

## **Neuroprotektif pada Kehamilan Prematur**

**Elma Sandya<sup>1</sup> dan Ratna Dewi Puspitasari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### **Abstrak**

Persalinan prematur merupakan persalinan yang terjadi pada kehamilan kurang dari 37 minggu (antara 20-37 minggu) atau dengan berat janin kurang dari 2500 gram. Kelahiran prematur merupakan salah satu penyumbang terbesar pada kematian perinatal. Bayi prematur mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan. Hal ini disebabkan mereka mempunyai kesulitan untuk beradaptasi dengan kehidupan di luar rahim akibat ketidakmatangan sistem organ tubuhnya. Masalah lain yang dapat timbul akibat kelahiran prematur adalah masalah perkembangan neurologi yang bervariasi dari gangguan neurologis berat, seperti kebutaan, gangguan penglihatan, dan tuli. Sehingga dibutuhkan suplementasi untuk melindungi perkembangan neurologi bayi prematur dengan pemberian neuroproteksi yaitu magnesium sulfat. Kelahiran prematur sangat berhubungan dengan meningkatnya infeksi intra-amniotik, yang menyebabkan peradangan ibu. Selain itu, peradangan pada ibu seperti peningkatan kadar interleukin 6 dalam cairan amnion dikaitkan dengan hasil perinatal yang merugikan. Janin juga bisa mengalami respon inflamasi yang menyebabkan cedera neurologis. Sindrom respon inflamasi janin dikaitkan dengan meningkatnya plasma interleukin 6 sehingga intervensi terhadap uterus sangat penting dalam pencegahan *sequelae* neurologis. Magnesium sulfat mempunyai efek yang menguntungkan pada sel mati dengan menurunkan sitokin proinflamasi atau radikal bebas yang terbentuk selama proses *hypoxic ischemia reperfusion* dan proses inflamasi dalam kehamilan. Magnesium menjaga eksitotoksik calcium yang menyebabkan kerusakan jaringan, dengan *non competitive voltage-dependent inhibition* dari N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptor ke glutamat mengurangi masuknya kalsium ke dalam sel dan otak janin yang lebih rentan terhadap kerusakan oleh glutamat. Dengan memblokir reseptor glutamat oleh agen seperti magnesium sulfat dapat menurunkan risiko terjadinya kerusakan jaringan otak pada periode perinatal.

**Kata Kunci:** magnesium sulfat, neuroprotektif, prematur

## **Neuroprotective for Preterm Pregnancy**

### **Abstract**

Preterm labor is a pregnancy less than 37 weeks (between 20-37 weeks) or with a fetal weight of less than 2500 grams. Premature birth is one of the largest contributors to perinatal death. Premature babies have a higher risk of death compared to term infants. This is because they have difficulty to adapt to life outside due to immaturity of the organ system. Another problem that can arise from premature birth is the issue of neurological development that varies from severe neurological disorders, such as blindness, visual impairment, and deafness. So it takes supplementation to protect the neurological development of premature infants with the provision of neuroprotection that is magnesium sulphate. Premature birth is associated with increased intra-amniotic infection, which causes maternal inflammation. In addition, maternal inflammation was known with elevated levels of interleukin 6 in amniotic fluid was associated with adverse perinatal outcomes. The fetus also hit an inflammatory response leading to neurologic injury. Fetal inflammatory response syndrome is characterized by increasing plasma interleukin 6 so that uterine intervention is essential in the prevention of neurologic sequel. Magnesium sulfate has a beneficial effect on dead cells by decreasing pro-inflammatory or free radical cytokines formed during the process of reperfusion hypoxic ischemia and inflammation processes in pregnancy. Magnesium keeps the excitotoxic calcium causing tissue damage, with non-competitive voltage-dependent inhibition of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor to glutamate reduces the entry of calcium into cells and the fetal brain is more susceptible to damage by glutamate. Blocking glutamate receptors by agents such as magnesium sulfate can reduce the risk of brain tissue damage in the perinatal period.

**Keywords:** magnesium sulfate, neuroprotective, preterm

Korespondensi: Elma Sandya, Jalan Kavling Raya No. 18 Rajabasa Bandar Lampung, telp. 082393655071, e-mail. [Puput.sandy@yahoo.com](mailto:Puput.sandy@yahoo.com).

### **Pendahuluan**

Persalinan prematur merupakan persalinan yang terjadi pada kehamilan kurang dari 37 minggu (antara 20-37 minggu) atau dengan berat janin kurang dari 2500 gram.

