

Diterbitkan untuk
Ujian tahap II

DISERTASI

**KERADANGAN SELAPUT KETUBAN, PLASENTA DAN
INTERLEUKIN-6 SEBAGAI FAKTOR PENENTU TERJADINYA
PERSALINAN PADA PERSALINAN KURANG BULAN
MEMBAKAT**

(Studi kohort dengan pendekatan imuno-endokrinologi)

KK

DG
Dik. K. 21/02

Aca.

le.



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

AGUS ABADI

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

1999

DISERTASI

**KERADANGAN SELAPUT KETUBAN, PLASENTA DAN
INTERLEUKIN-6 SEBAGAI FAKTOR PENENTU TERJADINYA
PERSALINAN PADA PERSALINAN KURANG BULAN
MEMBAKAT**

(Studi kohort dengan pendekatan imuno-endokrinologi)

AGUS ABADI

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1999

**KERADANGAN SELAPUT KETUBAN, PLASENTA DAN
INTERLEUKIN-6 SEBAGAI FAKTOR PENENTU TERJADINYA
PERSALINAN PADA PERSALINAN KURANG BULAN
MEMBAKAT**

(Studi kohort dengan pendekatan imuno-endokrinologi)

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar doktor

Dalam Ilmu Kedokteran

Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Dibawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

Prof. H. Soedarto, dr. DTM&H, PhD.

Untuk dipertahankan di hadapan

Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga

Oleh :

AGUS ABADI

NIM 099411537D

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

1999

PROMOTOR : Prof. R. Prajitno Prabowo, dr., SpOG.

KO PROMOTOR - I : Prof. Eddy Pranowo Soedibjo, dr., MPH.

KO PROMOTOR - II : Prof. Dr. H. Noor Rachman, dr.

Lembar pengesahan

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 5 MEI 1999

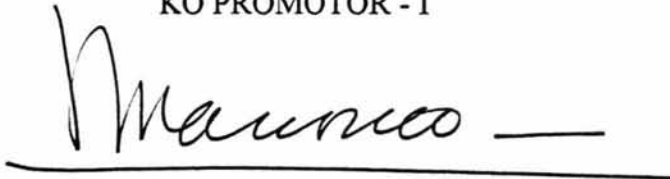
Oleh

PROMOTOR



Prof. R. Prajitno Prabowo dr. SpOG
NIP. 130 206 142

KO PROMOTOR - I



Prof. Eddi Prabowo Soedibjo dr. MPH.
NIP. 130 162 027

KO PROMOTOR - II



Prof. Dr. H. Noor Rachman dr.
NIP. 130 162 010

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran
Program Pascasarjana Universitas Airlangga



Prof. Dr. Juliati Hood Asegaf dr. MSc.
NIP. 130 517 159

Telah diuji pada ujian tahap I
Tanggal : 20 Mei 1999

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr.

- Anggota :
1. Prof. R. Prajitno Prabowo, dr, SpOG.
 2. Prof. Eddy Pranowo Soedibyo, dr, MPH.
 3. Prof. Dr. H. Noor Rachman, dr.
 4. Prof. Dr. H. Gulardi H Wiknjosastro, dr. SpOG.
 5. Prof. Dr. H. R. Soekarman, dr.
 6. Prof. H.R. Rachmat Santoso, dr. SpPA.
 7. Prof. Dr. Moeljono Notosoedirdjo, dr., MPH.
 8. Prof. Erwin Sarwono dr. SpAK.
 9. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr. MSc.
 10. Dr. H.M. Zainnudin, Apt.
 11. Widodo JP, dr. MS. MPH. DrPH.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor : 4324 / J03 / PP / 1999
Tanggal : 20 Mei 1999

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadiran Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Profesor dr. R. Prajitno Prabowo SpOG, atas kesediaannya sebagai Promotor, yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan dan saran sampai dengan selesainya penyusunan disertasi ini.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Profesor dr. Eddy Pranowo Soedibjo MPH, Kopromotor I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan dan bimbingan selama ini.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Profesor Dr. dr. H. Noor Rachman, Kopromotor II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan disertasi ini.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Rektor Universitas Airlangga Profesor dr. H. Soedarto, DTM&H. PhD. dan mantan Rektor Universitas Airlangga Profesor dr. H. Bambang Rahino, atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Profesor Dr. dr. H. Soedijono, SpTHT, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Profesor Dr. dr. H. MS. Wijadi SpTHT dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Profesor Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro SpPD, yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya Profesor dr. H. Muhamad Dikman Angsar, SpOG yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk melakukan penelitian disertasi di rumah sakit yang beliau pimpin.

Ketua I Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD. Dr. Soetomo, Profesor dr. H. R. Hariadi SpOG. yang telah menyetujui dan memberikan keterangan kelaikan etik untuk melakukan penelitian disertasi ini di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya, serta selalu memberikan semangat dan dorongan untuk segera menyelesaikan pendidikan secepatnya.

Kepala Divisi Feto-Maternal Laboratorium Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia di Jakarta, Profesor Dr. dr. H. Gulardi Hanifa Wiknjastro, SpOG atas kesediaanya untuk membimbing saya dalam menyusun proposal sampai dengan penyusunan disertasi ini.

Profesor dr. H. R. Rachmat Santosa, SpPA, dr. Koesoemowardojo, SpPA atas kesediaannya sebagai konsultan dalam bidang Patologi Anatomi dan telah banyak membantu dalam pemeriksaan histopatologi selama penelitian ini berlangsung.

Profesor dr. Purnomo Suryohudoyo, Profesor Dr. dr. H. R. Soekarman, Profesor Dr. dr. Moeljono Notosoedirdjo, SpJ yang telah memberikan petunjuk serta dorongan semangat selama pendidikan program doktor ini.

Dr. M. Zainudin, Apt. MS dan dr. Widodo Jatim Pudjirahardjo, MS, MPH, Dr.PH. atas jerih payahnya memberikan petunjuk yang sangat berarti dalam metodologi dan kajian statistik selama penyusunan disertasi ini.

Dr. dr. Irwan Setiabudi atas kesediaannya sebagai konsultan dalam bidang Patologi Klinik selama penelitian ini berlangsung.

Kepala Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dr. Eddy Mudihardi, MS, SpMK dan Kepala seksi Mikrobiologi Klinik RSUD. Dr. Soetomo, dr. M.H. Poli Gaspersz, SpMK yang telah banyak membantu dalam pemeriksaan kultur kuman selama penelitian ini berlangsung.

Kepala Seksi Neonatologi Laboratorium/SMF. Ilmu Kesehatan Anak FK. Unair RSUD. Dr. Soetomo, Profesor dr. Erwin Sarwono SpAK, yang telah banyak memberi masukan pada penyusunan disertasi ini.

Kepala Laboratorium/SMF. Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD. Dr. Soetomo, dr. Lila Dewata Azinar, SpOG yang telah memberi kesempatan yang sangat luas kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan dan penyusunan disertasi ini.

Pimpinan Laboratorium PRODIA Pusat Jakarta dan Cabang Surabaya beserta staf, atas bantuan sarana dan tenaga yang sangat berarti selama penelitian ini.

Kepala Pusat Safe Motherhood FK. Unair/RSUD. Dr. Soetomo, Dr. dr. Hj. Poedji Rochjati SpOG, yang telah banyak memberikan masukan yang sangat berharga serta tak henti-hentinya mendorong saya untuk segera menyelesaikan pendidikan saya ini.

Teman-teman sejawat staf pengajar di Laboratorium/SMF. Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo yang selama ini telah menunjukkan peran sertanya baik secara langsung maupun tidak langsung memberikan dukungan moral yang menumbuhkan motivasi yang tinggi kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan saya ini.

Para PPDS-I/karyawan/bidan/perawat di Laboratorium/SMF. Obstetri dan Ginekologi, khususnya dr. Budi Santosa, dr. Agus Sulistiono dan PPDS-I serta Bidan di kamar bersalin Instalasi Rawat Darurat RSUD. Dr. Soetomo yang telah banyak membantu selama penelitian ini berlangsung.

Khususnya kepada almarhum Ibu dan Ayah Moch. Syarief tercinta yang telah mengasuh saya dengan penuh kasih sayang dan menanamkan semangat untuk menuntut ilmu setinggi mungkin serta selalu ingat kepada Tuhan yang maha Esa, saya sampaikan penghargaan yang tak terhingga serta doa semoga Allah memberikan tempat di sisiNya.

Kepada ibu mertua Ny. Mulatsih Soemarto, saya sampaikan sembah bakti dan penghargaan yang tak terhingga atas perhatian yang selalu diberikan kepada saya.

Kepada isteri saya Nunung serta anak-anak saya Koko, Budi, Icus dan Ara yang sangat saya cintai, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih yang tulus atas kesabaran dan dukungannya selama saya mengikuti pendidikan doktor ini sehingga seringkali mengabaikan kepentingan kalian semua.

Tak lupa kepada semua saudara kandung saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu saya sampaikan terima kasih atas dukungan moralnya selama ini.

Akhirnya kepada semua pihak yang telah membantu untuk terlaksananya penelitian serta penyelesaian akhir disertasi ini saya ucapkan terima kasih.

RINGKASAN

Angka kejadian persalinan kurang bulan sampai saat ini belum menunjukkan penurunan yang berarti, sedangkan penyulit jangka pendek dan jangka panjang yang ditimbulkan masih merupakan masalah yang memerlukan penanganan intensif dan biaya yang tidak kecil. Persalinan kurang bulan ini memberi kontribusi yang cukup besar pada semua penyebab kematian perinatal (60 - 70 %) tanpa kelainan bawaan..

Kegagalan dalam mencegah kejadian persalinan kurang bulan pada kasus yang termasuk kelompok idiofatik, disebabkan terutama oleh karena penyebabnya belum diketahui secara pasti sehingga pengelolaan dari persalinan kurang bulan pada kelompok ini masih belum memadai. Oleh karena masalah di atas maka peneliti tertarik untuk merencanakan penelitian dengan tujuan mengungkap patofisiologi dari persalinan kurang bulan yang dipicu oleh peradangan pada selaput ketuban, plasenta serta peran dari sitokin pada kasus yang dikelompokkan idiofatik tersebut. Agar kita mampu melakukan pengelolaan secara lebih rasional dan berhasil guna, adalah sangat penting untuk menemukan petanda klinis, laboratorik atau biokimiawi yang mempunyai nilai prediksi yang cukup tinggi untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan pada kelompok ini. Dalam hal ini peneliti mengemukakan konsep teori tentang patofisiologi persalinan kurang bulan yang dipicu oleh peradangan jaringan gestasi melalui suatu pendekatan imuno-endokrinologi.

Penelitian observasional analitik dengan desain kohort prospektif telah dilakukan pada populasi kasus persalinan kurang bulan yang membakat di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.

Sebanyak 50 kasus ibu hamil dengan gejala persalinan kurang bulan yang membakat, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi telah berhasil diobservasi sampai dengan persalinannya.

Amniosentesis *transabdominal* dilakukan pada saat ibu hamil masuk rumah sakit setelah mendapatkan informasi lengkap tentang penelitian dan menyetujui untuk mengikuti penelitian sampai selesai (Informed Consent). Pemeriksaan kadar sitokin dalam air ketuban dilakukan dengan metoda Elisa (menggunakan reagens Milenia, Endpoint Enzyme Immunometric Assay). Kultur air ketuban untuk mendeteksi adanya invasi kuman kedalam rongga amnion dengan parameter ≥ 100 cfu/ml air ketuban sebagai batasan yang menunjukkan hasil kultur positif. Pemeriksaan histopatologi selaput ketuban dan plasenta dilakukan pasca persalinan, untuk menemukan tanda peradangan yang sesuai dengan tingkat peradangan menurut kriteria Salafia (1989).

Pada akhir studi ditemukan 30 kasus (60%) mengalami persalinan kurang bulan dengan rata-rata penundaan $5,8 \pm 5,2$ hari, usia hamil saat melahirkan $32,2 \pm 1,7$ minggu dan berat lahir $1635,0 \pm 356,3$ gram. Sedangkan 20 kasus yang lain (40%) mengalami persalinan cukup bulan dengan penundaan $40,4 \pm 15,4$ hari, usia hamil saat melahirkan $37,7 \pm 1,3$ minggu dan berat lahir $2772,50 \pm 277,4$ gram ($p.0,01$).

Keradangan selaput ketuban, plasenta dan Interleukin-6 (IL-6) dalam air ketuban merupakan paparan yang memberikan risiko terjadinya persalinan kurang bulan, baik

secara tunggal maupun secara kelompok. Paparan secara kelompok memberi risiko terjadinya persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding paparan tunggal (RR. ∞ ; AR. 100%; p. 0,01). Oleh karena itu kelompok paparan ini (keradangan selaput ketuban, plasenta dan Interleukin-6) merupakan faktor penentu untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Makin berat tingkat keradangan selaput ketuban dan plasenta, makin tinggi pula risiko terjadinya persalinan kurang bulan (p.< 0,05).

Invasi kuman ke dalam air ketuban tidak mempunyai pengaruh langsung dengan terjadinya persalinan kurang bulan (p.>0,05), akan tetapi mempunyai hubungan yang positif dengan keradangan selaput ketuban, plasenta dan kadar sitokin (uji korelasi Spearman ; p.<0,05).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan parameter yang paling dominan diantara sitokin keradangan yang lain (IL-1 β , IL-8 dan TNF- α)(uji regresi logistik: W. 6,17 ; p. 0,01). Dengan nilai batas 3000 pg/ml atau lebih, IL-6 secara tunggal memberi risiko yang paling tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan, dibanding dengan paparan tunggal yang lain (keradangan selaput ketuban dan plasenta) dengan RR. 6,52 (CI 95%: 2,28 - 18,67), oleh karena itu IL-6 dapat dipakai sebagai petanda biokimiawi yang mempunyai nilai prediksi tinggi (Sensitivitas 90% dan Spesifitas 90%) untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

Kontraksi uterus (≥ 3 kali /10 menit), penipisan servik ($> 50\%$) dan jumlah sel leukosit dalam serum ibu (≥ 11500 sel /ml) merupakan petanda klinis dan laboratorik

yang secara tunggal maupun ganda dapat dipakai untuk meramalkan persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Petanda ganda yang terdiri dari 2 atau lebih petanda tersebut (IL-6, kontraksi uterus, penipisan servik dan lekosit) mempunyai nilai prediksi yang lebih tinggi dibanding dengan petanda tunggal.

Pada akhirnya disimpulkan bahwa (1) Keradangan selaput ketuban, plasenta dan IL-6 dalam air ketuban, secara tunggal maupun kelompok mempunyai risiko yang cukup berarti untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat, (2) makin berat tingkat peradangan akan makin tinggi pula kemungkinan terjadinya persalinan kurang bulan, (3) invasi kuman dalam rongga ketuban tidak berpengaruh langsung terhadap kejadian persalinan kurang bulan akan tetapi mempunyai korelasi positif dengan peradangan secara histopatologi dan kadar sitokin dalam air ketuban, (4) IL-6 dalam air ketuban dengan nilai batas 3000 pg/ml, merupakan petanda tunggal biokimiawi yang mempunyai nilai prediksi yang cukup berarti meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Dalam pengelolaan, hendaknya tetap memperhatikan petanda (*marker*) yang ada agar dapat mempertimbangkan efisiensi dan efektivitas dari penggunaan obat-obatan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

ABSTRACT

In the past decade, there had been mounting evidence of a link between infection and preterm labour. The role of inflammation of the amniotic membrane, placenta and amniotic fluid inflammatory cytokines on the pathophysiology of preterm labour, are a center of appreciation. In case of effective and rational management of preterm labour, it is important to find out the high predictive value of clinical and biochemical markers.

The observasional analitic kohort study has been conducted on cases of preterm labour with intact membrane. The obyectives of this study are (1) to prove the role of inflammation of the amniotic membrane, placenta and amniotic fluid inflammatory cytokines on preterm labour, (2) to know the relationship between microbial invasion in the amniotic cavirty and the incidence of peterm labour, (3) to find out clinical and biochemical markers to predict preterm delivery in case of preterm labour.

Fifty cases of preterm labour with intact membrane has been observed until the delivery of the baby. Amniocentesis were performed antenatally and amniotic fluid inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α) were determined quantitatively by Elisa (Milenia, Endpoint Enzyme Immunometric Assay). Amniotic fluid culture for aerobe and anaerobe had been performed and the criteria of positive culture were 100 coloni forming unit (cfu) per mililiter amniotic fluid. Amniotic membranes and placentas were taken postnatally to evaluate histopatological sign of inflammation, appropriate with the criterion of Salafia (Salafia 1989).

The result of this study are, (1) the inflammation of amniotic membranes, placentas and amniotic fluid IL-6, present a significant risk for preterm delivery in case of preterm labour with intact membrane, (2) the higher the grade of inflammation, the higher the possibility to be preterm delivery, (3) microbial invasion in amniotic cavity has no relationship with preterm delivery but there is a positive correlation with the histopathological inflammation of amniotic membranes, placentas and amniotic fluid inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), (4) IL-6 is the most significant single biochemical marker to predict preterm delivery in case of preterm labour with intact mambrane, (5) a marker consist of two or more parameters of IL-6, uterine contraction, effacement and maternal leukocytes present higher predictive value than single marker to predict preterm delivery.

Keywords: Preterm labour, histopatological inflammation, inflamatory cytokine and kohort study.

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
Penetapan Panitia Penguji	iii
Ucapan terima kasih	iv
Ringkasan	ix
Abstract	xiii
Daftar isi	xv
Daftar Tabel	xviii
Daftar Gambar	xxii
Daftar Lampiran	xxiii
Daftar Singkatan	xxiv
BAB 1 : PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Kajian Masalah	3
1.3 Rumusan Masalah	6
1.4 Tujuan Penelitian	7
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB 2 : TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Persalinan Kurang Bulan	10
2.2 Perkembangan Plasenta dan Selaput Ketuban	15
2.3 Kontraksi Uterus dan Modulasinya	18
2.4 Sitokin dan Penyakit Radang	24
2.5 Peran Sitokin Keradangan dalam Pembentukan Prostaglandin	29
2.6 Mekanisme Molekuler Persalinan	30
2.7 Flora Normal Vagina	46

2.8	Keradangan Jaringan Korion dan Amnion	47
2.9	Pengelolaan Persalinan Kurang Bulan	53
2.10	Petanda Klinis dan Biokimiawi untuk Meramalkan Terjadinya Persalinan Kurang Bulan	62
BAB 3	: KONSEP TEORITIS	71
3.1	Terjadinya Persalinan Kurang Bulan oleh Pengaruh Infeksi	71
3.2	Kerangka Konseptual	73
3.3	Hipotesis	74
BAB 4	: METODA PENELITIAN	75
4.1	Aplikasi Desain Penelitian Kohort Prospektif	75
4.2	Tempat, Waktu dan Pelaksana Penelitian	77
4.3	Populasi dan Sampel	77
4.4	Variabel dan Parameter	79
4.5	Definisi Operasional	80
4.6	Alur Penelitian	85
4.7	Besar Sampel	88
4.8	Analisis Data	89
BAB 5	: HASIL PENELITIAN	91
5.1	Karakteristik Ibu Hamil.	92
5.2	Pengaruh variabel penyerta terhadap hasil persalinan	95
5.3	Pengaruh peradangan selaput ketuban dan plasenta (Histopatologi), Invasi Kuman Dalam Air Ketuban (Mikrobiologi) dan Sitokin Dalam Air Ketuban (Imunologi) terhadap hasil persalinan	103
5.4	Hasil Persalinan	111
5.5	Hubungan Antarvariabel pada Paparan Keradangan dan Variabel Penyerta yang diduga Berpengaruh Terhadap Terjadinya Persalinan Kurang Bulan	112

5.6 Pengaruh Paparan Keradangan (Selaput Ketuban, Plasenta dan IL-6) dan Variabel Penyerta (Usia Hamil, Kontraksi Uterus, Penipisan Servik dan Lekosit Serum) Terhadap Persalinan Kurang Bulan	123
5.7 Petanda Klinis, Laboratorik dan Biokimiawi Untuk Meramalkan Terjadinya Persalinan Kurang Bulan	129
5.8 Hasil Akhir <i>Perinatal</i> (sampai 7 hari Pasca Lahir)	135
BAB 6 : PEMBAHASAN	138
6.1 Pelaksanaan Penelitian dan Permasalahannya	138
6.2 Persalinan Kurang Bulan dan Permasalahannya	139
6.3 Pengaruh Keradangan Selaput Ketuban, Plasenta, Invasi Kuman dan Sitokin Dalam Air Ketuban Terhadap Terjadinya Persalinan Kurang Bulan	141
6.4 Pengaruh Penipisan servik, Kontraksi uterus dan Jumlah Lekosit dalam darah Ibu Terhadap Terjadinya Persalinan Kurang Bulan	155
6.5 Petanda untuk Meramalkan Terjadinya Persalinan Kurang Bulan	159
6.6 Pengelolaan Persalinan Kurang Bulan yang Membakat Secara Rasional	165
6.8 Pengujian hipotesis	177
BAB 7 : KESIMPULAN DAN SARAN	180
DAFTAR PUSTAKA	182
LAMPIRAN	198

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 : Hubungan antara peradangan (histopatologi) dengan hasil kultur positip (infeksi) pada plasenta (dari Gibbs 1992)	54
Tabel 2.2 : Bahan tokolitik dan mekanisme kerjanya (Fuchs 1993)	59
Tabel 5.1 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan umur ibu.	92
Tabel 5.2 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan paritas	92
Tabel 5.3 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan pendidikan ibu	93
Tabel 5.4 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan pekerjaan ibu	94
Tabel 5.5 : Usia hamil saat pertamakali datang, pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	94
Tabel 5.6 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan frekwensi senggama	95
Tabel 5.7 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan kadar hemoglobin	96
Tabel 5.8 : Kadar albumin dalam serum ibu, pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	97
Tabel 5.9 : Kadar CRP dalam serum ibu pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	98
Tabel 5.10 : Derajat keasaman (pH) vagina pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	98
Tabel 5.11 : Jumlah leukosit dalam darah ibu pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	100
Tabel 5.12 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan pembukaan servik	100
Tabel 5.13 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan penipisan servik	101
Tabel 5.14 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan kontraksi uterus	102
Tabel 5.15 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan peradangan selaput ketuban dan plasenta (kategori I) (n=50).	104
Tabel 5.16 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta (kategori II) (n=50).	105

Tabel 5.17 : Distribusi hasil persalinan berdasarkan hasil kultur kuman dalam air ketuban (n=50)	107
Tabel 5.18 : Kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	108
Tabel 5.19 : Uji regresi logistik untuk menilai pengaruh IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α dalam air ketuban terhadap hasil persalinan (n=50)	109
Tabel 5.20 : Penundaan persalinan pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan.	111
Tabel 5.21 : Berat lahir pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	111
Tabel 5.22 : Usia hamil saat melahirkan pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan.	112
Tabel 5.23 : Uji korelasi berjenjang Spearman untuk hubungan antara tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta dengan kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α dalam air ketuban.	113
Tabel 5.24 : Hubungan antara frekwensi senggama dengan peradangan selaput ketuban pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	115
Tabel 5.25 : Hubungan antara frekwensi senggama dengan peradangan plasenta pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan	115
Tabel 5.26 : Uji korelasi Pearson antara frekwensi senggama dengan kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α dalam air ketuban	116
Tabel 5.27 : Uji korelasi Kendall antara kultur air ketuban dengan peradangan selaput ketuban dan plasenta	117
Tabel 5.28 : Kadar sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α) rata-rata dalam air ketuban pada hasil kultur air ketuban	118
Tabel 5.29 : Uji korelasi berjenjang Spearman antara kultur air ketuban dengan kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α dalam air ketuban	119

Tabel 5.30 : Uji korelasi Pearson antara jumlah sel leukosit dalam darah ibu dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan kadar IL-1β, IL-6, IL-8 dan TNFα dalam air ketuban	120
Tabel 5.31 : Kadar sitokin rata-rata dalam air ketuban pada kedua kelompok penipisan servik (> 50% dan 50% atau kurang)	121
Tabel 5.32 : Kadar sitokin rata-rata dalam air ketuban pada kedua kelompok kontraksi uterus (3 atau lebih/10 mt. dan < 3/10 mt.)	122
Tabel 5.33 : Uji korelasi Pearson antara kontraksi uterus dan penipisan servik dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin.	122
Tabel 5.34 : Pengaruh paparan peradangan secara tunggal terhadap hasil persalinan	125
Tabel 5.35 : Analisa risiko untuk paparan peradangan secara tunggal	125
Tabel 5.36 : Pengaruh paparan peradangan secara kelompok terhadap hasil persalinan	127
Tabel 5.37 : Pengaruh paparan peradangan dan faktor risiko terhadap hasil persalinan	129
Tabel 5.38 : Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan dengan petanda tunggal	130
Tabel 5.39 : Risiko relatif dan nilai prediksi petanda tunggal	131
Tabel 5.40 : Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan dengan petanda ganda 2 faktor risiko	132
Tabel 5.41 : Risiko relatif dan nilai prediksi petanda ganda dengan 2 faktor risiko	133
Tabel 5.42 : Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan dengan petanda ganda 3 atau lebih faktor risiko	133
Tabel 5.43 : Risiko relatif dan nilai prediksi petanda ganda dengan 3 atau lebih faktor risiko	134

Tabel 5.44 : Lama perawatan di rumah sakit pada bayi kurang bulan dan cukup bulan	135
Tabel 5.45 : Kejadian penyulit perinatal pada bayi kurang bulan dan cukup bulan	136
Tabel 6.1 : Angka kejadian korioamnionitis (histopatologi) pada persalinan kurang bulan	141
Tabel 6.2 : Angka kejadian korioamnionitis (histopatologi) pada persalinan cukup bulan	142
Tabel 6.3 : Kultur positif dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan	150

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 : Angka Kejadian Persalinan Kurang Bulan	12
Gambar 2.2 : Perkembangan desidua, korion, plasenta dan amnion pada manusia	18
Gambar 2.3 : Jalur pengaturan kontraksi myometrium melalui pembentukan c-AMP dan InsP3	24
Gambar 2.4 : Diagram sinyal reseptor oksitosin pada sel desidua	35
Gambar 2.5 : Diagram pembentukan asam arakidonat dan PAF dari fosfolipid pada dinding sel selaput ketuban dan air ketuban	39
Gambar 2.6 : Model hipotetis jalinan sitokin (cytokin network) dalam jaringan koriodesidua pada persalinan kurang bulan yang disebabkan infeksi	44
Gambar 2.7 : Mekanisme terjadinya infeksi intrauterin	49
Gambar 4.1 : Aplikasi desain penelitian kohort prospektif	75
Gambar 4.2 : Kerangka penelitian	76
Gambar 5.1 : Kurva <i>Receiver Operator Characteristic (ROC)</i> untuk menentukan nilai batas konsentrasi IL-6 dalam air ketuban yang mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan	110
Gambar 5.2 : Kurva (<i>Logarithmic</i>) yang menunjukkan korelasi antara usia hamil saat persalinan dengan IL-6 dalam air ketuban	126

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Lembar pengumpul data	198
Lampiran 2 : Lembar persetujuan untuk mengikuti penelitian (Informed Consent)	201
Lampiran 3 : Cara pengambilan, pengiriman bahan dan pemeriksaan bakteriologi untuk air ketuban	204
Lampiran 4 : Hasil pemeriksaan sediaan histopatologi	206
Lampiran 5 : Prosedur pemeriksaan sitokin dengan metoda Elisa	208
Lampiran 6 : Pengobatan tokolitik dengan Terbutalin	212
Lampiran 7 : Amniosentesis Transabdominal	213
Lampiran 8 : <i>Print out</i> analisis statistik	218
Lampiran 9 : Data kasus penelitian persalinan kurang bulan	228
Lampiran 10: Tabel untuk menentukan besar sampel (dikutip dari Hulley 1988)	231

DAFTAR SINGKATAN

AA	: Arachidonic Acid
AC	: Adenylate Cyclase
AKDR	: Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (IUD)
AR	: Attributable risk
ARDS	: Adult Respiratory Distress Syndrome
ATP	: Adenosin Triphosphate
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
BCG	: Bacille Calmette Guerin
BV	: Bacterial Vaginosis
c-AMP	: cyclic Adenosin Mono Phosphat
CI	: Confidence Interval
CN	: Cytokine Network
CRH	: Corticotropic Releasing Hormon.
CRP	: C- Reactive Protein
CSF	: Coloni Stimulating Factors
CI	: Confidence Interval
Cx	: Conexin
DAG	: Diacyl Glycero
ECM	: Extra Celluler Matrix
EP	: Eicosanoic Receptor
ER	: Endoplasmic Reticulum.
ET	: Endothelin
fFN	: Fetal Fibronectin
FGF	: Fibroblast Growth Factors
GF	: Growth Factors
GTP	: Guanodin Tri-Phosphat

GJs	: Gap Junction
HDK	: Hipertensi Dalam Kehamilan
IgA	: Immunoglobulin A
IgG	: Immunoglobulin G
IL-1	: Interleukin - 1
IL-6	: Interleukin - 6
IL-8	: Interleukin - 8
InsP3	: Inositol 1,4,5 Triphosphat
LMP	: Last Menstrual Periode (Haid Terakhir)
LPO	: Lipid Peroxidase
Mac	: Macrophag
M-CSF	: Macrophage Colony Stimulating Factors
MLCK	: Myosin Light Chains Kinase
NEC	: Necrotizing Enterocolitis
NIC	: Neonatal Intensive Care
NK	: Natural Killer (Cells)
PAF	: Platellet Activating Factors
PCB	: Persalinan Cukup Bulan
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostaglandin E-2
PGF2α	: Prostagladin F-2α
PKA	: Protein Kinase A
PKB	: Persalinan Kurang Bulan
PLA2	: Phospholipase A-2
PLC	: Phospholipase C
PMN	: Poly Morpho Nuclear
P-PROM	: Preterm-Premature Rupture Of the Membrane
PTL	: Preterm Labor
RR	: Relative Risk (Risiko Relatif)

ROCs	: Receptor Operated Channels
ROC	: Receiver Operator Characteristic
SBR	: Segmen Bawah Rahim
SR	: Sarcoplasmic Reticulum
STD	: Sexually Transmitted Diseases
TNF	: Tumor Necrosis Factors
USG	: Ultrasonography
USIA-H1	: Usia kehamilan saat ibu datang pertamakali.
USIA-H2	: Usia kehamilan saat terjadi persalinan.
VOC	: Voltage Operated Channels
WHO	: World Health Organization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Sampai saat ini kelahiran kurang bulan masih merupakan faktor penentu dari kematian *perinatal*. Angka kejadian persalinan kurang bulan masih sangat bervariasi, di negara maju berkisar antara 5-10% dari semua kehamilan (Johnson 1994). Angka kejadian persalinan kurang bulan di RSUD.Dr.Soetomo Surabaya adalah 19,8% (1994). Kelahiran kurang bulan ini memberi kontribusi 60-70% penyebab kematian *perinatal* pada bayi tanpa kelainan bawaan di Indonesia (Joesoef 1993).

Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia angka kematian bayi pada 1997 di Indonesia sudah mencapai angka 46 per 1000 kelahiran hidup (D.H.S. 1997). Angka kesakitan dan kematian *perinatal* akan menurun dengan meningkatnya usia kehamilan dan berat lahir. Saat ini upaya penurunan angka kematian perinatal ini masih tergantung pada perbaikan sarana perawatan intensif pada bayi baru lahir (*neonatal intensive care*) yang pada umumnya masih memerlukan biaya cukup besar. Di sisi lain masalah yang berkaitan dengan kecacatan bagi bayi dengan berat lahir sangat rendah (< 1000 gr.) serta bayi kurang bulan juga masih merupakan beban keluarga dan negara. Penyulit yang bisa segera dilihat setelah bayi lahir adalah gagal napas, perdarahan otak, *Necrotizing Enterocolitis (NEC)*. Dalam jangka waktu yang lama bayi kurang bulan ini juga masih memerlukan tindak lanjut untuk kecacatan yang terjadi misalnya kelumpuhan, kemunduran mental, kebutaan dan ketulian (McGregor

1997). Di negara manapun penurunan kejadian persalinan kurang bulan ini masih belum menunjukkan angka yang berarti, bahkan di USA selama sepuluh tahun (antara 1981 - 1991) ada kecenderungan meningkat dari 9,4% menjadi 10,8% (Creasy 1994). Tingginya angka kejadian tersebut terutama disebabkan oleh kegagalan dalam mencegah terjadinya persalinan kurang bulan. Beberapa alasan yang dikemukakan, akan tetapi yang utama adalah kurangnya pemahaman terhadap penyebab dan patofisiologi terjadinya persalinan kurang bulan (Novy 1995). Di Indonesia masalah ini perlu mendapatkan perhatian, oleh karena beberapa penelitian membuktikan bahwa kondisi sosial ekonomi yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya persalinan kurang bulan pada 21,5% kasus (Lockwood 1995).

Meskipun bermacam-macam upaya telah dilakukan untuk memperbaiki kondisi gizi dan anemia pada ibu hamil, yang akhirnya memang mampu memperbaiki hasil akhir kehamilan dan persalinan akan tetapi belum dapat mencegah terjadinya persalinan kurang bulan ini. Penyebab yang pasti persalinan kurang bulan yang terjadi secara spontan belum banyak diketahui, akan tetapi faktor yang berhubungan dengan masalah tersebut sudah banyak diteliti. Dikemukakan bahwa 70-80% persalinan kurang bulan yang terjadi spontan mempunyai hubungan yang cukup bermakna dengan kejadian infeksi pada vagina dan serviks, yang sering dikaitkan dengan terjadinya infeksi pada jaringan korion (Silver 1989; Hillier 1991; Iams 1994). Dikemukakan bahwa angka kejadian infeksi tidak spesifik pada vagina wanita hamil antara 15-20% (Eschenbach 1991). Joesoef dan kawan-kawan 1993 meneliti kejadian infeksi vagina tidak spesifik ini di Indonesia, menemukan bahwa angka kejadian persalinan kurang

bulan pada kelompok ini cukup tinggi, yakni 16,4% pada usia kehamilan antara 16-32 minggu. Lumley mengemukakan angka kejadian persalinan kurang bulan menurut kelompok usia kehamilan yakni, 10% pada usia antara 20-27 minggu (*Extremely Preterm*), 10% pada usia 28-32 minggu (*Moderate Preterm*) dan sisanya 80% pada usia 32-36 minggu (*Mildly Preterm*)(Lumley 1993).

1.2 Kajian Masalah

Persalinan kurang bulan pernah diasumsikan sebagai persalinan normal yang terjadi terlalu dini. Akan tetapi anggapan ini mengundang banyak pertentangan pendapat. Sebagian besar ahli cenderung mengemukakan bahwa peristiwa tersebut adalah suatu kejadian yang mempunyai patofisiologi tersendiri, yang merubah keseimbangan sehingga terjadi suatu proses persalinan (Keelam 1996). Pendapat ini lebih menguatkan anggapan bahwa infeksi pada vagina mungkin saja sebagai pemicu untuk terjadinya persalinan kurang bulan tersebut. Berbagai macam kuman di dalam vagina ditemukan pada wanita hamil yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosa persalinan kurang bulan yang membatat (*Preterm Labor*). Hampir 50 % kasus yang dirawat dengan persalinan kurang bulan mempunyai koloni kuman yang tidak normal dibanding hanya 15% pada kelompok kontrol. Angka kejadian yang tinggi didominasi oleh kuman *anaerob*, antara lain kuman gram negatif golongan *Bacteroides*, *Gardnerella Vaginalis*, *Ureaplasma Urealithicum* dan *Mycoplasma Hominis*, dan sebagian kuman gram positif termasuk *Group B Streptococcus* (Hill 1993; Hillfiere 1994). Tentang mekanisme dan patofisiologi infeksi vagina dan pengaruhnya pada

kejadian persalinan kurang bulan sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Pada beberapa penelitian telah dikemukakan bahwa beberapa jenis kuman menghasilkan enzim yang mempengaruhi selaput *amnion* dan *decidua*. *Bacteroides species* meningkatkan risiko terjadinya penjaran infeksi ke atas (*ascendens*) serta mampu melunakkan tegangan selaput *chorioamniotic* dengan enzim *protease* yang dihasilkan bersama-sama dengan kuman *Group B Streptococcus* (McGregor 1994). Kelompok mikroorganisme gram negatif yang menghasilkan endotoksin (*lipopolisacharida*) dan gram positif yang menghasilkan *peptidoglycan* akan mengaktifkan *macrophag* untuk menghasilkan mediator peradangan (sitokin) yang berperan dalam pembentukan *prostaglandin* (Lamont 1995). Tampaknya infeksi pada vagina dan servik atau infeksi di dalam cairan *amnion* merupakan pemicu (*trigger*) terjadinya persalinan kurang bulan melalui jalur pembentukan *prostaglandin*. Beberapa penelitian yang dilakukan pada persalinan kurang bulan dengan ketuban yang masih utuh ditemukan bahwa pada 66-88% kasus ada hubungan dengan kejadian peradangan pada selaput ketuban dan plasenta (Cherouny 1992, Greig 1993; Yoon 1995).

Pada saat ini pengelolaan kasus persalinan kurang bulan yang membakat masih terbatas pada pengobatan dengan bahan tokolitik, yang ternyata tidak semuanya mempunyai manfaat yang berarti dalam meningkatkan berat lahir, akan tetapi hanya mampu memperpanjang usia hamil antara 24-72 jam. Penundaan ini biasanya dimanfaatkan untuk memberikan pengobatan kortikosteroid pada ibu untuk merangsang pematangan paru janin dan memberi kesempatan untuk merujuk kasus-kasus yang terancam terjadi persalinan kurang bulan ke pusat pelayanan kesehatan

yang memadai, untuk perawatan intensif bagi bayi-bayi dengan berat lahir rendah (Johnson 1994). Beberapa peneliti mencoba memberikan antibiotika secara sistemik maupun lokal pada liang senggama untuk mencegah berlanjutnya persalinan kurang bulan pada kasus-kasus persalinan kurang bulan yang membakat dengan ketuban masih utuh, akan tetapi tidak semuanya memberikan hasil yang memuaskan untuk memperpanjang usia hamil dan meningkatkan berat lahir (Mc Gregor 1991, Sweet 1993, Kirchbaum 1993).

Beberapa konsep yang menjelaskan penyebab terjadinya persalinan kurang bulan pada dasarnya selalu dihubungkan dengan kejadian-kejadian infeksi didalam cairan amnion, *utero-placental ischemia*, regangan uterus yang berlebihan, kelainan-kelainan endokrin dan suatu tanggap kebal (*immune respons*) yang tidak normal dari ibu maupun janin. Lockwood (1995) mengemukakan tentang hubungan antara kejadian persalinan kurang bulan tersebut dengan proses peradangan yang terjadi pada jaringan *desidua*, *korion* dan *amnion* (Lockwood 1995). Informasi tentang peran sistim kekebalan dalam mekanisme dari persalinan masih sangat kurang. Beberapa penulis mengemukakan tentang peran sistim kekebalan dan interaksi melalui sistim parakrin dan endokrin pada mekanisme terjadinya persalinan kurang bulan. Yang paling mendapat perhatian adalah hubungan antara ekspresi dan efek dari sitokin. Sitokin mempunyai peran dalam tanggap kebal dan saat ini merupakan mediator dalam sistim reproduksi. Interaksi antar sitokin seperti TNF, IL-1, IL-6, IL-8 dan aktivitasnya pada metabolisme asam arakhidonat mungkin mengambil peran dalam hubungan antara infeksi dan persalinan kurang bulan (Mitchell 1993).



Mengingat penyulit -penyulit yang bisa terjadi, tingginya biaya perawatan intensif bayi baru lahir dan pengelolaan penyulit jangka panjang pada bayi yang lahir kurang bulan tersebut, maka bagaimanapun juga tindakan pencegahan sebelum persalinan terjadi akan memberikan hasil yang lebih bermanfaat dan lebih menghemat biaya dibanding dengan apabila telah terjadi persalinan (McGregor 1997). Beberapa petanda untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan seperti kontraksi uterus, panjang servik secara ultrasonografi, sistim skoring faktor risiko masih belum mempunyai nilai prediksi yang cukup tinggi sedangkan fibronektin janin (*Fetal Fibronectin*) dan sitokin dalam cairan servik meskipun mempunyai nilai prediksi yang cukup baik (Novy 1995), akan tetapi masih memerlukan pemeriksaan khusus dan mahal.

Dalam meningkatkan daya guna maka strategi pengelolaan untuk mencegah persalinan kurang bulan tersebut harus didasari oleh suatu pemahaman tentang penyebab terjadinya proses persalinan kurang bulan yang lebih spesifik, sehingga bisa dikembangkan upaya-upaya pencegahan dan pengelolaan yang lebih rasional dan murah.

1.3 Rumusan Masalah

- a. Seberapa besar risiko terjadinya persalinan kurang bulan oleh pengaruh peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban ?
- b. Apakah perbedaan tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta berpengaruh terhadap risiko terjadinya persalinan kurang bulan ?

- c. Apakah invasi kuman dalam air ketuban berpengaruh terhadap terjadinya persalinan kurang bulan ?
- d. Apakah petanda klinis (kontraksi uterus dan penipisan servik), petanda laboratorik (leukosit dalam darah ibu) dan petanda biokimiawi (sitokin dalam air ketuban) mempunyai nilai prediksi yang cukup memadai untuk meramalkan terjadinya persalinan pada kasus persalinan kurang bulan yang membahayakan.

1.4 Tujuan Penelitian

Umum :

1. Membuktikan adanya pengaruh radang selaput ketuban, plasenta dan sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α) dalam air ketuban terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.
2. Membuktikan adanya pengaruh invasi kuman dalam air ketuban terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.
3. Membuktikan bahwa petanda klinis (kontraksi uterus, penipisan servik), petanda biokimiawi (sitokin dalam air ketuban) serta petanda laboratorik lain (leukosit dalam darah ibu) mempunyai nilai prediksi yang memadai untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membahayakan.

Khusus :

1. Melakukan analisis pengaruh peradangan selaput ketuban dan plasenta (histopatologis) terhadap terjadinya persalinan kurang bulan, pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
2. Melakukan analisis pengaruh IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α (imunologis) dalam air ketuban terhadap terjadinya persalinan kurang bulan, pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
3. Melakukan analisis tentang hubungan antara invasi kuman (mikrobiologis) dalam air ketuban dengan persalinan kurang bulan, pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
4. Melakukan analisis untuk menemukan besarnya risiko dan nilai prediksi dari petanda klinis (kontraksi uterus, penipisan servik), laboratorik dan biokimiawi (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α) yang dapat dipakai untuk meramalkan persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

I.5 Manfaat Penelitian

a. Dalam bidang ilmu pengetahuan dan teknologi

Menemukan konsep yang menjelaskan peran peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam mekanisme persalinan kurang bulan.

Menemukan petanda-petanda klinis, laboratorik dan biokimiawi yang mempunyai nilai prediksi tinggi untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan yang bisa

digunakan sebagai pendekatan dalam pengelolaan dan pencegahan persalinan kurang bulan yang lebih rasional pada persalinan kurang bulan yang membakat.

b. Dalam bidang pelayanan kesehatan.

Meningkatkan usia hamil dan berat lahir, mengurangi penyulit jangka pendek dan jangka panjang pada bayi yang lahir kurang bulan, sehingga bisa mempersingkat waktu perawatan serta mengurangi biaya perawatan di rumah sakit.

Memberikan sumbangan dalam upaya mencegah kematian *perinatal* akibat kelahiran kurang bulan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Persalinan Kurang Bulan

Persalinan kurang bulan (*preterm*) adalah istilah yang digunakan untuk persalinan yang terjadi terlalu awal dalam ukuran waktu atau usia hamil, sedangkan bayi berat lahir rendah (bblr) adalah istilah untuk bayi yang lahir terlalu kecil dalam ukuran berat (Hediger 1995).

2.1.1 Definisi

Tahun 1935 *American Pediatric Academi* mendefinisikan kelahiran *prematur* adalah kelahiran hidup bayi dengan berat < 2500 gram. Kriteria ini dipakai terus secara luas sampai tampak bahwa ada perbedaan antara usia hamil dan berat lahir yang disebabkan adanya hambatan pertumbuhan janin.

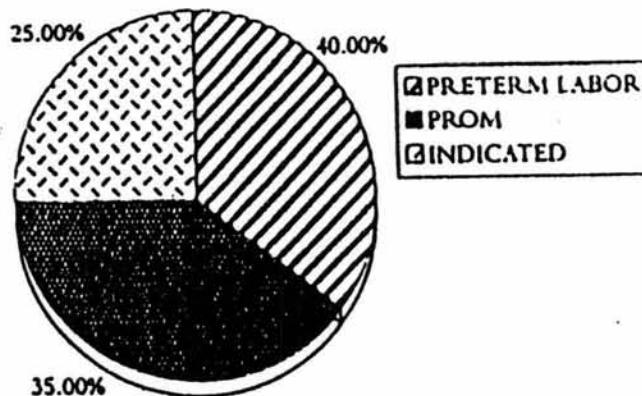
WHO 1961 menambahkan bahwa usia hamil sebagai kriteria untuk bayi prematur adalah yang lahir sebelum 37 minggu dengan berat lahir dibawah 2500 gram. ACOG 1995 mengusulkan bahwa disebut persalinan kurang bulan apabila bayi lahir sebelum usia 37 minggu. Dengan perbaikan perawatan pada bayi prematur maka kelompok kerjasama pengobatan *steroid antenatal* pada tahun 1981 melaporkan bahwa penyulit dan kematian terbesar terjadi pada bayi yang lahir kurang bulan adalah pada usia hamil kurang dari 34 minggu (Cunningham 1997).

Pengelompokan berat lahir pada kelahiran kurang bulan adalah *Low Birth Weight (LBW)* bila berat lahir < 2500 gram, *Very Low Birth Weight (VLBW)* bila berat lahir < 1500 gram dan *Extreemly Low Birth Weight (ELBW)* bila berat lahir < 1000 gram. Berdasarkan usia hamil janin bisa lahir kurang bulan (*preterm*), cukup bulan (*term*) dan lebih bulan (*post term*). Bila berdasarkan berat lahir dan disesuaikan dengan usia hamil maka janin bisa lahir sesuai untuk masa kehamilan (*Appropriate for Gestational Age*), kecil untuk masa kehamilan (*Small for Gestational Age*) dan besar untuk masa kehamilan (*Large for Gestational Age*). Kecil untuk masa kehamilan adalah bayi yang lahir dengan berat lahir kurang dari 10 *percentile* disebut juga pertumbuhan janin dalam rahim yang terhambat (*Intra Uterine Growth Restriction*). Besar untuk masa kehamilan adalah bayi yang lahir di atas 90 *percentile*, sedangkan bayi yang lahir diantara 10-90 *percentile* disebut sesuai untuk masa kehamilan (Alexander 1996).

2.1.2 Angka kejadian

Secara garis besar persalinan kurang bulan dibagi menjadi 2 kelompok yakni, pertama adalah kelompok persalinan kurang bulan yang terjadi secara spontan dan seringkali disertai dengan pecah ketuban sebelum waktunya (*Premature Rupture Of the Membrane*). Kelompok ini meliputi 70-80 % dari semua kejadian persalinan kurang bulan. Sedangkan 20-30 % lainnya termasuk kelompok persalinan kurang bulan yang disertai dengan kelainan pada alat reproduksi misalnya kelainan bentuk rahim, tumor dan kelainan yang merupakan penyulit kehamilan yakni perdarahan pada kehamilan, hidramnion, hamil ganda atau penyakit ibu yang menyertai kehamilan seperti hipertensi dalam kehamilan, *diabetes mellitus* dengan kehamilan yang seringkali

harus dilakukan pengakhiran kehamilan sebelum waktunya oleh karena bahaya yang mengancam bayi, ibu atau keduanya (Creasy 1993, Iams 1994).



Gambar 2.1 Angka kejadian persalinan kurang bulan (PKB).
(dikutip dari Iams 1994)

2.1.3 Patofisiologi persalinan kurang bulan yang terjadi spontan

Banyak konsep yang telah dikemukakan sebagai patofisiologi terjadinya persalinan kurang bulan yang terjadi spontan yang sebagian besar mengemukakan adanya aktivitas lebih dini dari mekanisme yang sama dengan persalinan cukup bulan (Novy 1995). Akan tetapi apa yang memicu kejadian tersebut sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti. Meskipun belum sempurna, pendapat terbaru menyebutkan bahwa selaput ketuban dan desidua merupakan tempat awal dari mulainya proses persalinan kurang bulan. Seperti telah diketahui sebelumnya bahwa selaput ketuban dan desidua mengandung bahan dasar prostaglandin, bila diaktifkan oleh rangsangan tertentu akan menyebabkan terjadinya kontraksi miometrium dan pematangan servik.

Adapun rangsangan yang paling sering adalah proses peradangan yang merupakan pencetus awal dari terjadinya proses persalinan kurang bulan atau pecah ketuban sebelum waktunya (Herman 1994, Barden 1994).

Beberapa penulis mengemukakan bahwa kejadian persalinan kurang bulan meningkat pada populasi dengan risiko tinggi untuk mendapatkan peradangan pada vagina dan servik. Riwayat penyakit hubungan seksual (*Sexually Transmitted Diseases*), infeksi saluran kemih, *vaginosis* bakteri, infeksi genitalia oleh karena *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealithicum*, *Streptococcus group B* dan faktor lain yang memudahkan terjadinya invasi kuman kedalam rahim antara lain pembukaan dan penipisan servik merupakan faktor risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan. Kejadian ini juga meningkat pada kelompok sosial ekonomi rendah dan kurang gizi (Gibbs 1992, Barden 1994, Mercer 1996).

Gravett dan kawan-kawan (1994) melakukan percobaan binatang (kera), untuk membuktikan bahwa infeksi merangsang terjadinya proses persalinan pada persalinan kurang bulan. Streptokokus grup B disuntikkan ke dalam kantung air ketuban pada binatang coba yang sedang hamil kurang bulan. Kemudian kadar sitokin dan prostaglandin dalam air ketuban diukur secara serial. Ternyata kadar sitokin dalam air ketuban meningkat 9 jam setelah penyuntikkan yang diikuti peningkatan kadar PGE2 dan PGF2 α , akhirnya diikuti oleh kontraksi rahim. Seperti pada manusia, pada binatang coba ini tidak ditemukan bukti klinis adanya korioamnionitis (*chorioamnionitis*) sampai dengan proses persalinan terjadi (Gravett 1994). Yang masih belum jelas dalam masalah tersebut adalah bagaimana dapat terjadi infeksi

kedalam air ketuban pada hal selaput ketuban masih utuh. Gyr dan kawan-kawan (1994) menunjukkan bahwa E-Coli bisa menembus selaput ketuban yang masih utuh, sehingga dengan demikian bisa disimpulkan bahwa selaput ketuban yang utuh tidak bisa selalu diandalkan sebagai pertahanan terhadap invasi kuman dari bawah (Gyr 1994).

2.1.4 Gejala klinis

Gejala klinis yang menunjukkan ancaman terjadinya persalinan kurang bulan (membakat) adalah terjadinya kontraksi pada usia hamil antara 20 minggu sampai dengan kurang dari 37 minggu yang diikuti oleh perubahan pada servik (Iams 1994). Pada keadaan ini ditekankan adanya peningkatan kepekaan miometrium yang ditandai dengan timbulnya kontraksi. Akan tetapi gejala klinis tersebut tidak spesifik, oleh karena kontraksi yang terjadi hilang timbul yang seringkali rasa nyeri yang ditimbulkan juga kadang dirasakan oleh ibu hamil kadang tidak (pada 45% kasus). Gejala lain yang bisa terjadi adalah rasa menekan pada daerah panggul, meningkatnya pengeluaran cairan ataupun darah dari vagina (pada 30-50% kasus), dan rasa nyeri dipinggang (Creasy 1994).

2.1.5 Diagnosis persalinan kurang bulan yang membakat

Diagnosis suatu persalinan kurang bulan yang membakat (*Preterm Labor*) didasarkan atas gejala klinis yang ditandai dengan adanya kontraksi rahim yang teratur dengan interval 5-8 menit pada usia kehamilan antara 20 minggu sampai 37 minggu disertai dengan satu atau lebih gejala berikut, perubahan servik yang progresif, pembukaan servik 2 cm atau lebih, penipisan servik 80% atau lebih (Herron 1982).

Iams dan kawan-kawan (1994) mengemukakan tentang cara menentukan risiko terjadinya persalinan kurang bulan dengan ultrasonografi dan pemeriksaan vaginal pada kehamilan 24-34 minggu dan sebelum 36 minggu. Dikemukakan bahwa apabila ditemukan panjang servik (secara USG) < 3 cm maka risiko terjadinya persalinan kurang bulan 100 %. Dibanding pada pemeriksaan dalam bila ditemukan pembukaan 2 cm atau lebih mempunyai risiko terjadi persalinan kurang bulan pada 62% kasus dan bila ditemukan penipisan servik 50% atau lebih diramalkan akan terjadi persalinan kurang bulan pada 83 % kasus (Iams 1994). Sehingga berdasarkan kenyataan di atas maka dibuat kriteria diagnosis untuk kehamilan kurang bulan yang terancam terjadinya persalinan (persalinan kurang bulan yang membakot) antara lain:

- a. Usia hamil ≥ 20 - < 37 minggu berdasarkan hari pertama haid terakhir atau dengan pemeriksaan ultrasonografi.
- b. Kontraksi rahim dengan frekwensi 4 kali per 20 menit atau 8 kali per 60 menit.
- c. Pembukaan servik 2 - < 4 cm dan penipisan servik > 50%.
- d. Apabila pembukaan kurang dari 2 cm atau penipisan 50% atau kurang maka perlu diadakan penilaian untuk melihat perubahan serviks lebih lanjut.

