal dan berkala faktor risiko kehamilan, promosi kesehatan, dan pengobatan juga tindak lanjut berupa intervensi medis pada masalah yang ditemukan.<sup>3</sup>

Menurut sebuah studi yang dilakukan Masfiah dkk. dengan tajuk hubungan pelayanan antenatal dengan kejadian abortus dan lahir mati, angka abortus dan lahir mati di Indonesia berkisar pada 12,36%. Pemberian pelayanan pokok seperti pemeriksaan berkala, imunisasi TT, konseling, dan suplementasi vitamin terbukti secara signifikan memengaruhi keluaran kehamilan. Pada penelitian ini, model ANC yang masih digunakan adalah model ANC lama yaitu ANC dilakukan sebanyak 4 kali. Terbukti dalam studi ini bahwa ibu hamil yang secara lengkap menjalankan kunjungan ANC-nya memiliki risiko 7 kali lebih rendah untuk mengalami abortus dan lahir mati. Pada studi ini, juga dipaparkan ibu hamil yang tidak mengonsumsi suplemen besi berisiko 2 kali lebih tinggi untuk mengalami abortus dan lahir mati.<sup>11</sup>

Simpulan terdapat beberapa faktor risiko abortus yang dapat dimodifikasi yaitu faktor nutrisi, konsumsi kafein, alkohol, kebiasaan merokok, infeksi, paparan radiasi, beban kerja, dan pengaruh obat-obatan. Selain itu, beberapa faktor risiko abortus yang tidak dapat dimodifikasi, yaitu genetik, kelainan

kongenital, dan lain-lain.

### Daftar Pustaka

1. Cunningham F. Gary, Kenneth JI, Steven Lb, Jodi Sd, Barbara Lh, Brian Mc, Et Al. Williams Obstetrics. 25Th Edition. New York: Mcgraw-Hill Education, 2018.
2. Iqbal Z, Jilanee Sda, Uppada Lp, Imtiaz S, Khan H, Shah Smh, Et Al. Evaluating The Clinical Risk Factors Associated With Miscarriages In Women In Karachi, Pakistan. *Cureus*. 2021;13(10):E19057.
3. World Health Organization. Who Recommendations On Antenatal Care For A Positive Pregnancy Experience. Geneva; 2016.
4. Kouk Lj, Neo Gh, Malhotra R, Allen Jc, Beh St, Tan Tc, Et Al. A Prospective Study Of Risk Factors For First Trimester Miscarriage In Asian Women With Threatened Miscarriage. *Singapore Med J*. 2013;54(8):425-31.
5. Ghimire Pr, Akombi-Inyang Bj, Tannous C, Agho Ke. Association Between Obesity And Miscarriage Among Women Of Reproductive Age In Nepal. *Plos One*. 2020;15(8):E0236435.
6. Yuan S, Liu J, Larsson Sc. Smoking, Alcohol And Coffee Consumption And Pregnancy Loss: A Mendelian Randomization Investigation. *Fertil Steril*. 2021;116(4):1061-7.
7. Saxov Kr, Strandberg-Larsen K, Pristed Sg, Bruun Nh, Kesmodel Us. Maternal Alcohol Consumption And The Risk Of Miscarriage In First And Second Trimesters: A Systematic Review And Dose-Response Meta-Analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102:821-32.
8. Pineles B, Park E, Samet J. Systematic Review And Meta-Analysis Of Miscarriage And Maternal Exposure To Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2014;179(7):807-823.
9. Wang L, Yang Y, Liu F, Yang A, Xu Q, Wang Q, Et Al. Paternal Smoking And Spontaneous Abortion: A Population-Based Retrospective Cohort Study Among Non-Smoking Women Aged 20–49 Years In Rural China. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(9):783-9.
10. Carp H. Progestogens In The Prevention Of Miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;27(2).
11. Masfiah S, Anandari D, Aji T. Does Prenatal Care Package In Indonesia Reduce Miscarriage/Stillbirth?. *Management In Health*. 2015;Xix/1 Pp: 34-37
12. Li D, Chen H, Ferber J, Odouli R, Quesenberry C. Exposure To Magnetic Field Non-Ionizing Radiation And The Risk Of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2017;7(1).
13. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie S, Horne A. The Role Of Infection In Miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2015;22(1):116-33.
14. Qu F, Wu Y, Zhu Y, Barry J, Ding T, Baio G, Et Al. The Association Between Psychological Stress And Miscarriage: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1).
15. Bonde Jp, Jørgensen Kt, Bonzini M, Palmer Kt. Miscarriage And Occupational Activity: A Systematic Review And Meta-Analysis Regarding Shift Work, Working Hours, Lifting, Standing, And Physical Workload. *Scand J Work Environ Health*. 2012;39(4):325-34.
16. Li D, Ferber J, Odouli R, Quesenberry C. Use Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs During Pregnancy And The Risk Of Miscarriage. *Am J Obs Gynecol*. 2018;219(3):275.E1-275.E8.
17. Hyde Kj, Schust Dj. Genetic Considerations In Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(3):A023119.
18. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic Contributions To Recurrent Pregnancy

- Loss. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(7):833-47.
19. Bashiri A, Halper Ki, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-Update Overview On Etiology, Diagnosis, Treatment And Future Directions. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):121.