Prematuritas berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas pada bayi. Kelahiran prematur merupakan salah satu penyumbang terbesar pada kematian perinatal dan kesakitan

neonatus, baik jangka pendek maupun jangka panjang.<sup>1</sup>

Proporsi bayi prematur yang meninggal cukup tinggi (32,4%), hal ini menunjukkan bahwa penanganan bayi prematur belum memuaskan, atau karena alasan lainnya, seperti terlambat membawa atau terlambat menerima di pelayanan kesehatan.<sup>2</sup> Jumlah kelahiran prematur diperkirakan 15 juta setiap tahun. Hampir satu juta anak meninggal setiap tahun akibat komplikasi kelahiran prematur dimana lebih dari 60% kelahiran prematur terjadi di Afrika dan Asia Selatan. Sementara itu, negara-negara berpenghasilan rendah, rata-rata terjadi 12% bayi lahir prematur, sedangkan di negara-negara berpenghasilan tinggi hanya 9%.<sup>3</sup> Penyebab kelahiran prematur pada berbagai negara berbeda-beda. Berbagai masalah juga dapat ditimbulkan oleh kelahiran prematur. Bayi prematur mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan. Hal ini disebabkan mereka mempunyai kesulitan untuk beradaptasi dengan kehidupan di luar rahim akibat ketidakmatangan dari sistem organ tubuhnya. Kelahiran prematur juga dapat mengakibatkan gangguan yang lebih ringan seperti kelainan perilaku, kesulitan belajar dan berbahasa, gangguan konsentrasi/atensi dan hiperaktif. Hal ini dapat mengakibatkan rendahnya kualitas sumber daya manusia di masa yang akan datang. Selain itu, perawatan bayi prematur juga membutuhkan teknologi kedokteran yang canggih dan mahal. Prematuritas merupakan masalah multifaktor, dimana berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencari faktor-faktor risiko kelahiran prematur. Namun, adanya faktor risiko tersebut tidak selalu menyebabkan terjadinya kelahiran prematur. Sebagian kelahiran prematur yang terjadi secara spontan tidak memiliki faktor risiko yang jelas.<sup>4</sup> Tidak ada faktor pasti yang dapat menyebabkan prematuritas, sehingga pencegahan melalui satu atau beberapa faktor mungkin tidak akan berhasil.

Masalah lain yang dapat timbul akibat kelahiran prematur adalah masalah perkembangan neurologi yang bervariasi dari gangguan neurologis berat, seperti kebutaan, gangguan penglihatan dan tuli. Sehingga dibutuhkan suplementasi untuk melindungi perkembangan neurologi bayi prematur

dengan pemberian neuroproteksi yaitu magnesium sulfat.

## Isi

Kelahiran prematur sangat berhubungan dengan meningkatnya infeksi intra-amniotik, yang menyebabkan peradangan pada ibu.<sup>5</sup> Kultur cairan amnion positif pada 20-30% wanita dengan persalinan prematur. Usia gestasional dan infeksi intra-amniotik berbanding terbalik, infeksi intra-amniotik semakin terlihat ketika usia kehamilan menurun. Lebih dari 85% neonatus lahir di masa kehamilan kurang dari 28 minggu dan memiliki chorioamnionitis. Selain itu, peradangan pada ibu seperti dengan peningkatan kadar interleukin 6 dalam cairan amnion dikaitkan dengan hasil perinatal yang merugikan. Janin dapat mengalami respon inflamasi yang menyebabkan cedera neurologis. Sindrom respon inflamasi janin dicirikan dengan meningkatnya interleukin 6 plasma. Satu studi menemukan bahwa janin dengan sindrom inflamasi janin memiliki morbiditas neonatal yang lebih tinggi daripada kontrol (77,8% v 29,7%;  $P < 0,001$ ), dan kadar interleukin 6 meningkat pada tali pusat dengan dikaitkan pada periventrikular leukomalasia (rasio odds 6.2, 2.0 sampai 19.1).<sup>6</sup>