2.2 Perkembangan Plasenta dan Selaput Ketuban

Plasenta adalah organ *fetomaternal* yang terdiri dari bagian janin dan bagian ibu (*pars foetalis* dan *pars maternalis*). Fungsi utamanya adalah sebagai organ yang memberi kesempatan terjadinya pertukaran bahan di dalam peredaran darah ibu dan janin. *Chorion*, *amnion*, *yolk sac* dan *allantois* bersama-sama membentuk selaput

janin. Selaput ini berkembang dari hasil pembuahan (*zygote*) akan tetapi tidak membentuk struktur *embrional* kecuali sebagian dari *yolk sac* dan *allantois* yang terlibat dalam pembentukan darah dan pembuluh darah serta dikaitkan dengan perkembangan kandung kemih, *primitiv gut* dan *primordial germ cell*. Sebelum lahir, plasenta dan selaput ketuban melaksanakan fungsi sebagai pelindung (proteksi), memberikan bahan makanan (nutrisi), pertukaran oksigen (respirasi), pembuangan bahan sampah (ekskresi) dan pembentukan hormon (sekresi)(Cunningham 1997).

2.2.1 Desidua

Desidua merupakan lapisan fungsional dari *endometrium* pada saat hamil.

Desidua terdiri dari 3 bagian yakni, *decidua basalis* akan membentuk *pars maternalis placentae*, *decidua capsularis* melapisi bagian luar selaput yang melapisi buah kehamilan dan akan menghilang pada saat kehamilan berusia 22 minggu dan *decidua parietalis* yang akhirnya akan bersatu dengan *decidua capsularis*.

2.2.2 Plasenta

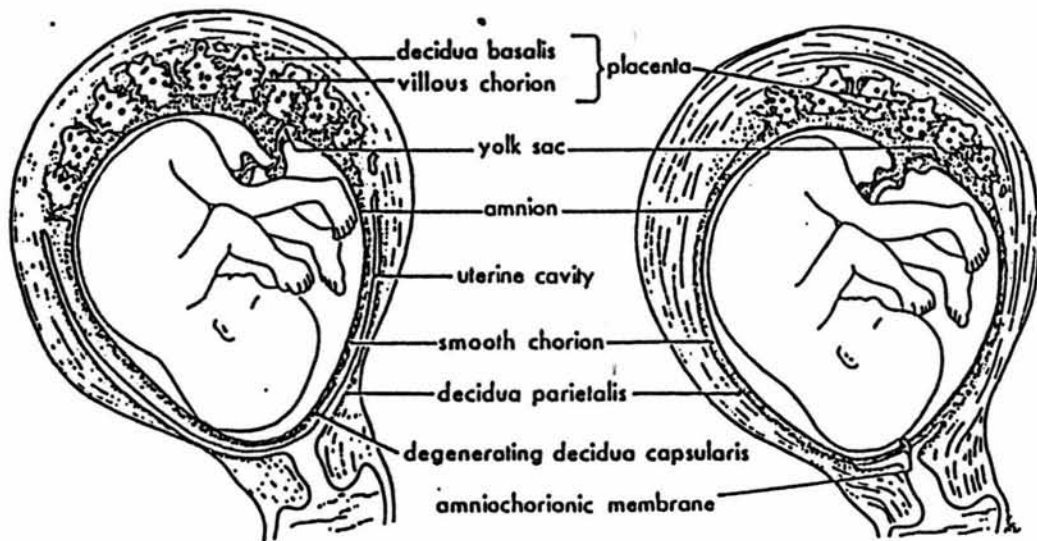
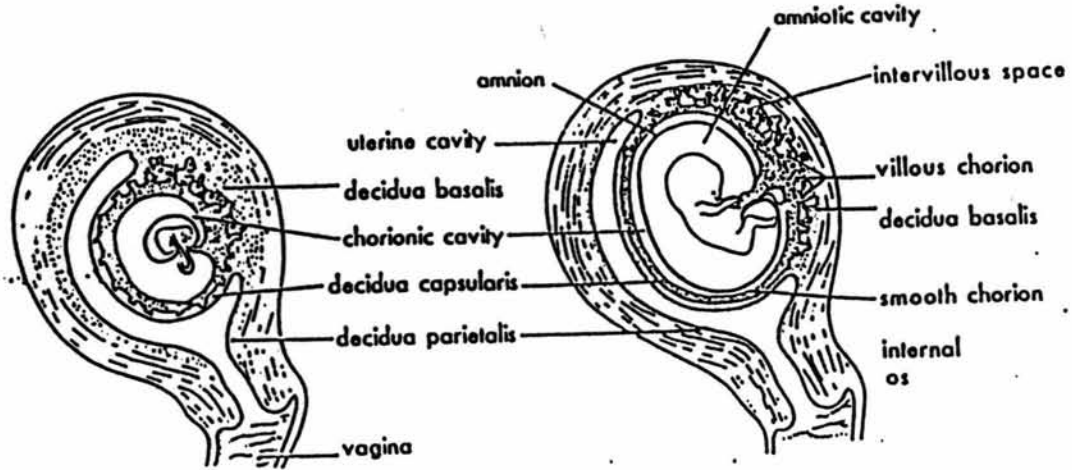
Korion menutup seluruh kantung korion sampai dengan usia kehamilan 8 minggu. Dengan berkembangnya kantung korion (*Chorionic sac*) maka korion yang bersatu dengan *decidua capsularis* disebut *chorionic leave* atau *smooth chorion* yang menjadi dinding kantung korion. Korion yang berbatasan dengan *decidua basalis* (yang membentuk *pars maternalis placentae*) disebut *chorion frondosum*. Proliferasi yang cepat sel *trophoblast* (*cytotrophoblast* dan *syncytiotrophoblast*) akan membentuk *villi chorialis*, yang akhirnya membentuk *pars foetalis placentae* (Moore 1983).

2.2.3 Peran plasenta dan amnion dalam sistem komunikasi ibu-anak

Gant (1993) mengemukakan bahwa komunikasi antara ibu dan janin selama kehamilan dimungkinkan oleh adanya efek parakrin sel-sel desidua, korion dan amnion. Setelah 16 minggu kehamilan, amnion akan berperan sebagai saluran untuk transmisi sinyal biomolekuler. Sinyal dari janin diteruskan ke selaput ketuban melalui air ketuban yang kaya akan hasil sekresi dan ekskresi dari ginjal, paru, talipusat dan kulit janin (Cunningham 1993).

2.2.4 Selaput ketuban (*amnion*) dan air ketuban (*amniotic fluid*)

Selaput ketuban (*amnion*) adalah suatu kantung tipis yang meliputi buah kehamilan atau embrio. Pembentukan rongga amnion dan perkembangan amnion selanjutnya akan meliputi embrio sedemikian rupa sehingga dengan bertambah besarnya rongga amnion, maka amnion akan melapisi tali pusat. Air ketuban berasal dari darah ibu, yang dalam perkembangannya jumlah air ketuban ini akan tergantung pada fungsi saluran kemih dan alat pencernaan janin, oleh karena janin menelan air ketuban, usus janin akan menyerap cairan amnion dan mengeluarkannya dalam bentuk air kemih janin kedalam rongga amnion pula.



Gambar 2.2 Perkembangan desidua, korion, plasenta dan amnion pada manusia.
(dikutip dari Moore 1983)

2.3 Kontraksi Uterus dan Modulasinya

Miometrium merupakan jaringan otot polos yang aktif. Aktivitas kontraksi miometrium bisa dipantau selama hamil maupun tidak hamil. Derajat aktivitas kontraksi miometrium selama hamil relatif lebih tenang dibandingkan dengan saat

persalinan, karena pada saat persalinan kontraksi miometrium akan makin kuat untuk proses pembukaan servik dan dorongan keluar janin dan plasenta.

2.3.1 Struktur uterus

Secara anatomis uterus dibagi menjadi bagian *fundus, corpus, isthmus dan cervix*.

Berdasarkan ciri-ciri bentuk dan lapisannya maka uterus terdiri dari 3 bagian yakni serosa (lapisan paling luar), miometrium (otot di bagian tengah), dan endometrium (mukosa bagian dalam). Pada mamalia yang hamil, miometrium tersusun sebagai berikut, lapisan luar terdiri dari 2 bagian, serat otot melingkar dan memanjang, lapisan tengah serat otot yang tersusun secara miring (yang terpenting) dan lapisan dalam serat otot melingkar lagi. Jumlah serat otot uterus hamil terdiri dari 68,8% pada segmen atas rahim, 28,8% pada segmen bawah rahim dan hanya 6,4% yang ada pada servik. Susunan ini sedemikian rupa agar pada saat kontraksi maka miometrium akan mengalami pemendekan serat otot dalam ukuran yang sama (isotropik).

2.3.2 Aktivitas miometrium.

Ada 2 macam aktivitas miometrium yakni mekanik dan elektrik.

a. Aktivitas mekanik.

Kontraksi *uterus* akan mengakibatkan peningkatan tekanan di dalam otot (*intramyometrial*) dan didalam rongga rahim (*intrauterine*). Dengan keadaan ini maka bisa diukur kekuatan, frekuensi dan lamanya kontraksi uterus. Selama kehamilan pada 30 minggu yang pertama, dikenal ada 2 jenis kontraksi spontan yakni gelombang *Alvarez* dengan frekwensi 1 kontraksi per menit dengan *amplitudo* yang sangat rendah, serta kontraksi *Braxton Hick* yang terjadi mulai kehamilan 20 minggu dengan

frekwensi yang lebih rendah (1 kontraksi tiap 3-4 jam) dengan *amplitudo* yang lebih tinggi. Dengan bertambahnya usia kehamilan maka kontraksi ini makin kuat dan makin cepat (*amplitudo* dan frekwensinya meningkat). Aktivitas mekanik miometrium dipengaruhi oleh berbagai macam bahan, antara lain *neurotransmitter* (*adrenergic*, *noradrenergic* dan *cholinergic*) dan hormon (*estrogen*, *progesteron*, *oxytocin* dan *prostaglandin*)(Devedeux 1993).

b. Aktivitas elektrik

Aktivitas elektrik ini merupakan pemicu kontraksi serat otot. Dalam hal ini ada 2 parameter yang termasuk dalam proses kontraksi yakni eksitasi (*excitation*) dan propagasi (*propagation*) dari aktivitas elektrik (Wray 1993).

Eksitasi adalah aktivitas elektrik dalam tingkat seluler. Dalam hal ini ada 2 hal yang penting yakni *resting potential* dan *action potential*. *Resting potential* adalah perbedaan antara muatan negatif di dalam dan positif di bagian luar dinding sel dalam keadaan istirahat (tidak ada rangsangan). Hal ini berkaitan dengan konsentrasi ion kalsium, kalium dan klorida (Ca, K, dan Cl). Bila terjadi perubahan konsentrasi tersebut maka akan terjadi *hiperpolarisasi* (*resting potential* menjadi lebih negatif) atau *depolarisasi* (*resting potential* lebih positif). *Action potential* berhubungan dengan perubahan *permeabilitas* sel terhadap ion K, Na, Cl. dan berkurangnya muatan positif di permukaan luar dinding sel . Bila nilai ambang *resting potential* tercapai maka terjadilah *action potential*. Seperti halnya otot bergaris maka otot polos miometrium berisi pita tipis aktin dan pita tebal miosin. Kontraksi sel miometrium merupakan interaksi dari kedua jenis pita tersebut. Hasil interaksi aktin dan miosin

akan membentuk rangkaian eksitasi elektrik dan efek mekanik yang disebut rangkaian elektrik-kontraksi, dimana peran ion Kalsium (Ca^{++}) menjadi sangat dominan (Bernal 1993).

Propagasi adalah penjaralan rangsangan kontraksi antar sel. Sel miometrium bisa mengalami eksitasi oleh *action potential* yang berasal dari sel tetangga (*pace follower cells*) atau terjadi spontan dengan sendirinya (*pace maker cells*). Berbeda dengan otot jantung maka pada miometrium setiap sel bisa menjadi *pace maker* atau *pace follower*. Jadi letak *pace maker* pada miometrium tidak bisa ditentukan secara pasti, selalu berubah dari satu kontraksi ke kontraksi yang lain.

Gap junction adalah saluran antar sel yang secara langsung menghubungkan sel yang satu dengan yang lain, sehingga memberi kesempatan lewatnya ion anorganik dan molekul kecil, dan hal ini bermanfaat untuk rangkaian elektrik antar sel miometrium. Pada kehamilan, *gap junction* ini akan tampak saat proses persalinan dimulai, dan jumlahnya makin lama makin banyak. *Gap junction* terbuat dari selaput protein golongan *Conexin*. Keberadaan *gap junction* ini dipengaruhi oleh hormon steroid (*estrogen*) dan *prostaglandin*. Regangan yang berlebihan pada *myometrium* juga akan meningkatkan jumlah *gap junction* (Devedeux 1993).

Beberapa jenis saluran yang lain pada dinding sel yakni *Receptor Operated Channels (ROCs)* dan *Voltage Operated Channels (VOC)*, berfungsi untuk memasukkan ion positif (Kation) Kalsium (Ca) dan Natrium (Na) kedalam sel bila ada rangsangan *agonis* (neuron, hormon atau elektrik), sehingga menimbulkan *depolarisasi* pada membran sel. Selain itu rangsangan *agonis* pada reseptor akan menimbulkan reaksi

biokimiawi (melalui protein G) sehingga menyebabkan pelepasan ion kalsium dari penyimpanannya di dalam *Sarcoplasmic Reticulum* (SR)(Schwinn 1993) .

Pada miometrium manusia, Voltage Operated Channels termasuk tipe L yang bisa dihambat oleh bahan-bahan antagonis kalsium seperti *dihydropyridin* (Terrar 1993).

Sehingga secara garis besar mekanisme penjalaran rangsangan (*propagation*) melalui *VOC* maupun *ROCs* ini berkaitan dengan proses pompa kalsium sehingga mekanisme terjadinya kontraksi maupun relaksasi bisa terlaksana (Wray 1993).

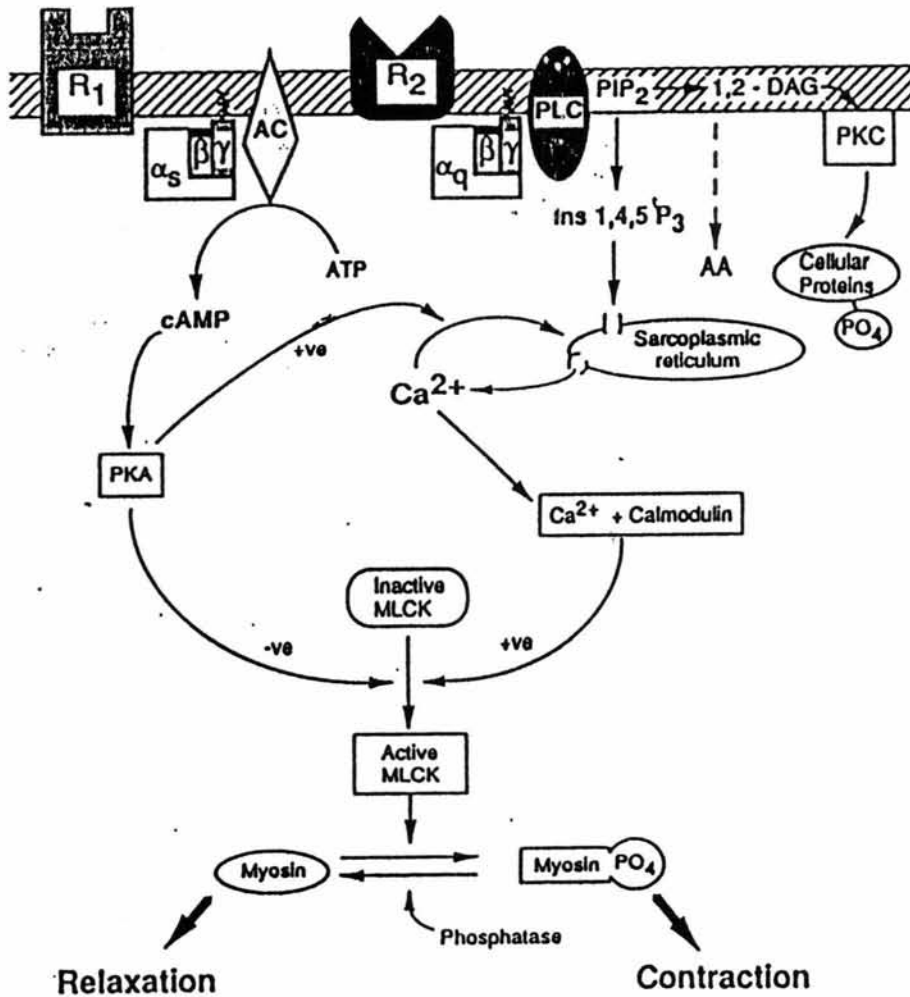
2.3.3 Mekanisme kontraksi uterus dan modulasinya

Seperti telah dikemukakan di atas bahwa miometrium termasuk otot polos yang aktif secara spontan, dimana tanpa rangsangan neuronal ataupun hormonal dalam keadaan normal maupun hamil akan terjadi kontraksi spontan dan teratur meskipun dengan amplitudo yang relatif rendah. Pada dasarnya mekanisme kontraksi otot polos miometrium tidak berbeda dengan otot polos yang lain, hanya mungkin modulasinya yang berbeda. Rangkaian farmakomekanik yang terlibat dalam mekanisme kontraksi uterus terdiri dari 3 komponen, yakni :

- a. Rangsangan dari luar, menyebabkan masuknya ion kalsium dan yang lain melalui *ROC*.
- b. Pelepasan ion Kalsium dari tempat penyimpanannya pada *SR* kedalam sitoplasma .
- c. Modulasi dari kepekaan bahan protein yang kontraktile yakni aktin dan miosin.

Modulasi kontraksi miometrium tidak bisa dipisahkan dari peran beberapa bahan, antara lain :

- a. Ion kalsium di dalam sitoplasma akan membentuk *Calcium-Calmodulin*, mengaktifkan enzim *Myosin Light Chain Kinase* (MLCK) yang menyebabkan terjadinya fosforilasi dari miosin, bila berinteraksi dengan aktin akan menyebabkan kontraksi otot (Mackenzie 1990).
- b. Peran *GTP-Binding Protein* (*G-Protein*) dalam mengatur transduksi sinyal yang menembus dinding sel (Olate 1991; Savarese 1992).
- c. Peran *c-AMP* sebagai *second messenger* dalam menghantarkan sinyal di dalam sel. Peran *c-AMP* ini di dalam sel adalah mengaktifkan *Protein Kinase A* (*PKA*), yang akan menurunkan afinitas enzim *MLCK* terhadap kompleks *Ca-Calmodulin* sehingga fosforilasi miosin terhambat dan menyebabkan relaksasi otot. Selain itu *PKA* juga meningkatkan *uptake* ion kalsium ke dalam tempat penyimpanannya di dalam SR, sehingga konsentrasi ion kalsium di dalam sitoplasma menurun dan terjadi relaksasi otot.
- d. Peran *Inositol 1,4,5 Tri-phosphat* (*InsP3*) sebagai *second messenger* yang melepaskan ion kalsium dari tempat penyimpanannya di dalam SR, sehingga konsentrasi ion Ca^{++} di dalam sitoplasma meningkat dan mekanisme kontraksi otot terjadi (Bernal 1993).



Gambar 2.3 Jalur pengaturan kontraksi miometrium melalui pembentukan c-AMP dan InsP3 (dikutip dari Bernal 1993).

2.4 Sitokin dan Penyakit Radang

Sitokin merupakan salah satu dari kelompok besar sinyal komunikasi yang bisa mempengaruhi aktivitas sel melalui efek otokrin, parakrin dan endokrin. Sitokin merupakan *polipeptida* yang dihasilkan oleh sel kekebalan (*immune cell*) dan bukan kekebalan (*nonimmune cell*) yang mampu mengendalikan tanggap kebal (*Immune*

respons) ataupun tanggap radang (*Inflammatory respons*). Istilah limfokin dan monokin sering digunakan untuk menandai suatu protein yang bukan antibodi (*non antibody*) yang merupakan *mediator* kekebalan seluler yang dihasilkan oleh sel limfosit dan monosit. Sedangkan istilah sitokin lebih tepat digunakan dalam hubungannya dengan proses peradangan oleh karena beberapa protein ini bisa dihasilkan oleh bermacam-macam sel. Yang termasuk sitokin antara lain *Interferon (IFN)*, *Tumor Necrosis Factors (TNF)*, *Interleukin (IL)*, *Colony Stimulating Factors (CSF)* dan *Growth Factors (GF)*. Fungsi sitokin antara lain terlibat dalam bermacam-macam aktifitas sel yakni *diferensiasi*, *proliferasi*, *kemotaksis* dan *fagositosis* (Abbas 1994, Oppenheim 1994).

2.4.1. Aktifitas sitokin dalam proses peradangan

Secara umum aktifitas sitokin dapat dikelompokkan dalam 4 kategori yang sesuai dengan fase yang ada pada proses peradangan yakni fase pengenalan (*Recognition*), fase pembinaan (*Recruitment*), fase pengusiran (*Removal*) dan fase pemulihan (*Repair*) (Kunkel 1992).

Fase pengenalan (*Recognition*).

Fase ini merupakan fase awal tanggap radang. Mediator yang terlibat dalam fase ini termasuk IL-1 dan TNF- α . Sitokin ini diekspresikan dengan cepat selama fase awal tanggap radang dan merupakan sitokin utama yang mampu membentuk *Cytokine Network (CN)*, yakni menghasilkan mediator peradangan yang lain. Selain itu IL-1 dan TNF ini juga berpengaruh terhadap fisiologi tubuh untuk menanggapi secara sistemik terhadap bahan asing yang masuk .

Fase pembinaan (*Recruitment*)

Sitokin yang berhubungan dengan aktivitas ini bertanggung jawab terhadap aktivitas leukosit pada tempat peradangan. Contoh klasik yang merupakan prototipe pada kejadian ini adalah sitokin kemotaktik atau kemokin. Termasuk di dalamnya adalah IL-8 dan MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant*). Salah satu aspek yang menarik pada keluarga kemokin ini adalah bahwa mediator *polipeptida* ini menunjukkan kekhususannya dalam mengumpulkan populasi leukosit tertentu.

Dengan demikian IL-8 mempunyai kekhususan untuk merangsang perpindahan sel neutrofil atau *polymorphonuclear (PMN)* sedangkan MCP-1 menunjukkan kekhususan untuk melepaskan sel *mononuclear*. Ekspresi dari kemokin ini oleh sel yang bukan sel kekebalan seperti sel epitel dan sel stroma tergantung pada *Cytokine Network* yang diprakarsai oleh sitokin awal yakni IL-1 dan TNF- α .

Fase pengusiran (*Removal*)

Sitokin yang terlibat dalam fase ini adalah faktor aktivasi dan diferensiasi yang mempunyai aktivitas menyingkirkan *antigen* atau bahan penyebab infeksi yang lain. Sitokin ini terlibat dalam aktivasi makrofag (misalnya IFN- γ) dan limfosit (misalnya IL-2 dan IL-6). Keberadaan IFN- γ ini penting selama fase ini, oleh karena mampu meningkatkan aktivitas fagosit makrofag, ekspresi MHC-1 (*Major Histocompatibility Complex*) dan secara tidak langsung mengaktifkan sistem enzim (protease, elastase, collagenase) (Parslow 1994).

Fase pemulihan (*Repair*)

Dalam fase ini yang khas adalah ekspresi bermacam-macam *Growth Factors* dan faktor *angiogenic*. *Transforming Growth Factors (TGF)* dan *Fibroblast Growth Factors (FGF)* merupakan contoh beberapa sitokin yang berperan penting selama fase pemulihan dalam proses peradangan. Pada kenyataannya beberapa sitokin mempunyai aktivitas ganda dan tampaknya mendayagunakan beberapa aspek dari tanggap radang (Cotran 1989).

2.4.2 Peran TNF- α dalam proses peradangan.

TNF- α telah dibakukan sebagai sitokin utama, sebagai mediator yang berperan pada bermacam-macam penyakit infeksi. Salah satu studi awal yang menunjukkan efek TNF- α pada pertumbuhan tumor telah dilakukan oleh DR. William B. Colley kira-kira lebih dari satu abad yang lalu. Dalam studi tersebut ditemukan bahwa seorang penderita dengan tumor pada daerah kepala dan leher yang sudah tidak bisa dioperasi lagi, tiba-tiba terjadi regresi spontan setelah terkena infeksi bakteri (Pimentel 1994).

a. TNF- α menginduksi *Cytokine Network (CN)*.

Salah satu kenyataan tentang TNF- α adalah peran multifungsinya terhadap suatu penyakit. Aktivitas multifungsi TNF- α adalah menginduksi CN dan merangsang pembentukan sitokin lain yang diperlukan untuk mengawali dan mempertahankan tanggap radang. Pada penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa aktivitas TNF- α yang menyerupai makrofag (*macrophage like TNF- α*) dapat mengaktifkan baik itu sel kekebalan maupun bukan kekebalan (sel jaringan) serta menginduksi ekspresi dari beberapa macam sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8 maupun TNF- α sendiri. Tanggap

CN yang diturunkan dari TNF- α ini penting terutama dalam menggerakkan populasi sel leukosit ke tempat peradangan (peran IL-8). Pada dasarnya dikenal suatu konsep dimana kuman atau produk yang menyerupai kuman akan mengaktifkan makrofag jaringan yang kemudian membentuk TNF- α yang mampu membentuk CN dengan sel sekitarnya melalui efek otokrin dan parakrin, menyebabkan ekspresi IL-8 yang merupakan suatu sitokin kemotaktik netrofil yang cukup kuat. Pada *paradigma* ini TNF- α dapat menginduksi sel sekitarnya (*fibroblast & epithel*) untuk menjadi sel *efektor* yang penting pada tanggap radang. Aktivasi rangkaian reaksi (*cascade*) sitokin tersebut adalah sangat penting dalam menggerakkan sel leukosit ke tempat jaringan yang terkena jejas atau infeksi. Akan tetapi bila TNF- α diekspresikan secara berlebihan dan rangkaian reaksi sitokin tersebut tidak terkendali maka hal tersebut justru akan mengancam kehidupan individu. Hal tersebut mungkin bisa menjelaskan patofisiologi sepsis dan *Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.

b. Pengaturan molekuler ekspresi TNF- α .

Kemampuan TNF- α dalam membentuk CN jelas merupakan mekanisme yang penting yang menunjang patofisiologi penyakit. Beberapa percobaan binatang telah mengidentifikasi suatu mekanisme yang cepat dari ekspresi TNF- α . Dikemukakan bahwa konsentrasi TNF- α tertinggi dalam sirkulasi dicapai dalam waktu 2 jam setelah rangsangan LPS. Sumber dari TNF- α pada penelitian tersebut adalah makrofag jaringan dan monosit dalam sirkulasi. Dalam penelitian bidang molekuler dilaporkan bahwa peningkatan ekspresi TNF- α oleh pengaruh IFN ini terjadi pada tingkat transkripsi dan translasi. Pada penyakit radang akut, TNF- α penting dalam menjelaskan

patofisiologi terjadinya septisemia dan merupakan target yang penting untuk intervensi bidang pengobatan. Ekspresi TNF- α ini harus terkendali selama fase dari penyakit radang akut pada manusia (Oppenheim 1994).

2.4.3 Pengendalian sitokin *endogen*

TNF- α berperan nyata dalam tanggap kebal tubuh. Pentingnya tanggap sitokin yang terkendali tersebut ditunjang oleh ditemukannya protein yang sifatnya menghambat sitokin endogen. Beberapa protein telah ditunjukkan mampu menghambat bioaktivitas IL-1 dan TNF- α . Mekanisme ini terjadi pembentukan kompleks sitokin-reseptor pada permukaan sel, jadi merupakan hambatan terhadap sinyal sel. Salah satu jenis penghambat ini ditunjukkan oleh *IL-1 Receptor Antagonist Protein (IRAP)* dan hambatan reseptor permukaan untuk TNF- α . Pentingnya hambatan *endogen* ini bisa mencegah secara spesifik aktivitas IL-1 maupun TNF- α (Kunkel 1992, Hamblin 1993).

2.5 Peran Sitokin Keradangan dalam Pembentukan Prostaglandin

Sitokin keradangan (IL-1 dan TNF- α) telah diketahui mempunyai aktivitas merangsang pembentukan prostaglandin pada beberapa jenis sel (sel amnion, desidua dan miometrium). Keduanya mempunyai aktivitas biologis meningkatkan pembentukan PGE-2 pada sel amnion dan sel desidua manusia (Romero 1993; Mitchell 1993). Lebih lanjut dikemukakan juga pada percobaan *invitro* bahwa pemberian IL-6 pada kultur sel amnion dan desidua manusia akan meningkatkan pembentukan prostaglandin. Diduga IL-1, IL-6 dan TNF- α mempunyai aktivitas meningkatkan penyediaan bahan asam

arakhidonat (AA), serta menginduksi pembentukan enzim *Cyclooxygenase*. $\text{TNF-}\alpha$ diduga secara langsung merangsang pelepasan AA pada netrofil manusia. Mitchell pada tahun 1990 membuktikan dengan pemeriksaan *Northern Blott Analisis* bahwa di dalam cairan amnion ditemukan enzim *Cyclooxygenase* hasil aktifitas IL-1 dan kemudian hal ini dikuatkan oleh pemeriksaan Everson pada tahun 1992 dengan *Western Blott Analisis* (Mitchell 1993). Pengaruh infeksi terhadap mekanisme diatas adalah bahwa beberapa jenis kuman gram negatif menghasilkan endotoksin yang merupakan senyawa lipopolisakarida (LPS). Ternyata senyawa LPS tersebut berhubungan dengan pembentukan PG melalui aktifitas bermacam-macam sel antara lain makrofag, amnion dan desidua. Sel makrofag yang aktif akan menghasilkan sitokin IL-1 dan $\text{TNF-}\alpha$ serta *Platelet Activating Factors (PAF)* yang mempunyai aktifitas biologis melalui efek otokrin dan parakrin mengatur dan mengarahkan metabolisme AA melalui jalur enzim *cyclooxygenase dan lipooxygenase* (Lamont 1995).

2.6 Mekanisme Molekuler Persalinan

Persalinan pada manusia ditandai oleh peran aktivitas otokrin dan parakrin sinyal molekul dalam jaringan gestasi. Mekanisme tersebut terjadi secara lokal didalam plasenta, selaput janin dan uterus.

2.6.1 Faktor yang mengatur kepekaan miometrium terhadap uterotonik.

a. *Gap Junction (GJs)*

Salah satu ciri anatomi miometrium yang khas pada kehamilan lanjut adalah adanya GJs dalam jumlah yang cukup banyak. Adanya GJs dalam jumlah yang cukup ini

merupakan persyaratan yang harus ada untuk suatu kontraksi miometrium yang teratur dan berirama pada persalinan cukup bulan maupun kurang bulan. Ekspresi dan degradasi GJs ini diatur secara hormonal. Progesteron merupakan penghambat pembentukan GJs yang cukup kuat. Ekspresi *Connexin (Cx)*, yang merupakan protein pembentuk GJs didalam miometrium, terdiri dari Cx-43 dan Cx-26. Kenaikan konsentrasi mRNA dan protein Cx-43 telah dikenal pada miometrium tikus dan manusia pada kehamilan lanjut. Yang menonjol adalah ekspresi Cx-26 pada tikus yang mencapai puncaknya pada kehamilan trimester II dan menurun sebelum persalinan dan keadaan ini tidak dipengaruhi oleh progesteron (Cunningham 1997).

b. Reseptor eikosanoid.

Reseptor untuk eikosanoid pada miometrium telah dikenal dan merupakan keadaan yang khusus pada tikus, kera dan manusia. Reseptor Leukotrien -C4 (LT-C4) dan *prostaticlin* juga telah ditemukan dalam miometrium manusia. Sedangkan reseptor *prostaglandin* untuk PGE-2 ditemukan dalam jumlah yang cukup banyak dalam bentuk paling sedikit dua macam yakni EP-2 dan EP-3.

EP-2 menghantarkan rangsangan yang menyebabkan relaksasi melalui pembentukan c-AMP dan EP-3 menghantarkan rangsangan yang menyebabkan kontraksi. Ekspresi reseptor inipun diatur secara hormonal. Ekspresi reseptor *prostaglandin* PGF-2 α dihambat oleh progesteron (pada tikus), sedangkan estrogen menginduksi peningkatan ikatan PGF-2 α secara menyeluruh. *Uterus* wanita yang tidak hamil dilaporkan berisi lebih banyak reseptor PGE-2 dibanding dengan reseptor PGF-2 α . Sampai saat ini

informasi tentang ekspresi reseptor *prostaglandin* ini masih belum banyak diungkapkan (Speroff 1994).

c. Reseptor oksitosin.

Jaringan di dalam uterus telah dikenal sebagai target dari oksitosin. Akan tetapi pada kenyataannya oksitosin ini tidak banyak berperan dalam mengawali proses persalinan oleh karena tidak ditemukannya bukti adanya kenaikan kadar oksitosin plasma sebelum proses persalinan dimulai. Suatu mekanisme alternatif yang membuktikan bahwa oksitosin dapat berpengaruh terhadap persalinan adalah melalui kenaikan kepekaan miometrium terhadap oksitosin sebelum awal proses persalinan. Dalam hal terakhir inilah peran reseptor oksitosin pada uterus mendapatkan perhatian khusus. Miometrium manusia lebih peka terhadap oksitosin pada kehamilan cukup bulan oleh karena mengandung reseptor oksitosin yang relatif lebih banyak dibanding dengan yang tidak hamil (100 kali). Ikatan oksitosin dengan reseptornya pada *myometrium* manusia akan mengaktifkan Phospholipase-C β (PLC- β), melepaskan *inositol triphosphat* dan *diacyl-glycerol* dari membran *phospholipid*, serta meningkatkan kadar ion kalsium di dalam sel melalui pembebasan ion kalsium dari tempat penyimpanannya di dalam SR. Beberapa keluarga protein G (Gi & Gq) terlibat dalam menghantarkan aktivitas oksitosin ini. Pada tikus ekspresi reseptor oksitosin sebagian diatur oleh *prostaglandin* setempat dan ikatan oksitosin pada reseptornya juga akan merangsang produksi *prostaglandin*. Meskipun ditemukan adanya peningkatan m-RNA reseptor oksitosin (OTR-mRNA) pada sel desidua dan

trophoblast manusia selama persalinan, akan tetapi hubungan antara oksitosin dan pembentukan *prostaglandin* pada desidua manusia belum diketahui secara pasti.

Pada akhirnya dapat disimpulkan bahwa efek oksitosin ini mungkin diatur oleh bahan yang mempengaruhi aktivitas reseptor oksitosin (Keelan 1996).

d. Reseptor *Beta-Adrenergic*

Beta-Adrenergic merangsang relaksasi miometrium melalui ikatan *adenylate-cyclase (AC)*. Ikatan *ligand* pada reseptor dan aktivasi berikut dari produksi c-AMP memerlukan peran protein-G. Ada bukti yang mengemukakan bahwa konsentrasi *subunit G α -s* meningkat dengan tajam pada uterus hamil dibanding dengan uterus yang tidak hamil. Hal tersebut mengesankan peran sistem *beta-adrenergic* dalam mempertahankan stabilitas uterus selama kehamilan. Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa *subunit* ini ada dalam miometrium dan tidak pada desidua. Konsentrasi bahan ini menurun dengan drastis setelah persalinan, bersamaan dengan menurunnya kemampuan PGE-2 menginduksi pembentukan c-AMP di dalam sel. Hal ini membuktikan bahwa penurunan pembentukan c-AMP pada uterus hamil cukup bulan merupakan pemicu untuk terjadinya proses persalinan (Lambert 1993).

e. Reseptor *Corticotropic Releasing Hormon (CRH)*

Didalam miometrium berisi paling sedikit 5 bentuk reseptor CRH. Pada kehamilan lanjut afinitas reseptor ini meningkat. Pada kehamilan cukup bulan dengan adanya oksitosin menyebabkan penurunan c-AMP dalam miometrium, mungkin sebagai hasil efek oksitosin pada reseptor CRH. Pengaruh CRH terhadap miometrium invitro

meningkatkan kontraksi (berkaitan dengan efek oksitosin) yang diduga sebagian melalui mekanisme pembentukan prostaglandin (Lockwood 1995).

f. Reseptor *endothelin*.

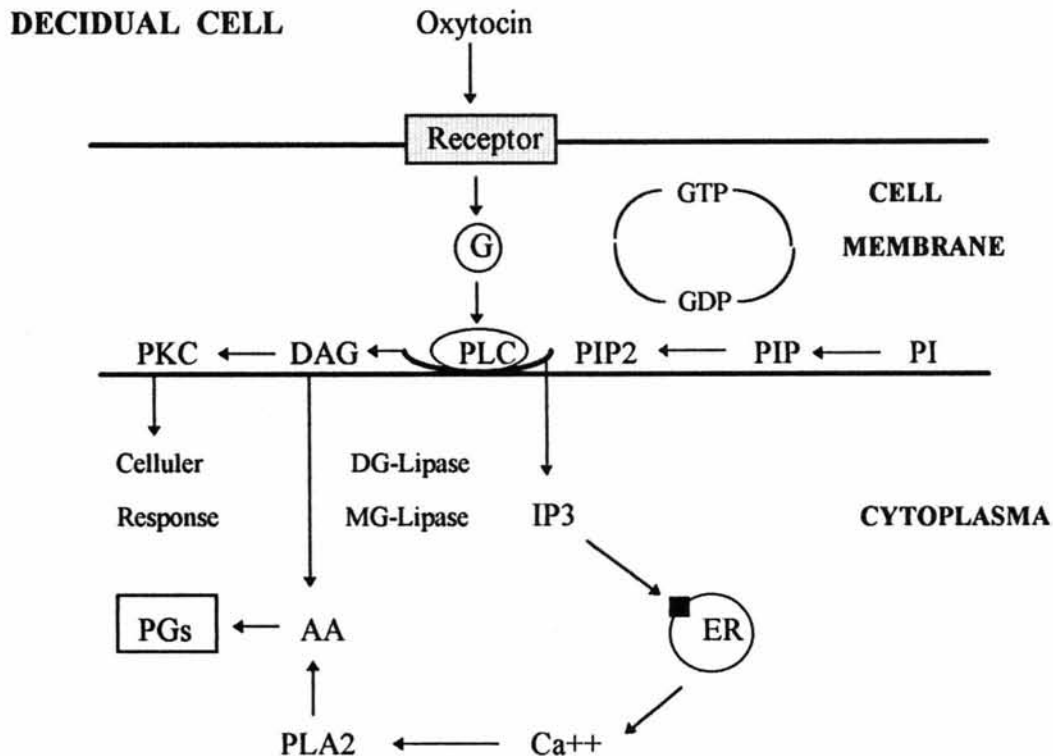
Di dalam miometrium terdapat reseptor endothelin A dan B (ETA dan ETB). Pada kehamilan lanjut, konsentrasi reseptor ETA meningkat di dalam miometrium kelinci dan tikus oleh pengaruh estrogen. Sedangkan pada manusia keadaan ini masih belum jelas. Pada uterus hamil cukup bulan, endothelin-1 (ET-1) meningkatkan efek uterotonik dari oksitosin oleh karena ambang oksitosin menurun (Svane 1993).

2.6.2 Faktor yang berpengaruh terhadap kontraksi uterus (*Uterotonin*)

a. Prostaglandin.

Prostaglandin memegang peran sentral dalam mengawali proses persalinan pada manusia dan mamalia. Pembentukan *prostaglandin* oleh jaringan gestasi meningkat sebelum dan selama proses persalinan yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar prostaglandin atau metabolitnya dalam amnion, plasma dan air kemih.

PGE-2 diproduksi oleh selaput ketuban terutama pada permukaan *foetal*. Selama proses persalinan ditemukan peningkatan kadar PGE-2 dalam amnion, korion dan desidua. Beberapa penelitian menunjukkan konsentrasi PGE-2 dan PGF-2 α dalam amnion meningkat pelan-pelan mulai trimester II sampai dengan cukup bulan, dan terjadi peningkatan yang drastis selama proses persalinan (Cunningham 1997).



Gambar 2.4 Diagram sinyal reseptor oksitosin pada sel desidua.
(dikutip dari Fuch 1993)

Mobilisasi asam arakhidonat (AA).

Sumber AA adalah *glicerophospholipid* pada membran plasma. Hidrolisis *phospholipid* (*phosphatidyl ethanolamin* dan *phosphatidyl choline*) oleh *phospholipase A-2* (PLA-2) serta hidrolisis fosfatidil inositol oleh *Phospholipase C* (PLC) merupakan mekanisme utama untuk pembentukan AA selama persalinan dan merupakan bahan dasar untuk pembentukan *prostaglandin* (Coulam 1992). Bentuk PLA-2 dengan berat molekul rendah (14 kDa), ditemukan pada jaringan gestasi. Enzim PLA-2 tahan terhadap panas dan asam, bekerja ekstrasel dan terdiri dari 4 tipe

(tipe I - IV). Dalam jaringan gestasi terutama ditemukan tipe II, meskipun tipe IV juga dibentuk tetapi dalam jumlah yang sedikit. Selama persalinan ekspresi mRNA dari PLA-2 tipe II meningkat pada amnion, koriodesidua dan plasenta. Akhir-akhir ini juga ditemukan adanya peningkatan dalam sirkulasi ibu. Selain itu aktivitas PLA-2 pada amnion berhubungan dengan PLA-2 dengan berat molekul tinggi (85-110 kDa) terletak pada sitosol (*Cytosolic PLA-2*) yang dapat diaktifkan oleh fosforilasi dan peningkatan ion kalsium di dalam sel, mengakibatkan translokasi sitosol ke membran plasma. Ekspresi PLA-2 meningkat oleh pengaruh IL-1 β dan menurun oleh glukokortikoid. *Cytosolic PLA-2* dilaporkan meningkat dalam amnion menjelang proses persalinan dan menurun setelah persalinan. Tentang keberadaan PLA-2 di dalam amnion secara fisiologik masih belum jelas. Kemungkinan *Cytosolic PLA-2* berperan dalam keadaan patologis (infeksi ?).

Enzim yang terlibat dalam pembentukan prostaglandin.

Pembentukan *prostaglandin C* (PGC) dan *prostaglandin H2* (PGH₂) dari AA dipengaruhi oleh enzim *PGH sintetase* (PGHS) yang dahulu disebut dengan *cyclooxygenase*. Enzim ini ada 2 bentuk yakni PGHS I dan II. PGHS I merupakan bentuk konstitutif sedangkan PGHS II merupakan bentuk induktif. Ekspresi PGHS-II diinduksi oleh *growth factor* dan sitokin, akan tetapi dihambat oleh glukokortikoid. Pada kehamilan cukup bulan amnion, korion dan desidua mengekspresi mRNA untuk PGHS I dan II, meskipun PGHS II hanya diekspresi dalam jumlah sedikit pada korion. Pada persalinan ekspresi mRNA-PGHS II pada amnion dan khorion meningkat sedangkan PGHS I tidak berubah. Hal ini menekankan pentingnya PGHS II dalam

proses pembentukan *prostaglandin* selama proses persalinan. Olson dan kawan-kawan (1995) melaporkan bahwa ekspresi keduanya mulai tampak meningkat pada trimester III. Selama persalinan ditemukan peningkatan yang sangat dramatik dari PGHS II. Sehingga disimpulkan bahwa PGHS I penting dalam mengawali proses persalinan sedangkan PGHS II berperan selama proses persalinan berlangsung. Kemungkinan besar hal ini terjadi untuk mempertahankan kemajuan persalinan (Reece 1997).

Peran prostaglandin dalam uterus.

Beberapa bukti klinis menunjukkan bahwa pemberian prostaglandin akan dapat menginduksi persalinan pada setiap usia kehamilan. Prostaglandin juga menginduksi pembentukan bahan lain yang berperan dalam proses persalinan. PGE-2 dan Tromboksan A-2 (TXA-2) merupakan bahan yang mampu menginduksi kontraksi uterus. Oksitosin plasenta, CRH dan pembentukan kortikotropin akan dirangsang oleh prostaglandin (*invitro*). Pada tikus ekspresi reseptor oksitosin dan GJs diatur sebagian oleh prostaglandin setempat. PGE2 telah dilaporkan menginduksi mRNA-PGHS II. Pada akhirnya disimpulkan bahwa prostaglandin mempunyai kemampuan sebagai pengendali kekebalan dan dapat mempengaruhi pembentukan sitokin oleh jaringan gestasi (Keelan 1996).

b. *Platelet Activating Factors (PAF)*

PAF adalah bahan yang dapat menyebabkan kontraksi miometrium dan merangsang produksi PG pada jaringan gestasi. PAF dihasilkan oleh metabolisme *phosphatidyl choline* atas pengaruh PLA2 didalam tubuh janin Konsentrasi PAF dalam amnion berhubungan dengan *surfactan*, yang mungkin juga berisi bahan yang berasal

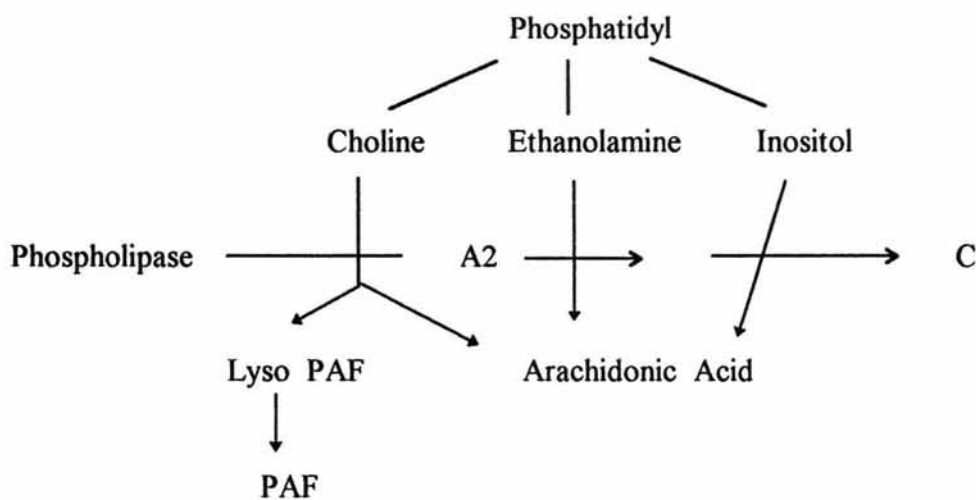
dari janin. PAF dari cairan atau selaput amnion mungkin mengalami metabolisme oleh *PAF-Acetylhydrolase* sebelum mendapatkan akses ke dalam miometrium. Konsentrasi enzim ini (*PAF-Acetylhydrolase*) pada jaringan didalam rahim akan meningkat oleh pengaruh progesteron dan menurun oleh *estrogen*, *lipopolysacharida* dan sitokin peradangan. Penemuan tersebut menunjukkan bahwa proses peradangan oleh karena infeksi dalam rahim dapat mengakibatkan peningkatan hubungan langsung selaput amnion, desidua dan miometrium dengan PAF (Coulam 1992).

c. Hormon steroid.

Perubahan produksi Estrogen dan Progesteron sebelum persalinan merupakan salah satu keadaan yang menarik perhatian dalam kaitannya dengan kejadian awal suatu proses persalinan. Seperti diketahui bahwa progesteron diperlukan untuk memelihara stabilitas kehamilan pada sebagian besar mamalia. Pada spesies yang lain (non primata) persalinan didahului oleh penurunan mendadak (*withdrawal*) kadar progesteron sehingga rasio estrogen-progesteron meningkat. Telah diketahui sebelumnya bahwa pengaturan pembentukan progesteron dan estrogen pada selaput janin manusia dapat terjadi saat usia kehamilan cukup bulan melalui pengaturan dari aktivitas enzim atau bahan lain

Akan tetapi perubahan tersebut tidak bisa diketahui dengan mengukur konsentrasi estrogen dan progesteron dalam plasma. Mitchell & Callis (1993) menunjukkan adanya peningkatan rasio estrogen-progesteron dalam air ketuban saat proses persalinan berlangsung. Pada wanita dengan gejala persalinan kurang bulan rasio estrogen - progesteron meningkat dalam cairan amnion dan serum pada usia hamil 32-

34 minggu. Pada penelitian lebih lanjut ternyata ditemukan bahwa penurunan progesteron yang mendadak terjadi pada tingkat reseptor. Pada penelitian *immunohistochemistry* dikemukakan bahwa reseptor progesteron meningkat jumlahnya sebelum persalinan dan menurun pada persalinan cukup bulan (Mitchell 1993).



Gambar 2.5 Diagram pembentukan Asam Arakhidonat dan PAF dari fosfolipid pada dinding sel selaput ketuban dan air ketuban (Coulam 1992).

d. Sitokin .

Salah satu pemahaman dasar persalinan kurang bulan yang berkaitan dengan infeksi adalah bahwa tanggap tubuh terhadap jejas sebagai akibat infeksi adalah ekspresi sitokin peradangan dan protein-protein yang berperan dalam pengendalian daya kekebalan yang lain. Peristiwa tersebut akan berakibat pada produksi bahan *uterotropin* dan *uterotonin* baik melalui efek otokrin atau parakrin. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan pada jaringan korioamniotik tidak

selalu disertai dengan tanda-tanda infeksi secara klinis, sehingga dalam hal ini infeksi *intrauterine* yang subklinik tampaknya merupakan kejadian yang sering menyebabkan proses persalinan kurang bulan. Dari sudut pandang biokimiawi dan fisiologi dikemukakan bahwa produksi sitokin oleh jaringan gestasi memainkan peran kunci dalam mekanisme persalinan kurang bulan yang dipicu oleh infeksi (Yoon 1995). Hubungan antara infeksi, sitokin dan persalinan kurang bulan telah ditunjukkan pada beberapa percobaan binatang. Adanya invasi kuman di dalam air ketuban atau melakukan inokulasi kuman ke dalam air ketuban bisa memicu proses persalinan kurang bulan, dan keadaan tersebut juga telah dibuktikan bisa dihambat dengan bahan antisitokin (Gravett 1994).

Produksi sitokin oleh selaput ketuban dan desidua.

Amnion, korion dan desidua manusia membentuk dan melepaskan bermacam-macam sitokin dalam keadaan basal maupun dalam keadaan infeksi. Desidua berisi bermacam-macam makrofag, sel limfosit T, netrofil dan sel limfosit lain yang menghasilkan IL-1 β , IL-1ra (*IL-1 reseptor antagonist*), TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β (*Transforming Growth Factor*), CSF-1 (*Colony Stimulating Factor*), GCSF (*Granulocyte CSF*), MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein*) dan MIP-1 α (*Macrophag Inflammatory Protein*). Ekspresi sitokin ini akan meningkat oleh rangsangan lipopolisakarida (LPS) dan sitokin peradangan IL-1 β dan TNF- α . Amnion dan khorion juga memproduksi CSF-1, IL-6, IL-8 sebagian kecil IL-1 β dan TNF- α serta MIP-1 α oleh karena efek parakrin dari IL-1 β dan TNF- α . Penetrasi sitokin (terutama IL-1 β , IL-6 dan TNF- α) melalui selaput ketuban yang masih utuh

adalah sangat terbatas. Tingkat kemampuan penetrasi ini berkisar antara 3% (IL-1) sampai dengan 16 % (IL-6) dalam 24 jam. Hal ini menunjukkan bahwa kontribusi desidua terhadap sitokin dalam air ketuban relatif sangat sedikit (Reisenberger 1997).

Sitokin dalam air ketuban.

Beberapa jenis sitokin diatas sudah bisa diukur jumlahnya didalam air ketuban. Konsentrasi sitokin dalam air ketuban lebih tinggi pada kehamilan yang disertai korioamnionitis. Konsentrasi ini juga meningkat pada persalinan kurang bulan sebelum usia kehamilan 34 minggu, yang menunjukkan suatu tanggap radang didalam rahim sebagai pencetus proses persalinan kurang bulan. Beberapa peneliti juga menemukan konsentrasi sitokin yang meningkat setelah persalinan. Peran sitokin dalam air ketuban pada persalinan cukup bulan yang normal masih belum diketahui secara pasti (Keelan 1996).

Efek sitokin dalam uterus.

IL-1 β dan TNF- α merupakan perangsang yang cukup kuat dalam metabolisme asam arakidonat (AA). Kedua sitokin ini merangsang PGHS II dan pembentukan PG pada sel amnion dan desidua. Ekspresi dan aktivasi PLA-2 dalam sel amnion dirangsang oleh IL-1 β , seperti yang telah dibuktikan dengan pengukuran PG dan sitokin dalam air ketuban pada persalinan cukup bulan maupun kurang bulan dengan ataupun tanpa tanda-tanda infeksi di dalam air ketuban (*intraamniotic infection*). Telah dibuktikan bahwa konsentrasi PG dalam air ketuban pada kehamilan yang disertai infeksi intraamniotik lebih tinggi dibanding dengan yang tanpa infeksi.

Konsentrasi PG ini berkorelasi kuat dengan ekspresi sitokin dalam air ketuban. Ekspresi sebagian besar sitokin desidua dirangsang oleh IL-1 β dan TNF- α .

IL-1 β juga merangsang pelepasan *collagenase*, *metalloproteinase* dan *hialuronidase* pada jaringan korion dan servik. Oleh pengaruh LPS, IL-1 β dan TNF- α , sel korion akan melepaskan fibronectin janin (*Fetal Fibronectin* atau *fFN*), protein dari matrik ekstrasel. Penemuan tersebut mempunyai arti yang khusus bahwa pengukuran kolagenase dan fFN ini pada serum ibu atau cairan vagina dan servik bisa dipakai untuk prediksi terjadinya persalinan kurang bulan. Peningkatan konsentrasi bahan ini menunjukkan peningkatan proteolisis pada amnion, korion dan jaringan servik serta menunjukkan adanya pengaruh beberapa sitokin. Mitchell (1993) mengemukakan suatu pemikiran hipotetis dengan pendekatan imunoendokrinologi tentang patofisiologi persalinan kurang bulan yang disebabkan oleh karena infeksi dalam rahim (gambar 6).

Peran sitokin penghambat.