Leukomalasia periventrikular merupakan bentuk yang paling umum dari kerusakan otak yang terjadi pada bayi prematur. Kerusakan otak ini terjadi pada substansia putih yang memiliki dua komponen fokal dan difus. Pada komponen fokal, terjadi nekrosis dengan kehilangan semua elemen selular dalam periventrikular sehingga menyebabkan penyakit kistik. Pada bagian difus, kegagalan dalam mengembangkan oligodendrosit, astrogliosis dan mikrogliosis menyebabkan kerusakan pada substansia putih. Meskipun demikian, prevalensi terjadinya leukomalasia periventrikular kistik dan non-kistik mengalami penurunan. Kejadian leukomalasia periventrikular lebih sering terlihat pada bayi yang memiliki berat lahir di bawah 1500 gram.<sup>7</sup> Patogenesis periventrikular leukomalasia dalam kaitannya dengan iskemia serebral, infeksi sistemik atau pembengkakan, dan kerentanan dari sel progenitor oligodendroglial. Iskemia atau radang bisa menyebabkan aktivasi mikrogliial, *excitotoxicity* dan menekan oksidatif. Ini adalah bidang intervensi potensial untuk neuroproteksi

dengan *excitotoxicity*, peradangan dan stres oksidatif. Sel progenitor Oligodendroglial sangat sensitif terhadap cedera antara usia gestasi 24 dan 32 minggu, dan dapat menyebabkan kerusakan pada substansia alba.<sup>8</sup>

Peradangan menyebabkan penurunan proliferasi sel peroksisom dan mencegah pematangannya. Konsekuensinya adalah bahwa garis keturunan oligodendrosit mungkin tidak dapat diperbaiki lagi atau rusak saat terkena peradangan antenatal yang membuat intervensi terhadap uterus sangat penting dalam pencegahan sekuele neurologis. Model percobaan menunjukkan bahwa iskemia dan peradangan menyebabkan kematian sel terutama melalui penekanan oksidatif. Oligodendroglial, tidak seperti oligodendrosit, sensitif terhadap stres oksidatif dan rentan diserang oleh spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif. Oleh karena itu, antioksidan mungkin membantu mencegah kerusakan sel-sel ini.<sup>9</sup>

Selain itu, iskemia serebral dapat menyebabkan *excitotoxicity* dan menyebabkan toksisitas glutamat yang dapat menyebabkan kematian sel. Kematian sel akibat kelebihan glutamat adalah reseptor dan nonreseptor dimediasi. Reseptor kunci adalah  $\alpha$ -amino-Asam 3-hidroksi-5-metil-4-isoazolepropionat/kainat jenis (AMPA/KA) dan asam N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptor. Kehadiran reseptor ini pada oligodendroglial sel progenitor dan keterlibatan mereka di cedera otak perinatal membuat mereka menjadi target yang mungkin untuk neuroproteksi. Akhirnya, dengan non-reseptor dimediasi kematian sel, kelebihan glutamat menyebabkan blokade sistin transportasi, deplesi glutathione intraselular, cedera dari stres oksidatif, dan kematian sel. Cedera neurologis perinatal disebabkan tidak hanya karena cedera substansia putih tapi juga karena cedera neuron. Kelainan dari korteks serebral, thalamus, ganglia basal, dan substansia putih. Cedera aksonal sering meluas dan menyertai cedera substansi putih, dan istilah "ensefalopati prematur" diciptakan untuk mencerminkan beragam kelainan dalam otak neonatal prematur. Gangguan neuronal-aksonal mungkin mendasari gejala neurologis seperti efek samping pada kognisi, perhatian, dan perilaku dan oleh karena itu juga target untuk neuroproteksi.<sup>10</sup>

Saat ini, satu-satunya agen yang tersedia secara klinis untuk neuroproteksi masa prenatal adalah kortikosteroid dan magnesium sulfat. Meski kortikosteroid antenatal sudah jelas berisiko pada kasus prematur. Studi kasus-kontrol diterbitkan pada 1995 pertama kali melaporkan bahwa magnesium sulfat dapat mencegah cerebral palsy. Kasus kelahiran sangat rendah berat (<1500 g) bayi dengan usia gestasi rata-rata dari 28,9 minggu dan kelumpuhan serebral sedang-berat bertahan sampai 3 tahun, dan kontrol dipilih secara acak pada berat lahir sangat rendah (rata-rata usia kehamilan 28,4 minggu) kedua kelompok bayi diberi nilai menurut paparan prenatal magnesium sulfat. Anak dengan cerebral palsy mengalami kekurangan magnesium sulfat dibandingkan kontrol (rasio odds 0,14, 0,05 sampai 0,51). Hal ini kemudian menyebabkan tiga plasebo besar dan acak percobaan terkontrol, meskipun sedikit perhatian diberikan pada memahami farmakokinetik dan mekanisme magnesium sulfat sebagai neuroprotektan.<sup>11</sup>