Tidak semua sitokin yang dihasilkan oleh jaringan gestasi mempunyai efek peradangan. IL-1RA (*Reseptor Antagonist*) misalnya, bisa menghambat kerja IL-1 dalam amnion dan korion dan bisa mencegah persalinan kurang bulan yang diinduksi oleh IL-1 β (pada tikus). Akan tetapi IL-1RA pada desidua mempunyai efek peradangan. Desidua manusia tampaknya merupakan salah satu jaringan dimana IL-1RA menunjukkan aktifitas *agonis*. IL-4 juga merupakan sitokin yang mempunyai efek ganda. Pada amnion IL-4 mempunyai efek pada produksi PG, akan tetapi tidak pada sel korion dan desidua (pada kultur sel). Demikian juga IL-10 mempunyai efek

penghambat terhadap sitokin yang distimulasi oleh IL-1 β dan TNF- α dan produksi PG sel khorion dan desidua, akan tetapi pada amnion mereka memberi potensiasi terhadap IL-1 dalam memproduksi PG serta merangsang ekspresi IL-6 dan IL-8. Pengendalian ekspresi IL-1 juga bisa dilaksanakan oleh PGE-2. Dikemukakan bahwa IL-1 yang diproduksi makrofag dirangsang oleh Leukotrien akan tetapi dihambat oleh PGE-2. Dari sudut pandang evolusi timbul suatu spekulasi bahwa fenomena ini mungkin suatu mekanisme *survival* dimana pengeluaran janin pada keadaan infeksi merupakan mekanisme pertahanan tubuh di bidang imunologi. Bagaimanapun juga penemuan ini tidak menghalangi penggunaan pengobatan antisisitokin pada proses persalinan kurang bulan akibat infeksi. Sitokin penghambat ini tetap efektif pada desidua dan sebagian kecil korion akan tetapi tidak pada amnion yang miskin pembuluh darah (Oppenheim 1994).

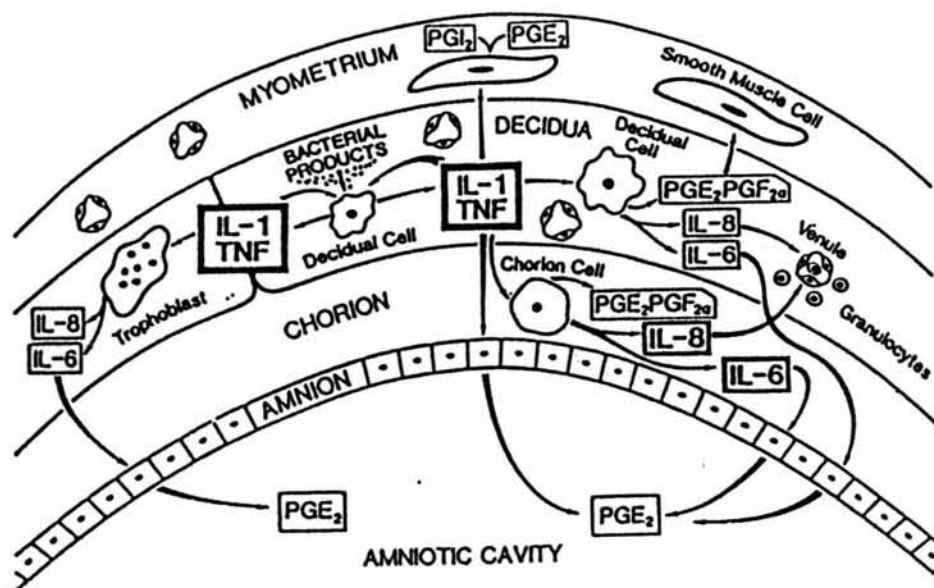
e. Oksitosin.

Peran oksitosin dalam mengawali proses persalinan masih banyak dipertentangkan. Sumber oksitosin mungkin berasal dari jaringan di dalam rahim. *mRNA-Oxytosin* dan proteinnya juga telah ditemukan dalam amnion, korion dan desidua. *mRNA-Oxytosin* ini ditemukan meningkat dengan jelas selama kehamilan (pada tikus), melebihi jumlah oksitosin yang dihasilkan oleh hipofise (150 kali). Lebih lanjut dikemukakan juga bahwa estrogen menyebabkan peningkatan ekspresi *mRNA-Oxytosin* dalam jaringan desidua dan korion pada manusia. Oksitosin juga merangsang produksi PG pada amnion, desidua dan korion.

f. *Corticotropin Releasing Hormon (CRH)*.

Kadar CRH dalam serum ibu.

Pada kehamilan, CRH dalam serum ibu meningkat beberapa ratus kali dibanding dengan keadaan tidak hamil. Peningkatan ini terjadi terutama pada tengah bulan terakhir trimester III dan terutama peningkatan produksi CRH oleh plasenta. Akan tetapi dalam amnion, khorion, desidua dan endometrium juga ditemukan mRNA dan protein CRH. Hal ini menunjukkan pentingnya efek parakrindari CRH yang terjadi pada kehamilan (Lockwood 1995).



Gambar 2.6 Model hipotetis jalinan sitokin (cytokin network) dalam jaringan koriodesidua pada persalinan kurang bulan yang disebabkan infeksi (dikutip dari Mitchell 1993).

Pengendalian produksi CRH di dalam rahim.

Glukokortikoid terbukti merangsang peningkatan ekspresi mRNA dan protein CRH pada plasenta dan sel trofoblas (*invitro*). Keadaan ini menunjukkan bahwa stres pada janin atau ibu mungkin sebagai penyebab peningkatan CRH dalam serum pada kehamilan yang disertai hipertensi. Sebagai tambahan bahwa mekanisme ini berkaitan dengan produksi CRH yang berkaitan dengan pematangan HPA (*Hypothalamo Pituitary Axis*) janin oleh karena pengeluaran kortisol janin meningkat secara bermakna setelah 30 minggu kehamilan sejalan dengan peningkatan ekspresi reseptor glukokortikoid pada plasenta dan konsentrasi CRH pada serum ibu.

Produksi CRH oleh plasenta dirangsang oleh stres, oksitosin, PG dan kortikotropin. Akan tetapi CRH juga merangsang produksi PG pada plasenta, miometrium, desidua dan selaput ketuban. CRH dan PG telah pula dilaporkan merangsang pengeluaran oksitosin dan kortikotropin (*invitro*). Demikian juga IL-1 β merangsang produksi CRH di dalam rahim. Produksi CRH plasenta dihambat oleh progesteron dan tidak dipengaruhi oleh estrogen. Peningkatan produksi CRH pada persalinan kurang bulan yang berkaitan dengan infeksi tidak selalu stabil. Hubungan antara infeksi, ekspresi sitokin dan CRH pada persalinan kurang bulan masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Kehamilan yang disertai dengan keadaan yang patologik yang menyebabkan stres pada janin maupun ibu akan mengakibatkan peningkatan produksi CRH. Produksi CRH pada jaringan dalam rahim bisa mengawali proses persalinan dan berakhir dengan persalinan kurang bulan. Tampaknya CRH terlibat dalam beberapa mekanisme timbal balik yang positif dalam plasenta dan

selaput janin. Sebagai tambahan bahwa konsentrasi CRH dalam serum ibu meningkat segera sebelum persalinan cukup bulan maupun kurang bulan. Akan tetapi hipotesis ini belum pernah diteliti secara *invivo* dengan cara memberikan CRH atau antagonisnya pada wanita hamil sebelum proses persalinan dimulai oleh karena pertimbangan etik.

2.7 Flora Normal Dalam Vagina

Dalam keadaan normal kuman *aerob* dalam vagina terutama *Lactobacillus* dan *Yeast* akan meningkat konsentrasinya dengan makin bertambahnya usia kehamilan. Sedangkan kuman *anaerob* (*Bacteroides spesies*) akan makin menurun sejak awal kehamilan sampai dengan persalinan (Lamont 1995). Sebenarnya flora normal dalam vagina dan servik selama kehamilan adalah kuman dengan *virulensi* yang rendah. Keadaan ini menguntungkan untuk melindungi janin dari kemungkinan kontaminasi pada jalan lahir. *Lactobacillus* adalah kuman yang bersifat asam yang berperan dalam mempertahankan *homeostasis* flora dalam vagina dengan pH yang rendah, sehingga kuman lain dengan *virulensi* yang lebih tinggi akan tumbuh terbatas atau sama sekali tidak tumbuh dan hal ini sangat bermanfaat untuk menghindari penjarangan infeksi kearah atas. Dalam keadaan tertentu pH vagina dapat meningkat, sehingga terjadi gangguan *ekosistem* flora vagina dimana konsentrasi *Lactobacillus* akan menurun dan flora dalam vagina akan di dominasi oleh kuman-kuman anaerob (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis* dan kelompok *Mycoplasma*).

Keadaan yang sering mempengaruhi dan menyebabkan perubahan *homeostasis* dalam vagina ini antara lain keadaan yang menyebabkan turunnya kondisi ketahanan

tubuh (misalnya kehamilan), penyakit menular seksual (*sexually transmitted diseases*), serta dikaitkan pula dengan pemakaian alat kontrasepsi dalam rahim (Joesoef 1993).

2.8 Keradangan Jaringan Korion dan Amnion (Korioamnionitis)

2.8.1 Mekanisme terjadinya korioamnionitis.

Istilah korioamnionitis secara umum adalah reaksi peradangan yang terjadi pada jaringan korioamniotik (korion dan amnion) akibat suatu jejas. Jejas tersebut dapat terjadi oleh karena trauma mekanik, bahan kimia, neoplasma ataupun infeksi kuman. Seringkali apabila ditemukan suatu peradangan akut selaput ketuban maka akan dipertimbangkan sebagai indikasi adanya infeksi air ketuban. Hal ini didasarkan atas bukti yang tidak langsung yakni ditemukannya kuman pada 72% plasenta dengan tanda histopatologi korioamnionitis (Romero 1993a). Tentang penularan kuman dari vagina sampai mencapai rongga amnion dapat melewati beberapa jalur.

Beberapa jenis kuman dalam vagina mempunyai aktifitas untuk menghasilkan *mucinase dan sialidase (neuraminidase)*, yang mampu merusak sistem pertahanan pada lendir servik (McGregor 1994). Keadaan ini akan memberi kesempatan kuman untuk melakukan *invasi* ke servik, selaput ketuban sampai dengan ke dalam rongga amnion. Beberapa kuman di dalam servik akan melepaskan berbagai enzim *protease* yang aktif yakni *collagenase dan elastase* secara langsung ke dalam matriks ekstrasel yang memberi kekuatan pada dinding sel dan selaput ketuban, sehingga bahan tersebut jelas sangat mengganggu keutuhan jaringan servik dan selaput ketuban, akan memudahkan invasi kuman ke dalam jaringan pada segmen

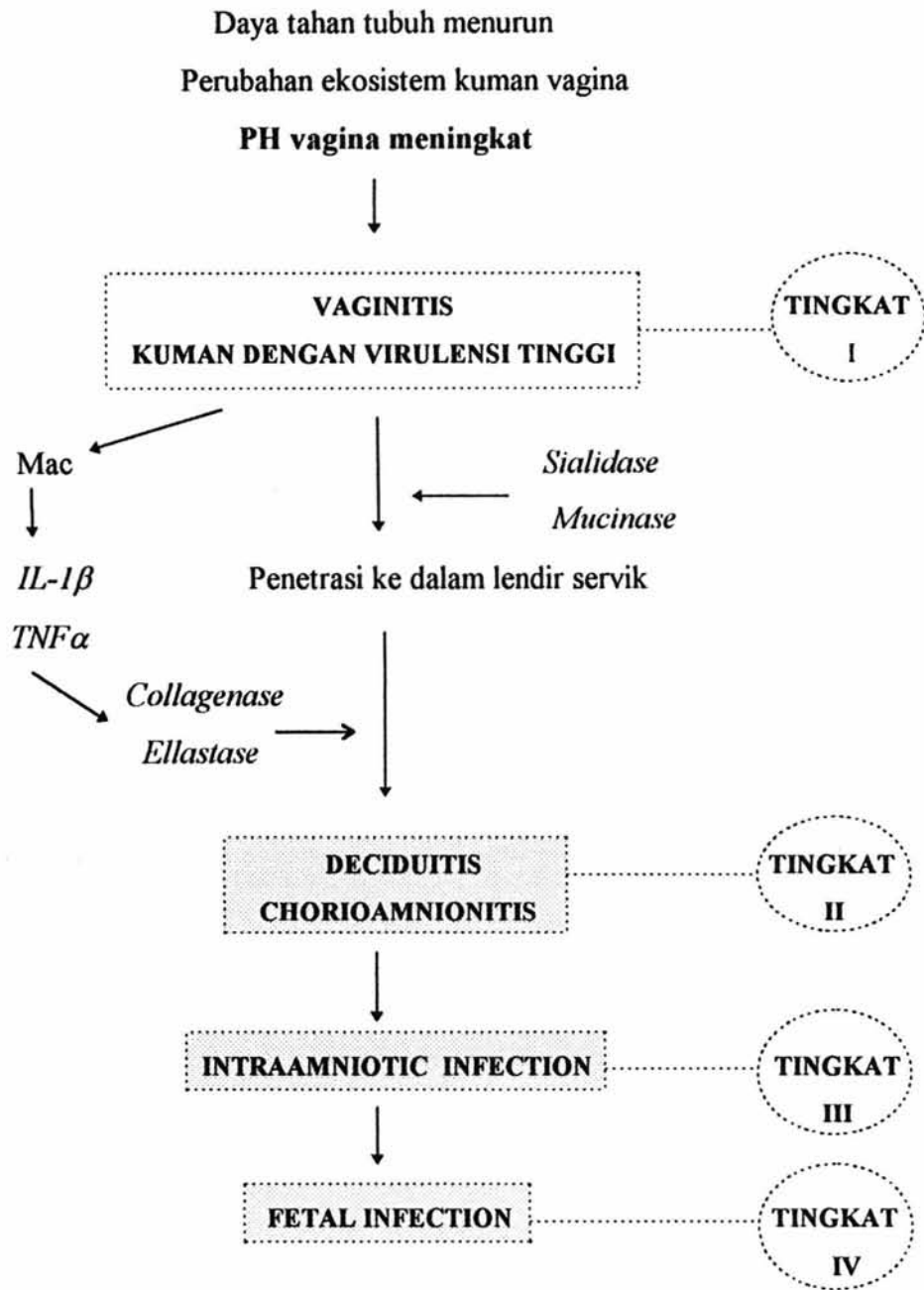
bawah rahim (SBR), rongga amnion dan bisa juga menyebabkan pecahnya ketuban sebelum waktunya (*Premature Rupture Of the Membrane/PROM*). Lebih lanjut dikemukakan pula bahwa kuman secara tidak langsung bisa merangsang pelepasan *collagenase dan elastase* oleh makrofag (melalui mediator IL-1 dan TNF) atau sel lain, yang akhirnya bisa berakibat rusaknya selaput ketuban. Keadaan lain yang juga ikut mengganggu keutuhan jaringan servik, SBR dan selaput ketuban, adalah lekosit yang berisi enzim *hyalase* yang bisa melunakkan selaput ketuban secara lokal serta pelepasan enzim *PLA2* kuman yang akan mengaktifkan kolagenase tubuh sendiri melalui sintesa prostaglandin. Romero mengusulkan suatu pembagian 4 tingkatan dalam proses terjadinya infeksi didalam rahim (Romero 1993a) (gambar 7).

Tingkat 1: pertumbuhan yang tidak normal atau berlebihan dari kuman *fakultatif* atau adanya kuman patogen pada vagina atau servik (mis. *Bacterial Vaginosis*).

Tingkat 2 : kuman pada tingkat 1 menjalar kedalam rahim menyebabkan infeksi pada jaringan *desidua dan korioamniotik* (desiduitis dan korioamnionitis).

Tingkat 3 : bila kuman sudah mulai menyebabkan infeksi pada air ketuban melalui selaput ketuban (*intra-amniotic infection*).

Tingkat 4 : kuman sudah menyerang janin di dalam rahim melalui aliran darah pada pembuluh darah tali pusat (*choriovasculitis*), sehingga terjadi keadaan sepsis pada janin atau janin secara langsung tercemar oleh cairan ketuban yang mengandung kuman dengan gejala klinis berupa suatu *pneumonitis*, radang telinga (*otitis*) dan radang konjungtiva.



Gambar 2.7 Mekanisme terjadinya infeksi intrauterin (Romero 1993).

2.8.2 Infeksi dalam air ketuban (*Intra Amniotic Infection / IAI*)

Istilah ini mengacu pada suatu keadaan adanya invasi kuman dalam rongga amnion. Pada kehamilan yang normal ada pertahanan fisik dan kimia yang dibentuk oleh selaput ketuban yang utuh dan lendir servik sehingga menghalangi masuknya kuman ke dalam rongga amnion. Dikemukakan bahwa lendir servik berisi *Lysozyme*, bahan antikuman yang berperan sebagai alat pertahanan fisik terhadap infeksi. Selain itu vagina dan servik mempunyai kemampuan membentuk zat kekebalan sekretori yakni IgA (Immunoglobulin-A) yang penting untuk pertahanan tubuh melawan infeksi. Secara teoritis sebelum proses persalinan dimulai atau pecahnya selaput ketuban maka air ketuban hampir selalu steril. Air ketuban juga mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan kuman aerob dan anaerob. Aktivitas antikuman dalam air ketuban mencapai konsentrasi paling tinggi pada usia kehamilan antara 36-40 minggu. Bahan antikuman dalam air ketuban tersebut adalah *Lysozyme*, β -*Lysin*, *Transferrine*, *Immunoglobulin* dan *peroxydase* (McGregor 1994).

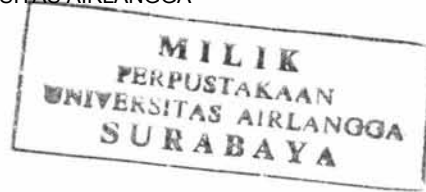
Diagnosa pasti IAI adalah dengan ditemukannya kuman dalam kultur air ketuban, dengan kriteria ditemukannya 100 cfu (colony forming unit) atau lebih dari semua jenis kuman per mililiter air ketuban (Blanco 1994). Selanjutnya dikemukakan juga bahwa didapatkan hubungan yang cukup bermakna antara penemuan kuman (67%) atau sel lekosit (81%) di dalam air ketuban pada kehamilan dengan diagnosis IAI secara klinis. Akan tetapi pada kenyataannya penemuan kuman dan lekosit dalam air ketuban juga terjadi pada kasus kontrol (29% dan 11%) tanpa adanya gejala IAI. Sehingga bagaimanapun juga penemuan ini tidak spesifik untuk suatu IAI. Beberapa kejadian

dengan kultur air ketuban positif pada persalinan kurang bulan, dengan selaput ketuban yang masih utuh, telah dikemukakan oleh beberapa penulis yang menemukan angka kejadian antara 5,9-21% (Romero 1993, Greig 1993, Blanco 1994, Coultrip 1994, Yoon 1995 dan Rizo 1996).

Kejadian tersebut relatif lebih rendah dibanding dengan yang dikemukakan Romero dan Cherouny pada tahun 1992 yang menemukan kultur positif dalam air ketuban sebesar 38% dan 52%. Selanjutnya dikemukakan bahwa perbedaan hasil tersebut terjadi oleh karena metoda pengenalan kuman yang berbeda pada tiap penelitian. Rendahnya hasil kultur pada air ketuban menurut Yoon dan kawan-kawan (1995) disebabkan oleh karena infeksi yang terjadi masih di luar rongga amnion (extra amniotic infection), dan belum terjadi invasi kuman kedalam air ketuban. Alasan lain rendahnya hasil kultur air ketuban tersebut adalah bahwa kultur kuman yang kurang adekwat (Yoon 1995).

2.8.3 Histopatologi dari korioamnionitis

Keradangan pada selaput ketuban dan plasenta secara histopatologi dipastikan dengan ditemukannya sel lekosit PMN dengan jumlah paling sedikit 10 buah per lapangan pandang pada 10 tempat yang berlainan dengan pembesaran 400 kali (Hillier 1988). Sedangkan Salafia dan kawan-kawan (1989) menentukan kriteria adanya peradangan akut apabila ditemukan paling sedikit 5 sel netrofil per lapangan pandang dengan pembesaran 400 kali. Selanjutnya Salafia membagi tingkat peradangan akut intrauterin dengan kriteria sebagai berikut (Salafia 1989) :



Keradangan selaput ketuban (amnion ,korion dan desidua):

Tingkat 1 : terdapat 1 fokus dengan jumlah paling sedikit 5 sel netrofil .

Tingkat 2 : seperti tingkat 1 akan tetapi ditemukan pada lebih dari 1 fokus atau ditemukan 5-20 sel netrofil pada 1 fokus.

Tingkat 3 : terdapat beberapa kelompok gambaran tingkat 2 (multipel).

Tingkat 4 : adanya gambaran peradangan akut yang menyebar dan padat.

Keradangan plasenta (lempeng korion):

Tingkat 1 : terdapat 1 fokus dengan jumlah paling sedikit 5 sel netrofil pada fibrin subkorion.

Tingkat 2 : terdapat fokus multipel gambaran tingkat 1 pada fibrin subkorion.

Tingkat 3 : terdapat beberapa sel netrofil pada jaringan penyangga atau lempeng korion.

Tingkat 4 : ditemukan banyak sel netrofil pada lempeng khorion dan tanda peradangan pada pembuluh darah korion (*choriovasculitis*).

Pada beberapa penelitian penampang (*cross sectional study*) telah didapatkan angka kejadian korioamnionitis secara histopatologi pada persalinan kurang bulan berkisar antara 66 - 88% (Cherouny 1992, Greig 1993, Yoon 1995 dan Abadi 1998a) dan pada persalinan aterm berkisar antara 21 - 39,3 % (Patkul 1985, Hillier 1988, Greig 1993, Abadi 1998a).

Yoon melakukan modifikasi atas kriteria Salafia ini untuk menentukan tingkatan histopatologi dari peradangan akut *intrauterine* sebagai berikut (Yoon 1995):

Keradangan selaput ketuban :

Tingkat 1 : Ditemukan paling sedikit 1 fokus dari 5 atau lebih sel netrofil.

Tingkat 2 : Ditemukan infiltrasi netrofil secara menyeluruh (*diffuse*).

Keradangan plasenta :

Tingkat 1 : Ditemukan lebih dari 1 fokus dari 10 atau lebih kumpulan sel netrofil.

Tingkat 2: Keradangan menyeluruh dan padat, infiltrasi sel netrofil ke dalam jaringan ikat lempeng plasenta atau adanya keradangan pembuluh darah plasenta (*placental vasculitis*).

2.8.4 Hubungan antara infeksi jaringan korioamnion dan korioamnionitis secara histopatologi

Seperti dikemukakan bahwa tidak semua keradangan pada jaringan korioamnion disebabkan oleh karena infeksi kuman. Beberapa peneliti telah melakukan kultur dari jaringan plasenta dan membandingkan hasil kultur yang positif (infeksi) dengan hasil pemeriksaan histopatologi korioamnionitis.

Dari beberapa hasil penelitian tersebut bisa disimpulkan sementara bahwa apabila ditemukan tanda- tanda keradangan pada jaringan plasenta maka 51-71% mempunyai hubungan dengan hasil kultur kuman yang positif (Gibbs 1992).

Tabel 2.1 Hubungan antara peradangan (histopatologi) dengan hasil kultur kuman positip (infeksi) pada plasenta (dari Gibbs 1992).

Peneliti	Jumlah	Infeksi Positip		Odds	95% CI
		Histopa.(+)	Histopa (-)		
Svensson (1986)	87	70 %	45 %	2,8	0,6 - 15,4
Quinn (1987)	43	71 %	28 %	6,6	1,3 - 35,3
Hillier (1988)	112	61 %	23 %	3,8	1,6 - 9,9
Zlatnik (1990)	95	51 %	27 %	3,4	1,2 - 10,0

2.9 Pengelolaan Persalinan Kurang bulan

Dengan anggapan bahwa persalinan kurang bulan yang terjadi secara spontan adalah berkaitan erat dengan infeksi pada alat kelamin (*vaginitis dan cervicitis*), maka peran servik dalam menghambat penjarangan kuman kedalam rahim tampaknya merupakan masalah yang penting untuk mencegah terjadinya proses persalinan tersebut.

Memperhatikan kebersihan dalam melakukan prosedur pemeriksaan dalam (*vaginal toucher*) adalah merupakan hal yang harus selalu dilakukan. Kebiasaan melakukan senggama selama hamil juga merupakan hal yang perlu dipertimbangkan secara serius oleh karena salah satu faktor risiko untuk terjadinya infeksi alat kelamin adalah penyakit menular seksual (*Sexually Transmitted Disease*).

Seperti telah dikemukakan sebelumnya bahwa patogenesis dari persalinan kurang bulan adalah berkaitan dengan infeksi yang terjadi pada desidua (*deciduitis*), korion

(*chorionitis*) dan amnion (*amnionitis*), melalui mekanisme pembentukan *prostaglandin* yang berperan dalam merangsang terjadinya kontraksi *miometrium*. Mengingat pada penyulit jangka pendek (sindroma gawat napas dan perdarahan *intraventricular*), maka prinsip pengelolaan persalinan kurang bulan pada kelompok tersebut adalah :

- a. Penundaan persalinan dengan menggunakan bahan tokolitik (Iams 1994 ; Johnson 1994).
- b. Mengatasi infeksi yang diduga sebagai penyebab terjadinya peradangan pada desidua, korion dan amnion (Herman 1994 , McGregor 1994 & 1997).
- c. Memacu pematangan paru janin dengan kortikosteroid untuk menurunkan penyulit dan kematian bayi baru lahir (neonatal) yang disebabkan oleh kegagalan pernapasan (*respiratory distress*) (Johnson 1994) .
- d. Merencanakan persalinan dengan cara yang tidak traumatis terhadap janin untuk mengurangi kemungkinan terjadinya trauma pada kepala janin serta menurunkan morbiditas akibat dari perdarahan *intraventricular* (Cunningham 1997).

2.9.1 Bahan tokolitik penunda persalinan.

Pada dasarnya apabila terjadi ancaman terhadap terjadinya persalinan kurang bulan maka cara menunda persalinan yang dianjurkan adalah dengan pemberian bahan tokolitik. Beberapa penulis mengemukakan bahwa pencegahan lebih penting daripada pengobatan pada persalinan kurang bulan, oleh karena sampai saat ini bahan tokolitik yang tersedia hanya mampu mencegah sebagian kecil kasus persalinan kurang bulan. Di beberapa negara maju seperti Jerman Barat dan Amerika tokolitik sudah lama dipakai secara luas akan tetapi belum juga bisa menurunkan angka kejadian persalinan

kurang bulan meskipun pada beberapa penelitian bisa menunda persalinan secara bermakna. Tokolisis berarti menghambat kontraksi uterus secara farmakologik. Istilah tersebut pertamakali diusulkan oleh Mosler dan Schwalm (1965) di Jerman. Penggunaan bahan tokolitik secara rasional adalah berdasarkan atas kemajuan pengetahuan tentang fisiologi dan farmakologi uterus sejak lebih dari 1/4 abad yang lalu. Prinsip kerja bahan tokolitik adalah menghambat aktivitas kontraksi miometrium melalui berbagai mekanisme, antara lain:

- a. Mencegah sintesa atau pelepasan bahan yang merangsang kontraksi.
- b. Mencegah penggabungan bahan yang merangsang kontraksi dengan reseptornya pada sel miometrium.
- c. Menghambat peningkatan kadar ion kalsium bebas di dalam sitoplasma sel.
- d. Menghambat hantaran listrik antar sel dengan jalan mencegah pembentukan saluran antar sel (gap junction) sehingga penjalaran isyarat antar sel akan terganggu dan aktivitas tiap-tiap sel tidak harmonis .

Pada saat ini dikenal paling sedikit terdapat 6 jenis bahan tokolitik dengan berbagai macam mekanisme kerjanya, akan tetapi semua bahan tersebut pada prinsipnya harus memenuhi paling tidak satu kriteria yang telah disebutkan di atas (Fuchs 1993).

Efek samping dari bahan tokolitik.

Bahan tokolitik yang cukup kuat dan sering dipakai untuk mencegah terjadinya kontraksi miometrium lebih lanjut pada persalinan kurang bulan adalah dari golongan Betamimetik (Ritrodin, Isoxuprin dan Terbutalin). Akan tetapi perlu diketahui bahwa obat tersebut mempunyai efek samping yang cukup berarti terhadap metabolisme dan

fungsi *kardiovaskuler*. Gangguan toleransi terhadap glukosa yang dirangsang oleh obat ini mungkin akan berpengaruh terhadap kasus kehamilan dan *Diabetes mellitus (Gestational Diabetes)* (Higby 1993).

Gangguan irama (*arrhythmia*) dan meningkatnya frekwensi denjut jantung ibu (*tachycardia*), merupakan efek samping yang sering terjadi. Magnesium Sulfat, yang juga merupakan bahan tokolitik, mempunyai efek samping yang lebih banyak dan sering berbahaya bagi ibu dan anak. Efek samping yang timbul meliputi mual dan muntah, gangguan pernapasan (*respiratory depression*) dan oedema paru pada ibu. Sedangkan efek pada anak antara lain *hipotonia* serta gangguan pernapasan (Kast 1993). Bahan penghambat sintesa prostaglandin (*antiprostaglandin*) seperti Indomethacin, sebenarnya merupakan tokolitik yang efektif dan mempunyai efek samping terhadap ibu yang relatif ringan, akan tetapi efek terhadap janin bisa menyebabkan penutupan dini dari *Ductus Arteriosus* dan mengganggu fungsi ginjal janin dengan gejala terjadinya penurunan produksi air kencing janin sehingga terjadi *oligohidramnion*. Akan tetapi pemakaian ini cukup aman pada kehamilan dibawah 32 minggu dengan lama pemakaian < 72 jam (Iams 1994). Obat-obatan yang memberikan hambatan terhadap PGHS II (*Cyclooxygenase*) mungkin efektif sebagai tokolitik pada persalinan kurang bulan yang dipicu oleh infeksi. Hal ini mungkin dapat dijadikan masukan untuk mencegah terjadinya persalinan kurang bulan yang disebabkan oleh infeksi, pemberiannya kadang-kadang dilakukan secara kombinasi dengan antibiotik. Pemakaian obat yang berfungsi menghalangi masuknya ion kalsium ke dalam sel (*Calcium Channel Blocker*, mis. Nifedepine), yang sekarang cukup populer sebagai

bahan tokolitik. Meskipun dikatakan efek samping terhadap ibu relatif rendah akan tetapi efek hipotensi dan gangguan aliran darah *utero-plasental* akan bisa menyebabkan gangguan janin dalam rahim. Penggunaan klinik hormon progesteron untuk menunda persalinan kurang bulan telah banyak diteliti dan relatif mempunyai efek samping yang minimal. Yang paling banyak dipakai adalah 17- α -Hydroxyprogesteron Caproat. Dalam hal ini Keirse (1995) menyimpulkan bahwa penggunaan progesteron akan menurunkan kejadian persalinan kurang bulan akan tetapi tidak dianjurkan pada keadaan ketuban pecah prematur (P.PROM). Hal tersebut menunjukkan bahwa penggunaan progesteron ini justru tidak efektif untuk menunda persalinan kurang bulan yang berkaitan dengan infeksi Akan tetapi pada persalinan kurang bulan yang disebabkan oleh karena gangguan pada mekanisme pengaturan *endokrin dan parakrine* yang mengendalikan kontraksi rahim maka pencegahan dengan obat ini tampaknya mempunyai keuntungan. Cara pemberiannya dianjurkan dengan cara suntikan, sedangkan peroral tampaknya tidak banyak mempunyai arti untuk memperpanjang usia hamil (Keirse 1995).

2.9.2 Penggunaan antibiotik pada persalinan kurang bulan

Mengingat sebagian besar (70-80%) persalinan kurang bulan yang terjadi spontan mempunyai hubungan yang kuat dengan infeksi alat kelamin, maka sangat beralasan apabila pengobatan tokolitik juga disertai dengan pemberian antibiotik. Pemberian antibiotik mungkin akan meningkatkan efektivitas dalam penundaan persalinan.

Tabel 2.2 Bahan-bahan tokolitik dan mekanisme kerjanya (Fuchs 1993).

Bahan tokolitik	Mekanisme	Nama Obat
1. Progestogen	menghambat hantaran antar sel miometrium (gap junction ↓)	Progesteron
2. Beta Mimetik	mengaktifkan reseptor β_2 pada miometrium	Isoxuprin Ritrodine Terbutalin Salbutamol
3. Ethanol	menghambat sekresi oksitosin dari neuro-hipofise	Minuman beralkohol (<i>Liqueur</i>)
4. Antiinflamasi yang nonsteroid.	menghambat sintesis prostaglandin	Salicylat Indomethacin Fenamat
5. Antagonis Kalsium.	menghambat uptake ion kalsium pada sel miometrium	Nifedipine Mg SO ₄
6. Antagonis oksitosin.	memblokade reseptor oksitosin pada sel miometrium	Analog Oksitosin (Atosiban)

Kuman yang diisolasi dari vagina juga merupakan sumber dari *Phospholipase A2* (PLA₂), dan diketahui pula bahwa aktivitas enzim tersebut bisa meningkatkan pembentukan prostaglandin oleh sel amnion. Oleh karena itu antibiotik merupakan pengobatan pendamping yang cukup penting disamping tokolitik, untuk meningkatkan manfaatnya dalam menunda persalinan. Morales dan kawan-kawan (1988), memberikan antibiotik pada kasus persalinan kurang bulan yang membatat sejak pertamakali dirawat masuk rumah sakit, ternyata bisa menunda persalinan secara bermakna (Morales 1988). Dikemukakan juga bahwa kasus yang berhasil lahir cukup bulan terjadi lebih sering pada kelompok yang diberikan antibiotik dibanding dengan yang tanpa antibiotik. McGregor dan kawan-kawan (1993) melaporkan bahwa pemberian antibiotika pada kasus persalinan kurang bulan dengan ketuban yang masih utuh bisa menunda persalinan. Pada penelitian tersebut, kelompok kasus yang sudah diacak diberikan bahan tokolitik golongan betamimetik dibandingkan dengan kelompok kasus yang diberi pengobatan kombinasi tokolitik dan antibiotik dari golongan Eritromisin. Hasil yang didapat membuktikan penundaan persalinan yang cukup bermakna sampai >37 minggu pada 7 / 8 kasus dengan pengobatan kombinasi (tokolitik+ antibiotik) dibanding dengan 3 / 9 kasus dengan pengobatan tunggal tokolitik saja (McGregor 1993). Selanjutnya dalam suatu percobaan klinis secara acak (*Randomized Clinical Trial*), menggunakan Klindamisin dengan pemberian peroral selama 7 hari pada persalinan kurang bulan < 34 minggu dengan hasil terjadi penundaan persalinan selama 37,8 hari dibanding dengan 24,8 hari pada kelompok kontrol ($p < 0,02$) (McGregor 1994).

Akan tetapi beberapa peneliti lain (Newton 1991, Kirschbaum 1993, Romero 1993b, Abadi 1998b) mengemukakan bahwa pemberian antibiotik pada persalinan kurang bulan dengan ketuban yang masih utuh tidak memberikan hasil yang berarti untuk menunda persalinan, menurunkan kejadian persalinan kurang bulan dan meningkatkan berat lahir. Dari beberapa hasil penelitian tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa, antibiotik bisa mengurangi kejadian persalinan kurang bulan apabila infeksi yang terjadi masih subklinis atau pada derajat I (terbatas pada vagina dan servik). Apabila infeksi sudah mencapai derajat II (sampai dengan desidua, korion, amnion) dan selanjutnya tampaknya antibiotik tidak mungkin lagi mencegah terjadinya persalinan kurang bulan. Bahkan mungkin persalinan tersebut memang seharusnya terjadi untuk melindungi keselamatan janin maupun ibu dari kemungkinan infeksi yang lebih parah (Romero 1993b).

2.9.3 Obat pemacu pematangan paru janin.

Bila selaput ketuban masih utuh, usia kehamilan antara 26-34 minggu dan kehamilan diperkirakan masih bisa ditunda sampai 48 jam, maka dianjurkan untuk pemberian obat untuk mempercepat pematangan paru janin. Obat yang dipakai adalah kortikosteroid (*Betamethason* atau *Dexamethason*), yang diberikan selama 2 hari. Dosis untuk Betametason yang dianjurkan adalah 16 mg/im sehari, sedangkan bila memakai Dexametason dipakai dosis 20 mg/im sehari selama 2 hari.

Tentang bagaimana mekanisme dari kortikosteroid pada ibu mampu merangsang pematangan paru janin masih belum jelas. Dikemukakan bahwa kortikosteroid akan meningkatkan pembentukan *surfactant* dengan jalan meningkatkan sintesis asam lemak

dan meningkatkan penggabungan *choline* kedalam *surfactant phosphatidylcholine* (Ballard 1995). Beberapa peneliti selanjutnya menganjurkan pemberian obat tambahan TRH (*Thyroid Releasing Hormon*) dengan dosis 400µg tiap 8 jam selama 2 hari. Dikemukakan juga bahwa pemberian obat kombinasi memberi hasil peningkatan rasio *Lesitin/Spingomielin* serta mengurangi lamanya perawatan dengan alat bantu napas (*respirator*) (Jobe 1994, Stein 1994).

2.10 Petanda Klinis dan Biokimiawi Untuk Meramalkan Terjadinya Persalinan Kurang Bulan

Beberapa petanda klinis maupun biokimiawi telah dikembangkan dalam rangka mencari alat untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan.

2.10.1 Petanda klinis

a. Perubahan servik.

Wood dan kawan-kawan (1985) mengemukakan bahwa servik yang pendek merupakan petanda untuk terjadinya persalinan kurang bulan. Papiernik (1986) mengemukakan bahwa 30 % dari ibu hamil dengan perubahan servik yang ditandai dengan pembukaan 1 cm dan penipisan 50% pada kehamilan 30 minggu atau lebih, disertai kontraksi uterus dan perdarahan *vagina*, ternyata 6 minggu setelah adanya perubahan tersebut diikuti dengan persalinan (Papiernik 1986). Peneliti lain mengemukakan bahwa pemeriksaan perubahan servik dengan periksa vaginal tidak memberikan sensitivitas yang memadai (0-60 %) meskipun mempunyai nilai diagnostik yang cukup memadai (78-94 %)(Copper 1990, Bueken 1994).

Dengan pemeriksaan ultrasonografi diketahui bahwa panjang servik rata-rata 40,9 mm. Bila ditemukan panjang servik < 30 mm pada kehamilan 30 minggu, ternyata mempunyai arti untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan dengan sensitivitas 76% dan spesifitas 59%, PPV 75% dan NPV 93,3 %. Kenyataan ini diperkuat oleh penelitian Iams (1994), yang menunjukkan bahwa nilai batas panjang servik 30 mm bisa dipakai untuk meramalkan persalinan kurang bulan dengan sensitivitas 100%, spesifitas 55% , PPV 55% dan NPV 100%. Gomez (1994) meneliti panjang servik yang diperiksa dengan USG vagina dengan mengemukakan suatu indeks servik yakni panjang corong yang dibentuk pada mulut dalam servik (*internal os*) + 1 dibanding dengan panjang seluruh saluran servik mulai *internal os* sampai dengan pintu luar servik (*external os*). Dikemukakan bahwa, apabila didapatkan indeks servik sebesar 0,52 atau lebih merupakan harga optimal untuk meramalkan persalinan kurang bulan dengan OR. 17,5 (CI 95% :2,1- 143,5) dengan sensitivitas 76%, spesifitas 94%, nilai prediktif positif 89% dan nilai prediktif negatif 86% (Gomez 1994).

b. Kontraksi uterus.

Kontraksi uterus yang dirasakan ibu (subyektif), ternyata tidak mempunyai nilai prediktif yang memadai untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan, oleh karena tidak ada perbedaan yang bermakna antara persalinan kurang bulan dan cukup bulan (Copper 1990). Pemeriksaan kontraksi dengan tokodinamometer mempunyai sensitivitas yang cukup memadai (57-84 %) Akan tetapi cara ini tidak ekonomis dan tidak mudah untuk dilaksanakan secara rutin (Nageote 1988).

c. Perdarahan pervaginam .

Perdarahan vagina pada trimester I merupakan risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan 2-3 kali lebih tinggi dibanding dengan (William 1991). Lebih lanjut dikemukakan bahwa perdarahan vagina yang terjadi pada trimester II atau lebih pada ibu hamil yang disertai dengan ketuban pecah prematur akan mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan dengan Odds Ratio > 100 normal. Dikemukakan juga bahwa perdarahan vagina mempunyai nilai prediksi positif yang cukup tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan (Ekwo 1992).

d. Faktor risiko pada persalinan kurang bulan.

Papiernik pada tahun 1989 membuat suatu hipotesa bahwa persalinan kurang bulan bisa diperkirakan dengan mengenali beberapa demografi dan faktor risiko obstetrik antara lain (Papiernik 1989), pernah melahirkan bayi prematur (risiko 12,5%) tinggi badan ibu <1,52 m (risiko 7,4 %) usia ibu < 21 atau > 36 (risiko 6,5 %) sosioekonomi rendah (risiko 13,3 %).

Selain itu ada faktor risiko tambahan termasuk primigravida, kehamilan ganda , perdarahan *antepartum*, perlunakan servik dan kontraksi uterus yang terjadi sebelum kehamilan 29 minggu (Lockwood 1995). Selanjutnya Holbrook membagi faktor risiko untuk persalinan kurang bulan ini menjadi dua kelompok yakni faktor risiko besar (*major risk factors*) dan faktor risiko kecil (*minor risk factors*). Dikemukakan batasan untuk meramalkan persalinan kurang bulan ini berdasarkan kedua kriteria diatas.

Adapun faktor risiko besar yang dimaksud antara lain termasuk kehamilan ganda, hidramnios, kelainan anatomi uterus, *cervix incompetence* (dengan batasan pembukaan

> 1 cm dan panjang < 1cm pada kehamilan 32 minggu), operasi *laparotomi* selama kehamilan, persalinan kurang bulan sebelumnya, 2 kali keguguran pada trimester kedua sebelumnya, pernah dilakukan *Cone Biopsy* sebelumnya dan penyalahgunaan obat bius (kokain).

Sedangkan faktor risiko kecil yang dimaksud antara lain termasuk penyakit infeksi pada ibu, pernah mengalami pyelonefritis sebelumnya, perdarahan vaginal setelah 12 minggu kehamilan, 1 kali keguguran pada trimester kedua sebelumnya, *abortus habituais*, perokok lebih dari 10 batang sehari. Akan tetapi beberapa peneliti akhirnya mendapatkan kesan bahwa sistim skoring risiko terjadinya persalinan kurang bulan ini mempunyai kepekaan (sensitivitas) yang rendah sehingga perlu dikaji dan diteliti lebih lanjut apakah cukup berarti untuk dipakai sebagai petanda yang mampu meramalkan persalinan kurang bulan (Holbrook 1989).

Faktor risiko yang lain yang sejak 1953 dikemukakan oleh Pugh & Fernandez adalah kebiasaan senggama selama hamil. Saat itu dikemukakan bahwa tidak ada hubungan antara kebiasaan senggama selama hamil dengan meningkatnya kejadian ketuban pecah *prematum* pada kehamilan kurang bulan. Sampai dengan 1984 oleh Georgakopoulos dan kawan-kawan masih dikemukakan bahwa tidak perbedaan antara kebiasaan senggama selama hamil dengan kejadian persalinan kurang bulan (Georgakopoulos 1984).

Naeye (1982) mengemukakan adanya hubungan yang kuat antara senggama selama hamil dengan kejadian berat bayi lahir rendah dan kematian *perinatal*. Lebih lanjut dijelaskan pula bahwa pengaruh senggama selama hamil terhadap kejadian

persalinan kurang bulan adalah melalui mekanisme terjadinya peradangan pada jaringan korioamnion (*chorioamnionitis*) (Naeye 1982). Kebiasaan senggama selama hamil sampai dengan trimester II bisa merupakan faktor yang memudahkan terjadinya peradangan pada jaringan korioamnion, yakni melalui cairan semen yang memberi kesempatan pada bakteri untuk menembus pertahanan pada servik untuk mencapai selaput ketuban. Enzim proteolitik pada semen meningkatkan *permeabilitas* lendir servik. Selain dengan cara itu, bakteri juga bisa menempelkan diri pada spermatozoa yang memudahkan penetrasi ke dalam uterus melewati lendir servik (Lamont 1995).

e. Perubahan profil biofisik janin.

Pada percobaan binatang ditemukan adanya pengaruh prostanoid dalam air ketuban terhadap gerakan pernapasan janin (*Fetal Breathing Movement*). Peningkatan konsentrasi prostanoid akan menurunkan frekwensi gerakan, sehingga dapat dipakai untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan (Bessinger 1987). Selanjutnya dikemukakan bahwa gerakan pernapasan janin normal apabila gerakan ini dipertahankan dalam 20 detik. Bila gerakan itu menghilang akan bisa memperkirakan persalinan dalam waktu 48 jam dengan sensitivitas dan spesifitas yang cukup tinggi (96,7 % dan 80%). Akan tetapi cara tersebut diatas tidak mudah untuk dilakukan oleh karena mahalnya sarana yang digunakan (USG) serta tersedianya tenaga terampil yang memadai untuk memantau gerakan janin tersebut.

2.10.2 Petanda biokimiawi

Beberapa petanda biokimiawi yang bisa digunakan untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada dasarnya adalah bahan biokimia atau mediator yang

diduga dikeluarkan oleh jaringan tubuh sebagai tanggap terhadap rangsangan dari luar (infeksi, trauma) antara lain, sitokin, Protease, Cortisol, CRH, Estrogen, Fibronectin janin, pH vagina, Isoferitin plasenta.

a. Sitokin dalam cairan vagina dan servik.

Akibat infeksi yang terjadi pada kehamilan, pada genetalia maupun sistemik akan mengeluarkan mediator yang berupa sitokin peradangan seperti IL-1 dan TNF yang mempengaruhi secara langsung terhadap sintesa prostaglandin pada jaringan desidua, korion dan amnion. Efek sitokin ini makin meningkat melalui produksi IL-6 yang diekspresikan oleh karena efek otokrin dan parakrin dari IL-1 dan TNF (Dudley 1992). Beberapa sarjana meneliti pemanfaatan sitokin-sitokin ini untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan (Inglis 1994, Lockwood 1995).

b. Protease pada serum dan cairan vagina dan servik.

Sel korion dan servik yang diaktifkan oleh IL-1 akan merangsang pelepasan kolagenase. Rajabi dan kawan-kawan (1987) meneliti adanya kenaikan aktifitas kolagenase interstisial dalam serum 8 kali lipat, merupakan protease yang mampu merusak matrik kolagen servik, pada penderita dengan persalinan kurang bulan. Selain itu IL-1 dan *Proteinkinase C agonist* akan meningkatkan ekspresi IL-8 oleh sel amnion, korion, desidua dan servik. IL-8 akan meningkatkan pergerakan dan aktifitas granulosit melepaskan enzim elastase yang bisa merusak matrik ekstrasel. Secara klinis aktivitas ini akan berkaitan dengan skor Bishop dari servik (Rajabi 1987).

c. Petanda stres dari ibu dan janin.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan memberikan suatu gambaran adanya hubungan antara stres pada ibu dan janin dengan kejadian persalinan kurang bulan. Hubungan antara stres pada ibu dengan kejadian persalinan kurang bulan antara lain pada ibu yang tidak menikah, sosioekonomi rendah, ibu yang dalam kecemasan. Sedangkan hubungan antara stres janin dengan persalinan kurang bulan dikemukakan ada hubungannya dengan kelainan aliran darah uteroplasenta serta pertumbuhan yang terhambat tanpa adanya infeksi. Stres ibu dan janin akan menyebabkan persalinan kurang bulan melalui pelepasan mediator stres antara lain Cortisol, CRH, Estrogen, yang diduga keadaan ini akan meningkatkan sintesa prostanoïd plasenta dan selaput ketuban (Lockwood 1995).

d. Fibronektin janin (*Fetal Fibronectine* atau *fFN*).

Fibronektin janin adalah protein yang terdapat pada matrik ekstrasel pada selaput ketuban, air ketuban dan desidua. Fungsi fFN adalah sebagai perekat antara selaput ketuban dengan permukaan dalam dinding uterus (desidua). Saat terjadi implantasi sampai dengan paruh pertama kehamilan (20 minggu) fFN secara normal ditemukan dalam lendir vagina dan servik. Setelah itu jumlahnya makin menurun (< 10 %) dan setelah 24 minggu kehamilan hampir tidak ditemukan lagi fFN dalam lendir vagina dan servik. Apabila ditemukan fFN dalam jumlah yang cukup (50 ng/ml atau lebih) maka keadaan ini merupakan informasi adanya kerusakan hubungan antara selaput ketuban dan desidua. Lebih lanjut dikemukakan bahwa fFN dapat dihasilkan oleh sel korion

manusia atas rangsangan oleh produk bakteri (LPS) dan mediator peradangan seperti IL-1 dan TNF (Novy 1995).

e. Derajat keasaman (pH) vagina.

Peran pH vagina adalah sebagai penentu ekosistem untuk flora di vagina. Pada usia reproduktif pH normal vagina antara 4-4,5 dan hal ini akan menyebabkan flora divagina terbatas pada spesies yang asidofilik misalnya *Lactobacillus*. Akan tetapi konsep ini tidak menunjang keberadaan bermacam-macam kuman yang mungkin ada dalam vagina. Selanjutnya dikemukakan bahwa fermentasi karbohidrat yang terjadi pada tekanan oksigen rendah akan menghasilkan produk yang bersifat asam. Sebaliknya proses katabolisme protein bisa dapat menghasilkan suatu produk yang bersifat basa. Beberapa penelitian di RSUD Dr. Soetomo menemukan adanya hubungan yang bermakna antara pH vagina diatas 4,5 dengan kejadian *Bacterial Vaginosis* (BV) (Sumampouw 1995). Seperti diketahui bahwa BV merupakan kelompok penyakit infeksi pada vagina yang diduga sebagai pemicu terjadinya persalinan kurang bulan pada sementara kasus (Gibbs 1993, Hay 1994).

f. *Isoferitin* plasenta dalam serum ibu.

Isoferitin plasenta diperkirakan sebagai sitokin yang mengendalikan tanggap kebal yang berperan dalam mekanisme efek immunosupresi pada kehamilan.

Isoferitin plasenta diekspresikan oleh jaringan plasenta dan sel limfosit T (CD4) yang aktif. Sel limfosit T (CD8) mengekspresikan reseptor untuk isoferitin. Ikatan antara reseptor sel limfosit T (CD8) dengan isoferitin akan berperan sebagai penghambat dari *immunoreactiviy* sel limfosit T (CD4) *maternal* terhadap *alloantigen*

embrio. Kegagalan ekspresi isoferitin akan terjadi penurunan efek *imunosupresi* dan akan terjadi penolakan janin. Konsentrasi *Isoferitin* dalam serum 10 U/ml merupakan nilai batas keadaan normal (*nonpregnant*), dan konsentrasi ini akan meningkat selama hamil. Pada trimester III konsentrasi akan meningkat (54,8 U/ml \pm 53) dan pada persalinan kurang bulan ternyata menurun secara bermakna (15,8U/ml \pm 15,7). *Isoferitin* plasenta sebagai petanda untuk meramalkan persalinan kurang bulan mempunyai nilai prediksi positif 59% (Maymon 1996).

BAB 3

KONSEP TEORITIS

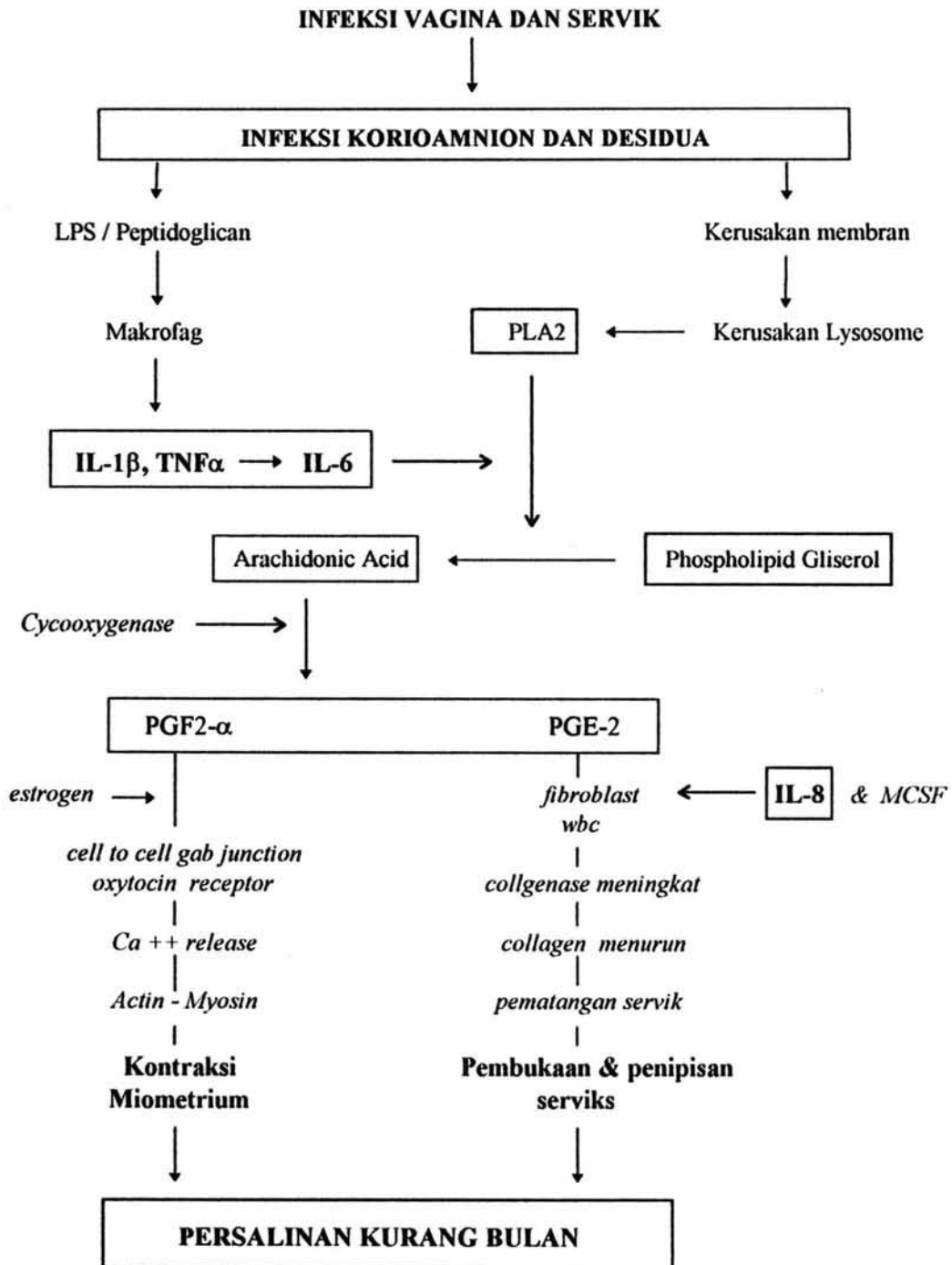
3.1 Terjadinya Persalinan Kurang Bulan Oleh Pengaruh Infeksi.

Kuman dalam vagina dan servik pada suatu keadaan tertentu yang menyebabkan pH vagina meningkat akan menghasilkan enzim *Sialidase* dan *Mucinase* yang memungkinkan penetrasi kuman melewati lendir servik. Di dalam saluran servik kuman tersebut akan menghasilkan enzim *Collagenase* dan *Elastase* yang bisa merusak selaput korioamnion sehingga memudahkan terjadinya invasi ke dalam rongga rahim. Kuman yang sudah berhasil mengadakan penetrasi ke dalam saluran servik, menyebabkan kerusakan selaput korioamnion. Keadaan ini akan menyebabkan kerusakan lisosome dan berakibat dilepaskannya enzim Phospholipase A2 (PLA2) yang berperan dalam penyediaan bahan Asam Arachidonat (AA) dari Gliserophosfolipid pada dinding sel. Produk kuman yakni Lipopolisakarida dan Peptidoglikan mampu meningkatkan biosintesis Prostaglandin (PG), melalui suatu proses aktivasi sel makrofag, desidua dan amnion untuk mengekspresikan sitokin Interleukin-1 Beta (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).

IL-1 β dan TNF- α akan mengatur jalinan sitokin (Cytokines Network) melalui efek otokrin dan parakrin mengekspresikan Interleukin -6 (IL-6) serta Interleukin-8 (IL-8). IL-1 β dan TNF- α merupakan sitokin peradangan yang diekspresikan lebih awal yang mempunyai efek biologis mengatur dan mengarahkan metabolisme AA melalui jalur enzim PGHS (Cyclooxygenase). Hasil dari metabolisme AA melalui jalur Cyclooxygenase adalah PGF-2 α dan PGE-2.

PGF-2 α bertanggung jawab terhadap kontraksi miometrium sedangkan PGE-2 menurunkan resistensi jaringan serviks, merupakan dua proses yang penting dalam kemajuan persalinan. PGF-2 α bersama-sama Estrogen bekerja pada miometrium meningkatkan pembentukan *gap junction* dan reseptor oksitosin. Sekali mekanisme tersebut terjadi maka akan terjadi penjarangan *depolarisasi* antar sel yang akan menyebabkan peningkatan kadar kalsium di dalam sel. Ion kalsium di dalam sel akan berperan pada *Calmodulin* membentuk *Ca-Calmodulin* mengaktifkan enzim *Myosin Light Chain Kinase (MLCK)* yang berperan pada proses fosforilasi dari *miosin* yang bila berinteraksi dengan *aktin* akan menyebabkan pemendekan dari serat otot sehingga terjadi kontraksi miometrium. PGE-2 bersama-sama Macrophag Coloni Stimulating Factor (M-CSF atau CSF-1) dan IL-8 yang berperan sebagai kemokin (*Chemokine* atau *Chemoattractant*) yang mengerahkan sel leukosit neutrofil (PMN) dan fibroblast pada serviks merangsang sintesis dan pelepasan kolagenase (sebagai *granulocyt elastase*), sehingga kadar kolagen pada serviks menurun dan berakibat turunnya tahanan serta terjadinya perlunakan serviks. Keadaan inilah yang kemudian menyebabkan terjadinya pembukaan (*dilatasi*) dan penipisan (*effacement*) dari serviks (Herman 1994). Tampaknya melalui jalur ini invasi kuman pada desidua dan selaput korioamnion akan mampu memulai dan merangsang proses persalinan kurang bulan. Secara keseluruhan bisa dikemukakan bahwa reaksi bertingkat (*Cascade*) sitokin ini sangat dominan, dan sekali sistem tersebut terjadi secara aktif maka selanjutnya akan sulit untuk dihambat.

3.2 Kerangka Konseptual



3.3 Hipotesis.

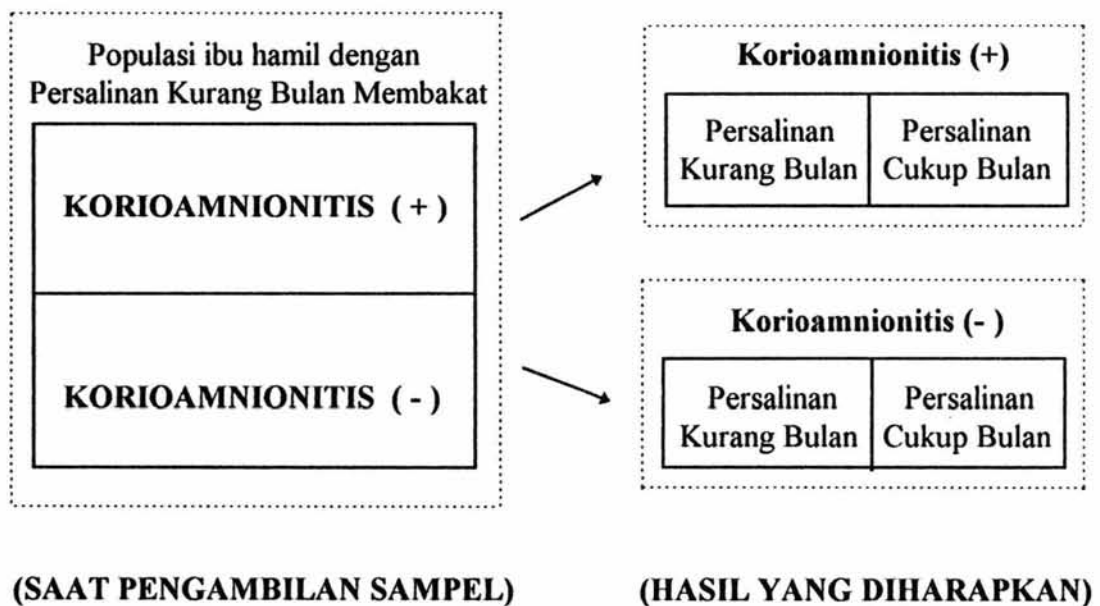
1. Keradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban mempunyai risiko yang bermakna untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
2. Makin berat tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta makin tinggi pula risiko terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
3. Invasi kuman dalam air ketuban berpengaruh terhadap terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
4. Kontraksi uterus, penipisan servik, lekosit dalam darah ibu dan sitokin dalam air ketuban dengan nilai batas tertentu mempunyai nilai prediksi yang memadai untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan pada persalinan kurang bulan yang membakat

BAB 4

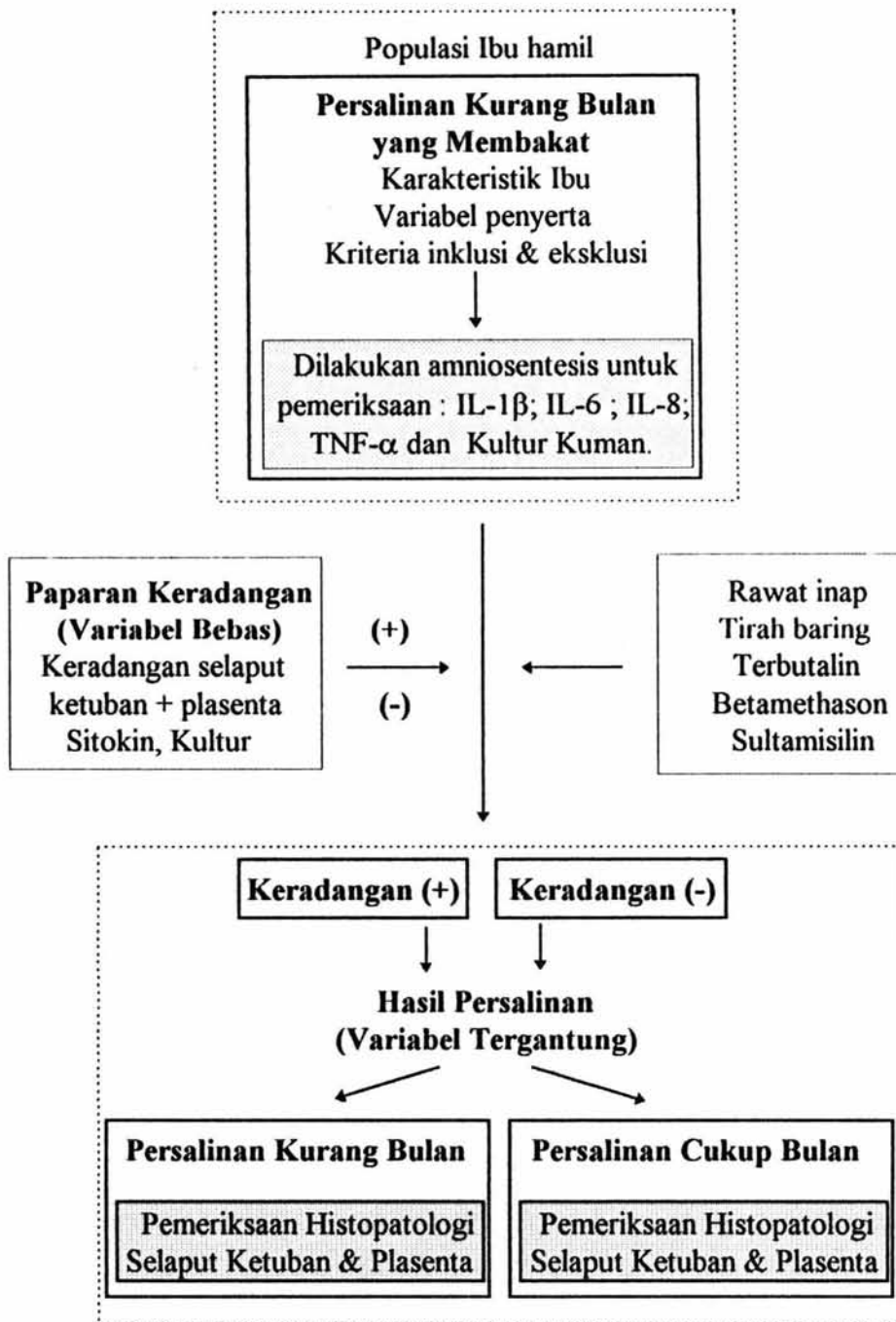
METODA PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian dilakukan dengan desain Studi Observasional Analitik dalam bentuk Kohort Prospektif dengan kontrol Internal (Greenberg 1993).



Gambar 4.1 Aplikasi desain penelitian Kohort Prospektif.



Gambar 4.2 Kerangka Penelitian.

4.2 Tempat, Waktu dan Tenaga Pelaksana Penelitian

- a. Tempat : Penelitian dilakukan dikamar bersalin Instalasi Rawat Darurat (IRD) RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.
- b. Waktu : Penelitian dilaksanakan selama 1 tahun.
- c. Pelaksanaan : Penelitian ini dilaksanakan oleh peneliti dengan bantuan tenaga dokter PPDS I Obstetri & Ginekologi dan Bidan di kamar bersalin untuk penapisan dan pemeriksaan awal dari kasus yang akan diteliti.

Pemeriksaan laboratorium dan biokimiawi dilaksanakan oleh tenaga dari Laboratorium Prodia dibawah pengawasan peneliti dan konsultan Ahli Patologi Klinik, pemeriksaan Histopatologi dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi FK. Unair dibawah pengawasan Ahli Patologi Anatomi, sedangkan untuk pemeriksaan kuman dilakukan kultur air ketuban di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FK. Unair dibawah pengawasan Ahli Mikrobiologi.

4.3 Populasi dan Sampel

Populasi yang diteliti adalah ibu hamil yang masuk ke kamar bersalin dengan diagnosa Persalinan Kurang Bulan yang Membakat (*Preterm Labor*) yang diduga terpapar oleh peradangan selaput ketuban dan plasenta (korioamnionitis) dengan batasan sebagai berikut,

4.3.1 Kriteria inklusi :

- a. Usia kehamilan antara 28 s/d 34 minggu berdasarkan perhitungan hari pertama

haid yang terakhir (LMP) atau pemeriksaan dengan USG apabila LMP jelas (Abadi 1992a)

- b. Selaput ketuban masih utuh .
- c. Kontraksi rahim yang teratur dengan frekwensi 2 kali atau lebih tiap 10 menit.
- d. Ditemukan 2 atau lebih tanda-tanda sebagai berikut, keluarnya darah & lendir dari vagina (show), penipisan servik 50 % atau lebih, pembukaan servik 4 cm atau kurang.

4.3.2 Kriteria Eksklusi :

- a. Hipertensi dalam kehamilan (HDK)
- b. Kehamilan dengan Diabetes Mellitus
- c. Kehamilan ganda
- d. Hydramnion
- e. *Antepartum Bleeding*
- f. Kelainan anatomi rahim
- g. Kehamilan dengan tumor
- h. Kelainan bawaan janin.

4.3.3 Kelompok kasus dan kontrol :

- a. Kasus : adalah kelompok yang terpapar peradangan.
- b. Kontrol : adalah kelompok yang tidak terpapar peradangan.

4.4 Variabel dan Parameter

4.4.1 Paparan peradangan (variabel bebas).

Keradangan yang dimaksud harus memenuhi parameter sebagai berikut:

- a. Tanda-tanda histopatologi peradangan selaput ketuban dan plasenta (Salafia 1989, Greig 1993).
- b. Kultur air ketuban, ditemukan hitung koloni > 100 cfu /ml (Miller J. 1994).
- c. Konsentrasi tertentu IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α didalam air ketuban (Mitchell 1993, Hermann 1994, Lockwood 1995).

4.4.2 Hasil persalinan (variabel tergantung).

Hasil persalinan yang diharapkan akan terjadi adalah persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

- a. Persalinan kurang bulan (PKB), dengan parameter :

Usia kehamilan saat melahirkan ditentukan berdasarkan anamnesa hari pertama haid terakhir dan skor Du Bowitz kurang dari 37 minggu.

- b. Persalinan cukup bulan, dengan parameter :

Usia kehamilan saat melahirkan ditentukan berdasarkan anamnesa hari pertama haid terakhir 37 minggu atau lebih. Skor Du Bowitz dilakukan apabila ada kecurigaan suatu kecil masa kehamilan (kmk) atau besar masa kehamilan (bmk).

4.4.3 Variabel penyerta yang berpengaruh terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.

- a. Gisi ibu hamil dengan parameter kadar hemoglobin dan albumin serum.
- b. Infeksi sistemik dengan parameter jumlah lekosit dan CRP serum.
- c. Kebiasaan senggama selama hamil sampai trimester II.
- d. Derajat keasaman vagina (pH) untuk deteksi kemungkinan *bacterial vaginosis*.

4.5 Definisi Operasional

4.5.1 Persalinan kurang bulan yang membakat (*Preterm Labor atau Impending preterm delivery*) (Lockwood 1995).

Batasan : Terjadinya kontraksi uterus dengan frekwensi 2 kali atau lebih per 10 menit pada usia kehamilan antara 20 minggu sampai dengan kurang dari 37 minggu (dengan perhitungan hari pertama haid terakhir) yang diikuti oleh perubahan pada servik (penipisan 50% atau lebih dan pembukaan 2 cm atau lebih)(Iams 1994, Cunningham 1997).

4.5.2 Hipertensi Dalam Kehamilan (HDK).

Batasan : Kehamilan yang disertai dengan tanda-tanda klinis kenaikan tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih, diastolik 90 mmHg atau lebih, adanya *oedem* pada tungkai bawah / presakral dan *albuminuri* yang

ditentukan dengan pemeriksaan air kemih dengan test rebus dengan berbagai tingkat kekeruhan.

4.5.3 Kehamilan ganda .

Batasan : Kehamilan di dalam rahim dengan tanda klinis rahim lebih besar dari usia kehamilan dan diraba ada 2 bagian besar janin (kepala dan bokong) atau dengan pemeriksaan USG tampak gambaran 2 janin di dalam rahim (Kurjak 1986).

4.5.4 Hydramnion.

Batasan : Kehamilan di dalam rahim dengan tanda klinis adanya pembesaran rahim yang lebih besar dari usia kehamilan dan bagian janin sulit ditentukan dari luar. Tampak gambaran air ketuban yang berlebihan dengan ketentuan AFI (*Amniotic Fluid Index*) > 24 cm (Phelan 1987, Moore 1990, Cunningham 1993).

4.5.5 Perdarahan pada kehamilan lanjut.

Batasan : Perdarahan *vaginal* pada kehamilan 20 minggu atau lebih yang disertai tanda klinis maupun pemeriksaan USG tampak gambaran adanya kumpulan darah (*hematome*) di belakang plasenta dengan insersi normal (*Solusio Plasenta*), atau tampak gambaran plasenta yang insersinya pada SBR (Segmen Bawah Rahim), menutup bagian dalam mulut rahim (*Plasenta Previa*).

4.5.6 Kelainan anatomi rahim

Batasan : Dengan pemeriksaan USG tampak gambaran masa padat disamping rahim yang berisi janin atau pemeriksaan pasca persalinan ditemukan *Uterus Duplex* atau *Uterus Bicornu*.

4.5.7 Kehamilan dengan tumor.

Batasan : Tumor jinak pada dinding rahim (*Myoma Uteri*) yang bisa diperiksa antenatal atau postnatal dengan USG.

Tumor ganas pada mulut rahim yang bisa diketahui dengan periksa dalam (periksa vagina dan inspekulo) dan apabila dicurigai adanya kelainan tersebut dilakukan biopsi.

4.5.8 Kelainan bawaan janin.

Batasan : Dengan pemeriksaan USG tampak adanya tanda kelainan bawaan janin seperti *Anencephalus*, *Hydrocephalus*, *Fetal Hydrops*, *Omphalocele*, *Gastroschisis*.

4.5.9 Kehamilan dengan Diabetes Mellitus (DM).

Batasan : DM dalam kehamilan ditentukan dengan penapisan awal dan kriteria diagnosis dengan metoda Sullivan- Mahan (Abadi 1992b).

4.5.10 Keradangan selaput ketuban dan plasenta (korioamnionitis).

Istilah korioamnionitis secara klinis juga dikenal sebagai amnionitis, infeksi intraamniotik (*Intraamniotic Infection*) atau infeksi dalam air ketuban (*Amniotic Fluid Infection*)(Gibbs 1993).

a. Parameter klinis :

Batasan : Suhu rektal $> 38^{\circ}\text{C}$, takikardi $> 100/\text{mt}$, nyeri pada uterus,

leukositosis $> 15000/\text{ml}$, getah vagina yang berbau busuk.

Parameter klinis ini tidak selalu ditemukan pada setiap kasus.

b. Parameter histopatologi :

Batasan : Adanya tanda radang pada selaput ketuban dan plasenta dengan

kriteria peradangan akut yang dikembangkan oleh Salafia tahun 1989

yakni sebagai berikut (Salafia 1989, Greig 1993) :

Keradangan Selaput Ketuban :

Tingkat 1 : ditemukan 1 fokus dengan paling sedikit 5 sel Netrofil.

Tingkat 2 : seperti tingkat 1 akan tetapi ditemukan pada lebih dari 1 fokus atau ditemukan 5-20 sel Netrofil pada 1 fokus.

Tingkat 3 : ditemukan beberapa kelompok dari tingkat 2 (multipel).

Tingkat 4 : adanya gambaran peradangan akut yang menyebar seluruh lapangan pandang dan padat.

Keradangan Plasenta :

Tingkat 1 : ditemukan 1 fokus dengan paling sedikit 5 sel Netrofil pada fibrin subkhorion.

Tingkat 2 : ditemukan fokus multipel dari tingkat 1 pada fibrin subkhorion.

Tingkat 3 : ditemukan beberapa sel Netrofil pada jaringan penyangga atau lempeng khorion.

Tingkat 4 : ditemukan banyak sel Netrofil pada lempeng khorion dan tanda peradangan pada pembuluh darah khorion.

c. Parameter mikrobiologi :

Batasan : Kultur air ketuban untuk mengetahui adanya kuman di dalam air ketuban. Penilaian kultur ini didasarkan atas jumlah koloni dan dinyatakan positif apabila ditemukan 100 cfu (coloni forming unit) per mililiter air ketuban (Miller 1994).

d. Parameter imunologi :

Batasan : Ditemukan konsentrasi yang meningkat dari IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α di dalam air ketuban (Mitchell 1993, Hermann 1994, Lockwood 1995). Pengukuran kadar sitokin ini dilakukan dengan metoda Elisa (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), kemudian ditentukan nilai batas yang mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan.

4.5.11 Persalinan kurang bulan.

Batasan : Usia kehamilan saat lahir kurang dari 37 minggu berdasarkan anamnesis hari pertama haid terakhir.

4.5.12 Persalinan cukup bulan.

Batasan : Usia kehamilan saat lahir 37 minggu atau lebih berdasarkan anamnesis hari pertama haid terakhir.

4.5.13 Usia ibu.

Batasan : usia ibu dalam tahun, dengan pengelompokan usia reproduksi, < 20 tahun, 20 - 35 tahun dan > 35 tahun.

4.5.14 Anemia pada ibu hamil.

Batasan : Normal, Hb. 10,5 g% atau lebih (PCV 32 % atau lebih).

Anemia, Hb. < 10,5 g%. (PCV < 32 %) (Abrams B. 1994).

4.5.15 Paritas.

Batasan : Primigravida, apabila ibu baru pertamakali hamil.

Multigravida, apabila ibu pernah mengalami kehamilan sebelumnya.

4.5.16 Pekerjaan.

Batasan : Pekerjaan ibu, dengan pengelompokan sebagai berikut,

Tidak bekerja, buruh, PN / ABRI, Swasta / Pedagang.

4.5.17 Pendidikan .

Batasan : Pendidikan ibu, dengan pengelompokan sebagai berikut,

Tidak sekolah, SD, SLTP, SMU dan Perguruan Tinggi / Akademi.

4.6 Alur Penelitian

4.6.1 Informed Consent

Kasus terpilih, yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi diminta untuk menanda tangani lembar persetujuan (Informed Consent). Dengan menggunakan lembar persetujuan untuk mengikuti penelitian yang dibuat khusus untuk penelitian tersebut, ibu hamil dan suami atau keluarga yang mengantarkan, diberikan penjelasan tentang hal-hal yang berkaitan dengan kegiatan penelitian, apa saja yang akan diperiksa, bagaimana cara pemeriksaan tersebut dilakukan dan apa manfaat penelitian tersebut (lampiran 2).

4.6.2 Pengelolaan persalinan kurang bulan yang membakat.

Semua kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pengelolaan sesuai dengan standar yang telah ditentukan untuk kasus dengan diagnosa persalinan kurang bulan yang membakat yakni :

- a. tirah baring dirumah sakit .
- b. pemberian Betamethason injeksi 16 mg/im / hari selama 2 hari.
- d. pemberian tokolitik Terbutalin dengan protokol yang telah ditetapkan
(lampiran 6)
- d. pemberian antibiotika Sultamisilin inj. 2x1,5g./im sehari selama 2 hari dilanjutkan dengan per-oral 2 x 375 mg / hari selama 5 hari.
- e. periksa luar dan periksa dalam (*vaginal*) hanya dilakukan saat penderita masuk kamar bersalin oleh peneliti.

Selama perawatan di rumah sakit, dilakukan pemantauan dari keadaan penderita serta kemungkinan efek samping obat yang diberikan, sampai dengan apabila terjadi persalinan dibuat catatan medik dengan lembar pengumpul data yang khusus dibuat untuk penelitian (lampiran 1).

Penderita diperbolehkan rawat jalan apabila sudah tidak ada tanda kontraksi rahim lagi serta meneruskan pengobatan di rumah disertai nasihat selama menunggu persalinan terjadi, misalnya tidak dianjurkan untuk melakukan senggama sampai dengan saat persalinan nanti, tidak mengonsumsi obat-obat lain kecuali vitamin yang diberikan oleh dokter dan segera ke kamar bersalin IRD. RSUD. Dr. Soetomo apabila ada keluhan dari kehamilannya atau ada tanda akan melahirkan.

4.6.3 Pengambilan bahan untuk pemeriksaan laboratorium. .

a. Pemeriksaan air ketuban.

Pemeriksaan ini dilakukan sebelum terjadinya persalinan pada saat masuk kamar bersalin. Untuk tujuan pemeriksaan ini dilakukan pengambilan 20 ml sampel air ketuban dengan cara *Transabdominal Amniocentesis*. Sampel air ketuban ini kemudian dibagi 2 tabung. Satu tabung berisi 10 ml dilakukan pemeriksaan mikrobiologi (langsung). Tabung yang lain 10 ml diputar pada 1000 rpm selama 10 menit, kemudian supernatan dibagi menjadi 2 tabung dan endapan (sel) dalam 1 tabung *polyethylene* kemudian disimpan dalam inkubator dengan suhu - 80°C.

Selanjutnya setelah terkumpul kasus penelitian dalam jumlah tertentu, dilakukan pemeriksaan IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α dengan metoda Elisa, dengan *reagens* Milenia, Endpoint Enzyme Immunometric Assay (Lampiran 5).

b. Pemeriksaan histopatologi dari selaput ketuban dan plasenta.

Pemeriksaan dilakukan pasca persalinan. Sampel untuk pemeriksaan ini diambil dari selaput ketuban di sekitar tempat robekan terjadi (ukuran lebar \pm 2 cm) dan dari jaringan plasenta di sekitar insersi tali pusat (ukuran \varnothing \pm 5 cm), kemudian sampel ini dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk melihat adanya tanda radang akut yang sesuai dengan batasan Salafia (Salafia 1989)(Lampiran 4).

4.6.4 Penilaian klinis dari hasil akhir persalinan.

a. Penundaan persalinan .

Penilaian klinis hasil pengobatan yang diberikan adalah lama waktu penundaan

persalinan, dinyatakan dalam satuan hari.

b. Usia Hamil saat melahirkan.

Usia kehamilan saat melahirkan berdasarkan anamnesa hari pertama haid terakhir dan skor Du Bowitz, dinyatakan dalam satuan minggu.

c. Berat badan bayi waktu lahir.

Berat lahir ditimbang dengan timbangan yang telah disediakan dikamar bersalin, dinyatakan dalam satuan gram.

4.7 Besar Sampel

Jumlah kasus yang akan diteliti tergantung pada angka kejadian dan teknik analisis statistik yang akan dipilih .

Untuk menentukan besar sampel pada penelitian Kohort ini maka kita harus menentukan unsur untuk menentukan besar sampel yang sesuai (Browner 1988).

Adapun unsur tersesebut terdiri dari :

1. Hipotesis alternatif, dengan asumsi bahwa kejadian korioamnionitis pada persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding persalinan cukup bulan.
2. Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan, proporsi korioamnionitis pada persalinan kurang bulan $\pm 80\%$ ($P_1 = 0,80$) dan pada persalinan cukup bulan $\pm 32\%$ ($P_2 = 0,32$) (Greig 1993, Abadi 1998a).

Perbedaan $P_1 - P_2$ (Effect Size) = 0,48.

3. Alfa (one tailed) = 0,05 dan Beta = 0,20

Berdasarkan unsur yang telah ditentukan diatas maka besar sampel (n) untuk penelitian ini dapat ditemukan dengan melihat tabel pada App.13B. hal. 216 dalam *Designing Clinical Research* oleh Hulley et al 1988 (Lampiran 10)

Dengan melihat harga $P2=0,32$, $P1-P2=0,48$ dan $\alpha=0,05$ (one tailed) maka didapatkan bahwa besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian di atas masing-masing 14 kasus untuk tiap kelompok yang akan diperbandingkan (Hulley 1988).

4.8. Analisis Data

- a. Uji normalitas (*Kolmogorov - Smirnov*) distribusi kasus yang diteliti untuk menentukan jenis uji statistik yang akan dipilih (parametrik atau nonparametrik). Hasil uji normalitas ditemukan distribusi normal pada data umur ibu, usia hamil saat datang, kadar hemoglobin, kadar albumin jumlah lekosit dalam serum ibu, usia hamil saat melahirkan, berat lahir dan kadar IL-6 dalam air ketuban. Sedangkan data variabel yang lain tidak mempunyai distribusi normal. Uji normalitas ini sebenarnya tidak terlalu berpengaruh dalam analisis selanjutnya oleh karena data variabel tergantung adalah skala nominal serta analisis selanjutnya adalah uji korelasi, analisis risiko dan regresi logistik yang tidak dipengaruhi oleh normalitas distribusi data.
- b. Uji homogenitas dilakukan pada kedua kelompok kasus yang akan diperbandingkan. Uji ini dilakukan pada karakteristik kasus dan variabel penyerta yang diduga berpengaruh terhadap variabel tergantung. Uji statistik yang dilakukan

untuk ini adalah uji Chi Square (non parametrik) dan uji Student-t (parametrik).

Untuk uji kemaknaan dipakai nilai batas kemaknaan 0,05.

- c. Untuk menentukan nilai batas (*cut off value*) variabel bebas maupun variabel penyerta yang diduga mempunyai pengaruh terhadap variabel tergantung bila data dengan skala interval (kontinju), dilakukan analisis dengan kurva R.O.C (*Receiver Operator Characteristic*).
- d. Untuk setiap variabel yang ikut dalam analisis (variabel penyerta dan variabel bebas) dinilai risiko relatif (RR) serta *attributable risk* (AR).
- e. Uji regresi logistik dilakukan untuk menguji pengaruh beberapa variabel bebas dan variabel penyerta (paparan dan faktor risiko) terhadap hasil persalinan (variabel tergantung).
- f. Untuk menilai hubungan antar variabel dilakukan uji korelasi Pearson, uji korelasi (koefisien kontigensi) Kendall atau uji korelasi berjenjang Spearman.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Telah dikumpulkan 74 kasus persalinan kurang bulan yang membakat (*Preterm Labor*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 74 kasus ini, 12 kasus (16,2%) menolak untuk mengikuti penelitian setelah dibacakan lembar persetujuan untuk mengikuti penelitian (*Informed Consent*), 4 kasus (6%) gagal untuk dilakukan amniosentesis *transabdominal* oleh karena 3 kasus terhalang oleh plasenta pada dinding depan *corpus* sampai dengan *fundus uteri* dan 1 kasus lainnya jumlah air ketuban sedikit (*Oligohydramnion*).

Dari 58 kasus yang mengikuti penelitian dilakukan observasi sampai dengan kelahiran bayi. Selama observasi tersebut 7 kasus melahirkan diluar RSUD.Dr. Soetomo, sedangkan 1 kasus lagi meskipun melahirkan di RSUD. Dr. Soetomo akan tetapi lepas dari observasi sehingga bahan selaput ketuban dan plasenta untuk pemeriksaan histopatologi tidak terkumpulkan, dengan demikian ke 8 kasus tersebut dikeluarkan dari penelitian (*drop out* 13,8%). Observasi selengkapnya dilakukan pada 50 kasus, yang pada akhir studi ini 30 kasus (60,0%) mengalami persalinan kurang bulan dan 20 kasus (40,0 %) persalinan cukup bulan.

5.1 Karakteristik Ibu Hamil

5.1.1 Umur ibu.

Tabel 5.1 Distribusi hasil persalinan berdasarkan umur ibu (dalam tahun).

UMUR IBU (tahun)	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
< 20	5	83,3	1	16,7	6 (12)	X ² : 1.59
20 - 34	24	57,1	18	42,9	42 (84)	df: 2
> 35	1	50,0	1	50,0	2 (4)	p. 0,45

Keterangan : PKB = Persalinan Kurang Bulan.
PCB = Persalinan Cukup Bulan.

Pada tabel diatas tampak bahwa berdasarkan uji statistik *Chi Square* tidak ada perbedaan usia ibu yang bermakna antara kedua kelompok (X²: 1,59; df: 2; p : 0,45).

Rata-rata umur ibu pada kelompok kurang bulan adalah 23,4 ± 5,1 tahun dan pada kelompok cukup bulan adalah 25,6 ± 4,8 tahun. Dengan uji t, antara kedua kelompok juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (t. 1,83; df. 48; p. 0,07).

5.1.2 Paritas.

Tabel 5.2 Distribusi hasil persalinan berdasarkan paritas.

PARITAS	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
Primigravida	22	61,1	14	38,9	36 (72)	X ² : 0.07
Multigravida	8	57,1	6	42,9	14 (28)	df. 1; p.0.80

Paritas ibu rata-rata pada kelompok kurang bulan $1,4 \pm 0,9$ sedangkan pada kelompok cukup bulan $1,5 \pm 0,8$ dengan uji t untuk kedua harga rata-rata ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($t. 0,07$; $df. 48$; $p. 0,95$). Pada tabel 5.2 tampak bahwa dengan uji *Chi Square* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($X^2. 0,07$; $df. 1$; $p. 0,80$).

5.1.3 Pendidikan ibu.

Tabel 5.3 Distribusi hasil persalinan berdasarkan pendidikan ibu .

PDK	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
SD	10	66,7	5	33,3	15 (30)	X ² : 4,07 df. 3 p. 0,25
SMP	5	55,6	4	4,4	9 (18)	
SMU	14	66,7	7	33,3	21 (42)	
PT	1	20,0	4	80,0	5 (10)	

Keterangan : PDK= Pendidikan

Juga dari segi pendidikan ibu tampak pada tabel 5.3, bahwa 26 (52%) dari 50 kasus yang diteliti mempunyai pendidikan SMU atau lebih sedangkan 48% yang lain dengan pendidikan dibawah SMU. Dengan uji *Chi Square* antara kedua kelompok tidak ada perbedaan pendidikan yang bermakna ($X^2. 4,07$; $df. 3$; $p. 0,25$).

5.1.4 Pekerjaan ibu.

Dari tabel 5.4 dapat dilihat bahwa sebagian besar ibu yang diteliti termasuk ibu rumah tangga dan dengan uji statistik diantara kedua kelompok tersebut tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($X^2. 2,35$; $df. 3$; $p. 0,50$).

Tabel 5.4 Distribusi hasil persalinan berdasarkan pekerjaan ibu.

PEKERJAAN	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
Ibu Rt.	19	44,2	14	55,8	33 (66)	X ² : 2,35 df. 3 p. 0,50
Pegawai	5	62,5	3	37,5	8 (16)	
Wiraswasta	3	50,0	3	50,0	6 (12)	
Tani / buruh	3	100	0	0,00	3 (6)	

Keterangan : Ibu Rt = Ibu Rumah tangga.

5.1.5 Usia hamil saat pertamakali datang ke rumah sakit.

Pada tabel 5.5 dapat dilihat kasus yang diteliti saat pertamakali datang ke kamar bersalin dengan usia kehamilan berkisar antara 28-34 minggu. Apabila dilakukan uji t pada harga rata-rata usia hamil pada kedua kelompok ternyata didapatkan perbedaan yang bermakna (t. 3,39; df: 48; p. 0,02).

Tabel 5.5 Usia hamil saat pertamakali datang (dalam minggu) pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

HASIL PERSALINAN	n	USIA HAMIL saat datang (minggu)	UJI STATISTIK
PKB	30	30,87 ± 1,74	t. 3,39 df. 48
PCB	20	32,10 ± 1,86	p. 0,02

Analisis lebih lanjut dengan kurva ROC (Receiver Operator Characteristic) untuk menentukan nilai batas usia hamil yang berisiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus-kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Ditemukan nilai

batas risiko untuk usia hamil adalah 31 minggu atau kurang (≤ 31 minggu) dengan RR. 2,00 (CI 95% : 1,19-3,36).

5.2 Pengaruh Variabel Penyerta terhadap Hasil Persalinan

Beberapa variabel penyerta yang diduga berpengaruh terhadap kejadian persalinan kurang bulan antara lain adalah kebiasaan senggama selama hamil sampai dengan trimester II, gizi ibu (dengan indikator kadar hemoglobin dan albumin serum), peradangan sistemik (CRP dan jumlah lekosit) dan pH vagina sebagai indikator untuk *Bacterial Vaginosis (BV)*.

Kecuali itu beberapa indikator klinis yang merupakan kriteria inklusi untuk persalinan kurang bulan yang membakat yakni pembukaan servik, penipisan servik dan frekwensi kontraksi uterus, juga dilakukan analisis hubungannya dengan kejadian persalinan kurang bulan.

5.2.1 Kebiasaan senggama selama hamil.

Tabel 5.6 Distribusi hasil persalinan berdasarkan frekwensi senggama.

Frek. senggama per minggu	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
< 1	5	50,0	5	50,0	10 (20)	X ² . 0.53 df. 2 p. 0,77
1 - 2	18	62,1	11	37,9	29 (58)	
> 2	7	63,6	4	36,4	11 (22)	

Kebiasaan senggama selama hamil sampai dengan trimester II dianggap merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya infeksi ataupun peradangan pada alat kelamin

yang dihubungkan dengan meningkatnya kejadian bayi berat lahir rendah (Naeye 1982). Pada tabel 5.6 ini riwayat senggama selama hamil dikelompokkan menjadi 3 kelompok berdasarkan frekwensi senggama tiap minggu, ternyata tidak ditemukan perbedaan frekwensi senggama yang bermakna antara kelompok persalinan kurang bulan dan cukup bulan (X^2 . 0,53; df.2; p. 0,77).

5.2.2 Kadar Hemoglobin.

Tabel 5.7 Distribusi hasil persalinan berdasarkan kadar hemoglobin.

KADAR HB gr %	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
< 10,5 (Anemi)	12	63,2	7	36,8	19 (38)	X ² : 0,13 df. 1 p. 0,72
≥ 10,5 (Normal)	18	58,1	13	41,9	31 (62)	

Demikian juga kadar hemoglobin yang mencerminkan status gizi ibu hamil yang merupakan faktor risiko terhadap terjadinya bayi berat lahir rendah dikelompokkan menjadi kategori anemi (Hb. < 10,5) dan normal (Hb. 10,5 atau lebih) (Abrams B. 1994). Pada kedua kelompok secara statistik (Chi Square) tidak ada perbedaan yang bermakna (X^2 : 0,13; df. 1; p. 0,72)(tabel 5.7). Dengan uji t kadar hemoglobin rata-rata pada kelompok kurang bulan ($10,8 \pm 1,0$ gr %) dan cukup bulan ($10,6 \pm 1,3$ gr %) juga tidak ditemukan perbedaan yang bermakna (t. 0,69, df. 48, p. 0,50).

5.2.3 Kadar Albumin dalam serum ibu.

Kadar albumin dalam serum ibu bisa dipakai sebagai parameter gizi. Pada kehamilan gizi ibu merupakan salah satu faktor penentu pertumbuhan janin serta prognosa dari

hasil akhir kehamilan. Gizi ibu hamil juga merupakan faktor risiko untuk kejadian bayi berat lahir rendah. Sebagai kriteria gizi yang baik dipakai parameter kadar albumin yang normal yakni 3,5-5,5 g/dl, dan sebagai kriteria suatu keadaan malnutrisi adalah < 3,0 g/dl (Spiekerman 1995).

Tabel 5.8 Kadar albumin dalam serum ibu pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan

HASIL PERSALINAN	n	ALBUMIN g / dl	UJI STATISTIK
PKB	30	3,70 ± 0,43	t. 0,290 df. 48
PCB	20	3,67 ± 0,28	p. 0,77

Pada tabel 5.8 diatas dengan uji t untuk rata-rata kadar albumin serum ibu pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan kadar albumin yang bermakna (t. 0,29; df. 48; p. 0,77).

5.2.4 Kadar *C-Reactive Protein (CRP)* dalam serum ibu.

Pengukuran kadar CRP serum ibu untuk mengetahui kemungkinan adanya proses radang sistemik ibu (misalnya infeksi diluar alat kelamin). Pada keadaan infeksi, CRP berfungsi sebagai *opsonin* yang tidak spesifik untuk meningkatkan kemampuan fagositosis terhadap bakteri (Abbas 1994). Harga CRP serum pada orang normal (menurut reagensia yang dipakai) adalah 0,5 mg/dl atau kurang.

Tabel 5.9 Kadar *CRP* dalam serum ibu pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan

HASIL PERSALINAN	n	<i>C- Reaktif Protein</i> g / dl	UJI STATISTIK
PKB	30	0,90 ± 0,96	t. 0,70 df. 48
PCB	20	0,74 ± 0,47	p. 0,49

Pada tabel 5.9 dapat dilihat bahwa dengan uji t pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan kadar CRP rata-rata dalam serum ibu yang bermakna (t. 0,70 df. 48; p. 0,49).

5.2.5 Derajat keasaman (pH) vagina.

Tabel 5.10 Derajat keasaman (pH) vagina pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan

HASIL PERSALINAN	n	pH VAGINA	UJI STATISTIK
PKB	30	6,70 ± 1,29	t. 0,98 df. 48
PCB	20	6,35 ± 1,14	p. 0,33

Yang dimaksud pH vagina adalah derajat keasaman dari cairan yang ada pada *fornix posterior* vagina, yang sebagian besar berasal dari saluran mulut rahim. Pada keadaan normal vagina bersifat asam dengan pH. 4,5 atau kurang. Dalam keadaan demikian kelompok *Lactobacillus* merupakan bakteri yang normal ada dalam vagina berperan dalam mencegah berkembangnya bakteri lain yang mungkin patogen dalam

vagina. Apabila terjadi gangguan, yang menyebabkan hilangnya *Lactobaccillus* dan berkembangnya bakteri lain yang patogen dalam vagina, maka pH vagina akan berubah menjadi lebih bersifat basa dengan $\text{pH} > 4,5$. Dengan demikian maka perubahan pH vagina bisa dipakai sebagai salah satu indikator adanya infeksi dalam vagina dan serviks (Sumampouw 1993). Pemeriksaan pH vagina pada kedua kelompok kasus yang diperiksa semua menunjukkan pH. 5 atau lebih yang menunjukkan bahwa keadaan vagina bersifat basa. Akan tetapi pH vagina pada kasus yang diteliti ini tidak bisa dianggap sebagai akibat infeksi (BV) oleh karena pada semua kasus sudah mengalami pembukaan servik serta sebagian besar sudah mengalami perdarahan akibat adanya pembukaan dan penipisan serviks, sehingga hal tersebut sangat mempengaruhi perubahan pH yang terjadi. Dengan uji t (tabel 5.10) rata-rata pH vagina pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (t. 0,98; df. 48; p. 0,33).

5.2.6 Jumlah sel leukosit dalam darah ibu.

Untuk mengetahui adanya pengaruh infeksi sistemik pada ibu maka diperiksa juga jumlah leukosit darah ibu. Nilai batas untuk ibu hamil dengan infeksi dalam rahim (*intrauterine*) yang sudah menunjukkan gejala klinis adalah 15000/ml (Gibbs 1993). Pada tabel 5.11 tampak kedua kelompok sebagian besar belum menunjukkan peningkatan leukosit yang mengesankan adanya infeksi dalam rahim secara klinis. Dengan uji t didapatkan perbedaan jumlah leukosit dalam darah ibu yang bermakna (t. 2,66; df. 46,12; p. 0,01).

Tabel 5.11 Jumlah lekosit dalam darah ibu pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan

HASIL PERSALINAN	n	JUMLAH LEKOSIT (sel per mililiter)	UJI STATISTIK
PKB	30	13745,67 ± 5067,96	t. 2,66 df. 46,12
PCB	20	10815,50 ± 2689,98	p. 0,01

Analisis lebih lanjut dengan kurva ROC ditemukan nilai batas jumlah lekosit dalam darah ibu 11.500/ml berisiko terjadinya persalinan kurang bulan dengan RR. 2,17 (CI 95%. 1,15 - 4,09).

5.2.7 Pembukaan servik.

Tabel 5.12 Distribusi hasil persalinan berdasarkan pembukaan servik.

PEMBUKAAN SERVIK	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
> 2-4 cm	14	73,7	5	26,3	19 (38)	X2. 2.39
≤ 2 cm	16	51,6	15	48,4	31 (62)	df. 1 p. 0.12

Pembukaan servik menunjukkan tingkat kemajuan dari proses persalinan. Populasi kasus yang diteliti mempunyai kriteria inklusi pembukaan servik pada *fase laten* (kurang dari 4 cm). Kriteria ini diambil oleh karena apabila pembukaan servik sudah 4 cm atau lebih berarti proses persalinan sudah masuk pada *fase aktif*, maka tidak dianjurkan lagi untuk dipertahankan dan kelahiran akan segera terjadi tanpa bisa dihambat lagi. Dari kedua kategori pembukaan servik ini (2 cm atau kurang dan lebih

dari 2 cm) pada kedua kelompok kasus yang diteliti ternyata tidak menunjukkan perbedaan pembukaan servik yang bermakna (X^2 . 2,39; df. 1; p. 0,12) (tabel 14).

5.2.8 Penipisan servik.

Penipisan serviks (*effacement*) juga merupakan suatu indikator kemajuan proses persalinan. Sebelum terjadi penipisan serviks, pada kehamilan < 30 minggu, panjang saluran servik (*canalis cervicalis*) adalah 40 ,9 mm (Lockwood 1995). Pada kasus yang diteliti digunakan kriteria inklusi dari penipisan serviks adalah 50% atau lebih dengan cara pemeriksaan dalam (*vaginal*).

Tabel 5.13 Distribusi hasil persalinan berdasarkan penipisan servik.

PENIPISAN SERVIK	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
> 50 %	23	74,2	8	25,8	31 (62)	X^2 . 6,85
≤ 50 %	7	36,8	12	63,2	19 (38)	df. 1 p. 0,01

Dari kedua kelompok kasus yang diteliti, pada tabel 5.13 dapat dilihat bahwa sebagian besar dari kelompok persalinan kurang bulan sudah menunjukkan penipisan serviks > 50%. Berdasarkan uji statistik Chi-Square penipisan serviks pada kedua kelompok tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna (X^2 . 6,85; df.1; p. 0,01).

Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa penipisan servik dengan nilai batas >50% mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan dengan RR. 2,57 (CI 95% 1,23 - 5,39) dibanding dengan penipisan 50% atau kurang.

5.2.9 Kontraksi uterus (*His*).

Tabel 5.14 Distribusi hasil persalinan berdasarkan frekwensi kontraksi uterus.

KONTRAKSI per 10 mt.	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
3 / lebih	25	73,5	9	26,5	34 (68)	X ² : 8,10 df. 1, p. 0,01
< 3	5	31,3	11	68,7	16 (32)	

Kontraksi uterus yang teratur dengan frekwensi 2 kontraksi atau lebih per 10 menit merupakan gejala klinis persalinan kurang bulan yang membakat (Iams 1994).

Pada tabel 5.14 tampak bahwa dengan kategori frekwensi kontraksi uterus 3 atau lebih per 10 menit dan kurang dari 3 per 10 menit, ternyata dengan uji statistik pada kedua kelompok kasus (persalinan kurang bulan dan cukup bulan) menunjukkan perbedaan frekwensi kontraksi uterus yang bermakna (X²: 8,10; df.1; p. 0,01). Selanjutnya apabila dilakukan analisis untuk menilai seberapa besar risiko terjadinya persalinan kurang bulan akibat kontraksi ini maka ditemukan bahwa kontraksi uterus dengan frekwensi ≥ 3 per 10 menit mempunyai risiko terjadi persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding dengan kontraksi < 3 per 10 menit dengan RR. 3,30 (CI.95%. 1,35 - 8,06).

5.3 Pengaruh Keradangan Selaput Ketuban dan Plasenta (Histopatologi), Invasi Kuman Dalam Air Ketuban (Mikrobiologi) dan Sitokin Dalam Air Ketuban (Imunologi) terhadap Hasil Persalinan

Beberapa paparan keradangan (variabel bebas) yang akan dianalisis dalam penelitian ini, diperkirakan mempunyai pengaruh langsung dan diduga menjadi pemicu untuk terjadinya persalinan kurang bulan (variabel tergantung), adalah:

- a. Keradangan pada selaput ketuban dan plasenta secara histopatologi menurut kriteria Salafia.
- b. Peningkatan konsentrasi sitokin keradangan (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α) dengan pemeriksaan ELISA.
- c. Jumlah koloni yang tumbuh pada setiap mililiter air ketuban dengan nilai batas 100 CFU/ml.

5.3.1 Keradangan selaput ketuban dan plasenta (histopatologi).

Untuk memudahkan analisa statistik pada hasil pemeriksaan histopatologi jaringan gestasi yang diambil (selaput ketuban dan plasenta), maka dibuat beberapa kategori.

Kategori I : Tanpa melihat tingkat keradangan.

- a. Radang (-) bila tidak ada tanda keradangan yang sesuai dengan kriteria Salafia.
- b. Radang (+) bila ada tanda keradangan yang sesuai dengan kriteria Salafia (tingkat 1-4).

Tabel 5.15 Distribusi hasil persalinan berdasarkan peradangan selaput ketuban dan plasenta (kategori I) (n = 50)

KERADANGAN (kategori I)	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
SEL. KETUBAN						X ² . 16,72
Radang (+)	26	81,3	6	18,7	32 (100)	df. 1
Radang (-)	4	22,2	14	77,8	18 (100)	p. < 0,01
PLASENTA						X ² . 6,46
Radang (+)	20	76,9	6	23,1	26 (100)	df. 1
Radang (-)	10	41,7	14	58,3	24 (100)	p. 0,01

Keterangan : PKB = Persalinan Kurang Bulan.
PCB = Persalinan Cukup Bulan

Pada tabel 5.15 dapat diketahui bahwa berdasarkan ada atau tidaknya tanda peradangan pada selaput ketuban (kategori I) ditemukan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok yang diteliti (X². 16,72; df. 1; p.<0,01). Hal ini menunjukkan bahwa kasus yang terpapar peradangan selaput ketuban tanpa memperhatikan tingkat keradangannya mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan (RR. 3,66 .CI.95%: 1,52 - 8,82). Dari pemeriksaan plasenta juga tampak adanya perbedaan tanda peradangan antara kelompok kurang bulan dan cukup bulan. Dengan uji statistik pada kedua kelompok ditemukan perbedaan yang bermakna (X². 6,46; df. 1; p. 0,01). Hal tersebut menunjukkan bahwa peradangan pada plasenta merupakan risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding dengan yang tanpa peradangan (RR. 2,85. CI 95%: 1,10-3,10).

Dari analisa diatas maka dapat disimpulkan bahwa pada persalinan kurang bulan yang membakat yang terpapar keradangan selaput ketuban dan plasenta mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding dengan kasus yang tidak terpapar.

Kategori II : Berdasarkan tingkat keradangan yang sesuai dengan kriteria Salafia.

- a. Radang (-) bila tidak menunjukkan tanda keradangan yang sesuai dengan kriteria Salafia.
- b. Radang **Ringan** bila menunjukkan tanda keradangan yang sesuai dengan kriteria Salafia tingkat 1.
- c. Radang **Berat** bila menunjukkan tanda keradangan yang sesuai dengan kriteria Salafia tingkat 2 - 4.

Tabel 5.16 Distribusi hasil persalinan berdasarkan tingkat keradangan selaput ketuban dan plasenta (kategori II)(n=50).

KERADANGAN (kategori II)	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
SEL. KETUBAN						
Radang Berat	21	91,3	2	8,7	23 (100)	X ² . 20,17
Radang Ringan	5	55,6	4	44,4	9 (100)	df. 2
Radang (-)	4	22,2	14	77,8	18 (100)	p.<0.01
PLASENTA						
Radang Berat	9	100,0	-	-	9 (100)	X ² . 9,52
Radang Ringan	11	64,7	6	35,3	17 (100)	df. 2
Radang (-)	10	41,7	14	58,3	24 (100)	p. <0,01

Ditinjau dari tingkat peradangan pada selaput ketuban dan plasenta secara histopatologi, maka tampak pada tabel 5.16 bahwa tingkat peradangan yang lebih tinggi cenderung mengalami persalinan kurang bulan. Dengan uji Chi Square maka ditemukan perbedaan yang bermakna tingkat peradangan pada selaput ketuban ($X^2_{20,17}$; df. 2; $p < 0,01$) dan plasenta ($X^2_{9,52}$; df. 2; $p < 0,01$) antara kelompok persalinan kurang bulan dengan cukup bulan. Dengan analisis tabel tunggal ditemukan bahwa risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada tingkat peradangan berat pada selaput ketuban lebih tinggi (RR.4,11; CI 95%. 1,72-9,84) dibanding dengan peradangan ringan (RR.2,50 CI 95%. 0,88-7,10). Demikian pula pada peradangan plasenta (RR. 2,40 CI 95%.1,49-3,85 dibanding RR. 1,55 CI 95%. 0,86 -2,80). Tampaknya dengan melihat rentang nilai risiko pada batas CI 95% pada selaput ketuban dan plasenta menunjukkan bahwa peradangan ringan (tingkat 1 kriteria Salafia) tidak mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap proses terjadinya persalinan kurang bulan ($p > 0,05$) sehingga hanya peradangan berat (tingkat 2-4 kriteria Salafia) yang berpengaruh secara bermakna terhadap terjadinya persalinan kurang bulan ($p < 0,05$). Berarti dengan melihat tingkat peradangan pada selaput ketuban dan plasenta maka bisa dikatakan bahwa makin tinggi tingkat peradangan makin tinggi pula risiko terjadinya persalinan kurang bulan.

5.3.2 Invasi kuman dalam air ketuban (mikrobiologi).

Tabel 5.17 Distribusi hasil persalinan berdasarkan hasil kultur kuman dalam air ketuban (n=50).

KULTUR KUMAN	PKB (30)		PCB (20)		Total (%)	UJI STATISTIK
	n	%	n	%		
Positif	5	83,3	1	16,7	6 (12)	X ² . 0,64
Negatif	25	56,8	19	43,2	44 (88)	df. 1 p. 0,22

Dari tabel 5.17 di atas tampak bahwa kejadian kultur air ketuban positif hanya pada 12% kasus (6/50). Pada kelompok yang menunjukkan kultur positif, 83,3% (5/6 kasus) mengalami persalinan kurang bulan dan 16,7% (1/6 kasus) mengalami persalinan cukup bulan. Sedangkan pada kelompok dengan kultur negatif, 56,8% kasus mengalami persalinan kurang bulan dan 43,2% cukup bulan. Uji statistik dari kedua kelompok tersebut ternyata menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna (X². 0,64; df. 1; p. 0,22). Kultur air ketuban sebenarnya merupakan standar baku (gold standard) untuk menunjukkan adanya invasi kuman ke dalam air ketuban. Oleh karena hasil kultur yang menunjukkan positif pada penelitian ini terlalu sedikit maka bila kita hanya mengandalkan hasil kultur air ketuban ini, kita tidak dapat menggambarkan secara tepat ada atau tidaknya infeksi pada selaput ketuban dan plasenta.