Beberapa penelitian telah meneliti bagaimana magnesium sulfat bertindak sebagai neuroprotektan janin. Sebagian besar bekerja sebagai antagonis non-kompetitif reseptor NMDA. Meskipun oligodendrocytes kekurangan reseptor NMDA, kehadirannya terhadap sel oligodendroglial menyumbang kerentanan untuk toksisitas glutamat. Oleh karena itu, sebagian dapat bekerja dengan mencegah reseptor glutamat dimediasi *excitotoxicity*, yang mengarah ke kematian sel oligodendroglial progenitor. Magnesium sulfat juga mencegah kematian sel neuronal. Model tikus pada preterm dan cedera otak janin menunjukkan bahwa magnesium sulfat memperbaiki perubahan morfologis neuron saat terkena lipopolisakarida intrauterine dengan kultur. Meskipun mekanisme di balik neuroprotective efek magnesium sulfat masih belum jelas dan dosis optimum tidak diketahui, beberapa penelitian telah dinilai apakah itu bermanfaat sebagai neuroprotektan.<sup>12</sup>

Magnesium sulfat mempunyai efek yang menguntungkan pada sel mati dengan menurunkan sitokin proinflamasi atau radikal bebas yang terbentuk selama proses *hypoxic ischemia reperfusion* dan proses inflamasi dalam kehamilan. Magnesium sulfat menjaga eksitotoksik kalsium yang menyebabkan kerusakan jaringan, dengan *non competitive*

*voltage-dependent inhibition* dari *N-methyl- D-aspartate* (NMDA) reseptor ke glutamat mengurangi masuknya calcium ke dalam sel dan otak janin yang lebih rentan terhadap kerusakan oleh glutamat. Dengan memblokir reseptor glutamat oleh agen seperti magnesium sulfat dapat menurunkan risiko terjadinya kerusakan jaringan otak pada periode perinatal. Magnesium sulfat memiliki efek hemodinamik yang menguntungkan termasuk menstabilisasikan tekanan darah saat dua hari pertama dalam kehidupan janin preterm dan dapat meningkatkan aliran darah otak dengan mengurangi konstiksi pada arteri cerebral. Transfer magnesium sulfat transplasental dapat terjadi dengan cepat, dimana konsentrasi magnesium akan meningkat di darah serum janin hanya dalam waktu 1 jam setelah pemberian magnesium pada ibu.<sup>13</sup>

Protokol pemberian magnesium sulfat masih ada masalah keamanan, tingkat terapeutik, dan mekanisme tindakan yang tidak pasti, banyak dokter tetap kurang yakin tentang perawatan ini. Untuk memperjelas penggunaan magnesium sulfat untuk neuroproteksi, beberapa masyarakat telah mempublikasikan pedoman praktik secara terpisah. Ada kesamaan dalam dosis namun tidak berhubungan dengan usia gestasi saat perawatan. ACOG tidak memberikan panduan dosis tertentu namun dinyatakan bahwa bukti menunjukkan manfaat magnesium sulfat sebagai neuroprotektan, dan mendesak klinisi untuk mengembangkan pedoman yang sesuai dengan salah satu percobaan yang lebih besar. Mengingat rekomendasi ACOG dan ketidakpastiannya dengan dosis, tampaknya menguntungkan untuk menggunakan dosis "terapeutik" terendah mungkin sebuah bolus 4 gram tunggal, seperti yang diteliti dan diuji coba PREMAG, nampaknya paling logis dan mudah menerapkan dosis karena dosis bolus tanpa infus terus menerus membuat perawatan menjadi lebih mudah, tampaknya masuk akal untuk memperpanjang pengobatan menuju usia gestasi selanjutnya. Sel oligodendroglial progenitor dianggap paling rentan untuk cedera pada usia gestasi 24-32

minggu, sepertinya begitu logis untuk berhenti mengobati pasien pada usia gestasi 32 minggu.