5.3.3 Kadar sitokin peradangan dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α)

Tampak pada tabel 5.18 bahwa ada perbedaan yang sangat bermakna kadar ke 4 jenis sitokin peradangan yang ditemukan dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α) pada kelompok kasus yang mengalami persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

Tabel 5.18 Kadar IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

SITOKIN	PKB (n=30)	PCB (n=20)	UJI STATISTIK		
			t	df	p
IL-1 β	253,30 \pm 379,48	2,55 \pm 5,97	3,62	29,02	<0,01
IL-6	11966,00 \pm 8471,03	1045,60 \pm 965,26	6,99	30,12	<0,01
IL-8	3577,67 \pm 2472,83	1223,00 \pm 799,52	4,85	37,40	<0,01
TNF- α	56,58 \pm 114,96	0,00	2,70	29,00	0,01

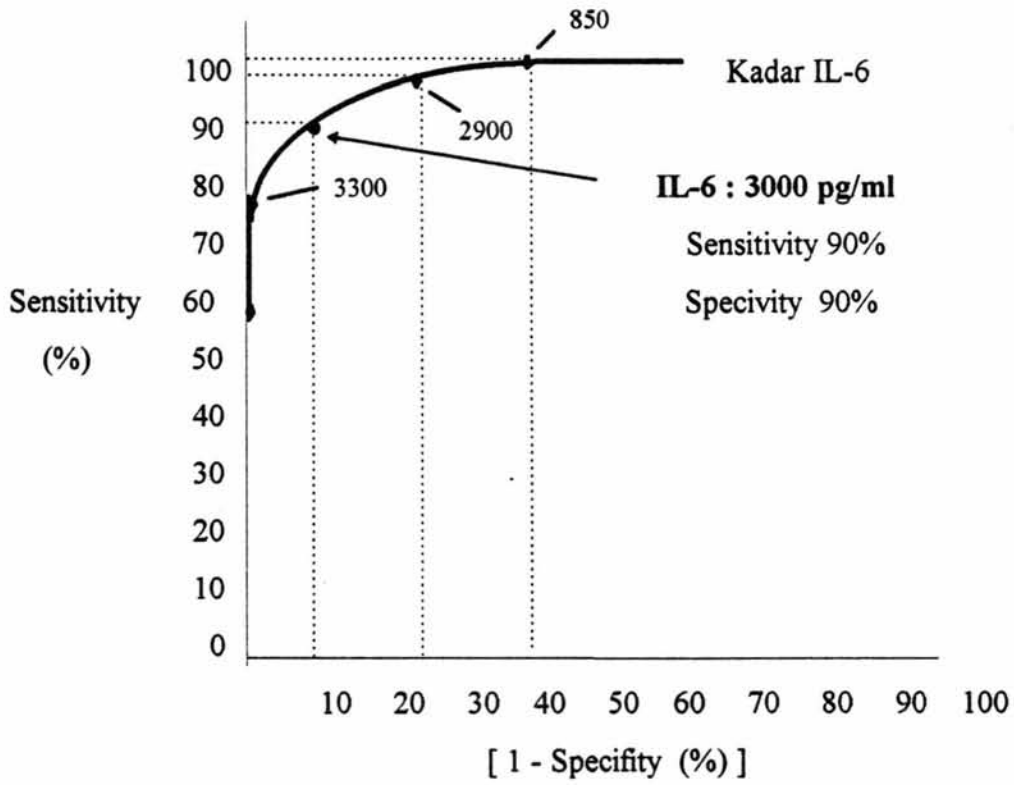
Perbedaan kadar sitokin dalam air ketuban ini tampaknya menunjukkan adanya perbedaan tingkat peradangan yang terjadi pada jaringan gestasi. Apabila dilakukan analisis lebih lanjut dengan menggunakan uji regresi logistik (tabel 5.19) ternyata IL-6 menunjukkan peran yang paling dominan (W. 6,1659; p. 0,01). Hasil analisis tersebut menunjukkan, bahwa IL-6 merupakan salah satu sitokin yang bisa mewakili sitokin lain yang diekspresikan dalam air ketuban, yang berperan dalam proses persalinan kurang bulan.

Tabel 5.19 Uji regresi logistik untuk menilai pengaruh IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α dalam air ketuban terhadap hasil persalinan (n=50).

VARIABEL	WALD	df	p
IL-1 β	0,0749	1	0,78
IL-6	6,1659	1	0,01
IL-8	0,7904	1	0,37
TNF- α	0,0047	1	0,95

Dalam penelitian ini pengukuran kadar sitokin dalam air ketuban menggunakan metoda ELISA dengan memakai *reagensia* Milenia-Endpoint Enzyme Immunometric Assay, dengan kalibrasi tertinggi 1000 pg/ml. Untuk menentukan nilai batas (*cut-off value*) kadar IL-6 dalam air ketuban ditentukan dahulu sensitivitas dan spesifitas dari tiap kadar yang telah ditentukan dengan interval tertentu kemudian dilakukan analisa memakai kurva Receiver Operator Characteristic (ROC). Nilai batas yang dipersyaratkan harus mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tertinggi secara seimbang (*optimum*) dan mempunyai risiko cukup tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan. Dengan cara ini ditemukan nilai batas untuk kadar IL-6 dalam air ketuban sebesar 3000 pg/ml, yang mempunyai sensitivitas 90%, spesifitas 90%, nilai prediktif positif 93% dan RR. 6,52 (CI 95% 2,28-18,67).

Nilai batas ini tidak dapat dipakai secara umum akan tetapi tergantung pada *reagensia* yang dipakai, batasan cara pemeriksaan dan pembacaan hasil serta untuk keperluan apa nilai batas tersebut ditentukan. Sehingga nilai batas ini harus ditentukan untuk setiap studi yang dilakukan.



Gambar 5.1 Receiver Operator Characteristic (ROC) untuk menentukan nilai batas kadar IL-6 dalam air ketuban yang mempunyai risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan.

5.4 Hasil Persalinan

Semua persalinan pada penelitian ini (50 kasus) terjadi secara pervaginam.

5.4.1 Penundaan persalinan (dalam hari).

Tabel 5.20 Penundaan persalinan pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan .

HASIL PERSALINAN	n	PENUNDAAN (hari)	UJI STATISTIK
PKB	30	5,8 ± 5,2	t. 9,66 df. 21,88
PCB	20	40,4 ± 15,4	p. 0,01

Pada kelompok kurang bulan rata-rata persalinan tertunda 5,8 hari sedangkan pada kelompok cukup bulan rata-rata tertunda 40,4 hari. Ditemukan adanya perbedaan yang sangat bermakna (t. 9,66; df. 21,88; p. 0,01) efek penundaan persalinan pada kedua kelompok (tabel 5.20).

5.4.2 Berat lahir..

Tabel 5.21 Berat lahir pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan

HASIL PERSALINAN	n	BERAT LAHIR (gram)	UJI STATISTIK
PKB	30	1635,0 ± 356,3	t. 12,04 df. 48
PCB	20	2772,5 ± 277,4	p. 0,01

Tabel di atas menunjukkan rata-rata berat lahir pada kelompok kurang bulan adalah 1635,0 gram sedangkan pada kelompok cukup bulan 2772,5 gram. Uji statistik

antara keduanya menunjukkan adanya perbedaan berat lahir yang bermakna ($t. 12,04$; $df. 48$; $p. 0,01$) pada kedua kelompok (kurang bulan dan cukup bulan).

5.4.3 Usia hamil saat melahirkan.

Tabel 5.22 Usia hamil saat melahirkan pada persalinan kurang bulan dan cukup bulan

HASIL PERSALINAN	n	USIA HAMIL saat melahirkan (minggu)	UJI STATISTIK
PKB	30	$32,2 \pm 1,7$	$t. 12,31$; $df. 48$
PCB	20	$37,7 \pm 1,3$	$p. 0,01$

Pada tabel 5.22 tampak bahwa usia hamil saat ibu melahirkan pada kelompok persalinan kurang bulan $32,2 \pm 1,7$ minggu dan kelompok cukup bulan $37,7 \pm 1,3$ minggu. Dengan uji t maka didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut ($t. 12,31$; $df. 48$; $p. 0,01$).

5.5 Hubungan Antarvariabel pada Paparan Keradangan (Variabel Bebas) dan Variabel Penyerta yang Diduga Berpengaruh Terhadap Terjadinya Persalinan Kurang Bulan

Dalam penelitian kohort prospektif seperti ini, salah satu keuntungannya adalah beberapa faktor risiko (variabel yang berpengaruh) dapat diikuti perkembangannya dan dapat dianalisis secara bersamaan sehingga hubungan antar faktor risiko dapat diketahui. Dalam hal ini yang dilakukan analisis adalah semua variabel yang diduga

mempunyai pengaruh dan hubungan yang bermakna terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.

5.5.1 Hubungan antara tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta

(kategori II) dengan kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α dalam air ketuban.

Oleh karena data tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta berskala ordinal dengan lebih dari dua kategori dan data kadar sitokin dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) berskala interval dengan distribusi tidak normal (berdasarkan uji normalitas $p < 0,05$) maka untuk analisa hubungan ini dilakukan uji korelasi berjenjang Spearman (Spearman Rank Correlation Test).

Tabel 5.23 Uji korelasi berjenjang Spearman untuk hubungan antara tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta dengan kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α dalam air ketuban.

SITOKIN DALAM AIR KETUBAN	n	KERADANGAN			
		SEL. KETUBAN		PLASENTA	
		r	p	r	p
IL-1 β	50	0,3752	0,01	0,4740	0,01
IL-6	50	0,5968	0,01	0,4340	0,01
IL-8	50	0,5731	0,01	0,5136	0,01
TNF- α	50	0,3828	0,01	0,4307	0,01

Keterangan : r. koefisien korelasi Spearman.
p. tingkat kemaknaan.

Pada tabel 5.23 di atas tampak adanya hubungan yang bermakna antara kadar keempat jenis sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) dalam air ketuban dengan tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta secara histopatologis.

Berarti makin tinggi tingkat peradangan yang terjadi pada selaput ketuban dan plasenta makin tinggi pula kadar sitokin yang diekspresikan dalam air ketuban.

5.5.2 Hubungan antara frekwensi senggama dengan peradangan pada selaput ketuban dan plasenta.

Meskipun pada analisis sebelumnya (tabel 5.6) telah disebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara frekwensi senggama per minggu dengan kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

Akan tetapi bagaimanapun juga masih perlu dicermati lagi, oleh karena pada kenyataannya pemicu kejadian peradangan pada alat kelamin sebagian besar melalui hubungan seksual atau senggama. Seperti yang dikemukakan oleh beberapa penulis sebelumnya bahwa ada hubungan yang kuat antara berat bayi lahir rendah dengan kebiasaan senggama selama hamil (Naeye 1982, McDonald 1992). Pada penelitian lebih lanjut dikemukakan juga bahwa ada hubungan antara peradangan pada jaringan koriamnion dengan kebiasaan senggama tanpa kondom selama hamil (Lamont 1995). Sehingga dalam penelitian ini dipertimbangkan perlu untuk dilakukan analisa tentang hubungan antara kebiasaan senggama selama hamil dengan kejadian peradangan pada selaput ketuban dan plasenta pada kedua kelompok persalinan tersebut.

Pada tabel 5.24 ini ternyata ditemukan kenyataan bahwa ada perbedaan yang bermakna frekwensi senggama per minggu selama hamil dengan peradangan selaput ketuban pada kelompok persalinan kurang bulan dan cukup bulan (*Summary Chi-Square Mantel-Haenzell* dengan X^2 . 14,24; p. 0,01).

Tabel 5.24 Hubungan antara frekwensi senggama dengan peradangan selaput ketuban pada kelompok persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

Frek. Senggama per minggu	PKB (30)		PCB (20)		UJI STATISTIK	
	Ket (+)	Ket (-)	Ket (+)	Ket (-)	X ²	p
< 1	4	1	2	3	1,50	0,22
1 - 2	17	1	4	7	11,13	0,01
> 2	5	2	-	4	4,76	0,03

Keterangan : Ket (+) = Keradangan selaput ketuban (+)
Ket (-) = Keradangan selaput ketuban (-)

Dari hasil analisa ini bisa dikatakan bahwa berdasarkan kejadian peradangan pada selaput ketuban, ditemukan perbedaan yang bermakna antara frekwensi senggama kurang dari 1 kali per minggu dengan frekwensi 1 kali atau lebih per minggu pada kedua kelompok persalinan.

Tabel 5.25 Hubungan antara frekwensi senggama dengan peradangan plasenta pada kelompok persalinan kurang bulan dan cukup bulan

FREKWENSI SENGGAMA	PKB (30)		PCB (20)		UJI STATISTIK	
	Plas (+)	Plas (-)	Plas (+)	Plas (-)	X ²	p
< 1	4	1	2	3	1,50	0,22
1 - 2	13	5	3	8	5,39	0,02
> 2	3	4	2	2	0,05	0,83

Keterangan : Plas (+) = Keradangan plasenta (+)
Plas (-) = Keradangan plasenta (-)

Pada tabel 5.25 ini tidak ditemukan perbedaan yang cukup bermakna antara kebiasaan senggama selama hamil dengan frekwensi seperti kategori diatas dengan kejadian peradangan plasenta pada kelompok persalinan kurang bulan dan cukup bulan (Summary Chi Square Mantel Haenzel dengan X². 3,69 ; p. 0,055).

Tabel 5.26 Uji korelasi Pearson antara frekwensi senggama dengan kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α dalam air ketuban.

SITOKIN DALAM AIR KETUBAN	n	FREKWENSI SENGGAMA	
		r	p
IL-1 β	50	0,0993	0,49
IL-6	50	0,1781	0,22
IL-8	50	0,0677	0,64
TNF- α	50	0,0361	0,80

Keterangan : r. koefisien korelasi Pearson
p. tingkat kemaknaan

Pada tabel 5.26 diatas tampak bahwa tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara frekwensi senggama per minggu selama hamil dengan kadar sitokin dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara frekwensi senggama selama hamil dengan kejadian peradangan selaput ketuban (tabel 5.24) tampaknya memang tidak ditemukan adanya korelasi yang bermakna antara proses peradangan tersebut dengan frekwensi senggama maupun dengan kadar sitokin dalam air ketuban. Keadaan tersebut bertentangan dengan kenyataan yang tampak pada tabel 5.23 dimana ada korelasi yang kuat antara proses peradangan pada selaput ketuban dan plasenta dengan kadar sitokin dalam air ketuban. Fenomena tersebut kemungkinan oleh karena meskipun senggama menyebabkan terjadinya peradangan pada selaput ketuban akan tetapi tingkat peradangan yang ditimbulkan masih ringan sehingga tidak menimbulkan reaksi yang bisa mengawali proses persalinan preterm.

5.5.3 Hubungan antara kultur air ketuban dengan kejadian peradangan pada selaput ketuban, plasenta dan kadar sitokin dalam air ketuban

Telah dikemukakan pada tabel 5.17 yang menunjukkan rendahnya kejadian hasil kultur air ketuban yang positif (12%) serta tidak ada perbedaan hasil kultur yang bermakna antara persalinan kurang bulan dan cukup bulan ($p. 0,22$).

Oleh karena kultur kuman yang positif masih baku untuk menyatakan adanya invasi kuman dan infeksi, maka perlu diungkapkan juga bagaimana hubungan kultur air ketuban tersebut dengan peradangan pada selaput ketuban dan plasenta serta kadar sitokin dalam air ketuban.

Tabel 5.27 Uji korelasi Kendall antara kultur air ketuban dengan peradangan selaput ketuban dan plasenta.

KULTUR Air Ketuban	SELAPUT KETUBAN		PLASENTA	
	Radang (+)	Radang (-)	Radang (+)	Radang (-)
POSITIF	5	1	5	1
NEGATIF	27	17	22	22
Uji Chi Square	X ² . 1,11 p. 0,29		X ² . 2,36 p. 0,12	
Uji Korelasi Kendall	r. 0,2881 p. 0,04		r. 0,5223 p. 0,01	

Pada tabel 5.27 menunjukkan bahwa dengan uji korelasi Kendall ternyata ditemukan hubungan yang bermakna antara kultur air ketuban dengan peradangan selaput ketuban ($p. 0,04$) dan plasenta ($p. 0,01$).

Tabel 5.28 Kadar sitokin (IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF- α) rata-rata dalam air ketuban pada hasil kultur air ketuban.

SITOKIN	KULTUR		UJI STAT.	
	Positip	Negatip	t	p
IL-1 β	517,33 \pm 456,99	103,32 \pm 263,35	3,28	0,01
IL-6	11433,3 \pm 5320,4	7074,8 \pm 8744,3	1,18	0,24
IL-8	4525,0 \pm 2914,4	2378,2 \pm 2097,7	2,25	0,03
TNF- α	115,00 \pm 167,90	22,90 \pm 74,08	2,39	0,02

Pada tabel 5.28 diatas tampak adanya perbedaan yang bermakna dari kadar sitokin dalam air ketuban pada kultur positip dan negatip. Meskipun kadar IL-6 disini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (p.0,24) akan tetapi pada kenyataannya menunjukkan adanya peningkatan kadar pada kejadian kultur positip.

Melihat kenyataan bahwa ada perbedaan yang cukup berarti antara kadar sitokin pada kultur positip dan negatip maka bisa dikatakan bahwa peningkatan kadar sitokin ini dipengaruhi oleh adanya invasi kuman kedalam air ketuban.

Pada tabel 5.29, dengan menggunakan uji korelasi berjenjang Spearman tampak adanya hubungan yang bermakna antara hasil kultur air ketuban dengan kadar sitokin dalam air ketuban meskipun dengan IL-6 menunjukkan korelasi yang kurang bermakna (p. 0,055).

Tabel 5.29 Uji korelasi berjenjang Spearman antara kultur air ketuban dengan kadar sitokin (IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF- α) dalam air ketuban.

SITOKIN AIR KETUBAN	n	KULTUR AIR KETUBAN	
		r	p
IL-1 β	50	0,3279	0,020
IL-6	50	0,2734	0,055
IL-8	50	0,3035	0,032
TNF- α	50	0,3259	0,008

Keterangan : r. koefisien korelasi Spearman
p. tingkat kemaknaan

5.5.4 Hubungan antara jumlah sel leukosit dalam darah ibu dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban

Pada tabel 5.11 telah dianalisa jumlah rata-rata leukosit darah ibu antara kedua kelompok ternyata pada kelompok persalinan kurang bulan jumlah sel leukosit rata-rata 13745,67 \pm 5067,96 per mililiter dan pada kelompok persalinan cukup bulan 10815,50 \pm 2689,98 per mililiter. Dengan uji t ternyata didapatkan perbedaan yang bermakna (p. 0,01). Tampaknya jumlah rata-rata sel leukosit dalam darah ibu pada kelompok persalinan kurang bulan melewati batas tertinggi jumlah sel leukosit pada kehamilan normal (5000-12000 sel/ml) akan tetapi masih belum melewati batas kriteria klinis untuk infeksi korioamnionitis (15000 sel/ml)(Gibbs 1993). Selanjutnya dilakukan analisa dengan menggunakan kurva ROC untuk mencari nilai batas jumlah leukosit darah yang mempunyai nilai diagnostik untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan. Dengan cara ini ditemukan bahwa nilai batas leukosit 11500 sel/ml mempunyai

risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan dengan sensitivitas 70%, spesifitas 65%, nilai prediktif positif 75%, nilai prediktif negatif 59,1% dan RR. 2,16 (CI. 95%. 1,14 - 4,08).

Tabel 5.30 Uji korelasi Pearson antara jumlah sel lekosit dalam darah ibu dengan peradangan selaput ketuban & plasenta dan kadar sitokin dalam air ketuban.

SITOKIN & RADANG	n	LEKOSIT IBU	
		r	p
IL-1 β	50	0,4585	0,001
IL-6	50	0,5493	0,000
IL-8	50	0,4060	0,003
TNF- α	50	0,3398	0,016
SEL.KET	50	0,2956	0,037
PLASENTA	50	0,3012	0,034

Keterangan : r. koefisien korelasi Pearson.

p. tingkat kemaknaan

Dari tabel 5.30 diatas tampak bahwa jumlah lekosit dalam darah ibu ternyata mempunyai korelasi positif dengan kadar sitokin dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) dan peradangan selaput ketuban maupun plasenta. Dapat disimpulkan dari data ini bahwa jumlah sel lekosit darah dengan nilai batas tertentu (11500/ml) ini bisa dipakai sebagai petanda laboratorik untuk meramalkan persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

5.5.5 Hubungan antara penipisan servik (EFF) dan kontraksi uterus (HIS) dengan kadar sitokin dalam air ketuban.

Pada tabel 5.13 telah dilakukan analisis tentang distribusi hasil persalinan (PKB dan PCB) berdasarkan penipisan servik, didapatkan perbedaan yang bermakna pada penipisan servik antara kedua kelompok tersebut ($p = 0,01$). Untuk mengetahui hubungan antara penipisan servik dengan kadar sitokin dalam air ketuban maka dilakukan analisis dengan uji t kadar rata-rata sitokin dalam air ketuban pada kedua kelompok penipisan servik (lebih dari 50% dan 50% atau kurang).

Tabel 5.31 Kadar sitokin rata-rata dalam air ketuban pada kedua kelompok penipisan servik ($> 50\%$ dan $\leq 50\%$).

SITOKIN	EFF $> 50\%$ (n:31)	EFF $\leq 50\%$ (n:19)	t	df	p
IL-1	156,87 \pm 304,99	146,70 \pm 344,76	0,11	48	0,91
IL-6	9683,06 \pm 8524,03	4195,63 \pm 7435,89	2,32	48	0,03
IL-8	2974,03 \pm 2273,49	2083,95 \pm 2256,06	1,35	48	0,18
TNF	33,89 \pm 91,05	34,05 \pm 98,03	0,01	48	0,99

Pada tabel diatas (5.31) tampak adanya kenaikan kadar sitokin rata-rata dalam air ketuban pada kedua kelompok penipisan servik. Dengan uji t ternyata kadar IL-6 menunjukkan suatu kenaikan yang bermakna ($t = 2,32$; $df = 48$; $p = 0,03$), sedangkan sitokin yang lain tidak menunjukkan kenaikan yang bermakna.

Distribusi hasil persalinan (PKB dan PCB) berdasarkan kelompok kontraksi uterus ($\geq 3 / 10mt$ dan $< 3 / 10mt$) telah dianalisis pada tabel 5.14 dan menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok tersebut ($p = 0,01$). Selanjutnya

dilakukan uji t kadar rata-rata sitokin dalam air ketuban pada kedua kelompok kontraksi uterus untuk menilai sejauh mana hubungan antara keduanya.

Tabel 5.32 Kadar sitokin rata-rata dalam air ketuban pada kedua kelompok kontraksi uterus ($\geq 3/10$ mt dan $< 3/10$ mt).

SITOKIN	HIS ≥ 3 (n:34)	HIS < 3 (n:16)	t	df	p
IL-1	196,09 \pm 357,26	61,46 \pm 186,60	1,75	47,35	0,09
IL-6	9738,53 \pm 8,996,81	3048,88 \pm 4978,29	3,38	46,55	0,001
IL-8	3035,15 \pm 2361,55	1787,19 \pm 1915,35	1,84	48	0,07
TNF	38,75 \pm 92,75	23,75 \pm 95,00	0,53	48	0,60

Pada tabel diatas (5.32) ditemukan adanya kenaikan kadar sitokin rata-rata dalam air ketuban pada kedua kelompok kontraksi uterus. Dengan uji t ternyata kadar IL-6 menunjukkan kenaikan yang bermakna (t.3,38; df.46,55; p.0,001), sedangkan sitokin yang lain tidak menunjukkan kenaikan yang bermakna.

Tabel 5.33 Uji korelasi Pearson antara kontraksi uterus dan penipisan servik dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban

RADANG dan SITOKIN	n	KONTRAKSI UTERUS		PENIPISAN SERVIK	
		r	p	r	p
Selaput Ket.	50	0,309	0,029	0,297	0,036
Plasenta	50	0,264	0,064	0,115	0,428
IL-1 β	50	0,160	0,266	0,012	0,935
IL-6	50	0,329	0,020	0,408	0,003
IL-8	50	0,294	0,039	0,269	0,059
TNF- α	50	0,096	0,507	0,008	0,954

Pada tabel 5.33, dengan uji korelasi Pearson tampak adanya korelasi yang positif antara kontraksi uterus dengan peradangan selaput ketuban, IL-6 dan IL-8 ($p < 0,05$), akan tetapi dengan peradangan plasenta, IL-1 β dan TNF- α tidak menunjukkan korelasi yang positif ($p > 0,05$).

Pada tabel yang sama tampak pula adanya korelasi yang positif antara penipisan servik dengan peradangan selaput ketuban dan IL-6 ($p < 0,05$), akan tetapi dengan peradangan plasenta, IL-1 β , IL-8 dan TNF- α tidak menunjukkan korelasi yang positif ($p > 0,05$).

5.6 Pengaruh Paparan Keradangan (Selaput Ketuban, Plasenta, IL-6) dan Variabel Penyerta (Usia Hamil saat datang, Kontraksi Uterus, Penipisan Servik, Lekosit) Terhadap Persalinan Kurang Bulan

Untuk menilai pengaruh paparan peradangan (variabel bebas) maupun faktor risiko yang lain (variabel penyerta), terhadap kejadian persalinan kurang bulan, baik secara tunggal maupun secara kelompok, maka diperlukan suatu data dengan skala yang sama, dengan nilai batas yang telah ditentukan sebelumnya.

Tujuan dari cara tersebut adalah untuk memudahkan dalam melakukan penggabungan antara variabel yang diduga berpengaruh, serta memudahkan dalam melakukan analisa statistik.

5.6.1 Analisis risiko untuk paparan peradangan (selaput ketuban, plasenta, IL-6) dan variabel penyerta (usia hamil saat datang, kontraksi uterus, penipisan servik, lekosit darah ibu terhadap terjadinya persalinan kurang bulan

Sebelum dilakukan analisa statistik maka lebih dahulu dilakukan konversi data dengan sisitim skor pada tiap variabel sehingga menemukan data yang seragam yang bisa dianalisis secara bersamaan.

1. Skor pada variabel bebas (paparan peradangan) .

a. Skor peradangan selaput ketuban dan plasenta.

Sesuai dengan tingkat peradangan yang telah ditentukan oleh Salafia (1989)

kemudian dibuat kategori sebagai berikut :

- skor 0 : negatip (peradangan negatip)
- skor 1 : ringan (peradangan tingkat 1)
- skor 2 : berat (peradangan tingkat 2-4)

b. Skor sitokin peradangan dalam air ketuban.

Sebagai indikator, IL-6 yang telah diuji (regresi logistik) bisa berperan mewakili sitokin peradangan yang lain (IL-1 β , IL-8 dan TNF- α) dengan nilai batas 3000 pg/ml sebagai berikut:

- skor 1 : bila kadar IL-6 < 3000 pg/ml (risiko negatip)
- skor 2 : bila kadar IL-6 \geq 3000 pg/ml (risiko positip)

c. Skor paparan peradangan secara kelompok (skor total).

- skor total 0 - 1 : negatip
- skor total 2 - 4 : ringan
- skor total 5-10 : berat

Tabel 5.34 Pengaruh paparan peradangan secara tunggal terhadap hasil persalinan.

HASIL PERSALINAN	PAPARAN KERADANGAN								
	IL-6		SELAPUT KET.			PLASENTA			
	1	2	0	1	2	0	1	2	
PCB	18	2	14	4	2	14	6	0	
PKB	3	27	4	5	21	10	11	9	
UJI CHI SQUARE	X ² . 31,53 df.1 p,0,01		X ² . 20,17 df.2 p. <0,01			X ² . 9,52 df.2 p.<0,01			

Pada uji Chi Square untuk melihat hubungan antara IL-6 dalam air ketuban (skor 1 dan 2), peradangan selaput ketuban dan plasenta (skor 0, 1 dan 2) dengan kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan menunjukkan suatu perbedaan yang bermakna (p. < 0,05)(tabel 5.34).

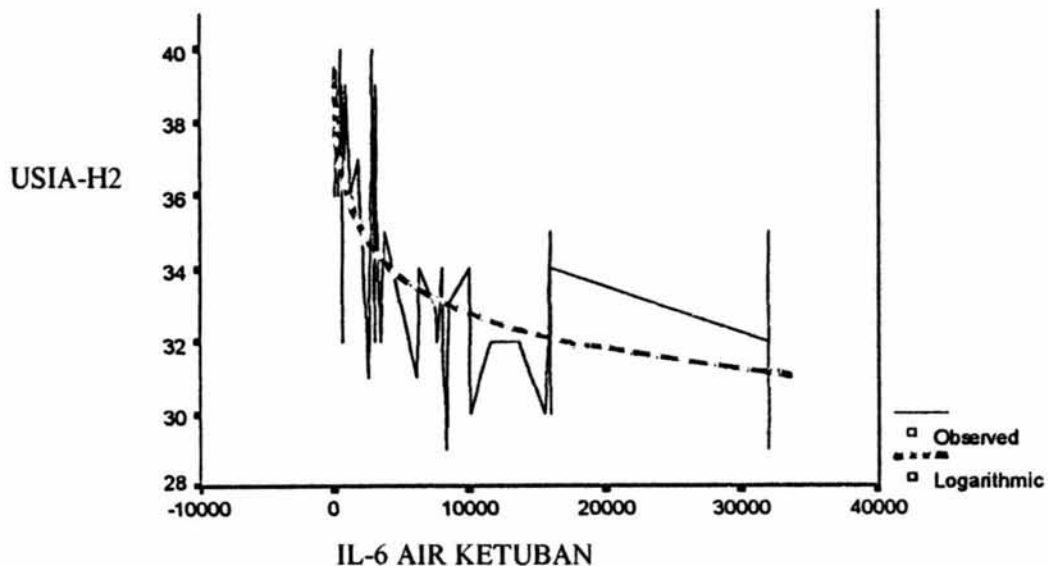
Tabel 5.35 Analisa risiko untuk paparan peradangan secara tunggal

PAPARAN	n	RR	CI. 95%	AR
IL - 6	50	6,52	2,28 - 18,67	84,6 %
Sel.Ket. Berat	41	4,11	1,72 - 9,84	75,8 %
Sel.Ket. Ringan	27	2,50	0,88 - 7,10	60 %
Plasenta Berat	33	2,40	1,49 - 3,85	58,3 %
Plasenta Ringan	41	1,55	0,86 - 2,80	35,5 %

Keterangan : RR. Risiko relatif CI. *Confidence Interval*
AR. *Attributable Risk*

Selanjutnya dilakukan analisa tentang risiko yang bisa ditimbulkan oleh masing-masing paparan tersebut untuk mengetahui sejauh mana besarnya risiko tiap paparan tersebut terhadap terjadinya persalinan kurang bulan. Pada tabel 5.35 tampak bahwa IL-6 sebagai salah satu sitokin peradangan dalam air ketuban yang mewakili sitokin yang lain dalam analisa ini menunjukkan nilai risiko yang paling besar (RR. 6,52; CI 95%.2,28-18,67) dibanding paparan peradangan yang lain. Keadaan itu menunjukkan apabila paparan tersebut bisa dieliminasi akan mencegah cukup banyak kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat (AR. 84,6 %). Sedangkan peradangan ringan pada plasenta menunjukkan pengaruh yang paling kecil (RR. 1,55) dan potensi pencegahan yang relatif kecil pula (AR. 35,5%).

Untuk lebih meyakinkan adanya pengaruh yang nyata IL-6 terhadap persalinan kurang bulan maka dilakukan uji korelasi antara usia hamil saat persalinan terjadi (USIA-H2) dengan kadar IL-6 dalam air ketuban.



Gambar. 5.2 Kurva (*Logarithmic*) yang menunjukkan korelasi antara usia hamil saat persalinan dengan IL-6 dalam air ketuban.

Pada gambar 5.2 tampak jelas adanya korelasi yang positif antara kadar IL-6 dalam air ketuban dengan usia hamil saat persalinan ($r = 0,7057$ $p = 0,00$). Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa makin tinggi kadar IL-6 dalam air ketuban, makin muda usia hamil saat terjadinya persalinan.

Tabel 5.36 Pengaruh paparan keradangan secara kelompok terhadap hasil persalinan.

HASIL PERSALINAN	PAPARAN KERADANGAN			Total
	Negatif (1)	Ringan (2)	Berat (3)	
PCB	11 (100%)	8 (36,4%)	1 (5,9%)	20
PKB	-	14 (63,6%)	16 (94,1%)	30
TOTAL	11 (22%)	22 (44%)	17 (34%)	50

Pada tabel 5.36 tampak bahwa terdapat 11 kasus (22%) tidak mendapat paparan keradangan dan semua kasus tersebut berakhir dengan persalinan cukup bulan (100%). Ditemukan 22 kasus (44%) mendapat paparan ringan, 14 kasus (63,6%) diantaranya berakhir dengan persalinan kurang bulan dan 8 kasus (36,4%) berakhir dengan persalinan cukup bulan. 17 kasus (34%) mendapat paparan berat, 16 kasus (94,1%) berakhir dengan persalinan kurang bulan dan hanya 1 kasus (5,9%) yang berakhir dengan persalinan cukup bulan.

Dengan uji Chi Square pengaruh paparan keradangan secara bersamaan terhadap kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan ternyata mempunyai perbedaan yang sangat bermakna ($X^2 = 24,87$; $p = 0,01$). Hasil analisis ini menunjukkan bahwa paparan ringan maupun paparan berat (secara kelompok) keduanya merupakan risiko

tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat (RR. ∞ ; AR. 100%).

2. Skor pada variabel penyerta (faktor risiko).

a. Usia hamil saat datang dengan nilai batas 31 minggu (USIA-H1).

skor 1: tidak ada risiko bila usia hamil > 31 minggu

skor 2: ada risiko bila usia hamil ≤ 31 minggu

b. Jumlah leukosit dalam darah ibu dengan nilai batas 11.500 / ml (LEKO).

skor 1: tidak ada risiko bila jumlah leukosit ibu < 11.500 / ml

skor 2: ada risiko bila jumlah leukosit ibu ≥ 11.500 / ml

c. Penipisan servik dengan nilai batas 50 % (EFF).

skor 1: tidak ada risiko bila penipisan servik ≤ 50 %

skor 2: ada risiko bila penipisan servik > 50 %

d. Kontraksi uterus dengan nilai batas 3 kontraksi / 10 menit (HIS).

skor 1: tidak ada risiko bila frekwensi kontraksi uterus < 3 / 10 menit

skor 2: ada risiko bila frekwensi kontraksi uterus ≥ 3 / 10 menit

Hasil uji regresi logistik menunjukkan bahwa usia hamil ≤ 31 minggu tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap persalinan kurang bulan (p. 0,13), sedangkan kontraksi uterus, penipisan servik, jumlah leukosit darah ibu serta paparan peradangan menunjukkan pengaruh yang bermakna (p $< 0,05$). Dengan melihat besarnya risiko yang ada maka paparan peradangan secara kelompok (selaput ketuban, plasenta dan sitokin) mempunyai pengaruh yang lebih kuat dibanding dengan variabel yang lain (tabel 5.37).

Tabel 5.37 Pengaruh paparan peradangan dan faktor risiko terhadap hasil persalinan.

HASIL	PAPARAN			USIA-H1		LEKO		EFF		HIS	
	1 (11)	2 (22)	3 (17)	1 (25)	2 (25)	1 (22)	2 (38)	1 (19)	2 (41)	1 (16)	2 (34)
PKB	-	14	16	10	20	9	21	7	23	5	25
PCB	11	8	1	15	5	13	7	12	8	11	9
UJI REGRESI LOGISTIK	df. 2 p. 0,00			df. 1 p. 0,13		df. 1 p. 0,00		df. 1 p. 0,03		df. 1 p. 0,00	
R.R	∞			2,00		2,16		2,57		3,30	

5.7 Petanda Klinis, Laboratorik dan Biokimiawi Untuk Meramalkan Terjadinya Persalinan Kurang Bulan

Untuk mengembangkan alat diagnostik maupun penapisan persalinan kurang bulan, maka perlu ditentukan petanda klinis, laboratorik atau biokimiawi (dengan parameter tertentu) yang dapat ditemukan selama antenatal yang mempunyai korelasi positif dengan paparan (keradangan dan IL-6), kemudian dilakukan analisis untuk mencari besarnya risiko (RR) serta nilai prediksi (sensitivitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif) dari petanda tersebut.

Dengan uji regresi logistik yang telah dilakukan, beberapa variabel telah ditemukan mempunyai pengaruh secara bermakna terhadap kejadian persalinan kurang bulan. Paparan peradangan (IL-6 dalam air ketuban), lekosit dalam darah ibu, kontraksi uterus (His) dan penipisan servik (Eff) dengan nilai batas tertentu, dipakai sebagai

petanda biokimiawi, laboratorik dan klinis untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

Nilai batas dari petanda diatas merupakan risiko positif untuk terjadinya persalinan kurang bulan, sedangkan dibawah nilai batas tersebut risiko negatif.

- a. Konsentrasi IL-6 dalam air ketuban ≥ 3000 pg/ml
- b. Jumlah sel lekosit dalam darah ibu ≥ 11500 sel/ ml
- c. Frekwensi kontraksi uterus (His) ≥ 3 per 10 menit
- d. Penipisan servik (Eff) $> 50\%$

5.7.1 Risiko relatif dan nilai prediksi untuk petanda tunggal.

Pada tabel 5.38 dan 5.39 tampak bahwa IL-6 dengan nilai batas 3000 pg/ml atau lebih merupakan salah satu petanda biokimiawi yang cukup berarti sebagai alat penapis maupun diagnostik untuk persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat (RR.6,52; sensitivitas 90%, spesifitas 90%, nilai prediktif positif 93% dan nilai prediktif negatif 85,7%).

Tabel 5.38 Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan dengan petanda tunggal.

PETANDA	RISIKO POSITIF			RISIKO NEGATIF			Total
	n	PKB (%)	PCB (%)	n	PKB (%)	PCB (%)	
IL-6	29	27 (93,1)	2 (6,9)	21	3 (14,3)	18 (85,7)	50
His	34	25 (73,5)	9 (26,5)	16	5 (31,3)	11 (68,7)	50
Eff	31	23 (74,2)	8 (25,8)	19	7 (36,8)	12 (63,2)	50
Leko	28	21 (75)	7 (25)	22	9 (40,9)	13 (59,1)	50

Tabel 5.39 Risiko relatif dan nilai prediksi petanda tunggal.

Petanda	n	RR	CI. 95%	Sens	Spes	NPP	NPN
IL-6	50	6,52	2,28 - 18,67	90	90	93	85,7
His	50	3,30	1,35 - 8,06	83,3	55	73,5	68,8
Eff	50	2,57	1,23 - 5,34	76,7	60	74,2	63,2
Leko	50	2,16	1,14 - 4,08	70	65	75	59,1

Keterangan : RR. Risiko Relatif
Sens. Sensitivitas
Spes. Spesifitas

CI. *Confidence Interval*
NPP. Nilai Prediktif Positif
NPN. Nilai Prediktif Negatif

Akan tetapi saat ini pemeriksaan IL-6 masih merupakan pemeriksaan biokimiawi yang mahal untuk dipakai secara rutin, sehingga petanda klinis frekwensi kontraksi uterus dengan nilai batas 3 atau lebih per 10 menit, penipisan servik dengan nilai batas > 50% dan petanda laboratorik jumlah sel lekosit darah ibu dengan nilai batas 11.500 sel/ml atau lebih merupakan pilihan yang lebih mudah dan murah untuk dilaksanakan di lapangan.

5.7.2 Risiko relatif dan nilai prediksi untuk petanda ganda dengan 2 faktor risiko.

Dari tabel 5.40 dan 5.41 dapat dilihat bahwa petanda ganda dengan 2 faktor risiko memberikan risiko relatif yang lebih tinggi dibanding dengan petanda tunggal.

Pada tabel tersebut memperlihatkan petanda ganda IL-6 dan kontraksi uterus (His) memberikan risiko sangat tinggi (RR. ∞) dan juga mempunyai sensitivitas dan spesifitas 100%. Sehingga dapat disimpulkan petanda ini bisa dipakai sebagai alat penapis sekaligus mempunyai nilai prediksi yang tinggi untuk meramalkan persalinan

kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Untuk petanda klinis yang terdiri dari kontraksi uterus (*His*) dan penipisan servik (*Eff*) pada tabel diatas menunjukkan risiko yang tinggi (RR. ∞), sensitivitas 100% dan spesifitas 66,7% sehingga petanda tersebut bisa digunakan sebagai alat penapis dan masih mempunyai nilai prediksi yang cukup baik karena nilai prediktif positifnya cukup tinggi pula (85,7 %).

Tabel 5.40 Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan dengan petanda ganda 2 faktor risiko.

PETANDA	RISIKO POSITIP			RISIKO NEGATIP			Total
	n	PKB (%)	PCB (%)	n	PKB (%)	PCB (%)	
IL-6 + His	22	22 (100)	-	9	-	9 (100)	31
IL-6 + Eff	22	21 (95,5)	1 (4,5)	12	1 (8,3)	11 (91,7)	34
IL-6 + Leko	21	20 (95,2)	1 (4,8)	14	2 (14,3)	12 (85,7)	35
His + Eff	21	18 (85,7)	3 (14,3)	6	-	6 (100)	27
His + Leko	19	17 (89,5)	2 (10,5)	7	1 (14,3)	6 (85,7)	26
Eff + Leko	17	16 (94,1)	1 (5,9)	8	2 (25)	6 (75)	25

Keterangan : PKB. Persalinan Kurang Bulan
PCB. Persalinan Cukup Bulan

Pada tabel 5.41 menunjukkan bahwa semua petanda ganda yang mengandung faktor IL-6 mempunyai risiko yang cukup tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan serta bisa dipakai sebagai alat diagnostik untuk meramalkan persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat dengan nilai prediksi yang cukup tinggi pula.

Tabel 5.41 Risiko relatif dan nilai prediksi petanda ganda dengan 2 faktor risiko.

Petanda	Jumlah	RR	CI.95%	Sens	Spes	NPP	NPN
IL-6 + His	31	∞	∞	100	100	100	100
IL-6 + Eff	34	11,45	1,75 - 74,97	95,5	91,7	95,5	91,7
IL-6 + Leko	35	11,82	1,79 - 78,05	90,9	92,3	95,2	85,7
His + Eff	27	∞	∞	100	66,7	85,7	100
His + Leko	26	6,26	1,10 - 38,7	94,4	75	89,5	85,7
Eff + Leko	25	3,76	1,13 - 12,58	88,9	85,7	94,1	75

5.7.3 Risiko relatif dan nilai prediksi untuk petanda ganda dengan 3 atau lebih faktor risiko.

Tabel 5.42 Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan dengan petanda ganda 3 atau lebih faktor risiko.

PETANDA	RISIKO POSITIF			RISIKO NEGATIF			Total
	n	PKB(%)	PCB(%)	n	PKB(%)	PCB(%)	
IL-6 + His + Eff	16	16 (100)	-	5	-	5 (100)	21
IL-6 + His + Leko	16	16 (100)	-	5	-	5 (100)	21
IL-6 + Eff + Leko	15	15 (100)	-	7	1 (14,3)	6 (85,7)	22
His + Eff + Leko	11	11 (100)	-	2	-	2 (100)	13
IL-6 +His+Eff+Leko	7	7 (100)	-	2	-	2 (100)	9

Keterangan : PKB. Persalinan Kurang Bulan
PCB. Persalinan Cukup Bulan

Pada tabel 5.42 dan 5.43 menunjukkan apabila ditemukan petanda ganda yang terdiri dari 3 faktor atau lebih ternyata menunjukkan peningkatan risiko terjadinya persalinan kurang bulan serta meningkatkan nilai sebagai alat prediksi persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Petanda ganda yang terdiri dari His, Eff dan Leko merupakan petanda ganda yang mempunyai nilai prediksi cukup tinggi (100%), yang secara klinis atau laboratorik relatif mudah untuk dilaksanakan dan dengan biaya yang murah.

Tabel 5.43 Risiko relatif dan nilai prediksi petanda ganda dengan 3 atau lebih faktor risiko.

Petanda	Jumlah	RR	CI 95%	Sens	Spec	NPP	NPN
IL-6 + His + Eff	21	∞	∞	100	100	100	100
IL-6 + His + Leko	21	∞	∞	100	100	100	100
IL-6 + Eff + Leko	22	7,0	1,1 - 43,0	93,7	100	100	85,7
His + Eff + Leko	13	∞	∞	100	100	100	100
IL-6+His+Eff+Leko	9	∞	∞	100	100	100	100

Keterangan : RR. Risiko Relatif

CI. Confidence Interval

Sens. Sensitivitas

Spes. Spesifitas

NPP. Nilai Prediktif Positif

NPN. Nilai Prediktif Negatif

Oleh karena jumlah kasus yang termasuk kelompok ini relatif kecil (pada penelitian ini), maka untuk mendapatkan kepastian masih memerlukan kajian pada kasus dengan jumlah yang lebih besar untuk mempunyai kekuatan uji yang lebih tinggi .

5.8 Hasil Akhir *Perinatal* (sampai 7 hari pasca lahir)

Seperti yang telah dikemukakan pada awal bab ini, dari 50 kasus persalinan kurang bulan yang membakat yang berhasil diikuti sampai kelahiran bayinya ternyata 60% terjadi kelahiran kurang bulan sedangkan 40% terjadi kelahiran cukup bulan. Hasil tindak lanjut (*follow up*) pada 7 hari yang pertama pada bayi yang telah lahir ternyata ditemukan perbedaan kejadian penyulit, lama perawatan di rumah sakit serta kematian perinatal antara bayi yang lahir kurang bulan dan cukup bulan.

Tabel 5.44 Lama perawatan di rumah sakit pada bayi kurang bulan dan cukup bulan.

LAMA PERAWATAN	PKB (30)		PCB (20)	
	Hidup (%)	Mati (%)	Hidup (%)	Mati (%)
7 hari / kurang	11 (36,7)*	8 (26,7)	20 (100)	-
Lebih dari 7 hari	10 (33,3)	1 (3,3)	-	-
Total	21	9	20	-

* 2 kasus pulang paksa pada hari ke 2 dan 4 dengan berat lahir 1300g dan 1400g.

Pada tabel 5.44 tampak bahwa jumlah bayi kurang bulan yang dirawat lebih dari 7 hari lebih banyak dibanding dengan bayi cukup bulan. Semua bayi cukup bulan rata-rata dirawat kurang dari 7 hari di rumah sakit. Dari tabel di atas tampak pula bahwa pada kelompok bayi yang lahir cukup bulan tidak ditemukan kematian bayi di rumah sakit dalam 7 hari pasca lahir. Pada kelompok bayi yang lahir kurang bulan didapatkan 8 kasus kematian bayi dalam 7 hari pasca lahir (26,7%). Ditemukan 1 kasus lahir mati pada kelompok kurang bulan, diduga meninggal selama proses persalinan oleh karena asfiksi intrauterin. Satu kasus meninggal dengan dugaan

penyebab sepsis sedangkan 6 kasus yang lain meninggal oleh karena gagal napas (5 asfiksi dan 1 perdarahan pulmoner). Satu kasus kematian yang lain terjadi pada hari ke 13 pasca lahir dengan dugaan penyebab kematian sepsis.

Tabel 5.45 Kejadian penyulit *perinatal* pada bayi kurang bulan dan cukup bulan.

PENYULIT PERINATAL	PKB			PCB		
	Juml.	Hidup	Mati	Juml.	Hidup	Mati
Tidak ada	8	8	-	18	18	-
Hipotermi	2	1	1	-	-	-
Asfiksi	12	6	6	-	-	-
Sepsis	2	-	2	-	-	-
Ikterus	6	6	-	2	2	-
Total	30	21	9	20	20	-

Pada tabel 5.45 dapat dilihat bahwa penyulit perinatal yang sering terjadi pada bayi yang lahir kurang bulan adalah asfiksi yang terjadi pada 12 kasus (40%), yang sering menyebabkan kematian dengan dugaan penyebab kematian gagal napas pada 6 kasus (20%) dan 1 kasus (33,3%) dengan dugaan penyebab kematian sepsis. Penyulit lain yang sering terjadi adalah ikterus (6 kasus kurang bulan dan 2 kasus cukup bulan) akan tetapi penyulit tersebut bisa diatasi tanpa menyebabkan kematian dalam 7 hari selama dirawat di rumah sakit. Hipotermi terjadi pada 2 (6,7%) kasus dimana 1 kasus meninggal dengan dugaan penyebab kematian asfiksi (3,3). Penyulit sepsis ditemukan pada 2 kasus (6,7%) dan keduanya meninggal pada hari ke 2 dan ke 13 pasca lahir.

Total kematian bayi selama dirawat di rumah sakit adalah 9 kasus (18%), akan tetapi yang meninggal selama 7 hari pasca lahir adalah 8 kasus. Ditemukan 1 lahir mati dengan dugaan penyebab asfiksi dalam rahim (kematian *perinatal* 16,3%).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pelaksanaan Penelitian Dan Permasalahannya.

Didapatkan 74 kasus persalinan kurang bulan yang membakat (*Preterm Labor*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 74 kasus ini, 12 kasus (16,2%) menolak untuk mengikuti penelitian setelah dibacakan lembar persetujuan untuk mengikuti penelitian (*Informed Consent*), 4 kasus (6,5%) tidak memenuhi syarat untuk dilakukan amniosentesis transabdominal oleh karena terhalang oleh plasenta pada dinding depan *corpus* sampai dengan *fundus uteri* (3 kasus) dan 1 kasus yang lain pada pemeriksaan USG jumlah cairan amnion sedikit (*Oligohydramnion*).

Dari 58 kasus yang mengikuti penelitian dilakukan observasi sampai dengan kelahiran bayi. Selama observasi tersebut 7 kasus melahirkan diluar RSUD. Dr. Soetomo, sedangkan 1 kasus lagi meskipun melahirkan di RSUD. Dr. Soetomo akan tetapi lepas dari observasi sehingga spesimen selaput ketuban dan plasenta tidak terkumpulkan, dengan demikian ke 8 kasus tersebut dikeluarkan dari penelitian (*drop out* 13,8%). Observasi selengkapnya dilakukan pada 50 kasus, yang pada akhir studi ditemukan 30 kasus (60%) mengalami persalinan kurang bulan dengan rata-rata tertunda $5,8 \pm 5,2$ hari, usia hamil $32,2 \pm 1,7$ minggu dan berat lahir $1635,0 \pm 356,3$ gram. Sedangkan 20 kasus yang lain (40%) mengalami persalinan cukup bulan dengan rata-rata tertunda $40,4 \pm 15,4$ hari, usia hamil $37,7 \pm 1,3$ minggu dan berat lahir $2772,50 \pm 277,4$ gram (uji t : p. 0,01).

6.2 Persalinan Kurang Bulan dan Permasalahannya.

Persalinan kurang bulan dan dampak yang menyertainya memerlukan suatu pengelolaan yang mencakup bermacam-macam aspek, yakni aspek medis, sosial dan ekonomi. Persalinan kurang bulan memberikan kontribusi 70-80 % dari semua penyebab kematian perinatal, sedangkan kematian pada tahun pertama dari bayi-bayi yang lahir kurang bulan mencapai 40-70%. Penyakit yang sering terjadi pada bayi-bayi yang lahir dengan berat < 1000 gram adalah perdarahan otak (40%) dan hambatan neurologis (30%)(Wiknjosastro 1998). Usia hamil dan berat lahir merupakan penentu biologis dari harapan hidup dan tumbuh kembang bayi baru lahir. Penyakit yang segera tampak dari efek biologis yang belum sempurna saat lahir adalah gawat napas, perdarahan otak, *Leucomalacia* dan *Necrotizing Enterocolitis*. Sedangkan pada jangka panjang bisa terjadi *Cerebral Palsy*, keterbelakangan mental, kebutaan, ketulian serta pertumbuhan yang terhambat. Hack dan kawan-kawan (1997) di Universitas Columbia mengemukakan tentang perkembangan sekolah pada bayi-bayi yang lahir kurang bulan. Pada observasi selama 5 tahun ternyata bayi-bayi dengan berat lahir < 750 gram yang berhasil bertahan hidup (*survive*) menunjukkan penurunan perkembangan kecerdasan dengan skor IQ 82 atau kurang, hal tersebut menunjukkan skor yang jauh lebih rendah dibanding bayi-bayi yang lahir cukup bulan (skor IQ 100). Gejala tersebut tidak akan berubah meskipun pada anak tersebut dilakukan intervensi pada pendidikan luar biasa (Mc Gregor 1997).

Pada penelitian ini, tindak lanjut (*follow up*) sampai dengan 7 hari pasca persalinan ditemukan beberapa kejadian penyakit perinatal yang sebagian besar terjadi pada

kelompok bayi-bayi yang lahir kurang bulan. Penyulit selama masa perinatal terjadi pada 22 kasus (73,3%) persalinan kurang bulan dengan 9 kematian bayi (30%) selama di rumah sakit. Penyulit yang terbanyak adalah asfiksi yang terjadi pada 12 kasus (40%) dengan 6 kematian, kemudian ikterus yang terjadi pada 6 kasus, 2 kasus yang lain dengan sepsis (keduanya meninggal) sedangkan 2 kasus sisanya dengan hipotermi yang memberikan 1 kematian dengan dugaan penyebab kematian adalah gagal napas. Dari 9 kematian bayi, 8 kasus (26,7%) merupakan kematian perinatal (< 7 hari) dan 1 kasus meninggal pada hari ke 13 pasca lahir. Penyebab kematian bayi yang terbanyak selama dirawat di rumah sakit adalah gagal napas pada 7 kasus (77,8%) sedangkan 2 yang lain dengan dugaan sebab kematian sepsis (22,2%).

Pada persalinan cukup bulan ditemukan penyulit ikterus neonatorum pada 2 kasus (10%) dan tidak terjadi kematian bayi selama di rumah sakit. Dari data epidemiologi yang telah dikemukakan, maka untuk memperbaiki dan meningkatkan prognosa pada bayi berat lahir rendah akan lebih baik memberikan perlakuan (*intervensi*) sebelum persalinan dalam bentuk penundaan persalinan dibanding dengan perlakuan setelah lahir, oleh karena akan memerlukan biaya perawatan serta pendidikan yang cukup tinggi (Barden 1994, Goodwin 1996). Untuk meningkatkan dan menambah efektifitas upaya pencegahan persalinan kurang bulan, maka sangatlah penting untuk mengetahui penyebab yang spesifik. Pada dasarnya sebagian besar proses yang terjadi pada persalinan kurang bulan berkaitan dengan beberapa faktor dan merupakan interaksi proses yang terjadi pada ibu dan janin didalam rahim (Heyborn 1994). Sampai saat ini mekanisme terjadinya persalinan kurang bulan masih mengundang banyak

pertentangan sehingga masih banyak konsep ataupun pandangan yang berbeda diantara para ahli kebidanan, yang pada akhirnya masih banyak pula pendapat tentang cara pencegahan dan pengelolaannya.

6.3 Pengaruh Keradangan Selaput Ketuban, Plasenta, Invasi Kuman dan Sitokin Dalam Air Ketuban Terhadap Terjadinya Persalinan Kurang Bulan

6.3.1 Pengaruh keradangan selaput ketuban dan plasenta terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.

Pada penelitian penempang (*cross sectional study*) kejadian keradangan jaringan korioamnion (korioamnionitis) secara histopatologi telah dikemukakan oleh beberapa peneliti mempunyai hubungan dengan kejadian persalinan kurang bulan .

Dari kenyataan tersebut sebenarnya sudah tampak adanya perbedaan tanda keradangan yang terjadi pada jaringan korioamnion dari persalinan kurang bulan dan cukup bulan. Akan tetapi oleh karena desain penelitian tersebut adalah penelitian penempang maka belum cukup kuat untuk bisa membuktikan hubungan sebab akibat dari kedua peristiwa tersebut.

Tabel 6.1 Angka kejadian korioamnionitis (histopatologi) pada persalinan kurang bulan.

Penulis	Tahun	Angka kejadian
Cherouny et al	1992	82 %
Greig et al	1993	88 %
Yoon et al	1995	66 %
Abadi dkk	1998a	71,4 %
Penelitian ini	1999	86,7 %

Tabel 6.2 Angka kejadian korioamnionitis (histopatologi) pada persalinan cukup bulan.

Penulis	Tahun	Angka kejadian
Patkul et al	1985	22 %
Hillier et al	1988	21 %
Greig et al	1993	23 %
Abadi dkk	1998a	39,3 %
Penelitian ini	1999	30 %

Pada penelitian ini ditemukan bahwa 81,3% kasus yang menunjukkan tanda peradangan secara histopatologi selaput ketuban (tingkat 1 atau lebih menurut kriteria Salafia) mengalami persalinan kurang bulan sedangkan yang berakhir dengan persalinan cukup bulan hanya pada 18,7% kasus saja. Kedua kejadian tersebut menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna ($p < 0,01$) (tabel 5.15). Demikian juga 76,9% kasus dengan tanda peradangan plasenta berakhir dengan persalinan kurang bulan sedangkan 23,1% kasus berakhir dengan kelahiran cukup bulan. Pada kedua keadaan tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,01$). Dari kenyataan yang ditemukan tersebut bisa disimpulkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara proses peradangan pada selaput ketuban dan plasenta pada persalinan kurang bulan dan yang persalinan cukup bulan. Apabila ditinjau tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta berdasarkan kategori II yakni Negatif (tidak ada tanda peradangan), Ringan (tingkat 1) dan Berat (tingkat 2-4) serta hubungannya dengan hasil persalinan dilakukan analisa statistik dengan uji Chi-Square ternyata didapatkan perbedaan yang

sangat bermakna ($p < 0,01$) (tabel 5.16), sehingga bisa dikatakan bahwa makin tinggi tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta akan makin besar kemungkinan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus dengan persalinan kurang bulan yang membakat. Dengan desain penelitian kohort seperti ini bisa dikatakan bahwa kejadian peradangan pada jaringan selaput ketuban dan plasenta tersebut lebih bersifat sebab-akibat. Dengan analisa lebih lanjut maka bisa disimpulkan bahwa peradangan selaput ketuban mempunyai risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan 4 kali (RR. 3,66. CI.95%. 1,52-8,82), sedangkan peradangan pada plasenta mempunyai risiko 3 kali (RR. 2,85. CI.95%. 1,10-3,10) lebih tinggi dibanding dengan yang tanpa peradangan.

6.3.2 Kenaikan kadar sitokin peradangan IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF α dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan.

Salah satu pemahaman dasar mekanisme persalinan kurang bulan yang berkaitan dengan jejas jaringan (*tissue injury*) adalah tanggap dari tubuh (*respons*) yang meliputi pelepasan dari mediator peradangan (*inflammatory cytokine*) dan protein yang berperan dalam pengendalian daya kekebalan (*imuno-modulatory*). Jaringan gestasi pada manusia (selaput ketuban, plasenta) membentuk dan melepaskan sitokin dalam keadaan basal dan akan meningkat oleh pengaruh jejas jaringan. Hal ini mengakibatkan terbentuknya bahan-bahan yang merupakan uterotropin (*gap junction* , reseptor oksitosin) dan uterotonin (prostaglandin, oksitosin, endothelin) oleh efek otokrin maupun parakrin. Ekspresi sitokin peradangan (IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF α) oleh jaringan gestasi mempunyai peran yang berarti dalam mekanisme persalinan kurang bulan yang dipicu oleh adanya jejas jaringan (Bernal 1993, Kellan 1996). Hubungan

sebab akibat antara infeksi dengan persalinan kurang bulan telah ditunjukkan pada beberapa percobaan binatang atau percobaan invitro (Gravet 1986).

Pada penelitian ini ditemukan kadar IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF α dalam air ketuban pada kelompok persalinan kurang bulan meningkat secara bermakna dibanding dengan kelompok persalinan cukup bulan dengan $p < 0,05$ (tabel 5.18). Hal ini menunjukkan bahwa tanggap radang dalam air ketuban yang ditunjukkan oleh persalinan kurang bulan lebih kuat dibanding dengan kelompok persalinan cukup bulan. Temuan pada penelitian ini berbeda dengan yang ditemukan oleh Dudley (1994) yang mengemukakan bahwa kadar IL-6 dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan tidak berbeda dengan pada persalinan cukup bulan (Dudley 1994). Ternyata perbedaan hasil temuan ini disebabkan oleh karena metodologi penelitian yang berbeda.

Dengan melihat adanya perbedaan yang sangat bermakna pada tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta ($p. 0,01$) (tabel 5.16) maka tampaknya perlu dikaji lebih lanjut tentang hubungan antara tingkat peradangan ini dengan konsentrasi sitokin peradangan dalam air ketuban yang dianggap sebagai faktor pemicu dari proses persalinan, sehingga ditemukan jawaban adanya perbedaan yang mendasar dari faktor pemicu awal dari persalinan kurang bulan dan persalinan cukup bulan.

6.3.3 Hubungan antara kadar IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF α dalam air ketuban dengan tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta.

Untuk mengetahui hubungan antara kadar sitokin dalam air ketuban dengan tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta yang terjadi, maka dilakukan uji

korelasi berjenjang menurut Spearman (Spearman Rank Correlation test) antara kadar sitokin dalam air ketuban dengan tingkat peradangan dari selaput ketuban dan plasenta secara histopatologi pada semua kasus yang diteliti (50 kasus). Ternyata ditemukan hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kenaikan konsentrasi IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α dengan tingkat peradangan secara histopatologi (tabel 5.23). Hal yang sama juga ditemukan oleh Yoon dan kawan-kawan (1995) yang mengemukakan tentang hubungan yang bermakna antara tingkat peradangan akut intrauterin dengan tingginya kadar IL-6 dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan (Yoon 1995).

Dari temuan diatas bisa disimpulkan, bahwa bila ditinjau dari sudut pandang peradangan sebagai penyebab maka memang ada perbedaan yang sangat mendasar tentang pemicu (*trigger*) yang mengawali persalinan kurang bulan dan cukup bulan.

6.3.4 Interleukin -6 sebagai petanda (*marke*) untuk meramalkan persalinan kurang bulan

Untuk menguji parameter mana yang paling berpengaruh terhadap terjadinya persalinan kurang bulan dari keempat sitokin tersebut diatas (IL-1- β , IL-6, IL-8 dan TNF- α) maka dilakukan uji statistik dengan menggunakan metoda regresi logistik. Dengan uji tersebut diketahui bahwa IL-6 mempunyai nilai yang lebih berarti sebagai petanda yang meramalkan terjadinya proses persalinan kurang bulan dibanding dengan sitokin yang lain (W. 6,1659 ; p. 0,013) (tabel 5.19) .

Selanjutnya dengan kurva R.O.C. (Reciever Operator Characteristic) yang menampilkan sensitivitas dan spesifitas dari beberapa kadar IL-6 maka ditemukan bahwa kadar IL-6 sebesar 3000 pg/ml sebagai nilai batas yang mampu meramalkan

kejadian persalinan kurang bulan pada kasus dengan persalinan kurang bulan membatat dengan sensitivitas 90%, spesifitas 90%, nilai prediktif positif 93% , nilai prediktif negatif 85,7% (gambar 12) dan RR. 6,52 (CI 95% 2,28-18,67).

Nilai batas ini bersifat individual dan sangat tergantung pada reagensia atau kit yang digunakan, batasan tentang cara pemeriksaan dan pembacaan hasil dari kadar IL-6 serta untuk keperluan apa nilai batas ini dicari (penapisan atau diagnosa) (Greig 1993, Rizzo 1996).

Kadar IL-6 yang ditemukan pada penelitian ini menunjukkan peningkatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan peningkatan kadar IL-8, IL-1 β dan TNF α . Keadaan ini ini bisa dijelaskan oleh karena, pertama, IL-1 β dan TNF- α merupakan sitokin peradangan yang pertamakali diekspresikan, untuk selanjutnya dengan efek otokrin dan parakrin akan mempengaruhi sel sekitarnya untuk mengekspresikan sitokin yang lain (IL-6 dan IL-8) dan membentuk jalinan sitokin (*cytokine network*) (Kunkel 1992, Pimentel 1994). Kedua, bahwa ekspresi IL-1 β dan TNF- α dikendalikan untuk tidak terlalu berlebihan oleh suatu mekanisme tertentu (pengaruh PGE-2, IL-4 dan IL-10) dan efeknya dikendalikan oleh penghambat (IL-1 β dan TNF- α reseptor antagonist), oleh karena bila ekspresi dan efek dari IL-1 β dan TNF- α berlebihan akan berdampak yang sangat merugikan bagi tubuh (misalnya pada septic shock) (Hamblin 1993, Beckerman 1994). Ketiga, bahwa ekspresi IL-1 β dan TNF- α terutama terjadi dalam jaringan desidua lebih tinggi dibanding ekspresi didalam jaringan korion dan amnion yang mengekspresi sebagian besar IL-6, sedangkan daya penetrasi IL-1 β (1,3%) dan TNF- α kedalam rongga air ketuban jauh lebih rendah dibanding IL-6 (16,7%) (Keelan 1996),

keempat, ekspresi IL-8 terutama terjadi pada sel jaringan yang langsung terkena kerusakan oleh karena fungsinya sebagai kemokin (*Cytokine Chemoattractant*) yang berperan dalam mobilisasi sel netrofil kedalam jaringan yang mengalami jejas , kelima, tingginya konsentrasi IL-8 dalam air ketuban bisa dikaitkan dengan tempat terjadinya jejas jaringan yang utama yakni pada jaringan korion dan amnion (selaput ketuban) (Maradny 1994).

Pengendalian mediator peradangan ini mempunyai arti yang sangat khusus dalam kemajuan bidang ilmu kebidanan terutama yang menyangkut masalah persalinan kurang bulan ini. Dari sudut pandang evolusi timbul suatu spekulasi bahwa fenomena diatas mungkin saja suatu mekanisme untuk mempertahankan kehidupan janin dari ancaman didalam rahim , dimana dalam keadaan jejas tertentu pada kehamilan akan terjadi mekanisme pertahanan tubuh dan merupakan tanggap kebal tubuh yang mencapai jaringan gestasi (plasenta, selaput ketuban), sehingga persalinan kurang bulan yang terjadi tersebut merupakan cara untuk mempertahankan agar janin tetap hidup dan tidak lagi terganggu oleh proses didalam rahim yang membahayakan kelangsungan hidup janin (Cunningham 1997).

6.3.5 Pengaruh peradangan secara tunggal dan kelompok terhadap kejadian persalinan kurang bulan

Telah dilakukan analisis hubungan antara IL-6 dalam air ketuban (dengan kadar 3000 pg/ml), peradangan selaput ketuban dan plasenta dengan kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan yang menunjukkan suatu perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)(tabel 5.34). Kajian selanjutnya dilakukan analisis tentang risiko yang bisa

ditimbulkan oleh masing-masing paparan tersebut untuk mengetahui sejauh mana pengaruh tiap paparan tersebut terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.

Interleukin-6 sebagai salah satu sitokin peradangan dalam air ketuban yang mewakili sitokin yang lain dalam analisa ini, menunjukkan suatu risiko yang lebih besar (RR 6,52; p 0,01) dibanding dengan paparan peradangan yang lain. Hal tersebut berarti, apabila paparan IL-6 dieliminasi, akan bisa mencegah cukup banyak kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat (Attributable Risk 84,6%)(tabel 5.35). Sedangkan peradangan ringan pada plasenta menunjukkan pengaruh yang paling kecil (RR. 1,55) dengan potensi pencegahan yang relatif kecil pula (AR. 35,5%). Lebih meyakinkan lagi tentang pengaruh ekspresi IL-6 dalam air ketuban ini terhadap persalinan kurang bulan ditunjukkan pada uji korelasi Pearson antara kadar IL-6 dalam air ketuban dengan usia hamil saat persalinan terjadi. Pada uji korelasi ini (gambar 5.2) ditemukan hubungan yang bermakna ($r = 0,589$ p. < 0,01). Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa makin tinggi kadar IL-6 dalam air ketuban, akan terjadi persalinan pada usia hamil yang makin muda. Coultrip dan kawan-kawan (1994) berdasarkan penelitian penampang yang dilakukan, mengemukakan bahwa IL-6 dengan kadar 16 ng/ml atau lebih mempunyai hubungan bermakna dengan persalinan kurang bulan dengan ketuban yang masih utuh (Odds. 35; p.0,003) (Coultrip 1994).

Dari analisis tersebut tampaknya dengan parameter tunggal, maka paparan peradangan yang paling berpengaruh adalah IL-6 dalam air ketuban sedangkan pengaruh peradangan (histopatologi) selaput ketuban maupun plasenta tidak sekuat

IL-6. Akan tetapi seperti kita ketahui bahwa peradangan jaringan gestasi tidak selalu terjadi secara tunggal akan tetapi seringkali terjadi dan berperan secara bersamaan, oleh karena itu harus dikaji lebih lanjut bagaimana pengaruh peradangan ini secara bersamaan.

Analisis lebih lanjut tentang pengaruh paparan peradangan tersebut secara bersamaan (kelompok) dalam penelitian ini ditemukan 11 kasus (22%) tidak mendapat paparan peradangan (secara kelompok) dan semua kasus tersebut berakhir dengan persalinan cukup bulan (100%). Selanjutnya 22 kasus (44%) mendapat paparan ringan, 14 kasus (63,6%) diantaranya berakhir dengan persalinan kurang bulan dan 8 kasus (36,4%) berakhir dengan persalinan cukup bulan. Paparan berat pada 17 kasus (34%), 16 kasus (94,1%) berakhir dengan persalinan kurang bulan dan hanya 1 kasus (5,9%) yang berakhir dengan persalinan cukup bulan. Dengan uji Chi Square pengaruh paparan peradangan secara bersamaan terhadap kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan ternyata mempunyai perbedaan yang sangat bermakna (χ^2 24,87; df. 2; p. 0,00) (tabel 5.36).

Berdasarkan kajian di atas dapat disimpulkan bahwa baik paparan ringan maupun paparan berat (secara kelompok) mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya persalinan kurang bulan pada 50 kasus persalinan kurang bulan yang membakat (RR. ∞) dan mempunyai potensi untuk mencegah terjadinya persalinan kurang bulan yang tinggi pula apabila kelompok paparan tersebut dapat dieliminasi (AR.100%)(Gordis 1997).

6.3.6 Pengaruh invasi kuman dalam air ketuban terhadap terjadinya persalinan kurang bulan

Pada penelitian ini kultur positip dalam air ketuban ditemukan 16,7% pada kelompok persalinan kurang bulan dan 5 % pada kelompok persalinan cukup bulan. Meskipun tampaknya kedua proporsi tersebut berbeda akan tetapi dengan uji Chi-Square tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p.0,217$)(tabel 5.17). Beberapa peneliti terdahulu juga menemukan keadaan yang sama dimana kejadian kultur air ketuban pada persalinan kurang bulan hanya ditemukan pada 5,9-21% kasus. Adapun rendahnya hasil kultur pada air ketuban tersebut dikemukakan bahwa hal tersebut disebabkan oleh karena kuman penyebab infeksi seringkali *polymicrobial* sedangkan media kultur kuman tidak selalu sesuai dengan kuman penyebab infeksi atau memang belum terjadi invasi kuman kedalam air ketuban (Yoon 1995).

Tabel 6.3 Kultur positip dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan.

Penulis	Tahun	Angka kejadian
Romero et al	1993	5,9 - 9,2 %
Greig et al	1993	11 %
Blanco	1994	12 %
Coultrip	1994	13 %
Yoon et al	1995	21 %
Rizo	1996	19,6 %
Penelitian ini	1999	16,7%

Selain alasan tersebut juga dikemukakan adanya bahan antikuman yang ditemukan dalam air ketuban yakni lisosim, transferin, peroxidase dan imunoglobulin (McGregor 1994).

Blanco (1994) mengemukakan tentang cara lain untuk membuktikan adanya infeksi dalam air ketuban dengan pemeriksaan leukosit dalam air ketuban pada kehamilan yang menunjukkan tanda-tanda infeksi dalam air ketuban secara klinis. Pada temuan selanjutnya ternyata juga didapatkan kultur positif serta leukosit pada kehamilan normal yang tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi (Blanco 1994). Hal tersebut menyebabkan cara yang dianjurkan tidak spesifik lagi untuk menunjukkan infeksi dalam air ketuban.

Rendahnya angka kejadian kultur kuman yang positif dalam air ketuban ini sebenarnya tidak menutup kemungkinan bahwa infeksi berperan sebagai pencetus terjadinya persalinan kurang bulan, oleh karena infeksi diluar rongga ketuban (ekstraamniotik) yang belum menunjukkan gejala klinis (subklinik) dimana kuman belum mengadakan invasi kedalam rongga ketuban justru merupakan hal yang perlu dicermati sebagai pencetus terjadinya persalinan preterm (Armer 1991, Greig 1993).

Adapun jenis kuman yang diduga sebagai pencetus persalinan kurang bulan pada umumnya bermacam-macam. Greig (1993) menemukan bahwa 50% dari kultur kuman positif dalam air ketuban ternyata *polymicrobial* sehingga untuk mengenali tiap jenis kuman yang khusus yang diduga memegang peran terbesar pada terjadinya persalinan kurang bulan sampai saat ini belum memuaskan (Greig 1993). Beberapa peneliti mengemukakan bahwa *bacterial vaginosis* dengan jenis kuman seperti Gardnerella

vaginalis, *Bacteroides*, *Mycoplasma hominis* dan *Ureaplasma urealithicum* sebagai penyebab yang sering sehingga pengobatan dengan antibiotika ditujukan pada jenis kuman tersebut. Akan tetapi kemudian ditemukan juga kuman-kuman dari kelompok Gram Positif, Gram Negatif seperti *Streptokokus* grup B dan *E coli* dan kelompok kuman anaerobe lainnya (Hillier 1994). Sweet (1987) menemukan adanya hubungan antara *Chlamydia trachomatis* dengan persalinan kurang bulan. Dikemukakan juga bahwa apabila ditemukan kuman dalam air ketuban pada wanita hamil maka akan meningkatkan kejadian persalinan kurang bulan, berat bayi lahir rendah dan kematian perinatal (Herman 1994). Pada penelitian ini 6 dari 50 kasus yang diteliti ditemukan kultur kuman positif dalam air ketuban (12%), ternyata 5 kasus (83,3%) mengalami persalinan kurang bulan dan 1 kasus yang lain (16,7%) mengalami persalinan cukup bulan. Diidentifikasi pula bahwa pada 5 kasus persalinan kurang bulan dengan kultur positif, 4 kasus tumbuh 3 macam kuman Gram Negatif yakni *E.coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* dan 1 kasus ditemukan kuman Gram Positif *Streptococcus fecalis*. Sedangkan pada 1 kasus persalinan cukup bulan dengan kultur positif ditemukan 1 jenis kuman Gram negatif yakni *Pseudomonas*. Sehingga berdasarkan penelitian ini dengan melihat hasil kultur yang positif pada air ketuban maka hanya 16,7% kasus persalinan kurang bulan yang dipicu oleh infeksi kuman dan ini tidak berbeda secara bermakna dengan kejadian kultur positif pada persalinan cukup bulan (5%). Meskipun pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa kelompok *Mycoplasma hominis* dan *Ureaplasma urealithicum* mempunyai peran yang cukup berarti sebagai pencetus persalinan kurang bulan akan tetapi Nugent dan kawan-kawan

(1988) menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara infeksi *Mycoplasma* dan *Ureaplasma* dengan sebagian besar persalinan kurang bulan. Dari kenyataan yang ada diatas tampaknya dengan mengandalkan kultur kuman dalam air ketuban saja belum bisa membuktikan bahwa infeksi berperan sebagai pencetus terjadinya persalinan kurang bulan.

6.3.7 .Hubungan antara kultur kuman dalam air ketuban dengan peradangan pada selaput ketuban dan plasenta..

Untuk masalah tersebut Gibbs dan kawan-kawan (1992) telah mengemukakan tentang hubungan antara kejadian invasi kuman dengan tanda peradangan pada jaringan korioamniotik (tabel 2.1). Berdasarkan kenyataan tersebut maka peneliti mengambil kesimpulan bahwa hasil temuan dalam penelitian ini seperti yang dikemukakan oleh peneliti yang terdahulu maka bisa dianalogikan bahwa peradangan selaput ketuban dan plasenta yang mendahului persalinan kurang bulan mempunyai hubungan dengan invasi kuman pada 51-71 % kasus (Gibbs 1992). Analisis lebih lanjut tentang hubungan antara kultur air ketuban dengan tanda-tanda peradangan pada selaput ketuban dan plasenta pada penelitian ini, ternyata 5 dari 6 kasus dengan kultur positif menunjukkan adanya peradangan pada selaput ketuban dan plasenta (83,3%), hanya 1 kasus (16,7%) yang tidak ada tanda peradangan. Greig dan kawan-kawan (1993) mengemukakan hal yang sama yakni 90% kasus kultur positif dalam air ketuban menunjukkan tanda adanya peradangan plasenta (Greig 1993). Dalam penelitian ini, dengan uji korelasi Kendall tampaknya ditemukan hubungan yang

bermakna antara kultur air ketuban dengan kejadian peradangan pada selaput ketuban (r. 0,2881 p. 0,04) dan plasenta (r. 0,5223 p. 0,01) (tabel 5.27).

6.3.8 Hubungan antara kultur kuman dalam air ketuban dengan kadar sitokin peradangan (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α).

Telah dianalisis hubungan antara kultur air ketuban dengan kadar sitokin peradangan pada 50 kasus yang diteliti. Ternyata pada kultur positif secara proporsional ada kenaikan dari kadar keempat sitokin ini dibanding dengan kultur negatif. Dengan uji korelasi berjenjang menurut Spearman ditemukan hubungan yang bermakna pada IL-1 β , IL-8 dan TNF- α (p. < 0,05), sedangkan dengan IL-6 ditemukan perbedaan yang kurang bermakna (p. 0,055). Keadaan terakhir ini dapat terjadi oleh karena perbedaan harga terendah dan tertinggi dari IL-6 yang terlalu besar sehingga menyebabkan simpang baku yang besar pula (Hulley 1988) atau disebabkan pula oleh bias dari pengukuran kadar IL-6 (*measurement bias*) karena pengenceran yang berlebihan dan pembatasan kadar tertinggi dari IL-6 (Greig 1993). Melihat kenyataan ini peneliti yakin bahwa kenaikan kadar sitokin ini disebabkan adanya invasi kuman kedalam air ketuban. Hal ini menunjang apa yang ditemukan oleh Wenstrome (1996) yang mengemukakan bahwa kenaikan kadar sitokin peradangan (IL-6) dalam air ketuban merupakan indikator tidak langsung dari koloni kuman pada jaringan korion dan amnion (Wenstrome 1996).

6.4 Pengaruh Penipisan Servik, Kontraksi Uterus dan Jumlah Lekosit Dalam Darah ibu Terhadap Terjadinya Persalinan Kurang Bulan.

Dari karakteristik ibu yang diteliti (umur ibu, paritas, pendidikan, pekerjaan) ternyata tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara kedua kelompok yang diperbandingkan kecuali pada rata-rata usia kehamilan saat masuk kamar bersalin. Pada kelompok persalinan kurang bulan rata-rata usia kehamilan $30,87 \pm 1,74$ minggu dan pada kelompok cukup bulan rata-rata usia kehamilan $32,10 \pm 1,86$ minggu ($p,0,02$)(tabel 5.5). Sedangkan beberapa variabel yang lain yang berpengaruh terhadap persalinan kurang bulan seperti kebiasaan senggama selama hamil, hemoglobin, albumin, CRP, PH vagina, pembukaan servik, pada kedua kelompok yang diperbandingkan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) kecuali pada jumlah lekosit dalam darah ibu, penipisan servik dan frekwensi kontraksi uterus saat pemeriksaan pertama dikamar bersalin ternyata ditemukan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)(tabel 5.11, 5.13 dan 5.14).

6.4.1 Penipisan servik.

Penipisan servik merupakan suatu indikator tentang kemajuan dari proses persalinan. Lockwood (1995) mengemukakan bahwa pada kehamilan < 30 minggu panjang saluran servik (*canalis cervicalis*) rata-rata 40,9 mm. Pada penelitian ini penipisan servik 50 % atau lebih dengan cara pemeriksaan vaginal merupakan kriteria inklusi. Ternyata 74,2% kasus yang sudah menunjukkan penipisan lebih dari 50% mengalami persalinan kurang bulan. Berbeda dengan kasus dengan penipisan 50%

atau kurang, 63,2% akan bertahan sampai terjadi persalinan cukup bulan. Dengan uji statistik *Chi Square* terdapat perbedaan yang bermakna ($p. 0,01$)(tabel 5.13). Hal ini menunjukkan bahwa penipisan servik 50% ini merupakan nilai batas yang bisa dipakai sebagai indikator untuk meramalkan persalinan kurang bulan dengan waktu tunda rata-rata $5,83 \pm 5,18$ hari dengan sensitivitas 76,7%, spesifitas 60%, nilai prediktif positif 74,2% dan RR. 2,57 (CI.95%. 1,23 - 5,39). Lebih lanjut dilakukan uji korelasi Pearson antara penipisan servik dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban. Pada uji korelasi ini ditemukan hubungan yang positif antara penipisan servik dengan selaput ketuban ($r. 0,297$ $p < 0,04$) dan IL-6 ($r. 0,408$ $p < 0,01$)(tabel 5.33). Akan tetapi pemeriksaan penipisan servik ini sangat subyektif serta mempunyai beberapa kelemahan dalam pemakaian dilapangan antara lain keragaman tentang cara menentukan penipisan, serta kemampuan membedakan penipisan dari setiap pemeriksa ini yang menyebabkan bias yang cukup berarti.

6.4.2 Jumlah sel lekosit dalam darah ibu.

Analisa dari jumlah rata-rata sel lekosit dalam darah ibu dengan uji t ditemukan perbedaan yang bermakna ($p. 0,01$) dengan rata-rata jumlah lekosit pada kelompok persalinan kurang bulan $13.671,0 \pm 5009,14$ /ml dan kelompok persalinan cukup bulan $10.805,5 \pm 2694,00$ /ml (tabel 5.11). Berarti jumlah lekosit ibu pada kelompok persalinan kurang bulan rata-rata lebih tinggi dibanding dengan kelompok cukup bulan, sehingga jumlah lekosit ini bisa dipakai sebagai petanda untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan ini. Dengan menggunakan kurva ROC ditemukan nilai batas dari jumlah lekosit 11500 / ml yang bisa dipakai untuk meramalkan kejadian

persalinan kurang bulan dengan RR. 2,16 (CI.95%. 1,14 - 4,08), sensitivitas 70%, spesifitas 65%, nilai prediktif positif 75%. Sebenarnya jumlah lekosit normal pada ibu hamil berkisar antara 5000 - 12000 / ml (Cunningham 1993), sehingga nilai batas yang diajukan tersebut belum melewati batas abnormal pada ibu hamil.

Yoon dan kawan-kawan (1996), dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa lekosit dalam darah mempunyai korelasi yang bermakna dengan kultur air ketuban dan peradangan korioamniotik, meskipun nilai risikonya lebih rendah dibanding dengan lekosit dalam air ketuban (OR. 24,2 CI.95%.6,0-97,5)(Yoon 1996). Untuk lebih meyakinkan apakah jumlah lekosit tersebut memang mempunyai hubungan dengan paparan peradangan pada jaringan gestasi, maka perlu dikaji lebih lanjut adakah hubungan antara peningkatan jumlah lekosit ini dengan peradangan yang terjadi pada selaput ketuban dan plasenta serta konsentrasi sitokin peradangan dalam air ketuban yang merupakan paparan yang menentukan terjadinya proses persalinan kurang bulan. Dengan uji korelasi Pearson ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah lekosit darah ibu dengan peradangan pada selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban ($p < 0,05$)(tabel 5.30). Temuan ini mempunyai nilai yang sangat berarti oleh karena jumlah sel lekosit dalam darah ibu dengan nilai batas 11500 sel/ml sebagai petanda laboratorik yang bisa segera dan mudah diperiksa, serta dengan biaya yang relatif murah.

6.4.3 Kontraksi uterus.

Kontraksi uterus yang teratur dengan frekwensi 2 kontraksi atau lebih merupakan tanda klinis dari proses persalinan kurang bulan yang membakat (Cunningham 1993,

Iams 1994). Dari populasi kasus persalinan kurang bulan membakat yang diteliti ternyata bila didapatkan frekwensi 3 kontraksi uterus atau lebih per 10 menit, 73,5 % akan berakhir dengan persalinan kurang bulan. Berbeda dengan bila frekwensi kurang dari 3 kontraksi per 10 menit ternyata 68,7% berakhir dengan persalinan cukup bulan. Dengan uji Chi-Square menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p. 0,01$)(tabel 5.14). Pada analisis lebih lanjut ditemukan bahwa kontraksi uterus dengan frekwensi 3 kontraksi atau lebih per 10 menit mempunyai risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding dengan frekwensi kurang dari 3 kontraksi per 10 menit (RR. 3,30). Bila dikaji lebih lanjut perbedaan pada kontraksi ini merupakan akibat dari suatu keadaan dimana memang ada perbedaan yang bermakna dari penyebab terjadinya kontraksi pada proses persalinan kurang bulan. Keadaan tersebut disebabkan oleh adanya perbedaan dari tingkat peradangan pada selaput ketuban dan plasenta (tabel 5.16) dan perbedaan konsentrasi sitokin peradangan yang diekspresikan dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF α)(tabel 5.18). Seperti telah diketahui bahwa sitokin peradangan berperan dalam pembentukan PGF2- α , bahan *uterotonin* yang dapat menimbulkan kontraksi pada miometrium, merupakan salah satu rangkaian proses yang mengawali terjadinya persalinan kurang bulan (Rizzo 1996, Reisenberger 1997). Apabila dilakukan uji korelasi Pearson antara frekwensi kontraksi uterus dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban ternyata ditemukan hubungan yang positif antara kontraksi uterus dengan peradangan selaput ketuban ($r.0,309$ $p.0,03$), IL-6 ($r.0,329$ $p.0,02$) dan IL-8 ($r.0,294$ $p.0,04$)(tabel 5.33). Sehingga dengan demikian kontraksi uterus dengan frekwensi 3 kali atau lebih per 10

menit merupakan petanda klinis yang bisa dipakai untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan dengan RR. 3,30 (CI.95%. 1,35- 8,06), sensitifitas 83.3%, spesifitas 55%, nilai prediktif positif 73,5%. Copper (1990) mengemukakan bahwa kontraksi uterus ini cukup sensitif (57-86%) sebagai alat penapis kasus persalinan kurang bulan yang membakat (Copper 1990). Kontraksi uterus ini bisa dipakai sebagai alat penapis dilapangan oleh karena meskipun sifatnya subyektif akan tetapi telah dikonfirmasi ketepatannya dengan alat tokodinamometer yang tersedia, sehingga bias pemeriksaan bisa diperkecil (Hulley 1988, Copper 1995).

6.5 Petanda (Marker) Untuk Meramalkan Terjadinya Persalinan Kurang Bulan

Dari penelitian diatas ada beberapa petanda yang dapat dimanfaatkan dilapangan untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus-kasus dengan tanda-tanda persalinan kurang bulan yang membakat.

6.5.1 Petanda klinis dan laboratorik untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada persalinan kurang bulan yang membakat

A. Penipisan servik (*Effacement*).

Dikemukakan bahwa penipisan servik 50% atau lebih (dengan pemeriksaan vaginal) pada kehamilan 30 minggu atau lebih merupakan petanda klinis dimana 6 minggu setelah petanda tersebut ditemukan akan terjadi persalinan (Papernik 1986). Akan tetapi akhirnya hal tersebut kemudian tidak dipakai oleh karena mempunyai sensitivitas yang rendah (0-60%), meskipun mempunyai nilai diagnostik (spesifitas) yang cukup tinggi (78-94 %). Iams (1994) selanjutnya dengan menggunakan USG mengemukakan nilai batas panjang servik 30 mm bisa meramalkan persalinan kurang

bulan dengan sensitifitas 100%, spesifitas 55%, nilai prediktif positif 55% dan nilai prediktif negatif 100% (Iams 1994).

Sedangkan Gomez (1994) meneliti dengan menggunakan USG vaginal memperkenalkan *indeks servik* yang merupakan perbandingan antara panjang corong yang dibentuk oleh pintu dalam servik (*internal os*) + 1 dengan panjang servik mulai pintu dalam (*internal os*) sampai pintu luar (*external os*). Nilai 0,52 dari indeks servik ini merupakan harga optimal untuk meramalkan persalinan kurang bulan dengan sensitifitas 76% ,spesifitas 94% ,nilai prediktif positif 84%, nilai prediktif negatif 86% (Gomez 1994). Akan tetapi penilaian perubahan servik dengan menggunakan alat yang canggih tersebut rupa-rupanya tidak populer untuk dimanfaatkan di lapangan oleh karena secara teknis tidak mudah dilakukan dan memerlukan ketrampilan khusus bagi si pemeriksa.

Pada penelitian ini dengan cara pemeriksaan vaginal ditemukan bahwa penipisan servik sebesar 50% merupakan nilai batas yang bisa dipakai untuk meramalkan apakah persalinan masih bisa ditunda atau akan terjadi persalinan kurang bulan. Bila penipisan > 50 % ternyata mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan dalam waktu $5,8 \pm 5,2$ hari (RR. 2,57. CI.95%. 1,23 - 5,39) dengan sensitivitas 76,7% ,spesifitas 60%, nilai prediktif positif 74,2 % dan nilai prediktif negatif 63,2%.

B. Kontraksi uterus (*His*).

Copper (1990) dengan menggunakan tokodinamometer ternyata kontraksi ini mampu meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan dengan sensitifitas antara 57-86% (Copper 1990). Pada penelitian ini ditemukan bahwa jumlah kontraksi uterus 3 kali

atau lebih per 10 menit secara klinik (dengan pemeriksaan *manual* yang dikonfirmasi dengan tokodinamometer) mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan dengan risiko relatif 3,30 (tabel 5.12), dan mempunyai nilai untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan dengan sensitifitas 83,3 %, spesifitas 55%, nilai prediktif positif 73,5% dan nilai prediktif negatif 68,8%. Beberapa informasi terakhir menganjurkan untuk menggunakan pemantauan kontraksi uterus sebagai alat penapis untuk kasus yang mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan dengan tetap memperhitungkan variasi dari frekwensi kontraksi uterus yang normal yang sesuai dengan usia kehamilan (Novy 1995).

C. Jumlah sel lekosit dalam darah ibu.

Telah dibahas tentang perlunya alat penapis yang relatif cepat, mudah, murah serta tidak invasif untuk meramalkan persalinan kurang bulan pada kasus yang masuk kamar bersalin dengan gejala persalinan kurang bulan yang membakat. Pada penelitian sebelumnya dikemukakan tentang pemeriksaan lekosit dalam air ketuban untuk menentukan adanya infeksi (intraamniotik) pada kasus ketuban pecah prematur pada kehamilan kurang bulan (*PPROM*) (Romero 1993, Blanco 1994). Akan tetapi sensitivitasnya terlalu rendah (57,1%), sehingga oleh karena alasan tersebut dan dinilai terlalu invasif maka tidak dikembangkan sebagai alat penapis. Yoon dan kawan-kawan (1996) mengemukakan penemuannya tentang pemeriksaan lekosit dalam air ketuban dengan nilai batas 20 per mililiter mempunyai kepekaan lebih tinggi dibanding dengan pemeriksaan CRP dengan nilai batas 0,7 mg/dl. dan lekosit dalam darah ibu dengan

nilai batas 13.000 per ml, untuk mendeteksi kulture positif dalam air ketuban (OR. 24,2) dan peradangan khorioamniotik (OR. 74,0) pada kasus PPRM.

Pada penelitian ini ditemukan adanya perbedaan rata-rata jumlah lekosit darah ibu yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok persalinan kurang bulan dan cukup bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat (dengan ketuban yang masih utuh) (tabel 5.11). Analisis lebih lanjut ditemukan nilai batas jumlah lekosit darah ibu 11.500 /ml mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan dengan RR. 2,16 (CI.95% 1,14 - 4,08), sensitifitas 70 %, spesifitas 65% dan nilai preditif positif 75 % (tabel 5.38). Analisis lebih lanjut dengan uji korelasi Pearson ternyata lekosit ibu ini mempunyai hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) dengan peradangan selaput ketuban dan plasenta serta sitokin peradangan dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF α) (tabel 5.30). Dengan demikian lekosit darah ibu ini bisa dipakai untuk alat penapis dilapangan oleh karena bisa diperiksa dengan segera, mudah dan murah.

6.5.2 Petanda biokimiawi untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

A.. Sitokin.

Lockwood (1995) mengemukakan bahwa ditemukannya kadar tertentu dari sitokin peradangan dalam cairan vagina atau servik belum bisa dipakai sebagai petanda untuk persalinan kurang bulan oleh karena rendahnya nilai prediksi positifnya (47%) dan *Adjusted OR.* 4.8. Sehingga ditemukannya sitokin peradangan tertentu dalam vagina dan servik hanya bisa dipakai sebagai pembeda (diskriminan) yang spesifik saja (Lockwood 1995). Greig dan kawan-kawan (1993) menunjukkan bahwa kadar IL-6

dalam air ketuban dengan nilai batas 600 pg/ml (memakai Predicta IL-6 Kit. Genzym. Cambridge Mass) mampu mengenali adanya infeksi intrauterin (*intra dan extra amniotic*) dengan sensitivitas 100%, spesifitas 89%, PPV. 85% dan NPV. 100 % (Greig 1993).. Sedangkan Yoon dan kawan-kawan (1995) menemukan nilai batas IL-6 sebesar 17 ng/ml (memakai Costar .Cambridge Mass) mampu meramalkan adanya korioamnionitis akut (histopatologik) dengan sensitivitas 79 % dan spesifitas 100%. Pada penelitian ini didapatkan nilai batas IL-6 (menggunakan Milenia, IL-6 - Endpoint Immunometric Assay - DPC Biermann GmbH) dengan nilai batas 3000 pg/ml mempunyai risiko terjadi persalinan kurang bulan dengan RR. 6,52 (CI.95% : 2,28-18,67) sehingga bisa dipakai untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus dengan persalinan kurang bulan yang membakat dengan sensitifitas 90 %, spesifitas 90 %, nilai prediktif positif. 93 % dan nilai prediktif negatif 86 %.

B. Petanda biokimiawi yang lain yakni enzim protease tertentu dalam serum ibu dan dalam cairan vagina dan servik. *Cortisol dan CRH* yang merupakan petanda stress dari ibu, *fibronektin janin* dalam cairan vagina dan servik dan *isoferritin plasenta* dalam serum ibu rupa-rupanya masih belum banyak diteliti sehingga masih perlu dikaji lebih lanjut tentang manfaatnya sebagai petanda biokimiawi untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada masa-masa yang akan datang.

6.5.3 Petanda tunggal dan petanda ganda untuk meramalkan persalinan kurang bulan pada persalinan kurang bulan yang membakat.

Analisis tentang risiko dan nilai diagnostik dari beberapa petanda klinis, laboratorik dan biokimiawi yang ditemukan pada penelitian ini telah dilakukan, sebagai

tindak lanjut dalam mengembangkan pengelolaan persalinan kurang bulan yang lebih rasional dengan mempertimbangkan risiko (RR) dan nilai prediksinya (sensitivitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif).

Meskipun pada awal dari pembahasan ini dinilai bahwa paparan peradangan (IL-6), usia hamil, kontraksi uterus (His), penipisan servik (Effacement) dan lekosit darah ibu (Leko) merupakan variabel-variabel yang mempunyai pengaruh terhadap kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat akan tetapi pada uji regresi logistik ternyata usia hamil tidak mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap kejadian persalinan preterm ($p > 0,05$) (tabel 5.37), sehingga tinggal 4 faktor lagi yang bisa dimanfaatkan sebagai petanda (marker) yang bisa dipakai untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

Sebagai petanda tunggal maka IL-6 sebenarnya mempunyai nilai prediksi yang cukup tinggi untuk dipakai dilapangan (RR. 9,00; CI 95% 3,1-26,6), akan tetapi seperti diketahui pemeriksaan IL-6 belum merupakan pemeriksaan yang rutin serta masih membutuhkan biaya pemeriksaan yang cukup tinggi sehingga dari pertimbangan biaya dan daya guna (cost-effectiveness) maka petanda ini untuk sementara tidak dapat dipakai secara luas dilapangan. Petanda klinis dan laboratorik yang lain (His, Effacement dan lekosit) bisa dikembangkan secara luas dilapangan oleh karena sudah merupakan pemeriksaan rutin dilapangan, mudah dan murah untuk dilakukan. Dari analisa yang telah dilakukan pada penelitian ini ternyata sebagai petanda tunggal kontraksi uterus dengan nilai batas 3 / lebih per 10 menit mempunyai risiko dan

kepekaan yang relatif lebih tinggi untuk meramalkan persalinan kurang bulan dibanding dengan 2 petanda yang lain (penipisan dan lekosit) (tabel 5.39). Pada analisa lebih lanjut bila dilakukan kombinasi dari 2 atau lebih diantara 4 petanda yang ada ternyata mempunyai risiko dan kepekaan untuk meramalkan persalinan preterm yang jauh lebih tinggi dibanding dengan petanda tunggal (tabel 5.41 dan 5.43).

6.6 Pengelolaan Persalinan Kurang Bulan yang Membakat Secara Rasional.

Dua faktor yang menyebabkan kegagalan dalam penundaan persalinan pada persalinan kurang bulan, sehingga terjadi kegagalan dalam meningkatkan usia hamil dan berat lahir secara bermakna antara lain adalah yang *pertama*, banyaknya kasus persalinan kurang bulan yang tidak jelas penyebabnya dan kasus dengan faktor risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan (kelainan obstetrik maupun sistemik) sehingga menyebabkan pengelolaan selama hamil untuk mencegah terjadinya persalinan kurang bulan menjadi sangat terbatas. *Kedua*, kawasan pengobatan dengan tokolitikpun juga sangat terbatas hanya pada 20-44 % kasus saja, yakni terutama pada kasus-kasus yang ringan (McGregor 1997).

Lebih lanjut dikemukakan bahwa 17-70% kasus persalinan preterm ternyata mempunyai faktor risiko maupun kondisi persalinan (kala persalinan lanjut) yang menyebabkan terjadinya persalinan kurang bulan sudah tidak bisa dicegah lagi bahkan harus terjadi, untuk melindungi keselamatan anak maupun ibu . Dalam keadaan terakhir ini pemberian tokolitik sudah tidak efektif dan tidak dianjurkan lagi (Keirse 1995). Peningkatan pemahaman tentang penyebab, patofisiologi serta faktor risiko

untuk persalinan kurang bulan sangat diperlukan untuk merencanakan tindakan pencegahan dan pengobatan yang lebih rasional sehingga mampu meningkatkan usia hamil dan berat lahir pada persalinan kurang bulan. Oleh karena itu maka yang perlu dikembangkan dalam pengelolaan persalinan kurang bulan adalah dua pendekatan yang cukup berarti untuk menurunkan kejadian persalinan kurang bulan yakni, pertama adalah pencegahan persalinan kurang bulan sebelum ada tanda-tanda persalinan dan yang kedua menghambat proses persalinan kurang bulan yang sudah berjalan.

6.6.1 Pencegahan persalinan kurang bulan.

Dalam pencegahan persalinan kurang bulan harus selalu ditujukan pada dua hal yakni suatu perlakuan yang ditujukan untuk menurunkan risiko dalam populasi (*Population Risk*) terhadap kejadian berat bayi lahir rendah dan perlakuan yang lain ditujukan untuk menurunkan risiko perorangan (*Individuals Risk*) terhadap kejadian persalinan kurang bulan. Dengan kedua pendekatan tersebut kemungkinan akan bisa menurunkan angka kejadian persalinan kurang bulan dalam arti yang lebih luas dan secara menyeluruh (Novy 1995).

a. Faktor risiko persalinan kurang bulan.

Secara epidemiologis kejadian persalinan kurang bulan lebih sering pada kondisi sosial ekonomi rendah, kekurangan gizi, perokok berat maupun stres berat yang sebagian bisa dicegah. Dari segi usia yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan adalah usia muda (< 18 tahun), dan usia > 35 tahun dan apabila kehamilan pada kelompok usia ini bisa dicegah maka akan sangat berarti untuk

menekan kejadian persalinan kurang bulan. Beberapa penulis mengemukakan tentang skor risiko untuk persalinan kurang bulan yang dikembangkan oleh Mc Lean dan kawan-kawan (1993) yang diharapkan merupakan alat penapis (skrining) untuk persalinan kurang bulan. Akan tetapi pada kenyataannya skor risiko ini tidak lagi digunakan oleh karena mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang rendah (Sensitivitas 35-60% dan PPV 15-30 %). Beberapa kemajuan teknologi dibidang reproduksi manusia ternyata juga memberi kontribusi terhadap tingginya angka kejadian persalinan kurang bulan. Sebagai contoh adalah meningkatnya angka keberhasilan dalam teknologi bayi tabung (I.V.F) ternyata diikuti dengan meningkatnya angka kejadian kehamilan ganda yang dengan sendirinya selalu berkaitan dengan meningkatnya risiko terjadinya persalinan kurang bulan. Dikemukakan pula kejadian persalinan kurang bulan pada kelompok ini mencapai 27% (Creasy 1993, Novy 1995). Faktor risiko lain yang sampai sekarang masih mempunyai potensi untuk memicu terjadinya persalinan kurang bulan adalah kebiasaan senggama selama hamil. Meskipun sejak beberapa penelitian epidemiologis yang dilakukan oleh Pugh & Fernandez (1953) sampai dengan Goorgakopoulos dan kawan-kawan (1984) mengemukakan bahwa senggama pada masa hamil tidak memberikan gangguan berupa persalinan kurang bulan, pecah ketuban prematur dan bayi berat lahir rendah, akan tetapi menurut Naeye dan kawan-kawan (1982) menunjukkan bahwa senggama pada masa hamil mempunyai hubungan yang kuat dengan kejadian berat janin dibawah 2500 gram dan kenaikan angka kematian perinatal (Naeye 1982)). Lebih lanjut dikemukakan bahwa kenaikan angka kematian perinatal yang berkaitan dengan senggama selama hamil oleh karena

meningkatnya kejadian infeksi dalam air ketuban. Senggama bisa merupakan faktor yang memudahkan terjadinya peradangan pada jaringan korioamniotik melalui cairan semen yang memberi kesempatan bakteri menembus pertahanan pada servik dan mencapai selaput ketuban. Enzim proteolitik pada cairan semen meningkatkan permeabilitas lendir servik. Selain itu bakteri juga menempel pada spermatozoa yang memudahkan penetrasi melalui lendir servik. Pada kenyataannya kejadian infeksi pada air ketuban menjadi turun apabila senggama dilakukan dengan memakai kondom seperti yang dikemukakan oleh Fox dan kawan-kawan (1982). Hal tersebut memberi kejelasan kepada kita bahwa tampaknya secara langsung ataupun tidak langsung pengaruh rangsangan cairan semen (bahan kimia) lebih menonjol dibanding dengan pengaruh mekanik dari senggama itu sendiri (Lamont 1995).

Pada penelitian ini masalah itu telah diungkapkan bahwa sebenarnya secara garis besar tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara frekwensi senggama selama hamil dengan kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan (tabel 5.6). Akan tetapi terhadap kejadian peradangan pada jaringan gestasi (selaput ketuban dan plasenta) ternyata antara frekwensi senggama selama hamil mempunyai hubungan dengan tingkat peradangan pada selaput ketuban dan plasenta. Dengan uji statistik Chi-Square Mantel-Haenzel maka ditemukan perbedaan yang bermakna pada frekwensi senggama < 1 kali per minggu dengan ≥ 1 kali per minggu apabila dilihat dari peradangan selaput ketuban ($p < 0,05$) antara kehamilan kurang bulan dan cukup bulan (tabel 5.25). Akan tetapi untuk tingkat peradangan pada plasenta menunjukkan perbedaan yang kurang bermakna ($p 0.055$). Hal ini bisa dijelaskan oleh karena yang

mempunyai hubungan langsung terhadap peristiwa senggama selama hamil adalah servik sehingga dampak langsung adalah pada selaput ketuban yang berbatasan dengan saluran servik. Sedangkan terhadap plasenta peristiwa senggama ini tidak mempunyai hubungan yang langsung, sehingga peradangan pada plasenta ini merupakan akibat yang tidak langsung. Oleh karena kenyataan yang ditemukan pada penelitian ini, maka masalah kebiasaan senggama selama hamil tersebut seyogyanya menjadi bagian dari program pencegahan dalam upaya menurunkan kejadian persalinan kurang bulan. Dalam penelitian ini ditemukan juga bahwa apabila dilihat kadar sitokin peradangan dalam air ketuban (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α), diketahui bahwa secara proporsional tampaknya rata-rata kadar sitokin ini tampak meningkat sesuai dengan kenaikan frekwensi senggama selama hamil, meskipun dengan uji korelasi Pearson tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p. > 0,05$)(tabel 5.26). Kenyataan tersebut tidak mengurangi arti dari peningkatan konsentrasi ini, sebab hubungan tersebut sangat dipengaruhi oleh proporsi dari tiap kategori (frekwensi senggama) yang tidak memadai. Suatu penelitian dengan jumlah kasus yang lebih banyak serta cara pemeriksaan kadar sitokin yang lebih akurat, masalah ini akan bisa diungkapkan.

b. Asuhan antenatal.

Asuhan antenatal sangat penting untuk mendeteksi beberapa keadaan dari ibu maupun anak yang merupakan risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan.

Beberapa diantaranya bisa diatasi segera (misalnya anemia dan hipertensi pada kehamilan). Kondisi yang lain meskipun tidak mungkin dihindari (misalnya kehamilan ganda, kelainan bawaan janin), akan tetapi dengan kewaspadaan yang dini akan sangat

bermanfaat untuk meningkatkan hasil akhir (*outcome*) perinatal. Paling tidak asuhan antenatal yang baik akan bisa membuat perencanaan persalinan yang lebih baik, lebih tepat dan lebih aman untuk ibu dan anak (Rochjati 1994). Hal yang paling penting untuk diketahui adalah bahwa asuhan antenatal akan lebih efektif bila ditunjang dengan kemajuann serta pengembangan pengetahuan tentang petanda penting yang mempunyai kepekaan yang cukup tinggi untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan serta kemajuan tentang pengobatan dengan tokolitik. Asuhan antenatal yang cukup baik akan sangat bermanfaat untuk mencegah kejadian persalinan kurang bulan dan mengurangi risiko terjadinya perdarahan otak pada janin (*intracranial hemorrhage*). Oleh karena alasan di atas maka Shankaran (1996) merekomendasikan antara lain untuk mengurangi kejadian kehamilan pada remaja, penapisan untuk infeksi genetalia dengan pengobatan yang adekwat, pemakaian kondom pada hubungan seksual selama hamil dan pengobatan antibiotika vaginal untuk mencegah vaginosis bakteri (Wiknjosastro 1998).

6.6.2 Pengobatan dengan tokolitik.

Obat tokolitik yang sering dipakai saat ini adalah kelompok beta-simpatomimetik. Beberapa penelitian klinis yang pernah dilakukan, sebagian besar mengemukakan bahwa tidak banyak yang bisa diharapkan bahwa tokolitik ini akan mampu menunda persalinan sampai dengan cukup bulan. Dikemukakan juga bahwa tokolitik ini hanya mampu menunda persalinan sampai dengan 48-72 jam saja, dan perbaikan hasil perinatal (*perinatal outcome*) mungkin lebih meningkat oleh karena

program pencegahan persalinan kurang bulan yang lebih komprehensif (Rust 1996; Lewis 1996).