Penelitian terhadap magnesium sulfat untuk neuroprotektan pada panduan Pengembangan Panel di Australia menyimpulkan bahwa karena sumber daya yang terbatas, pengobatan harus dipertimbangkan saja sampai usia gestasi 30 minggu, waktu di mana magnesium sulfat memiliki efek terbesarnya.<sup>15</sup>

### Ringkasan

Persalinan prematur merupakan persalinan yang terjadi pada kehamilan kurang dari 37 minggu (antara 20-37 minggu) atau dengan berat janin kurang dari 2500 gram. Prematuritas berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas balita. Kelahiran prematur merupakan salah satu penyumbang terbesar pada kematian perinatal. Bayi prematur mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan. Hal ini disebabkan mereka mempunyai kesulitan untuk beradaptasi dengan kehidupan di luar rahim akibat ketidakmatangan sistem organ tubuhnya. Masalah lain yang dapat timbul akibat kelahiran prematur adalah masalah perkembangan neurologi yang bervariasi dari gangguan neurologis berat, seperti kebutaan, gangguan penglihatan, dan tuli. Sehingga dibutuhkan suplementasi untuk melindungi perkembangan neurologi bayi prematur dengan pemberian neuroproteksi yaitu magnesium sulfat.

Kelahiran prematur sangat berhubungan dengan meningkatnya infeksi intra-amniotik, yang menyebabkan peradangan ibu. Selain itu, peradangan pada ibu seperti dengan peningkatan kadar interleukin 6 dalam cairan amnion dikaitkan dengan hasil perinatal yang merugikan. Janin juga bisa mengalami respon inflamasi yang menyebabkan cedera neurologis. Sindrom respon inflamasi janin dicirikan dengan meningkatnya plasma interleukin 6 sehingga intervensi terhadap uterus sangat penting dalam pencegahan sekuele neurologis.

Magnesium sulfat mempunyai efek yang menguntungkan pada sel mati dengan menurunkan sitokin proinflamasi atau radikal bebas yang terbentuk selama proses *hypoxic ischemia reperfusion* dan proses inflamasi

dalam kehamilan. Magnesium menjaga eksitotoksik kalsium yang menyebabkan kerusakan jaringan, dengan *non competitive voltage-dependent inhibition* dari *N-methyl- D-aspartate* (NMDA) reseptor ke glutamat mengurangi masuknya kalsium ke dalam sel dan otak janin yang lebih rentan terhadap kerusakan oleh glutamat. Dengan memblokir reseptor glutamat oleh agen seperti magnesium sulfat dapat menurunkan risiko terjadinya kerusakan jaringan otak pada periode perinatal.

#### Daftar Pustaka

1. Suradi R. Penanganan mutakhir bayi prematur: memenuhi kebutuhan bayi prematur untuk menunjang peningkatan kualitas sumber daya manusia. Jakarta: Balai Penerbit FEUI; 1997.
2. Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar, RISKESDAS 2007. Jakarta: Kemenkes RI; 2008.
3. WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: WHO; 2012.
4. Krisnadi SR. Aktor risiko persalinan prematur. dalam: Krisnadi, Effendi, Pribadi, editor. Prematuritas. Bandung: Refika Aditama; 2009.
5. Knox IC, Hoerner JK. The role of infection in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;59(1):190-194.
6. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):125-130.
7. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. In: *neurology of the newborn*. 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2008. hal. 279-313.
8. Back SA, Han BH, Luo NL, Chricton CA, Xanthoudakis S, Tam J, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 2002; 22(2):455-63.
9. Jenkins DD, Chang E, Singh I. Neuroprotective interventions: is it too late. *J Child Neurol*. 2009; 24(12):12-9.
10. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *J Lancet Neurol*. 2009; 8(1):110-24.
11. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
12. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elovitz MA. Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(3):292-9.
13. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R, MAGENTA. Magnesium sulphate 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) - Study Protocol *BMC Pregnancy and Childbirth*. J Pubmed. 2013;9(13): 91-99.
14. Antenatal Magnesium sulphate for neuroprotection guideline development panel. antenatal magnesium sulfate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant, and child: national clinical practice guidelines [internet]. University of Adelaide; 2015 [disitasi tanggal 20 januari 2015]. Tersedia dari: [www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/cp128\\_mag\\_sulphate\\_child.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/cp128_mag_sulphate_child.pdf).
15. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2006; 11(4):310-8

#### Simpulan

Pemberian magnesium sulfat sangat direkomendasikan untuk bayi prematur sehingga perlu diteliti lebih lanjut untuk disesuaikan pada keadaan dan situasi dari masing-masing negara untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas dari bayi prematur dengan gangguan perkembangan neurologis.