Pada penelitian ini, semua kasus yang diteliti diberikan obat tokolitik yang sama yakni Terbutalin dengan cara pemberian yang sama pula. Apabila ditinjau dari efek pengobatan tokolitik yang diberikan maka dapat kita lihat bahwa 30 dari 50 kasus persalinan kurang bulan membakat (60 %) ternyata tidak berhasil ditunda sampai cukup bulan. Pengobatan tokolitik dengan penundaan rata-rata hanya 5,83 hari, dianggap tidak mempunyai arti untuk meningkatkan usia hamil dan berat lahir. Pada 20 kasus yang lain (40%) bisa ditunda sampai cukup bulan yang seakan-akan pengobatan tokolitik ini cukup efektif pada 40 % kasus saja. Bila dikaji lebih lanjut maka perbedaan efektivitas pengobatan tokolitik ini disebabkan adanya perbedaan yang cukup berarti pada tingkat peradangan yang terjadi pada jaringan gestasi (tingkat peradangan histopatologis pada selaput ketuban dan plasenta dan kadar sitokin dalam air ketuban). Bagaimana perbedaan efektivitas antara tokolitik dan tanpa tokolitik ini sulit untuk dijawab, oleh karena masalah etika kedokteran. Pada umumnya penelitian klinik tidak dibenarkan untuk memakai plasebo untuk menguji efektivitas suatu obat oleh karena setiap kasus yang dinyatakan sakit atau patologik pada prinsipnya haruslah mendapatkan pengobatan yang adekwat. Hal tersebut sesuai dengan salah satu rekomendasi pada kode etik penelitian pada manusia dalam Deklarasi Helsinki (1964) yang menekankan mengutamakan kepentingan subyek (penderita) daripada kepentingan ilmu pengetahuan atau masyarakat (Samil 1994). Yang bisa dilakukan diklinik adalah membandingkan efek obat satu dengan yang lain yang mempunyai

tujuan pengobatan yang sama. Akan tetapi meskipun demikian yang penting dilapangan adalah kita harus mampu memanfaatkan penundaan ini sebaik-baiknya misalnya kesempatan memberikan obat-obat yang mempunyai efek untuk memacu maturitas paru janin (cortikosteroid) dan merencanakan rujukan kasus untuk mendapatkan cara persalinan yang tepat dan aman serta mendapatkan perawatan bayi prematur yang adekwat. Bagaimanapun juga untuk kehamilan dengan usia hamil antara 28-34 minggu, rujukan *in utero* akan lebih aman dan bisa mengurangi penyulit maupun kematian perinatal dibanding dengan bila dilakukan rujukan *neonatal* (Rochjati 1996). Beberapa peneliti mengemukakan juga bahwa rujukan *in utero* kasus persalinan kurang bulan ditinjau dari angka kesakitan dan kematian perinatal adalah setara dengan penundaan persalinan 1 minggu (Keirse 1995).

a. Seleksi kasus untuk pemberian tokolitik.

Pada usia hamil antara 34 - 36 minggu penundaan persalinan (dengan tokolitik) maupun pemberian kortikosteroid tampaknya tidak memberikan perbedaan hasil yang berarti oleh karena pada usia ini kemungkinan untuk terjadinya penyulit pada bayi segera setelah lahir (neonatal dini) seperti sindroma gawat napas ataupun perdarahan *ventrikuler* sudah sangat kecil. Keadaan tersebut juga tergantung pada sarana maupun kemampuan unit perawatan intensif untuk *neonatus* yang ada sehingga penundaan persalinan dan pemberian kortikosteroid ini dianjurkan paling dini pada usia hamil 24 minggu, oleh karena dibawah usia ini kemungkinan hidup janin adalah sangat kecil serta andaikata bertahan hidup maka kecacatan dikemudian hari adalah sangat tinggi. Dikemukakan pula bahwa antara usia hamil 24-28 minggu (terutama 25 minggu),

setiap penundaan persalinan 2 hari bisa meningkatkan 10% kemungkinan hidup bayi (Keirse 1995). Bagaimanapun juga harus tetap ditekankan bahwa keberhasilan untuk bertahan hidup pada bayi yang lahir kurang bulan tersebut bukanlah merupakan satu-satunya tujuan utama mengingat bahwa penyulit jangka panjang yang disebabkan kecacatan pada bayi yang lahir sangat kecil (*extreemely low birth weight*). Oleh karena itu pengobatan dengan tokolitik pada persalinan kurang bulan bisa diberikan melalui beberapa pertimbangan yakni :

Pertama : Tokolitik dianjurkan untuk diberikan pada kehamilan dengan tanda-tanda persalinan kurang bulan membakat yang diramalkan masih bisa bertahan sampai dengan cukup bulan atau penundaan persalinan yang cukup berarti secara klinis (meningkatkan usia hamil dengan berat lahir). Kelompok ini adalah persalinan kurang bulan yang diagnosanya ditegakkan berdasarkan hanya adanya kontraksi uterus saja . Pada penelitian ini ditemukan bahwa pada 40% kasus persalinan kurang bulan membakat yang masih bisa bertahan sampai cukup bulan mempunyai perbedaan frekwensi kontraksi uterus (< 3 dan ≥ 3 per 10 menit) secara bermakna dengan 60% kasus yang mengalami persalinan kurang bulan ($p. 0,01$), dengan pemberian pengobatan tokolitik yang sama. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa kontraksi ≥ 3 per 10 menit pada persalinan kurang bulan membakat mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadi persalinan kurang bulan dibanding dengan kontraksi < 3 per 10 menit (RR. 3,30; AR. 58%) (tabel 5.38 dan 5.39).

Kedua : Pada kehamilan dengan gejala persalinan kurang bulan membakat yang diramalkan resisten terhadap pengobatan tokolitik perlu dipertimbangkan untung

ruginya serta dipersiapkan untuk merencanakan cara persalinan yang aman serta perawatan bayi prematur secara intensif (rujukan dini berencana) (Rochjati 1996). Yang termasuk kelompok ini adalah kasus persalinan kurang bulan yang membakat dengan kontraksi uterus dengan frekwensi ≥ 3 per 10 menit, disertai petanda klinis yang lain yakni penipisan servik (*effacement*) $> 50\%$, petanda laboratorik jumlah sel leukosit ibu 11500 / ml. atau lebih dan petanda biokimiawi IL-6 dalam air ketuban dengan kadar 3000 pg/ml atau lebih (tabel 5.40 & 5.41).

Apabila persalinan kurang yang membakat dengan gejala kontraksi uterus 3 kali per 10 menit atau lebih yang disertai satu atau lebih petanda yang lain maka risiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan akan makin meningkat sangat tinggi. Bahkan bila kontraksi uterus dengan frekwensi 3 kali atau lebih per 10 menit disertai dengan petanda penipisan servik $> 50\%$ atau petanda IL-6 dengan kadar 3000 pg/ml akan mempunyai risiko mutlak untuk berakhir dengan persalinan kurang bulan (RR. ∞ ; AR.100%).

Pada penelitian ini petanda IL-6 dalam air ketuban mempunyai risiko terjadinya persalinan kurang bulan paling tinggi dibanding petanda yang lain (RR. 6,52; CI 95% 2,28-18,67) dan mampu meramalkan persalinan kurang bulan dengan sensitivitas 90%, spesifitas 90% dan nilai prediktif positif 93%. Sehingga bisa disimpulkan bahwa tingginya kadar sitokin dalam air ketuban ini merupakan salah satu faktor yang menentukan apakah kasus tersebut resisten terhadap tokolitik atau tidak sehingga bisa dipakai untuk mempertimbangkan perlunya upaya penundaan persalinan serta keberhasilan tokolitik yang diberikan.

Dalam penelitian ini penipisan servik (*effacement*) merupakan petanda klinis yang bisa dikembangkan dilapangan oleh karena merupakan petanda klinis yang mudah dilakukan meskipun hal ini sangat subyektif dan mempunyai bias yang tinggi. Dikemudian hari nanti petanda-petanda dini untuk persalinan kurang bulan seperti fibronektin janin (Nageotte 1994, Inglis 1994), isoferitin plasenta (Maymon 1996, Tamura 1996) mungkin diperlukan untuk menentukan perlu tidaknya diberikan tokolitik untuk menunda persalinan, meningkatkan usia hamil dan berat lahir.

b. Kontraindikasi pemberian tokolitik.

Kontraindikasi mutlak adalah antara lain kematian janin dalam rahim, kelainan bawaan yang tidak mungkin hidup (*lethal*), eklamsia, solusio plasenta dan infeksi dalam rahim yang diketahui secara klinis. Sedangkan kelainan yang lain merupakan kontraindikasi relatip, sehingga pertimbangan untuk pemberiannya adalah tergantung kasusnya secara individual. Kontraindikasi relatip tersebut adalah pre eklamsia, hipertensi, penyakit ginjal, penyakit jantung, pertumbuhan janin yang terhambat, gawat janin, plasenta previa dan pembukaan serviks yang lanjut (> 4 cm).

6.6.3 Pemberian obat untuk memacu kematangan paru janin.

Beberapa penulis menganjurkan untuk memberikan kortikosteroid (glukokortikoid) selama antenatal untuk memacu pematangan paru janin pada semua kasus persalinan kurang bulan yang membakat kecuali bila sudah diketahui bahwa maturasi paru janin dinyatakan sudah cukup adekwat (Liggin 1972, Crowley 1990). Hal ini didasarkan bukti-bukti yang kuat dari penelitian klinis bahwa steroid bisa menurunkan angka kejadian penyulit pada bayi prematur (sindroma gawat napas, perdarahan otak,

NEC)(Shankaran 1995). Obat-obatan yang lain yang diketahui bisa membantu memacu pematangan paru janin antara lain TRH (Thyroid Releasing Hormon) yang diduga memperkuat efek steroid untuk memacu pematangan paru janin. Akan tetapi Crowther dkk. dari Australia masih meragukan efek dari TRH ini (Keirse 1995).

6.6.8 Pemberian antibiotik pada persalinan kurang bulan yang membakat.

Pemberian antibiotika saat kontraksi yang adekwat sudah mulai terjadi, dinilai terlambat oleh karena sekali proses persalinan dimulai (melalui reaksi bertingkat dari sitokin) maka reaksi tersebut tidak mungkin dihentikan dan antibiotika tidak lagi efektif untuk menunda persalinan maupun meningkatkan berat lahir secara bermakna. (Newton 1991, Romero 1993, Kirschbaum 1993, Abadi 1998b).

Dianjurkan untuk memberikan secara dini antibiotika untuk infeksi daerah genitalia sejak hamil muda. Hal ini oleh karena diperkirakan 40 % kasus persalinan kurang bulan mempunyai latar belakang infeksi pada genitalia. Cara pemberian yang dianjurkan adalah antibiotika yang digunakan lokal pada vagina dinilai lebih sederhana, cukup efektif dan mempunyai risiko yang cukup rendah (tidak invasif). Antibiotika yang diberikan secara sistemik diberikan pada ketuban pecah dini pada kehamilan kurang bulan untuk mencegah komplikasi infeksi pada ibu maupun janin sehingga secara tidak langsung akan menurunkan kejadian sindroma gawat napas dan NEC pada bayi (Owen 1993, Lewis 1996).

6.7 Pengujian Hipotesis

- a. Kejadian persalinan kurang bulan pada kasus yang terpapar peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan kejadian persalinan cukup bulan oleh paparan yang sama.
- b. Konsentrasi rata-rata sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α) dalam air ketuban pada persalinan kurang bulan lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan persalinan cukup bulan.
- c. Terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar sitokin peradangan didalam air ketuban dengan makin tingginya tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta.
- d. Makin berat tingkat peradangan selaput ketuban dan plasenta, makin tinggi pula risiko terjadinya persalinan kurang bulan.
- e. Pengaruh peradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban baik secara tunggal maupun kelompok memberikan risiko terjadinya persalinan kurang bulan. Paparan secara kelompok memberi risiko lebih tinggi dibanding secara tunggal.

Berdasarkan bukti pada ad. a, b, c, d dan e, maka hipotesis 1 dan 2 diterima.

Berarti peradangan pada selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban baik secara tunggal maupun secara bersamaan berisiko untuk terjadinya persalinan kurang bulan. Makin berat tingkat peradangan makin tinggi pula risiko terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

- f. Kejadian persalinan kurang bulan dan cukup bulan pada kasus yang terpapar oleh invasi kuman (kultur positif) dalam air ketuban tidak berbeda secara bermakna.
- g. Terdapat hubungan yang bermakna antara kultur kuman dalam air ketuban dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan konsentrasi sitokin dalam air ketuban yang berarti ada pengaruh dari kultur positif dalam air ketuban dengan tingkat peradangan selaput ketuban, plasenta dan kadar sitokin dalam air ketuban.

Berdasarkan bukti pada f dan g maka hipotesis 3 tidak diterima.

Berarti invasi kuman ke dalam air ketuban tidak mempunyai pengaruh langsung dengan terjadinya persalinan kurang bulan akan tetapi mempunyai hubungan yang positif dengan peradangan selaput ketuban, plasenta dan kadar sitokin yang berpengaruh terhadap proses terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

- h. Kontraksi uterus (frekwensi ≥ 3 / 10 menit), penipisan servik ($> 50\%$), jumlah leukosit dalam serum ibu ($\geq 11500/\text{ml}$) dan Interleukin-6 ($\geq 3000\text{pg/ml}$) dalam air ketuban merupakan petanda klinis, laboratorik dan biokimiawi yang bisa dipakai secara tunggal atau ganda untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan.
- i. Interleukin-6 (dengan nilai batas 3000 pg/ml) dalam air ketuban merupakan petanda biokimiawi tunggal yang mempunyai nilai prediksi yang memadai (RR. 6,52, sensitivitas 90%, spesifitas 90%) untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

Berdasarkan bukti pada ad. h dan i, maka hipotesis 4 diterima.

Berarti Interleukin-6 dalam air ketuban merupakan petanda biokimiawi tunggal yang mempunyai nilai prediksi yang bermakna untuk meramalkan persalinan kurang bulan, pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat. Petanda ganda yang terdiri dari 2 atau lebih parameter IL-6 dalam air ketuban, kontraksi uterus, penipisan servik dan jumlah leukosit ibu mempunyai nilai prediksi lebih tinggi dibanding dengan dengan petanda tunggal.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

- a. Keradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin dalam air ketuban, baik secara tunggal maupun kelompok merupakan risiko untuk terjadinya proses persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
- b. Paparan keradangan secara kelompok (bersamaan), memberikan risiko terjadinya persalinan kurang bulan lebih tinggi dibanding dengan paparan tunggal.
- c. Makin berat tingkat keradangan pada selaput ketuban dan plasenta makin tinggi pula kemungkinan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
- d. Invasi kuman dalam air ketuban tidak berpengaruh langsung terhadap terjadinya persalinan kurang bulan. Akan tetapi invasi kuman dalam air ketuban mempunyai hubungan yang positif dengan keradangan selaput ketuban, plasenta dan sitokin yang mempunyai pengaruh terhadap proses terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.
- e. Interleukin-6 dalam air ketuban dengan nilai batas 3000 pg/ml merupakan petanda biokimiawi yang mempunyai nilai prediksi cukup bermakna untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada kasus persalinan kurang bulan yang membakat.

- f. Petanda ganda yang terdiri dari IL-6 dalam air ketuban (≥ 3000 pg/ml), lekosit dalam serum ibu (≥ 11500 /ml), kontraksi uterus (≥ 3 per 10 menit) dan penipisan servik ($>50\%$) mempunyai nilai prediksi yang lebih tinggi dibanding dengan petanda tunggal untuk meramalkan terjadinya persalinan kurang bulan pada persalinan kurang bulan yang membakat.
- g. Kebiasaan senggama selama kehamilan dengan frekwensi lebih dari 1 kali per minggu mempunyai hubungan yang bermakna dengan kejadian peradangan pada selaput ketuban.

7.2 Saran

- A. Masih diperlukan untuk melakukan penelitian yang berhubungan dengan penyebab awal yang memicu terjadinya persalinan kurang bulan dengan konsep, pendekatan dan paradigma yang lain.
- B. Perlu dikembangkan melakukan penelitian untuk mencari petanda klinis, laboratorik dan biokimiawi yang lain, untuk meramalkan kejadian persalinan kurang bulan dengan nilai prediksi yang tinggi dan cara yang mudah serta biaya yang murah untuk dipakai dilapangan.
- C. Penundaan persalinan dengan obat tokolitik hendaknya didasarkan pada pertimbangan dengan melihat adanya satu atau lebih petanda klinis, laboratorik dan biokimiawi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. 1994. Cytokines. In **Cellular and Molecular Immunology**. Second Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company pp. 240 -276.
- Abadi A, Gumilar ED. 1992a. Biometri janin. Hubungan antara diameter biparietal (B PD) dan panjang tulang paha (FL) dengan umur kehamilan. Penelitian pada 258 kasus di RSUD.Dr. Soetomo Surabaya. **Majalah Obstetri dan Ginekologi** ISSN 0854 - 0381. Vol. 2, No. 1: 139-148.
- Abadi A, Padang F. 1992b. Diabetes Mellitus Gestasi di RSUD. Dr. Sutomo Surabaya. **Majalah Obstetri dan Ginekologi** ISSN 0854 - 0381. Vol. 2 , No 1: 167 -178.
- Abadi A, Triyuwono H. 1992c. Hasil akhir (outcome) perinatal dan kadar gula pasca persalinan penderita diabetes melitus gestasi di RSUD.Dr. Soetomo Surabaya. **Majalah Obstetri dan Ginekologi** ISSN 0854 - 0381.Vol. 2 , No. 2: 250 - 262.
- Abadi A, Sulistiono A. 1998a. Perbedaan penampakan histologik peradangan selaput ketuban dan plasenta antara persalinan *preterm* dan *aterm*. **Majalah Obstetri dan Ginekologi** ISSN 0854 - 0381.Vol. 7, No 2: 30 -35.
- Abadi A, Santosa B. 1998b. Uji klinis komparatif pengobatan kombinasi Sultamisilin dan Terbutalin dibanding dengan Terbutalin tunggal dalam upaya menunda persalinan *preterm*. **Majalah Obstetri dan Ginekologi** ISSN 0854 - 0381. Vol. 7, No. 2: 1 -13.
- Abrams B. 1994. Maternal Nutrition. In **Maternal - Fetal Medicine**. Principles and Practice by Creasy and Resnik. Chap. 11. Philadelphia. W.B. Saunders Company pp. 162 - 170.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. 1996. A United States National reference for fetal growth. **Obstet Gynecol** 87: 163.
- Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villiar MA, Arheart KL. 1988. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membrane. A prospective randomized study. **Am. Journal of Obstet.& Gynecol.** 159: 539-543.
- Appelbaum PS, Lidz CW, Meisel A. 1987. **Informed Consent. Legal Theory and Clinical Practice**. New York. Oxford University Press. p. 151-173.

- Armer TL, Duff P. 1991. Intraamniotic Infection in patient with intact membranes and Preterm Labour. **Obstetric & Gynecology Survey** 46;589-590.
- Assel BG, Lewis SM, Dickerman LH. 1992. Single operator comparison of early and mid -second trimester amniocentesis. **Obstet. Gynaecol.** 79 ; 940.
- Ballard PL, Ballard RA. 1995. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. **Am. J. Obstet Gynecol.** 173: 254-62.
- Barden T.P. 1994. Premature labor. In. **Pregnancy Complication. Management of High Risk Pregnancy** Third Ed. Part six. Chap.51. Blackwell Scientific Publication. p. 451-465.
- Beckerman LP. 1994. Reproduction and the Immune system. in **Basic & Clinical Immunology** by Stites et al. Eighth ed. Section III. London. Appleton & Lange. p.552-567.
- Besinger RE, Compton AA, Hayashi RH. 1987. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. **Am. J. Obstet Gynecol.** 157:753-757.
- Bernal AL, Watson SP, Phaneuf S, Finner GN. 1993. Biochemistry and Physiology of Preterm Labour and Delivery. **Bailliere's Clinical Obstetric & Gynecology** Vol.7; No.3. p. 523 - 552.
- Blanco JD. 1994. Intra-amniotic Infection. In **Obstetric & Gynecologic Infectious Disease**. Ed. By JD. Pastorek II. p.275-282..
- Bossmar T, Akerlund M, Fantoni G, Szamatowicz J, Melin P, Maggi M. 1994. Receptor for and myometrial responses to oxytocin and vasopressin in preterm and term human pregnancy: Effects of the oxytocin antagonist atosiban. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 171 (6) : 1634-1642.
- Browner WS, Black D, Newman TB, Hulley SB. 1988. Estimating Sample Size and Power. **Designing Clinical Research . An Epidemiologic Approach.** p. 139-150.
- Bueken P, Alexander S, Boutsen M. 1994. Randomized controlled trial of routine cervical examination in pregnancy. **Lancet.** 344: 841-844.

- Cherouny P, Pankuch G, Appelbaum P. 1992. The presence of amniotic fluid leukoattractant accurately identifies histologic chorioamnionitis and predict tocolytic efficacy in patient with idiopathic preterm labor association with infection. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 167; 683-688.
- Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Iams JD. 1990. Warning Symptoms, uterine contraction, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 162: 748.
- Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, Hauth JC, Cutter GR, 1995. Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks gestation: Prediction of spontaneous preterm birth. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 172: 666.
- Cotran RS, Kumar V, Robbin SL. 1989. Inflammation and Repair. In **Pathologic Basis of Disease**. Fourth Ed. Chap. 2. WB. Saunders Company Philadelphia.p.39-86.
- Coulam CB. 1992. Preterm Birth and The Role of Major Basic Protein. In **Immunological Obstetrics**. Chapter 36. New York. London. WW. Norton & Company pp. 529 - 537.
- Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, Kapernick P, Khoury A, Grossman JH. 1994. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 171 ;4 ; 901-911.
- Creasy RK. 1994. Preterm Labor and Delivery. In **Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice**. Third ed. Chap.33 Philadelphia W.B. Saunders Company p. 494-513 .
- Creasy RK. 1993. Preterm birth prevention : Where are we ? **Am.J. Obstet.Gynecol.** 168.; 4; 1223-1230 .
- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. 1990. The effect of corticosteroid administration before preterm delivery : an overview of the evidence from controlled trials. **Br.J.Obstet.Gynaecol.** 97 : 11-25.
- Cumming SR, Ernster V, Hulley SB. 1988. Designing a New Study : 1. Cohort Studies. In **Designing Clinical Research . An Epidemiologic Approach**. p.63-74.

- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. 1993a. Parturition: Biomolecular and Physiologic Processes. In **Williams Obstetrics**. 19th ed. Chap.12. London Appleton & Lange pp.297-361.
- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. 1993b. The Placenta and fetal Membrane. In **Williams Obstetrics**. 19th ed. Chap. 5. London. Appleton & Lange p. 111-138.
- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GD. 1997. Parturition : Preterm Labor. In **Williams Obstetrics** 20th ed. Chap.11. London. Appleton & Lange pp. 306- 313.
- Dawood MY. 1993. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 169 ; 5 ; 1255-1265.
- Devedeux D, Marque C, Mansour S, Germain G, Duchene J. 1993. Uterine electromyography: A critical review. Current Development. **American Journal of Obstet.& Gynecol.** vol.169. 1636 - 53.
- Demographic and Health Survey 1997. Central Bureau of Statistics. Infant and Child Mortality. Jakarta 1998; 129.
- Drugan A, Johnson MP, Evas MI. 1990. Amniocentesis. Assessment and Care of the Fetus. **Physiological, Clinical and Medicolegal Principles**. Chap. 21. Appleton & Lange. pp. 283 - 288.
- Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW. 1994. Clinical value of amniotic fluid interleukin-6 determination in management of preterm labour. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**. 101; p. 592-597.
- Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. 1992. Un favorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of the membranes in successive pregnancy **Obstet Gynecol** 80: 166-172.
- Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV. 1991. A Randomized Placebo Control Trial of Erythromycin for the treatment of *Ureaplasma Urealythicum* to prevent premature delivery. **Am.Journal of Obstetric & Gynaecology** 164 ; p. 734-742.
- Eschenbach DA. 1993. History and review of bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 169;2;2. p. 441-445.

- Endang Hoyaranda. 1996. Pemantauan Malnutrisi. **Majalah Forum Diagnosticum**. ISSN 0854-7173. No.2.
- Faro S, Martens M, Maccato M, Hammil H, Pearlman M, 1993. Vaginal flora and pelvic inflamatory disease. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 169 ; 2.; 2.; p. 470-474.
- Fuchs F, Niebyl J. 1993. Priciples of tocolysis: An Overview. In **Preterm Birth,Causes, Prevention and Management**. 2nd ed.Chap.10. McGraw -Hill Inc. pp. 217 - 227.
- Georgakopoulos PA, Dodos D, Mechlens D. 1984. Sexuality in pregnancy and preterm labour. **Br.J. Obstet.Gynecol.** 91: 891-893.
- Gibbs RK, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet R.L. 1992. A Review of Premature Birth and Subclinical Infection. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 166;1515 - 1528.
- Gibbs RS. 1993. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 169 ; 2; 2; p. 460-462.
- Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston K, Copper R, Neggers Y. 1996. Plasma ferritin and pregnancy outcome. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 175 (3): 1356-1359.
- Gomez R, Galassao M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L. 1994. Ultrasosographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membrane. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 171: 956 - 964.
- Goodwin T.M, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy G.W, Lane R. 1996. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. **American Journal Of Perinatology** 13 (3) : 143-146.
- Gordis L. 1997. More on Risk : Estimating the Potential for Prevention. In. **Epidemiology** Chap. 10. Philadelphia. WB. Saunders Company. p. 155-162.
- Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. 1986. Prematur labor associated with Subclinical amniotic fluid infection and Bacterial Vaginosis. **Obstetric & Gynecology** 67; p.229-237.

- Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. 1994. An experimental model of intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 171: 1660.
- Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley W, Boring J.R. 1993. **Medical Epidemiology**. First ed. Connecticut. Appleton & Lange p. 83 - 96.
- Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. 1993. Amniotic fluid interleukin-6 level correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. **Am.J.Obstet. Gynecol.** 169; 4 ; 1035-1044.
- Greig PC, Ernest JM, Teot L. 1994. Low amniotic fluid glucose level are specific but not a sensitive marker for subclinical intrauterine infections in patients in preterm labor with intact membranes. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 171 ; 2 ; 365-371.
- Gyr TN, Makek A, Mathez- Loic F, Altermatt HJ, Bodmer T, Nicolaidis K. 1994. Permeation of human chorioamniotic membrane by *Escherichia coli* in vitro. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 170: 233.
- Hamblin AS. 1993. **Cytokines and Cytokine Receptors**. Oxford University Press Inc. New York. p.21-40.
- Hankin GD, Clark SL, Cunningham FG, Gilstrap LC. 1995. Amniocentesis. Invasive Prenatal Diagnostic Procedures. **Operative Obstetrics**. Chap. 30. p. 543-567.
- Hanson SW, Happ RL, Tennant FR. 1990. Ultrasonography guided early amniocentesis in singleton pregnancy. **Am..J. Obstet. Gynecol.** 162. 1376.
- Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, Bhide SA, Romney M, McKenzie P, Pearson J. 1994. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. **Br. J. Obstet Gynecol.** Dec. 101 (12): 1048-1053.
- Hediger ML, Scholl TO, Schall JL, Miller LW, Fischer RL. 1995 : Fetal growth and the etyology of prterm delivery. **Obstet Gynecol** 85:175.
- Herman AA, Carrey JC. 1994. The Role of Infection in Precipitating Preterm Labor. **Obstetric & Gynecologic Infectious Disease** .Ed. by J.G.Pastorek II. New York. Raven Press . pp. 267-274.
- Herron MA, Katz M, Creasy R. 1982. Evaluation of a preterm birth prevention program. Preliminary report. **Obstet gynecol.** 59: 452.

- Heyborne DA, McGregor JA, Henry G, Witkin S.S, Abram J. 1994. Interleukin -10 in amniotic fluid at mid Trimester. Immune activation and suppression in relation of fetal growth. **Am. Journal of Obstetric & Gynecology** 171 (1) : 55-59.
- Higby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. 1993. Do Tocolytic agents stop preterm labor ? A critical and comprehensive review of efficacy and safety . **Am. J. Obstet. Gynecol.** 168 (4) ; 1247 -1259.
- Hill GB. 1993. The Microbiology of Bacterial Vaginosis. **Am. Journal of Obstetric & Gynecology** Vol.169; No.2. Part. 2. p. 450-459.
- Hilliere SL, Krohn M.A, Watts DH, Hanssen PW, Eschenbach DA. 1990. Microbiology efficacy of intravaginal Clindamycin cream for the treatment of Bacterial Vaginosis. **Obstetric & Gynecology** Vol.76. No.3 . Part 1. p. 407-413.
- Hilliere SL, Krohn MA, Kiviat MB, Watts DH, Eschenbach DA. 1991. Microbiologic Causes and Neonatal outcomes. Associated with Chorioamniotic infection. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology**. 165 : p. 955-961.
- Hilliere SL. 1994. Diagnostic Microbiology of Bacterial Vaginosis. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** Vol. 169: No.2. Part 2. p.455-459.
- Holbrook RH Jr; Laros RK Jr; Creasy RK. 1989. Evaluation of a risk-scoring system for prediction of preterm labor. **Am. J. Perinat.** 6: 62.
- Hulley SB, Cumming SR. 1988. Planning the Measurement: Precision and Accuracy. In **Designing Clinical Research**. Chap.4. Williams&Wilkins. Baltimore.p.31-41.
- Iams JD. 1994. Prematurity, Prevention and Treatment. In **Management of High Risk Pregnancy**. Third Edition. Boston. Blackwell Scientific Publication pp.464-475.
- Inglis S, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, Peeper Q, Witkin S. 1994. Detection of Tumor Necrosis Factor- α , IL-6 and Fetal Fibronectin in the lower Genital Tract during pregnancy. Relation to outcome. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** Vol.171; No. 1. p. 5-10.

- Janine A, Thomason JL, Gelbart SM, Osypowski P, Kaiser P, Hanson L 1992. Is Trichomoniasis often associated with Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescent? **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** Vol.166: No.3 . p. 859-863.
- Jobe AH. 1994. Fetal Lung Development, Test for Maturation, Induction of Maturation, and Treatment. **In Maternal-Fetal Medicine** by Creasy and Resnik Third Ed. Chap.28. WB.Saunders Company. Philadelphia. p. 423-439.
- Joesoef MR, Hillier SL, Utomo B, Wignjosastro G, Linnan NM, Kandun N. 1993. Bacterial Vaginosis and Prematurity in Indonesia. Association in Early and Late Pregnancy. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 169; 1. p. 175-178.
- Joesoef MR, Wiknjosastro G, Norojono W, Sumampouw H, Linnan M, Hansel M. 1995. Coinfection with Chlamydia and gonorrhoea among pregnant women with bacterial vaginosis. **International Journal of STD & AIDS** (6) : 599.1 - 599.4.
- Johnson P. 1994. Suppression of Preterm Labour. Current Concepts. **Journal of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology**. Vol.20: No.2. p. 14-21.
- Kast A, Hermer M. 1993. Beta-adrenoceptor tocolysis and effects on the heart of fetus and neonate: A review. **J. Perinat. Med.** 21 (2) : 97 - 106.
- Keelan JA, Coleman M, Mitchel MD. 1996 The Molecular Mechanisms of Term and Preterm Labor; Recent Progress and Clinical Implications. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 81: 2579-2586.
- Kirchbaum T. 1993. Antibiotics in the treatment of preterm labor. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 168: 4 ; 1239-1246.
- Keirse MJNC. 1995. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 173 ; 2 ; 618-628.
- Krohn MA, Hillier SL, Lee ML, Robe LK, Eschenbach DA. 1992. Vaginal Bacteroides species are associated with an increase rate of preterm delivery among women in Preterm Labour. **Obstetric & Gynecologic Survey**. p.14-15.
- Kunkel SL, Lukacs N, Strieter RM. 1992. Cytokines and Inflammatory Disease: A cause and a cure. **J Clin Immunol.** 12:61.

- Kurjak A. 1986. *Interventional Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. In *Atlas of Ultrasonography in Obstetrics and gynecology* . First Ed. Mladost pp. 355-375.
- Lambert DG. 1993. Signal Transduction: G Protein and Second Messengers. *British Journal of Anaesthesia* ; 71: 86-95.
- Lamont RF. 1995. The role of infection in the pathogenesis of Preterm Labor. *Progress on Obstetrics & Gynecology*. Churchill & Livingstone. Vol. 10 . pp. 135 - 158.
- Ledger WJ. 1993. Historical review of the treatment of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* V.169; No.2 ;part 2. P. 474-478.
- Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. 1994. Maternal & Umbilical cord of serum interleukin level in Preterm Labor with clinical Chorioamnionitis. *Am. J. Obstet. Gynecol* 170.5:1. p.1345-1350.
- Lewis R, Mercer BM, Salama M, Wals MA, Sibai BM 1996. Oral Terbutaline after parenteral tocolysis: A randomized, double-blind, placebo control trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175. 4: 1 ; 834-837.
- Lewis DF, Brody K, Edwards MS. 1996. Preterm premature ruptured of the membranes A randomized trial of steroid after treatment of antibiotics. *Obstet. Gynecol.* 88, 801-805.
- Liggins C, Howie RN. 1972. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infant. *Pediatrics* 50 ; 515- 525 .
- Livengood CH, Thomason JL, Hill GB. 1990. Bacterial Vaginosis; Treatment with Topical Intravaginal Clindamycin Phosphate. *Obstetrics & Gynecologics* 76; p. 118-123.
- Livengood CH, McGregor JA, Soper DE, Newton E, Thomason JL. 1994. Bacterial Vaginosis: Efficacy and safety of intravaginal metronidazole treatment. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 70: 3; p.759-764.
- Lockwood CJ, Moscarelli RD, Wein R, Lynch L, Lapinski RH, Ghidini A. 1994. Low concentration of vaginal fetal fibronectin as a predictor of deliveries occurring after 41 weeks. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 171 ; 1 ; p. 1-4.
- Lockwood CJ. 1995. The Diagnosis of Preterm Labor and the Prediction of Preterm Delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol.38. Number 4 pp. 675 - 687.

- Lumley Y. 1993. The Epidemiology of Preterm Birth. **Balliere's Clinical Obstetric & Gynecology**. 7 ; 3. p. 477-498.
- Mackenzie LW, Word RA, Cassey ML, Stubb. 1990. Myosin light chain phosphorylation in human myometrial smooth muscle. **Am. J. Physiology**. 258; C92 - C98.
- Male D. 1991 **Immunology**. An illustrated outline. Second Edition. London, New York. Gower Medical Publishing pp. 63-66.
- Maradny E, Kanayama N, Abdul Halim, Maehara K, Sumimoto K, Terao T. 1994. Interleukin -8 induce cervical ripening in rabbit. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 171:1 p.77-83.
- Marchesi VT. 1985. Inflammation and Healing. In **Anderson's Pathology**. 8th ed. Chap. 2. The St.Louis, Toronto. CV. Mosby Company pp. 22 - 43.
- Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm W, Holmes KK, Eschenbach DA. 1988. Relationship of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia Trachomatis and Bacterial Vaginosis to Preterm Birth. **Obstetrics & Gynecologic** 70. p. 89-95.
- Maymon R, Bahari C, Moroz C. 1989. Placental Isoferritin Measured by a Specific *Monoclonal* Antibody as a Predictive Marker for Preterm Contraction Outcome. **Obstet. Gynecol.** 74 : (4). 597-599.
- Maymon R, Moroz C. 1996. Placental Isoferritin : a new biomarker from conception to delivery. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology** 103 . 301-305
- McDonald HM. 1991. Vaginal Infection and Preterm Labour. **British Journal of Obstetric and Gynecology** 98; 427-435 .
- Mc Donald HM, O Loughlin JA, Jolley P. 1992. Prenatal Microbiological Risk Factors associated with Preterm Birth. **British Journal of Obstetric & Gynecology** 99 ; 190-197.
- Mc Gregor JA, French JI . 1997. Preterm Birth: The Role of Infection and Inflammation. **Medscape Women's Health** 2 (8). Medscape Inc.
- Mc Gregor JA, French JI, Seo K.1993. Premature Rupture of The Membrane and Bacterial Vaginosis. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 169 ; 2 ; p. 463-466.

- Mc Gregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. 1994. Bacterial Vaginosis is associated with Prematurity and Vaginal Fluid mucinase and sialidase. Result of a controlled trial of topical Clindamycin cream. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 170 : 4 ; 1048-1060 .
- Mead PB 1993. Epidemiology of Bacterial Vaginosis. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 169 ; 446-449.
- Miller JM. Jr. 1994. Genital Tract Infection and Premature Labor/Premature Rupture of the Membrane. **Obstetric and Gynecologic Infectious Disease**. Ed.By J.G. Pastorek II.p. 253-266.
- Mittendorf R, Arun V, Sapugay AMV. 1995. The Problem of The type II Statistical error. **Obstetri & Gynecology** 86. p. 857- 859.
- Mitchell DM, Trautman MS, Dudley DJ. 1993. Immuno-endocrinology of Preterm Labour and Delivery. **Balliere's Clinical Obstetric & Gynecology** 7; 3. p. 553 -575.
- Moore KL, Reid G. 1983. The Placental and Fetal Membranes. In Before We are Born. **Basic Embryology and Birth Defects**. Second Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company. Chapter 8, p. 82-101.
- Moran DJ, Parpus A. 1989. Subclinical intraamniotic infection with Gardnerella vaginalis associated with preterm delivery. Case Report. **British Journal of Obstetric & Gynecology** 96; 489-490.
- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WR, Knuppel RA, Finazzo M. 1988. A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. **Obstetrics & Gynecology** 72. p. 829-833.
- Morales WJ, Achorr S, Albritton J. 1994. Effect of Metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo - controlled , double-blind study. **Am.J. Obstet.Gyneco.** 171 ; 2 ; 345-349.
- Morrison JJ, Ashford ML, Khan RN, Smith SK. 1993. The effect of potassium channel openers on isolated pregnant human myometrium before and after the onset of labor : Potential for tocolysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 169 (5): 1277 - 1285.
- Naeye RL, Ross SM. 1982. Coitus and chorioamnionitis: A prospective study. **Early Hum Dev** 6: 91-97.

- Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. 1994. Fetal Fibronectin in patient at increase risk for Premature birth. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 170 ; 1; 1. p.20-24.
- Nelson LH, Anderson RL, O'Shea, Swain M. 1994. Expectant Management of preterm premature ruptur of the membranes. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 171. 2 ; 350 -358.
- Newton ER, Shields L, Ridgway LE, Berkus MD, Elliot BD. 1991. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labor: A randomized double blind clinical trial. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 165 ; 5 ; 1. 1753-1759.
- Novy MJ, McGregor JA, Iams JD. 1995. New Perspectives on the Prevention of Extreme Prematurity. **Clinical Obstetric & Gynecology** . Vol. 38 No.4. pp. 790 - 808.
- Olate J, Allende JE, 1991. Structure and function of G Protein. **Pharmacology and Therapeutic.** 51 : 403 - 419.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. 1994. Cytokines. In **Basic & Clinical Immunology** by Daniel P. Stites . Ch.9.Appleton & Lange p. 105-122.
- Oshiro BT, Monga M, Eriksen NL, Graham JM, Weisbrodt N, Blanco J. 1993. Endotoxin, interleukin-1 β , interleukin-6 or tumor necrosis factor- α do not acutely stimulate isolated murine myometrial contractile activity. **Am. J. Obstet.Gynecol.** 169 (6): 1424-1427.
- Owen J; Groome LJ; Hauth JC. 1993. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 169; 976-981.
- Paneth NM. 1995. The problem of low birth weight. **The Future of Children.** 5: 19-34.
- Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J. 1986. Precocious cervical and preterm labor. **Obstet.Gynecol** 67: 238.
- Parslow TG. 1994. The Phagocytes: Neutrophyls & Macrophages. In **Basic & Clinical Immunology** by Stites et al. Eighth Ed. Chap.1. Appleton & Lange Connecticut. p. 9-21.
- Pimentel E. 1994. Tumor Necrosis Factors. In **Handbook of Growth Factors.** Vol. III: Hematopoietic Growth Factors and Cytokines. Chap. 5. P. 241-261.

- Penso CA, Sandstrom MM, Garber M.F. 1990. Early amniocentesis; Report of 407 cases with neonatal follow up. **Obstet.Gynecol.** 76; 1032.
- Queenan JT. 1994. Amniocentesis. In **Management of High Risk Pregnancy**. Third Ed. Boston. Blackwell Scientific Publications pp. 52-61.
- Rajabi M, Dean DD, Woessner JF Jr. 1987. High level of serum collagenase in premature labor. A potential biochemical marker. **Obstetris , Gynecol** .69; 179 - 186.
- Reece MS, McGregor JA, Allen KGD, Harris MA. 1997. Maternal and perinatal long-chain fatty acids; Possible roles in preterm birth. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 176 ; 4 ; 907-914.
- Reisenberger K, Egarter C, Schiebel I, Obermair A, Kiss H, Lehner R. 1997. In vitro cytokin and prostaglandin production by amnion cells in the presence of bacteria. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 176 (5) : 981-984.
- Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. 1996. Interleukin-6 concentration in cervical secretions identify microbial invasion of amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 175 (4); 1 : 812-817.
- Rochjati P. 1990. Strategi pendekatan risiko untuk ibu hamil oleh ibu-ibu PKK dengan menggunakan skor prakiraan di Kabupaten Sidoarjo. **Disertasi**. Universitas Airlangga Surabaya. Hal. 141.
- Rochjati P, Prabowo P, Abadi A, Soegianto B, Yahya K, Kwast BE. 1994. An antenatal risk scoring system. East Java Safe Motherhood study in Probolinggo District East Java Indonesia. **122 nd Annual Meeting APHA**. Washington DC.
- Rochjati P. 1996. Common Obstetrics Emergency. Field experiences on Community based antenatal risk scoring in Village level in East Java Indonesia. **Medical Journal of Indonesia** ISSN. 0853-1773. Vol. 5, 2. pp. 63-120.
- Rochjati P. 1997. Comprehensive District Referral System in Indonesia. First World Congress on Maternal Mortality. Morocco , March 8-14.
- Romero R, Pupkin M, Oyarzun E, Avila C, Moretti M. 1991. Amniocentesis. **The Principles & Practice Of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology**. Forth Ed. Chap. 27. Appleton & Lange pp. 439-450.

- Romero R, Avila C, Sepulveda W. 1993a. The role of systemic and intrauterine infection in **Preterm labor**. In **Preterm Birth. Causa, prevention and management**. Sec. Ed. N.Y.USA. Mc Graw Hill Inc. pp.97-129.
- Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M. 1993b. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes. A multicenter, randomized, double - blinded, placebo-controlled trial. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 169 (4) : 764-774.
- Romero R, Yoon B, Mazor M, Gomez R, Diamond M, Kenney J. 1993c. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6 and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 169 (4) : 805-816.
- Romero R, Yoon B, Mazor M, Gomez R, Gonzales R, Diamond M. 1993d. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6 and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membrane. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 169 (4) : 839-851.
- Rust OA, Boffil JA, Arriola RM, Andrew ME, Morrison JC. 1996 The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. **Am.J. Obstet. Gynecol** 175; 4; 1. 838-842.
- Salafia CM, Weigl C, Silberman L. 1989. The Prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancy. **Obstet Gynecol.** 1989. 73: 383-9.
- Samil RS. 1994. Etika Kedokteran Indonesia (kumpulan naskah). **Balai Penerbit FKUI Jakarta**. ISSN No. 979-496-072-4.
- Savareze TM, Fraser CM. 1992. In vitro mutagenesis and the search for structure function relationship among G-protein coupled receptors. **Biochemical Journal** 283: 1-19.
- Schmitt C, Sobel JD, Meriwether C. 1992. Bacterial Vaginosis : Treatment with Clindamycin Cream versus Oral Metronidazole. **Obstet. Gynecol** .79; 6 ; 1020 - 1023.
- Schwarz RH, Crombleholme WR. 1993. Amniocentesis. In **Maternal and Fetal Medicine**. Vol 3. Chap.70. p.1-9.
- Schwinn DA. 1993. Adrenoceptors as models for G protein-couplet receptors: Structur, Function and Regulation. **British Journal of Anaesthesia** 71:77-85.

- Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. 1992. Anemia vs iron deficiency: Increased risk of preterm delivery in a prospective study. **Am.J. Clin. Nutr.** 55 : 985-988.
- Shankaran S, Bauer CR, Bain R. 1995. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infant. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 173: 305-12.
- Silver HM, Sperling RS, StClair DJ. 1989. Evidence relating Bacterial Vaginosis to Intraamniotic Infection. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 161; p. 808 -812.
- Simpson JL, Elias S. 1994. Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. **Maternal -Fetal Medicine** by Creasy and Resnik, Third Ed. Chap. 2. Philadelphia . WB. Saunders Company pp. 61-64.
- Soper DE. 1993. Bacterial Vaginosis and postoperative infection. **Am.J. Obstet. Gynecol.** 169, 2: 467-469.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. 1994. Prostaglandins. In **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. Fifth Ed. Chap.9. Williams & Wilkins Baltimore p.291-317.
- Spiekerman AM. 1995. New Directions for New Markers. In Therapeutic Nutrition Monitoring Workshop. **American Association for Clinical Chemistry** 1 - 32.
- Stein HM, Martinez A, Blount L. 1994. The effect of corticosteroids and thyrotropin releasing hormone on newborn adaptation and sympato adrenal mechanisms in preterm sheep. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 171: 17-24.
- Sumampouw JA, Sukotjo I. 1990. CRP. in Amniotic Fluid of Preterm Delivery. The **Sixth Congress of The Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies**. Perth Australia.
- Svane D, Larsson B, Alm P, Andersson KE, Forman A. 1993. Endothelin-1 : Immunocytochemistry, localization of binding sites, and contractile effects in human uteroplacental smooth muscle. **Am.J.Obstet.Gynecol.** 168 (1); 1: 233-241.
- Sweet RL. 1993. New approach for the treatment of Bacterial Vaginosis. **Am. Journal of Obstetric and Gynecology** 169; 2. p. 479-482.

- Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hickey CA. 1996. Serum Ferritin : A Predictor of Early Spontaneous Preterm Delivery. **Obstet.Gynecol.** 87 (3) :360-365.
- Terrar DA. 1993. Structure and function of Calcium Channels and the action of Anesthetics. **British Journal of Anesthesia** ; 71; 39-46.
- Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML. 1995. Placental passage of the Oxytocin antagonist atosiban. **Am.J.Obstet.Gynecol.** 172 (4) 1 : 1304-1306.
- Wenstrom K, Andrews W, Tamura T, DuBard M, Johnston K, Hemstreet G. 1996. Elevated, amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. **Am.J. Obstet.Gynecol.** 176 (4) ; 1: 830-833.
- Wray 1993. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. Invited review. The American Physiological Society .
- Wiknjosastro G. 1998. Antenatal Infection and Preterm Labour. *Journal of Pediatrics, Obstetrics & Gynaecology*. Vol.24 No.4. p.27-30.
- William MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. 1991. Adverse infant outcomes associated with first - trimester vaginal bleeding. **Obstet. Gynecol.** 78 : 14 - 18.
- Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, Syn HC. 1995. Amniotic, fluid interleukin-6: A sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesion of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. **Am. Journal of Obstetrics & Gynecology**. Vol.172. No.3. p. 960-970.
- Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. 1996. Serum C-Reactive Protein, white blood cell count and Amniotic Fluid White Blood cell Count in Women with Preterm Premature Rupture of Membrane. **Obstet.Gynecol.** 88 (6) : 1034-1040.

Lampiran 1

LEMBAR PENGUMPUL DATA
PENELITIAN KOHORT

“PENGARUH CHORIOAMNIONITIS TERHADAP PERSALINAN PRETERM”

No. Penelitian :

Tanggal :

IDENTITAS PENDERITA.

Nama Pasien : Ny.

Alamat :

KARAKTERISTIK PENDERITA.

1. Umur (tahun) : [] []
2. Pekerjaan : []
(0) Tidak bekerja (1) Buruh / Tani (2) P.N. / ABRI (3) Swasta / Dagang.
3. Pendidikan : []
(0) Tidak sekolah (1) SD (2) SMP (3) SMU (4) PT.
4. Paritas : (0). Primi. (1). 2-4 . (2). > 4 []
5. Usia kehamilan : Berdasarkan LMP : minggu [] []
6. Usia kehamilan : Berdasarkan USG : minggu. [] []
7. Tinggi badan : cm [] [] []
8. Berat badan : kg [] []
9. Riwayat keguguran sebelumnya : (0) tidak pernah (1) pernah []
10. Riwayat trauma pada kehamilan ini : (0) tidak ada (1) ada []
11. Riwayat penyakit sistemik ibu : (0) tidak ada (1) ada []
12. Riwayat merokok : (0) tidak (1) ya []
13. Riwayat coitus selama hamil : (0) tidak pernah (1) jarang (2) sering []
14. Riwayat Kegagalan KB : (0) tidak (1) ya []

PEMERIKSAAN PENDERITA SEBELUM PENGOBATAN.

15. Tekanan darah sistolik : mmHg [] [] []
16. Tekanan darah diastolik : mmHg [] [] []
17. Nadi / menit : [] []
18. Pernafasan / menit : [] []
19. Suhu badan ibu : o Celcius [] []
20. Kadar Hb. (Sahli) : g % [] []
21. Kadar Albumin serum : g / dl [] []
22. Tanda-tanda Inpartu : 22a. Show : (0) tidak (1) ya []
 22b. His : (0) tidak (1) ya []
 22c. Pembukaan servik :cm. []
 22d. Pendataran servik : % [] []
23. Ketuban : (0) Utuh (1) Tidak utuh []
24. Denyut Jantung janin : (0) negatip (1) fetal distress (2) normal []
25. Dilakukan amniosentesis : (0) tidak (1) ya []

PEMERIKSAAN PENDERITA SETELAH PENGOBATAN

26. Pemberian tokolitik (Terbutalin) : (0) tidak (1) ya []
27. Pemberian antibiotika (Sultamisilin) : (0) tidak (1) ya []
28. Jumlah tetesan saat hilangnya kontraksi uterus : ... tetes/ menit [] []
29. Jangka waktu antara mulainya pemberian tokolitik sampai hilangnya
 kontraksi uterus : menit [] [] []
31. Nadi ibu (setelah pemberian tokolitik) :/ menit [] []
32. Tekanan darah sistolik : mmHg [] [] []
33. Tekanan darah diastolik : MmHg [] [] []
34. Keluhan ibu setelah pengobatan tokolitik :
 (0) tidak ada. (1) . nyeri dada (2). Sesak nafas (3) mual-muntah []
35. Perubahan DJJ. (0) tidak ada (1) bradikardi (2) takhikardi []
36. Lama persalinan dapat ditunda (hari) : (0). < 2. (1). 2-7 (3). > 7 (4) Aterm. []

DATA PERSALINAN. (Partus tgl :).

37. Cara persalinan : (0) Spt. (1) Buatan . (2). S.C. []
38. Berat lahir : g. [][][]
39. Lahir (0) hidup (1) mati . []
40. Apgar Skor menit pertama : []
41. Apgar Skor menit kelima : []
42. Usia kehamilan saat lahir (LMP) : minggu []
43. Usia kehamilan saat lahir (Skor Du Bowitz) : minggu []

DATA KEMATIAN PERINATAL . (Bayi meninggal tgl : Jam.).

44. Usia bayi : (0) lahir mati (1) <24 jam (2) 1 - 7 hari . (3). > 7 hari. []
45. Komplikasi ibu pasca persalinan : (0). Tidak ada . (1). Ada []

Lampiran 2

**LEMBAR PERSETUJUAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN
(INFORMED CONSENT)****PENJELASAN TENTANG PROSEDUR PENELITIAN**

A. Pengambilan contoh cairan ketuban dengan cara *Amniosentesis Transabdominal*. Adalah pengambilan contoh cairan ketuban dengan melakukan pungsi pada dinding depan perut menembus kedalam rongga rahim pada saat sebelum persalinan. Pungsi ini dilakukan dengan tuntunan Ultrasonografi, tanpa dilakukan pembiusan setempat ataupun umum, dilakukan desinfeksi pada dinding perut serta menggunakan jarum spinal (*dysposable*) berukuran 18-20 dan panjang 17-in yang biasa digunakan untuk pungsi lumbal.

Jumlah cairan ketuban yang diambil sebanyak 20 cc, untuk keperluan pemeriksaan :

1. Kultur kuman , untuk mengetahui adanya invasi kuman dalam rongga rahim.
2. Kadar IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α , untuk mengetahui adanya peradangan dalam rongga rahim.

B. Pengambilan contoh selaput ketuban dan plasenta.

Contoh selaput ketuban (bagian tepi dari robekan) dan jaringan plasenta (bagian tengah sekitar umbilicus) diambil pascapersalinan. Tujuan pemeriksaan adalah untuk mengetahui adanya tanda peradangan pada selaput ketuban (*Chorioamnionitis*) dan jaringan plasenta (*Plasentitis / Vilitis*).

C. Prosedur pengobatan.

Pengobatan yang dilakukan pada persalinan preterm yang membakat adalah :

1. Tokolitik yang dalam penelitian ini dipakai Terbutalin , yakni suatu obat dari kelompok Betamimetik yang mempunyai efek relaksasi otot polos miometrium dengan efek samping yang relatif kecil yang sering timbul pada awal pemberian dengan dosis yang tinggi. Keluhan yang sering timbul adalah palpitasi dan sesak napas.

Dosis awal diberikan secara intravenus (infus) sampai dengan hilangnya

kontraksi rahim, kemudian dilanjutkan pengobatan peroral sampai dengan 1 minggu. Tujuan pemberian tokolitik ini adalah untuk menghentikan proses persalinan dengan jalan menghilangkan kontraksi rahim.

2. Antibiotika yang dalam penelitian ini digunakan Sultamisilin, yakni antibiotika dengan spektrum luas golongan *ampisilin* dengan *sulbactam* yang cukup efektif untuk kuman-kuman aerobe maupun anaerobe dan mampu mencegah resistensi kuman terhadap antibiotika. Tujuan dari pemberian antibiotika pada kasus ini adalah untuk mencegah kemungkinan infeksi akibat tindakan amniosentesis yang dilakukan.
3. Pemberian kortikosteroid untuk memacu pematangan paru janin, untuk mencegah kemungkinan terjadinya gawat napas pada bayi prematur bila terjadi persalinan kurang bulan.

D. Tujuan dan manfaat penelitian.

Adapun tujuan penelitian tersebut diatas secara garis besar adalah mengadakan penilaian secara laboratorik apakah infeksi berperan dalam proses terjadinya persalinan kurang bulan. Apabila terbukti bahwa infeksi berpengaruh terhadap terjadinya persalinan kurang bulan maka manfaat selanjutnya adalah mencegah terjadinya persalinan kurang bulan, dan menurunkan angka kematian bayi yang disebabkan oleh prematuritas.

PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN.

Setelah mendengarkan dan memahami semua penjelasan yang diberikan berkaitan dengan prosedur penelitian yang akan dilakukan serta tujuan dan manfaat dari penelitian ini maka dengan ini kami bersedia secara suka rela untuk mengikuti penelitian tersebut.

Demikian pernyataan ini kami buat dengan sebenarnya dan penuh kesadaran serta tanpa paksaan.

Surabaya, 19.....

Suami

Isteri

(.....)

(.....)

**Mengetahui,
dokter yang merawat**

(.....)

Lampiran 3

**CARA PENGAMBILAN, PEGIRIMAN BAHAN DAN PEMERIKSAAN
BAKTERIOLOGI UNTUK AIR KETUBAN****Cara pengambilan bahan.**

1. Aspirasi cairan ketuban secara aseptik menggunakan syringe steril sebanyak 6 ml.
2. Keluarkan udara yang ada didalam syringe untuk menghindari kontak cairan ketuban dengan udara.
3. Jarum syringe disumbat dengan cara menusukkan jarum pada karet bekas tutup botol obat suntik (yang sudah dibersihkan).
4. Beri label identitas penderita ,jenis bahan,tanggal dan jam pengambilan .
5. Kirim segera dengan formulir pemeriksaan yang telah diisi lengkap ke laboratorium Mikrobiologi FK. Unair.

Cara pemeriksaan .**I. Hitung koloni kuman.**

Dilakukan dengan metoda tuang (Pouring Methode). 1 ml cairan amnion ditambahkan 20 ml Nutrient Agar 50° C , tuangkan pada plate steril kemudian diinkubasikan pada suhu 37° C selama 24 jam.

Kriteria positif apabila ditemukan 100 coloni forming unit (cfu) per mililiter untuk semua jenis kuman per ml cairan ketuban.

II. Pewarnaan Gram.

5ml cairan amnion diputar pada 3000 RPM selama 10 menit kemudian dilakukan usapan langsung untuk pengecatan Gram.

III. Pengenalan kuman .***Untuk kuman anaerobe.***

1. Masukkan 1- 2 ml bahan cairan ketuban kedalam tabung media cair Thioglycollate (Thioglycolate Broth) yang telah dilakukan *pre-reduce* dan disimpan pada suhu 37° C

selama 24 jam.

Cara melakukan *pre-reduce* adalah dgn jalan tabung dilonggarkan sedikit kemudian panaskan media cair Thioglycollate diatas penangas air sampai mendidih sel 5 menit kemudian tutup tabung dirapatkan kembali dan didiamkan dingin pada suhu kamar).

2. Cairan amnion tersebut kemudian dituang kedalam Brucella Blood Agar Plate (dalam Anaerobic Jar) dan selanjut diinkubasikan pada suhu 37° C selama 48 jam.
3. Apabila didapatkan pertumbuhan koloni kuman dilakukan pengenalan kuman. Beberapa cara untuk menentukan adanya obligat anaerobe antara lain :
 - koloni yang tumbuh ditanam pada Brucella dan tempel dengan Metronidazole Disk diinkubasikan pada suhu 37° C selama 24 jam. Bila tampak adanya zona hambatan maka hal tersebut menunjukkan koloni obligat anaerobe.
 - ditanam pada blood agar pd suasana aerobe ternyata tdk menunjukkan pertumbuhan.
4. Koloni obligat anaerobe ditanam untuk test kepekaan antibiotika dengan multidisk dalam suasana anaerobe pada suhu 37° C selama 24 jam.

Untuk kuman aerobe.

1. 5 ml bahan cairan ketuban bila tidak segera diperiksa harus disimpan pada suhu 4-5 derajat Celsius paling lama 24 jam.
2. Bahan tersebut kemudian dibagi dalam 3 media yakni:
 - 2.1. Blood Agar Plate kemudian diinkubasikan pada suhu 37° C selama 24 jam , bila tumbuh maka dilakukan pengecatan Gram Katalase dan kemudian dilakukan pengenalan kuman.
 - 2.2. Chocolate Agar Plate (Candle Jar 5-10% CO₂), dan diinkubasikan pd suhu 37° C selama 24 jam, bila tumbuh dilakukan pengecatan Gram dan dilakukan pengenalan kuman.
 - 2.3. Mc. Conkey Agar Plate , dan diinkubasikan pada suhu 37° C selama 24 jam bila tumbuh dilakukan pengecatan Gram TSI + IMVIC kemudian dilakukan pengenalan kuman.

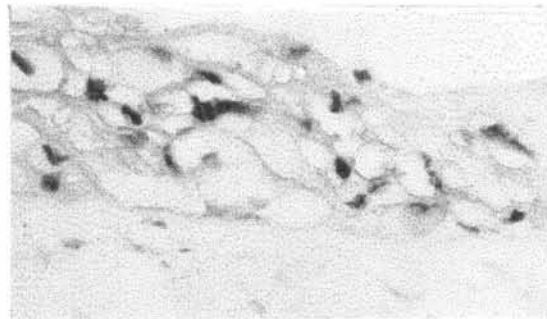
Lampiran 4

HASIL PEMERIKSAAN SEDIAAN HISTOPATOLOGI.

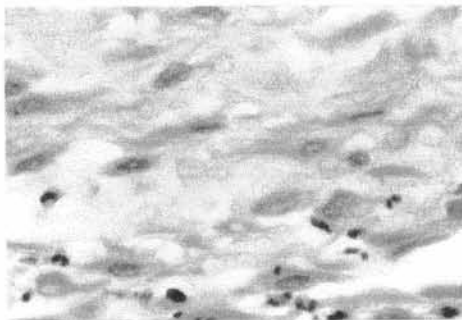
(sesuai dengan kriteria Salafia 1989).

1. Selaput Ketuban.

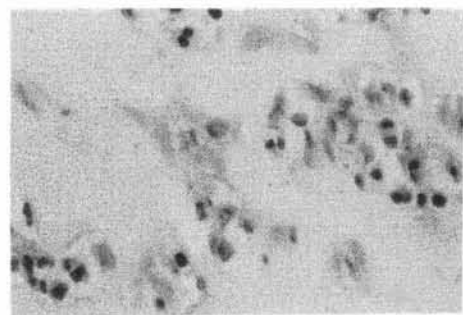
a. Tidak ada tanda peradangan.



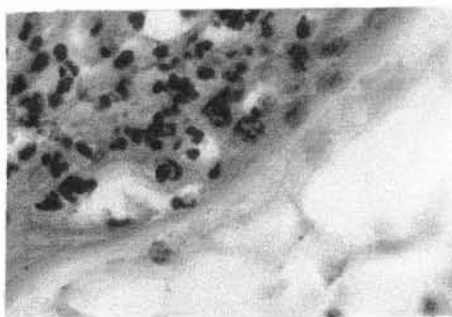
b. Keradangan tingkat 1.



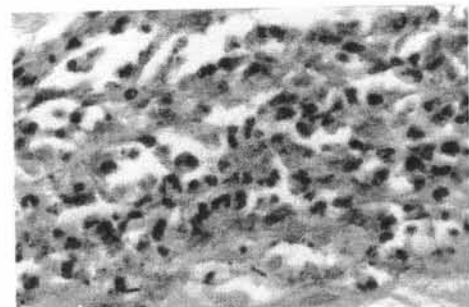
c. Keradangan tingkat 2.



d. Keradangan tingkat 3.

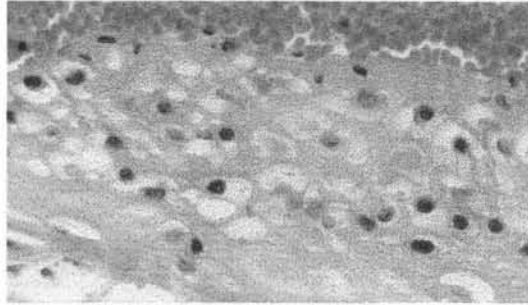


e. Keradangan tingkat 4.

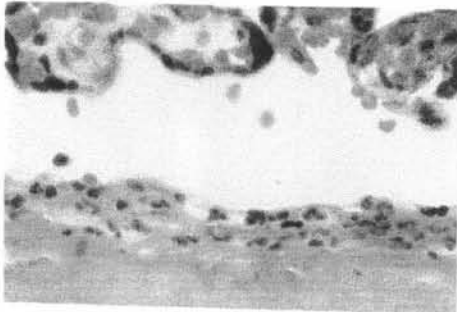


2. Plasenta

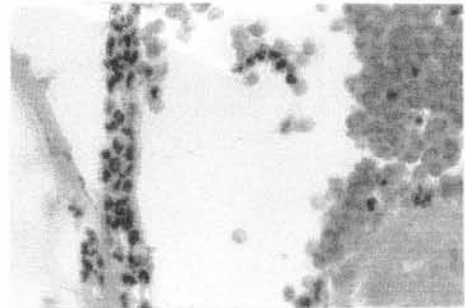
a. Tidak ada tanda peradangan.



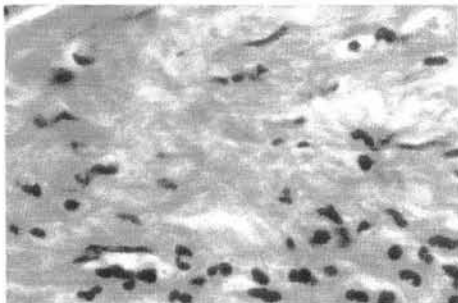
b. Keradangan tingkat 1.



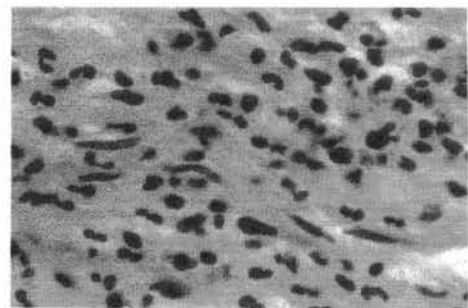
c. Keradangan tingkat 2.



d. Keradangan tingkat 3.



e. Keradangan tingkat 4.



Prosedur pemeriksaan :

Sebelum digunakan semua komponen harus dipersiapkan pada suhu kamar (15-28° C).

1. Persiapan kalibrator.

Berikan label pada 6 tabung yakni tabung B s/d G.

B = 15,6 pq/ml ; C = 31,3 pq/ml ; D = 62,5 pq/ml;

E = 125 pq/ml ; F = 250 pq/ml ; G = 500 pq/ml.

Pada tabung B s/d G masing-masing diisi 0,5 ml larutan kalibrator / pengencer sampel
Kemudian ambil 0,5 ml Kalibrator Master (untuk IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF- α) dan masukkan kedalam tabung G dan aduk dengan baik, selanjutnya ambil 0,5 ml campuran dari tabung G dan masukkan kedalam tabung F dan aduk dengan baik, demikian pula selanjutnya prosedur tersebut dilakukan berturut-turut sampai dengan tabung B.

Tabung A sebagai kalibrator terendah (0 pg/ ml) berisi 0,5 ml pengencer sampel dan tabung H sebagai kalibrator tertinggi (1000 pg/ml) berisi 0,5 ml Kalibrator Master tanpa pengenceran.

2. Siapkan satu microplate dimana 8 lubang disediakan untuk bahan kalibrator tersebut (A s/d H), yang lain untuk bahan dari sampel yang akan diperiksa.
3. Isi tiap-tiap lubang microplate ini dengan 100 μ L bahan dari kalibrator (A-H) serta bahan dari sampel yang akan diperiksa.
4. Tambahkan pada tiap lubang sebanyak 150 μ L sample-buffer .
5. Kocok pada plate-mixer (1300 rpm) selama 2 jam.
6. Kemudian cucilah dgn micro-wash sebanyak 4 kali dimana tiap pencucian dilakukan dengan 300 μ L larutan buffer-wash.
7. Tambahkan 200 μ L Enzyme Labeled Anti (IL-1 β , IL-6 , IL-8 dan TNF- α) antibody kedalam tiap tabung,
8. Kocok selama 2 jam.
9. Pencucian kedua dilakukan.
10. Tambahkan 200 μ L substrat TMB pada tiap lubang .

11. Inkubasikan tanpa mengocok selama 30 menit dalam ruang gelap.
12. Tambahkan 50 μL larutan stop-solution pada setiap lubang dan kocok.
13. Akhirnya baca dengan micro-reader pada 450 nm dlm 15 menit setelah ditambahkan larutan stop-solution.

Hasil pembacaan dengan micro-reader tersebut merupakan absorbansi yang masih harus disesuaikan dengan jalan mencari % Bound dan Konsentrasinya dalam pq/ml.

Rumus untuk menghitung % Bound :

$$\frac{\text{Absorbansi sampel}}{\text{Absorbansi standar H}} \times 100 \%$$

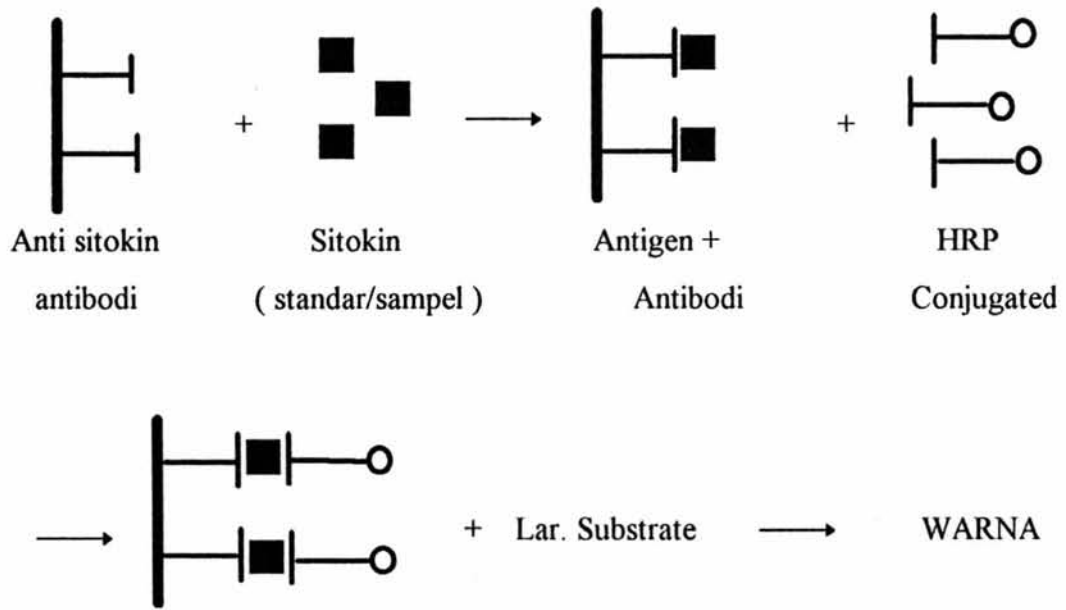
Kurva standar untuk menghitung konsentrasi sampel.

Hasil penghitungan % Bound dan Konsentrasi (pq/ml) dari kalibrator (A - H) dibuat suatu kurva standar , yang dipakai dasar penghitungan konsentrasi dari sampel setelah dihitung % Bound dari absorbansi.

Catatan : Konsentrasi maksimum dengan pengenceran .

1. Untuk pembacaan IL-6 dengan batas pengenceran 32 kali , apabila ditemukan konsentrasi $> 32000 \text{ pg/ml}$ dianggap 32000 pg/ml .
2. Untuk pembacaan IL-8 dengan batas pengenceran 8 kali , apabila ditemukan konsentrasi $> 8000 \text{ pg/ml}$ dianggap 8000 pg/ml .
3. Untuk IL- β dan TNF- α tidak dilakukan pengenceran , apabila ditemukan konsentrasi $> 1000 \text{ pg/ml}$ dianggap 1000 pg/ml .

BAGAN : Prinsip pemeriksaan Sitokin dengan metoda Elisa.



Lampiran 6

PENGOBATAN TOKOLITIK DENGAN TERBUTALIN

Obat : Terbutalin.

Cara pemberian.

Dua ampul Bricasma dalam 500 ml NaCL 0,9% sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 2 mcg/ml atau 0,5 mcg. / 5 tetes.

Dosis awal diberikan 1mcg/ menit (10 tetes/ menit).

Dosis ini dinaikkan setiap 15 menit dengan 0,5 mcg (5 tetes) sampai kontraksi uterus (his) berhenti atau timbul tanda-tanda efek samping obat,dengan dosis maksimum 5 mcg/menit (50 tetes/menit). Bila kontraksi uterus sudah berhenti, tetesan dipertahankan pada kecepatan tersebut selama 1 jam, setelah itu tetesan diturunkan 0,5 mcg (5 tetes) tiap 15 menit, sampai dosis pemeliharaan (maintenance) sebesar 1-2 mcg/menit (10-20 tetes) dan dipertahankan sampai 8 jam kemudian.

Bila selama masa pemeliharaan his ternyata timbul kembali maka dosis dinaikkan lagi sesuai dengan prosedur diatas dengan dosis total 4 ampul Bricasma dalam 1000 ml NaCL. Setengah jam sebelum rencana pengobatan berhenti (7,5 jam dalam dosis pemeliharaan) penderita diberi tablet 2,5 mg /tablet (Bricasma) peroral dan diteruskan tiap 8 jam sampai penderita pulang atau sampai ada tanda-tanda efek samping yang membahayakan ibu dan / atau janinnya.

Lampiran 7

AMNIOSENTESIS TRANSABDOMINAL

Amniosentesis transabdominal adalah suatu prosedur untuk mendapatkan sampel air ketuban yang dilakukan dengan mengadakan pungsi lewat dinding perut sampai menembus dinding uterus. Meskipun amniosentesis pada saat ini merupakan suatu prosedur yang rutin, akan tetapi mengingat risiko yang bisa terjadi maka harus selalu dilakukan dengan pertimbangan yang matang dan atas indikasi yang benar dan harus dilakukan oleh orang yang sudah mempunyai ketrampilan serta pengalaman melakukan yang cukup serta harus hati-hati.

Persetujuan dari penderita / keluarga (Informed Consent).

Sebelum dilakukan prosedur tersebut maka harus dijelaskan pada ibu hamil dan suami/ keluarganya tentang indikasi, manfaat, risiko dan cara pelaksanaannya.

Pada dasarnya secara garis besar pelaksanaan amniosentesis ini memang harus dijelaskan dalam surat persetujuan (informed consent).

Persiapan dan penentuan lokasi amniosentesis.

Pemeriksaan USG sebelum amniosentesis untuk menentukan letak plasenta dan menentukan lokasi yang tepat dimana harus dilakukan pungsi untuk melakukan amniosentesis agar tidak timbul suatu penyulit akibat amniosentesis. Bila perlu dipakai *transduser* khusus untuk menuntun jarum amniosentesis agar bisa memantau masuknya jarum kedalam rongga rahim/rongga amnion. Menentukan lokasi yang tepat untuk melakukan amniosentesis tergantung pada usia hamil serta pemeriksaan USG sebelumnya yang meliputi posisi janin, letak plasenta dan lokasi kantung ketuban yang mengandung air ketuban yang terbanyak. Hal ini dilakukan untuk memperkecil kemungkinan risiko trauma pada janin dan agar lebih meningkatkan keberhasilan untuk mendapatkan sejumlah air ketuban yang cukup adekwat melalui satu kali

tusukan amniosentesis. Hal tersebut dilakukan pada setiap usia kehamilan mulai akhir trimester pertama sampai dengan trimester ketiga.

Pada umumnya ada dua tempat yang paling aman untuk dilakukan pungsi amniosentesis, yakni pada daerah leher janin (hati-hati trauma pada leher janin) dan daeran bagian kecil janin (hati-hati trauma pada kaki dan tali pusat janin). Juga harus waspada terhadap letak / lokasi plasenta . bila letak plasenta pada dinding depan atau daerah fundus maka perlu dikaji kembali tentang bahaya -bahaya serta penyulit yang bisa ditimbulkan sehingga harus dipertimbangkan masak-masak tentang indikasi maupun kepentingannya agar tidak merugikan bagi ibun hamil.

Prosedur pelaksanaan amniosentesis transabdominal.

Setelah tempat amniosentesis ditentukan maka dilaukan desinfeksi yang sempurna pada daerah tersebut dengan antiseptik (larutan Betadine), kemudian bila perlu disuntikkan obat-obat lokal anestesia pada daerah yang bersangkutan. Jarum spinal (yang biasa untuk melakukan pungsi pada medula spinalis) dengan ukuran 20-22 (nomor 20-22) dengan panjang 17 inci (dengan stilet didalamnya) dipakai untuk melaksanakan amniosentesis ini terutama pada sia hamil trimester pertama. Pada trimester yang lebih lanjut dipakai ukuran yang lebih besar (nomor yang lebih kecil) oleh karena air ketuban pada saat ini sudah mengandung bahan-bahan padat (vernix dan lanugo) yang bisa memnyumbat jarum tersebut. Masuknya jarum menembus lapisan dinding perut ibu dan dinding uterus biasanya dirasakan adanya tahanan dan saat masuk kedalam rongga amnion dirasakan tahanan tersebut menghilang. Saat ini *stilet* segera dibuka dan tunggu secara pasif air ketuban itu keluar dengan sendirinya. Kadang-kadang aliran tersebut tersendat oleh karena ujung jarum menempel pada selaput ketuban / bagian janin atau penyumbatan oleh bahan padat dalam air ketban. Hal ini bisa diatasi dengan cara sedikit memutar jarum agar terbebas dari gangguan tersebut, atau memasukkan stilet kembali untuk membeaskan penyumbatan yang terjadi.

Beberapa keadaan apabila setelah stilet dilepas ternyata yang keluar adalah darah segar maka ada dua kemungkinan yakni yang pertama ujung jarum belum masuk kedalam rongga amnion (masih didalam miometrium dan mengenai pembuluh darah) dimana jarum perlu dimasukkan lebih dalam atau yang kedua adalah ujung jarum menembus plasenta dimana pada keadaan terakhir ini bisa diatasi dengan memasukkan jarum lebih dalam hingga melewati ketebalan lapisan plasenta dilokasi tersebut, dengan risiko terjadi kontaminasi darah kedalam sampel air ketuban yang didapat atau dilakukan relokasi dari tempat pungsi. Hal kedua ini kalau bisa tidak dilakukan oleh karena bagaimanapun juga risiko ataupun penyulit yang bisa terjadi dan merugikan ibu hamil harus tetap dihindari.

Observasi setelah dilakukan amniosentesis selama 20-30 menit dengan pemantauan denyut jantung janin paling sedikit dua kali. Yang penting diobservasi setelah amniosentesis antara lain kondisi ibu, kontraksi uterus, rasa nyeri perut dan perdarahan pada bekas tusukan jarum. Apabila ditemukan jumlah air ketuban secara keseluruhan sangat sedikit (dengan menentukan indeks cairan ketuban / AFI ternyata oligohidramnios) maka dalam hal ini lebih baik tidak dilakukan oleh karena risiko trauma untuk janin sangat besar. Jumlah volume air ketuban yang diambil biasanya tidak lebih dari 25 - 40 ml tergantung usia hamilnya dan untuk keperluan apa sampel air ketuban tersebut diambil. Sampel air ketuban yang didapat harus dijaga sterilitasnya dan paling baik disimpan dalam tabung plastik untuk mencegah pecah. Untuk keperluan pemeriksaan biokimiawi tertentu perlu penyimpanan khusus yakni persyaratan warna botol (tabung berwarna untuk mencegah fotokonversi bahan tertentu) dan persyaratan suhu tempat penyimpanan (suhu dibawah - 70° C untuk mencegah kerusakan bioaktifitas protein tertentu) apabila pemeriksaan masih memerlukan waktu beberapa lama.

Lampiran 8.

UJI HOMOGENITAS ANTAR KELOMPOK PRETERM-ATERM

t-test for independent samples of group

Variables	preterm (30)		Aterm (20)		Levene's Test		t- Test of Equality		
	mean	SD	mean	SD	F	p	t- value	df	2-tail Sig
Umur ibu	23,37	5,08	26,00	4,83	0,165	0,686	1,63	48	0,073
Paritas	1,43	0,90	1,45	0,76	0,001	0,972	0,07	48	0,946
Usia H-1	30,87	1,74	32,10	1,86	0,047	0,829	2,39	48	0,021
Senggama	1,72	1,02	1,43	1,10	0,087	0,769	0,96	48	0,343
Kontraksi	3,33	1,03	2,30	0,98	0,178	0,675	3,55	48	0,001
Pembukaan	2,50	0,68	2,15	0,59	3,129	0,083	1,88	48	0,067
Penipisan	70,00	12,11	60,00	12,57	2,332	0,133	2,82	48	0,007
pH Vagina	6,7	1,29	6,35	1,14	1,507	0,226	0,98	48	0,330
Hemoglobin	10,78	1,03	10,56	1,29	0,939	0,337	0,69	48	0,496
Albumin	3,70	0,43	3,67	0,28	0,157	0,693	0,29	48	0,774
Lekosit	13745.67	5067,96	10815,50	2689,98	8,272	0,006	2,66	46,12	0,011
CRP	0,90	0,96	0,74	0,47	2,218	0,143	0,70	48	0,486

KERADANGAN KATEGORI I
AMNION

+ Disease -

E +	26	6
X		
P -	4	14

Analysis of single table

RR.: 3,66 ; 95% CI : 1,52 - 8,82
Chi Square : 16,72 p. 0,0000432
df : 1

PLASENTA

+ Disease -

E +	20	6
X		
P -	10	10

Analysis of single table

RR.: 1,85 ; 95% CI : 1,10 - 3,10
Chi Square : 6,46 p. 0,0110102
df : 1

KERADANGAN KATEGORI II
AMNION

+ Disease -

E berat	21	2
X		
P ringan	5	4
O negatip	4	14

df : 2
Chi Square : 20,17 ; p. 0,00004172

PLASENTA

		+ Disease -	
E berat	X	9	0
P ringan	O	11	6
	negatif	10	14

df : 2
Chi Square : 9,52 p. 0,00857429

Plasenta..... Ringan v/s Negatif
+ Disease -

E +	11	6
X P -	10	14

Analysis of single table

RR.: 1,55 ; 95% CI : 0,86 - 2,80
Chi Square : 2,11 p. 0,1459457
df. 1

Plasenta Berat v/s Negatif
+ Disease -

E +	9	0
X P -	10	14

Analysis of single table

RR.: 2,40 ; 95% CI : 1,49 - 3,46
Chi Square : 9,12 p. 0,0025305
df. 1

Amnion Ringan v/s Negatif
+ Disease -

E +	5	4
X P -	4	14

Analysis of single table

RR.: 2,50 ; 95% CI : 0,88 - 7,10
Chi Square : 3,00 p. 0,0832645
df. 1

Amnion Berat v/s Negatif
+ Disease -

E +	21	2
X P -	4	14

Analysis of single table

RR.: 4,11 ; 95% CI : 1,72 - 9,84
Chi Square : 20,25 p. 0,0000068

t-test for independence samples of Group

Variable	Number of Cases	mean	SD	SE of mean	
IL-6					
GROUP 1 preterm	30	11966.00	8471.03	1546.59	
GROUP 2 aterm	20	1045.60	965.26	215.84	
t-test for Equality of means					
Variances	t-value	df	2 -tail Sig	SE of diff	95% CI for diff
Unequal	6.99	30.12	.000	1561.58	(7730.48, 14110.32)

t-test for independence samples of Group

Variable	Number of Cases	mean	SD	SE of mean	
IL-8					
GROUP 1 preterm	30	3577.67	2472.83	451.475	
GROUP 2 aterm	20	1223.00	799.52	178.778	
t-test for Equality of means					
Variances	t-value	df	2 -tail Sig	SE of diff	95% CI for diff
Unequal	4.85	37.40	.000	485.584	(1370.56, 3338.78)

Variable	Number of Cases	mean	SD	SE of mean	
IL-1					
GROUP 1 preterm	30	253.30	379.49	69.284	
GROUP 2 aterm	20	2.55	5.97	1.335	
t-test for Equality of means					
Variances	t-value	df	2 -tail Sig	SE of diff	95% CI for diff
Unequal	3.62	29.02	.001	69.297	(108.99, 392.51)

Variable	Number of Cases	mean	SD	SE of mean	
TNF					
GROUP 1 preterm	30	56.58	114.96	20.99	
GROUP 2 aterm	20	.00	.00	.00	
t-test for Equality of means					
Variances	t-value	df	2 -tail Sig	SE of diff	95% CI for diff
Unequal	2.70	29	.012	20.99	(13.65, 99.52)

LOGISTIC REGRESSION

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
IL-6	.0016	.0006	6.1659	1	.0130	.2488	1.0016
IL-8	-.0009	.0010	.7804	1	.3740	.0000	.9991
IL-1	.0351	.1283	.0749	1	.7843	.0000	1.0357
TNF	-.0460	.6685	.0047	1	.9452	.0000	.9551
Constant	-3.1305	1.6595	3.5584	1	.0592		

----- Model if term Removed -----

Based on Conditional Parameter Estimates

Term Remove	Log Likelihood	-2log LR	df	Sifnificance of Log LR
HIS	- 35.937	54.716	1	.000
EFF	- 10.901	4.644	1	.0312
LEKO	- 31.321	45.485	1	.000
PAPARAN	- 24.626	32.095	2	.000

----- VARIABLES NOT IN EQUATION -----

Residual Chi Square 2.317 with 1df, Sig. .1280

Variable	Score	df	Sig	R
USIA-H1	2.3169	1	.1280	0.686

No more varibles can be delleted or added

GROUP OUTPUT BY PAPARAN

	PAPARAN			Total
	negatip	ringan	berat	
ATERM	11 55.0% 100.0%	8 40.0% 36.4%	1 5.0% 5.9%	20 40.0%
PRETERM	-	14 46.7% 63.6%	16 53,3% 94.1%	30 60.0%
Total	11 22%	22 44%	17 34%	50 100%

Pearson Chi Square : 24.866
df. 2 p. 0.000000

+ Desease -

ringan	14	8
negatip	0	11

Analisis of single table
RR.: -
Chi Squares : 12.16 p. 0.00049

	+ Disease -	
berat	16	1
negatif	0	11

Analysis of single table

RR : -
 Chi Squares : 24.16 p. 0.0000009

GROUP OUTPUT by HIS

	HIS		Total
	< 3/10 mt.	≥ 3/10 mt	
ATERM	11 55.0% 68.8%	9 45.0% 26.5%	20 40.0%
PRETERM	5 16.7% 31.3%	25 83.3% 73.5%	30 60.0%
	16 32.0%	34 68.0%	50 100.0%

Pearson Chi square : 8.10355
 df. 1 p. 0.00442
 RR. 3.30
 CI 95%. 1.3511 - 8.0598

GROUP OUTPUT by EFF

	EFF		Total
	≤ 50%	> 50%	
ATERM	12 60.0% 63.2%	8 40.0% 25.8%	20 40.0%
PRETERM	7 23.3% 36.8%	23 76.7% 74.2%	30 60.0%
	16 38.0%	34 62.0%	50 100.0%

Pearson Chi square : 6.84776
 df. 1 p. 0.00888
 RR. 2.57
 CI 95%. 1.2250 - 5.3938

t-test for independence samples of Group

Variable	Number of Cases	mean	SD	SE of mean	
TUNDA					
GROUP 1 preterm	30	40.35	15.43	3.45	
GROUP 2 aterm	20	5.80	5.18	.945	
t-test for Equality of means					
Variances	t-value	df	2 -tail Sig	SE of diff	95% CI for diff
Unequal	9.66	21.88	p.000	3.577	(27.130 - 41.970)

SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENTS..

CRP	.2143							
	n(50)							
	Sig..135							
AMNION	.1747	.1420						
	n(50)	n(50)						
	Sig..225	Sig. .325						
PLAC	.1758	.2099	.6419					
	n(50)	n(50)	n(50)					
	Sig..222	Sig.143	Sig.000					
KULTUR	.4265	.0505	.2737	.4085				
	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)				
	Sig 002	Sig 727	Sig 0.54	Sig 0.003				
IL-1	.5183	.1528	.3752	.4740	.3279			
	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)			
	Sig .000	Sig .289	Sig .007	Sig .001	Sig .020			
IL-6	.4700	.1065	.5968	.4340	.2734	.5404		
	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)		
	Sig.001	Sig.462	Sig.000	Sig.002	Sig .055	Sig.000		
IL-8	.4082	.0121	.5731	.5136	.3035	.4887	.8254	
	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	
	Sig.003	Sig.934	Sig.000	Sig.000	Sig.032	Sig.000	Sig.000	
TNF	.4891	.0467	.3828	.4307	.3701	.7555	.4414	.5392
	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)	n(50)
	Sig.000	Sig.747	Sig.006	Sig.002	Sig.008	Sig.000	Sig.001	Sig. 000
	LEKO	CRP	AMNION	PLAC	KULTUR	IL-1	IL-6	IL-8

(Coefficient/(Cases)/2-tailed Significance)

UJI KORELASI ANTARA PARAMETER KERADANGAN DAN INFEKSI

== Correllation Coefficients ==

	LEKOSIT	CRP	AMNION	PLAC	KULTUR	IL-1	IL-6	IL-8	TNF
LEKOSIT	1.000 (50) p.-	.5607 (50) p.000	.2956 (50) p.037	.3012 (50) p.034	.4110 (50) p.003	.4585 (50) p.001	.5493 (50) p.000	.4060 (50) p.003	.3398 (50) p.016
CRP	.5607 (50) p.000	1.000 (50) p.-	.3037 (50) p.032	.3296 (50) p.019	.1453 (50) p.314	.3608 (50) p.010	.4762 (50) p.000	.2335 (50) p.103	.2010 (50) p.162
AMNION	.2956 (50) p.037	.3037 (50) p.032	1.000 (50) p.-	.6715 (50) p.000	.2881 (50) p.042	.4169 (50) p.003	.5367 (50) p.000	.5732 (50) p.000	.3495 (50) p.013
PLAC	.3012 (50) p.034	.3296 (50) p.019	.6715 (50) p.000	1.000 (50) p.-	.5223 (50) p.000	.6105 (50) p.000	.4040 (50) p.004	.6309 (50) p.000	.5672 (50) p.000
KULTUR	.4110 (50) p.003	.1453 (50) p.314	.2881 (50) p.042	.5223 (50) p.000	1.000 (50) p.-	.4284 (50) p.002	.1686 (50) p.242	.3083 (50) p.029	.3259 (50) p.021
IL-1	.4585 (50) p.001	.3608 (50) p.010	.4169 (50) p.003	.6105 (50) p.000	.4284 (50) p.002	1.000 (50) p.-	.3381 (50) p.-	.5903 (50) p.016	.7419 (50) p.000
p.000									
IL-6	.5493 (50) p.000	.4762 (50) p.000	.5367 (50) p.000	.4040 (50) p.004	.1686 (50) p.242	.3381 (50) p.016	1.000 (50) p.-	.6804 (50) p.000	.3157 (50) p.026
IL-8	.4060 (50) p.003	.2335 (50) p.103	.5732 (50) p.000	.6309 (50) p.000	.3083 (50) p.029	.5903 (50) p.000	.6804 (50) p.000	1.000 (50) p.-	.5871 (50) p.000
TNF	.3398 (50) p.016	.2010 (50) p.162	.3495 (50) p.013	.5672 (50) p.000	.3259 (50) p.021	.7419 (50) p.000	.3157 (50) p.026	.5871 (50) p.000	

(Coefficient) / (cases) / 2-tailed Significans)

Uji korelasi Pearson

	n	USIA H-1	LEKO	EFF	HIS
IL-1 β	50	r. 0,238 p. 0,096	r. 0,459 p. 0,001	r. 0,012 p.0,935	r. 0,160 p. 0,266
IL-6	50	r. 0,252 p. 0,077	r. 0,549 p. 0,000	r. 0,408 p.0,003	r. 0,329 p. 0,020
IL-8	50	r. 0,122 p. 0,398	r. 0,406 p. 0,003	r. 0,269 p.0,059	r. 0,294 p. 0,039
TNF α	50	r. 0,007 p. 0,963	r. 0,340 p. 0,016	r. 0,008 p.0,954	r. 0,096 p. 0,507
S. KET	50	r. 0,294 p. 0,038	r. 0,296 p.0,037	r. 0,297 p.0,036	r. 0,309 p. 0,029
PLAS.	50	r. 0,381 p. 0,006	r. 0,301 p.0,034	r. 0,115 p.0,428	r. 0,264 p. 0,064

OUTPUT IL-6 Crosstabulation.

		IL-6		Total
		< 3000 pg	\geq 3000 pg	
OUTPUT ATERM	Count	18	2	20
	% within Output	90.0%	10.0%	100.0%
	% within IL-6	85.7%	6.9%	40.0%
OUTPUT PRETERM	Count	3	27	30
	% within Output	10.0%	90.0%	100.0%
	% within IL-6	14.3%	93.1%	60.0%
TOTAL	Count	21	29	50
	% within Output	42.0%	58.0%	100.0%
	% within IL-6	100.0%	100.0%	100.0%
CHI-SQUARE TESTS	Value	df	Asymp Sig. (2-sided)	
	31.537	1	.000	
RISK ESTIMATE For Cohort	Value	95% Confidence Interval		
	6,52	2,28 - 18,67		

OUTPUT LEKOSIT Crosstabulation

		LEKOSIT		
		< 11500	≥ 11500	Total
OUTPUT ATERM	Count	13	7	20
	% within Output	65.0%	35.0%	100.0%
	% within IL-6	59.1%	25.0%	40,0%
OUTPUT PRETERM	Count	9	21	30
	% within Output	30.0%	70.0%	100.0%
	% within IL-6	40.9%	75.0%	60.0%
TOTAL	Count	22	28	50
	% within Output	44.0%	56.0%	100.0%
	% within IL-6	100.0%	100.0%	100.0%

	Value	df	Asymp Sig. (2-sided)
CHI-SQUARE TESTS	5.968	1	.015

	Value	95% Confidence Interval
RISK ESTIMATE For Cohort	2.167	1.149 - 4.085

		LEKOSIT		
		< 11700	≥ 11700 pg	Total
OUTPUT ATERM	Count	14	6	20
	% within Output	70.0%	30.0%	100.0%
	% within IL-6	58.3%	23.1%	40,0%
OUTPUT PRETERM	Count	10	20	30
	% within Output	33.3%	66.7%	100.0%
	% within IL-6	41.7%	76.9%	60.0%
TOTAL	Count	24	26	50
	% within Output	48.0%	52.0%	100.0%
	% within IL-6	100.0%	100.0%	100.0%

	Value	df	Asymp Sig. (2-sided)
CHI-SQUARE TESTS	6.464	1	.011

	Value	95% Confidence Interval
RISK ESTIMATE For Cohort	2.100	1.174 - 3.757

GROUP OUTPUT BY IL-6 + LEKO

Count Row % Col %	Normal	Resiko	Row Total
Preterm	2 9.1 14.3	20 90.9 95.2	22 62.9
Aterm	12 92.3 85.7	1 7.7 4.8	13 37.1
Column Total	14 40.0	21 60.0	35 100.0

Chi Square	Value	df	Significancy
Pearson	23.57809	1	.00000

Relatif Risk Estimate (Group 1/ Group 2)		
Statistic	Value	95% CI
Cohort	11.81818	1.78950 - 78.04943

GROUP OUTPUT BY IL-6 + EFF

Count Row % Col %	Normal	Resiko	Row Total
Preterm	1 4.5 8.3	21 95.5 95.5	22 64.7
Aterm	11 91.7 91.7	1 8.3 4.5	12 37.1
Column Total	12 35.3	22 64.7	34 100.0

Chi Square	Value	df	Significancy
Pearson	25.80636	1	.00000

Relatif Risk Estimate (Group 1/ Group 2)		
Statistic	Value	95% CI
Cohort	11.45455	1.75006 - 74.97266

GROUP OUTPUT BY IL-6 + His

Count Row % Col %	Normal	Resiko	Row Total
Preterm		22 100.0 100.0	22 71.0
Aterm	9 100.0 100.0		9 29.0
Column Total	9 29.0	22 71.0	31 100.0

Chi Square	Value	df	Significancy
Pearson	31.00000	1	.00000

Relatif Risk Estimate (Group 1/ Group 2)		
Statistic	Value	95% CI
Cohort	-	-

GROUP OUTPUT BY HIS + EFF

Count Row % Col %	Normal	Resiko	Row Total
Preterm	3 14.3 33.3	18 85.7 100.0	21 77.8
Aterm	6 100.0 66.7	0	6 22.2
Column Total	9 33.3	18 66.7	27 100.0

Chi Square	Value	df	Significancy
Uncorrected	15.43	1	.00009

Relatif Risk Estimate (Group 1/ Group 2)		
Statistic	Value	95% CI
Cohort	-	-

GROUP OUTPUT BY LEKO + EFF

Count Row % Col %	Normal	Resiko	Row Total
Preterm	1 14.3 16.7	16 85.7 88.9	17 68.0
Aterm	6 92.3 83.3	2 7.7 11.1	8 32.0
Column Total	7 28.0	18 72.0	25 100.0

Chi Square	Value	df	Significancy
Uncorrected	12.89	1	.00033

Relatif Risk Estimate (Group 1/ Group 2)		
Statistic	Value	95% CI
Cohort	3.76	1.13 - 12.58

GROUP OUTPUT BY LEKO + HIS

Count Row % Col %	Normal	Resiko	Row Total
Preterm	2 10.5 25.0	17 89.5 94.4	19 73.1
Aterm	6 85.7 75.0	1 14.3 5.6	7 26.9
Column Total	8 30.8	18 69.2	26 100.0

Chi Square	Value	df	Significancy
Uncorrected	13.58	1	.00023

Relatif Risk Estimate (Group 1/ Group 2)		
Statistic	Value	95% CI
Cohort	6.26	1.01 - 38.70

Lampiran 9.

Data kasus penelitian persalinan kurang bulan..

NO	TGL/THN	UMUR	GRAV	PEK	PEND	USIA HM	CO	TEMP	HIS	DILAT	EFF	PH	HB
1	6-Mar-97	16	1	0	2	31	2	36.7	3	2	75	6	10.8
2	20-Mar-97	36	3	2	1	34	2	36.8	4	2	50	7	10.5
3	4-Apr-97	19	1	0	2	33	4	36.4	7	3	50	5	11.9
4	4-Apr-97	20	1	0	0	28	1	36.3	3	1	50	5	9.5
5	20-Apr-97	21	1	0	3	34	2	37	4	2	75	6	11.2
6	21-Apr-97	24	1	0	2	32	1	36.5	3	1	50	6	11.8
7	22-Apr-97	22	2	0	3	34	0	36.7	3	3	75	7	9.9
8	22-Apr-97	20	1	0	3	32	3	37.2	3	2	50	7	10.5
9	29-Apr-97	19	1	0	2	30	0	37	3	1	50	6	9.9
10	2-Mei-97	26	1	0	3	32	1	36.8	2	2	50	5	12.1
11	7-Mei-97	39	5	2	1	30	1	37	5	3	50	5	10.8
12	22-Mei-97	20	1	0	4	31	2	37.5	3	2	75	6	10.1
13	29-Mei-97	21	1	3	1	32	1	37.2	2	2	75	5	10.9
14	4-Jun-97	32	2	0	2	30	0.5	37	2	3	75	5	11.2
15	12-Jun-97	19	1	0	3	34	2	36.8	2	2	50	6	9.9
16	13-Jun-97	22	1	0	1	28	0.5	36.8	4	2	75	6	11.8
17	19-Jun-97	24	1	0	3	31	3	37	3	2	75	5	10.2
18	21-Jun-97	22	1	1	4	34	1	37	1	2	75	5	12.8
19	5-Jul-97	21	1	3	2	32	3	36.8	2	3	75	5	12.1
20	8-Jul-97	23	1	0	4	30	1	36.9	3	2	75	8	8.3
21	9-Jul-97	22	1	0	1	32	0	36.8	3	2	75	7	11.5
22	10-Jul-97	27	2	1	3	32	2	36.7	3	3	75	8	10.9
23	12-Jul-97	32	1	1	3	28	3	37.2	3	2	75	5	9.6
24	13-Jul-97	23	1	1	1	34	3	36.1	4	4	100	9	12.3
25	13-Jul-97	30	1	0	2	34	1	37.1	1	3	75	8	10.2
26	14-Jul-97	32	1	1	3	30	0.3	37	2	2	50	6	10.6
27	19-Jul-97	19	2	0	3	30	0.3	37	2	2	75	5	13.3
28	19-Jul-97	20	1	0	0	31	2	37.6	4	4	75	8	10.3
29	27-Jul-97	28	1	1	4	29	1	36.5	1	2	50	7	10.8
30	1-Ag-97	25	3	0	3	30	2	37.5	3	3	75	8	10.8
31	7-Ag-97	22	1	0	2	30	3	37.7	3	2	50	8	12
32	18-Sep-97	29	3	2	3	31	1	37	2	3	75	8	11.5
33	30-Sep-97	22	1	0	3	32	4	36.7	1	3	75	8	11.4
34	28-Sep-97	20	1	3	1	28	3	36.8	4	2	75	8	9
35	4-Okt-97	30	3	0	1	33	2	36.8	2	2	50	6	8.7
36	4-Okt-97	23	1	0	4	32	3	36	3	2	50	7	9.1
37	5-Okt-97	28	2	1	3	30	2	37	3	3	75	8	10.5
38	29-Okt-97	30	2	2	2	34	0	37	1	3	50	6	10.5
39	12-Nop-97	24	1	1	3	32	1	36.8	2	2	50	6	9.8
40	19-Nop-97	30	3	2	3	34	1	36.8	4	2	50	5	11.1
41	25-Nop-97	31	1	2	3	31	1	37.2	4	2	75	8	12.1
42	3-Des-97	22	1	0	1	28	2	37.1	4	2	50	7	10.4
43	4-Des-97	21	1	0	1	29	1	37	3	3	75	6	10.9
44	16-Des-97	32	1	0	3	30	2	37.2	3	2	50	6	9.1
45	28-Des-97	28	2	0	1	32	0.3	36.7	2	2	75	5	12.2
46	29-Des-97	23	1	0	3	34	3	36.8	3	3	75	8	8.4
47	11-Jan-98	20	1	0	3	31	2	37	3	2	75	8	9.3
48	14-Jan-98	24	2	0	1	33	1	36.8	4	3	75	8	11.2
49	7-Peb-98	20	1	0	1	30	1	36.8	3	3	75	8	10
50	17-Peb-98	18	1	0	3	32	0.5	37.2	4	3	75	7	10.8

ALB	LEUKO	CRP	AMNION	PLAC	KULTUR	TUNDA	BIRTHW	IL1	IL6	IL8	TNF
4.3	9200	0.5	3	2	0	6	1900	0	3000	1160	0
3.4	8440	0.5	3	0	0	28	2750	0	990	1050	0
3.9	12080	0.5	2	0	0	11	2200	0	3760	1380	0
4	11950	0.5	0	0	0	76	2600	0	820	1500	0
3.6	12200	0.5	2	0	0	2	1950	0	10000	2000	0
3.8	5900	0.5	1	1	0	34	2500	0	445	1000	0
3.1	9310	1.1	2	0	0	4	2000	19	16000	4000	0
3.7	11730	0.5	0	0	0	59	3800	0	2900	3800	0
3.7	9880	0.5	3	2	0	13	1300	0	3500	1560	0
3.6	11000	1.4	0	0	0	27	2800	0	92	525	0
3.7	11830	0.9	2	3	0	7	1800	22	11600	3200	0
3.6	19920	2.1	3	1	0	2	1500	82.5	32000	2000	0
4.1	9380	0.5	1	0	0	6	1900	0	700	1300	0
3.7	9340	0.6	3	0	0	47	2600	0	1920	2460	0
3.8	10880	0.5	0	0	0	36	2700	18	580	1000	0
3.7	13160	0.5	3	2	1	14	1300	4	10000	2000	0
3.3	20020	0.5	0	0	0	21	1700	850	6240	1400	243
3.7	10780	0.5	0	0	0	20	2650	21	530	800	0
3.6	9320	0.5	3	0	0	2	1500	0	13600	3060	0
3	10720	0.5	1	1	0	42	2500	2.4	3200	2400	0
4	10820	0.8	1	1	0	37	2600	0	235	1350	0
3.5	18780	0.5	3	0	0	3	1350	24	15840	4000	13
3.1	23270	3.2	4	3	1	6	1500	700	15500	4000	25
3.9	18370	0.5	3	1	0	2	2100	130	32000	8000	56
3.3	9870	0.8	0	0	0	63	2700	3	520	430	0
3.3	14990	0.5	0	0	0	45	2600	5	1350	910	0
3.8	11900	0.5	3	1	0	2	1700	9	2560	1950	0
3.7	13450	0.5	0	0	0	2	1550	15	7600	3800	8.5
4	12240	0.6	1	1	0	67	2750	2.4	990	950	0
3.8	2170	0.5	1	1	0	2	1150	0	16000	4000	0
3.7	15060	0.5	0	0	0	13	1800	0	7520	2400	0
3.9	11880	0.5	1	1	0	2	1400	185	16000	3800	0
3.5	7170	0.5	0	0	0	36	2700	0	350	1000	0
3.4	9270	0.5	1	1	0	3	1000	3	8320	2000	0
3.5	9180	1	0	0	0	41	3100	0	700	900	0
3.9	9450	1.2	0	1	0	31	2500	0	450	1000	0
3.9	11800	0.8	4	1	0	14	1900	340	16000	8000	40
3.9	12790	0.5	0	0	0	28	3100	0	240	800	0
3.6	12910	0.5	3	3	0	11	2300	740	8000	8000	380
4	14910	0.5	0	0	1	36	3000	0	3100	1150	0
3.7	19910	0.5	3	3	1	2	1050	1000	8000	8000	35
3.7	22980	4.9	3	1	0	4	1100	1000	32000	8000	220
4	19880	1.2	2	1	0	2	1150	75	16000	2000	0
3.4	7200	0.5	1	1	0	11	1200	1000	680	470	47
3.8	16620	2.4	0	0	0	36	2600	0	650	710	0
3.4	7530	0.5	0	1	0	18	3100	0	850	725	0
2.8	20380	1.7	2	3	1	2	1750	400	16000	4000	215
3.4	13460	0.5	3	4	1	2	2100	1000	16000	8000	415
5.3	10400	0.7	2	0	0	2	1400	0	6160	850	0
3.7	13000	0.5	0	1	0	2	2000	0	8400	3000	0

USIA HL	LUBC_CO	KOMPLK	LOS	HDP_MT	SEBAB
32	2	1	14	1	
38		0	2	1	
35	2	0	3	1	
38		0	2	1	
34	2	2	12	1	
37		0	3	1	
35	2	4	9	1	
40		0	2	1	
32	2	stillbirth	0	2	asfiksi
36		0	2	1	
32	2	2	12	1	
32	2	4	67	1	
34	2	0	3	1	
37		0	2	1	
39		0	2	1	
30	2	2	2	2	ping.paksa
34	2	5	28	1	
37		4	5	1	
32	2	2	5	2	RDS
36		0	2	1	
38		0	1	1	
32	2	2	4	2	RDS
30	2	2	19	1	
35	2	0	3	1	
40		0	2	1	
36		4	4	1	
31	2	0	6	1	
32	2	4	22	1	
39		0	2	1	
31	2	4	19	1	
33	2	0	3	1	
31	2	3	13	2	sepsis
37		0	2	1	
29	2	2 + 3	2	2	sepsis
39		0	2	1	
36		0	2	1	
33	2	0	6	1	
38		0	2	1	
34	2	0	2	1	
39		0	2	1	
32	1	2	1	2	RDS
29	2	2	4	2	RDS
30	2	2	1	2	pulm.hemr
32	1	1	1	2	RDS
37		0	2	1	
37		0	2	1	
32	2	4	22	1	
34	2	4	4	1	
31	2	2	4	4	ping.paksa
33	2	0	3	1	

Lampiran 10.

APPENDIX 13.B

Sample size required per group when using the z statistic to compare proportions of dichotomous variables.

Table 13.B
Sample size per group for comparing two proportions

Upper number : $\alpha = 0.05$ (one-tailed) or $\alpha = 0.10$ (two-tailed); $\beta = 0.20$

Upper number : $\alpha = 0.05$ (one-tailed) or $\alpha = 0.10$ (two-tailed); $\beta = 0.20$

Upper number : $\alpha = 0.05$ (one-tailed) or $\alpha = 0.10$ (two-tailed); $\beta = 0.20$

Smaller of P1 and P2	Expected difference between P1 and P2									
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
.05	342	110	59	38	27	21	17	13	11	9
	434	140	75	49	35	27	21	17	14	12
	581	187	100	65	46	35	28	22	19	15
.10	539	156	78	48	33	25	19	15	12	10
	685	199	99	62	43	31	24	19	16	13
	916	266	133	82	56	42	32	25	21	17
.15	712	197	95	57	38	28	21	16	13	11
	904	250	120	72	49	35	27	21	17	14
	1210	334	161	96	65	47	35	28	22	18
.20	860	231	108	64	42	30	23	17	14	11
	1093	293	138	81	54	38	29	22	18	14
	1462	392	184	108	72	51	38	29	23	19
.25	984	258	119	69	45	32	24	18	14	11
	1249	328	152	88	58	41	30	23	18	14
	1672	439	203	117	77	54	40	30	24	19
.30	1083	280	128	73	47	33	24	18	14	11
	1375	356	162	93	60	42	31	23	18	14
	1840	476	217	124	80	56	41	31	24	19
.35	1157	295	133	75	48	33	24	18	14	11
	1469	375	169	96	61	42	31	23	18	14
	1966	502	226	128	82	56	41	30	23	18
.40	1206	305	136	76	48	33	24	17	13	10
	1532	387	173	97	61	42	30	22	17	13
	2050	518	231	129	82	56	40	29	22	17
.45	1231	308	136	75	47	32	23	16	12	9
	1563	391	173	96	60	41	29	21	16	12
	2092	523	231	128	80	54	38	28	21	15
.50	1231	305	133	73	45	30	21	15	11	-
	1563	387	169	93	58	38	27	19	14	-
	2092	518	226	124	77	51	35	25	19	-
.55	1206	295	128	69	42	28	19	13	-	-
	1532	375	162	88	54	35	24	17	-	-
	2050	502	217	117	72	47	32	22	-	-