

## 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 $\beta$ , IL-6 , IL-8 dan TNF $\alpha$ 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 $\beta$  , IL-6 , IL-8 dan TNF $\alpha$ ) 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 $\beta$  , IL-6 , IL-8 dan TNF $\alpha$  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 $\beta$ , IL-6 , IL-8 dan TNF $\alpha$ 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 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF $\alpha$  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- $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ ) 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 $\beta$  dan TNF $\alpha$ . Keadaan ini ini bisa dijelaskan oleh karena, pertama, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  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 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  dikendalikan untuk tidak terlalu berlebihan oleh suatu mekanisme tertentu (pengaruh PGE-2, IL-4 dan IL-10) dan efeknya dikendalikan oleh penghambat ( IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  reseptor antagonist ), oleh karena bila ekspresi dan efek dari IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  berlebihan akan berdampak yang sangat merugikan bagi tubuh (misalnya pada septic shock) (Hamblin 1993, Beckerman 1994). Ketiga, bahwa ekspresi IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  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 $\beta$  (1,3%) dan TNF- $\alpha$  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 ( $\chi^2$  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.  $\infty$ ) 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 (subklinis) 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 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ ).

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 $\beta$ , IL-8 dan TNF- $\alpha$  ( $p. < 0,05$ ), 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 $\beta$  , IL-6 , IL-8 dan TNF $\alpha$ )(tabel 5.18). Seperti telah diketahui bahwa sitokin peradangan berperan dalam pembentukan PGF2- $\alpha$ , 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 ataupun 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 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF $\alpha$ ) ( 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  $\geq 1$  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 ( $p > 0,05$ ). 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 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ ), 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 membatat dengan kontraksi uterus dengan frekwensi  $\geq 3$  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 membatat 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. $\infty$  ; 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 $\beta$ , IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ ) 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  $\geq 3$  / 10 menit), penipisan servik ( $> 50\%$ ), jumlah leukosit dalam serum ibu ( $\geq 11500/\text{ml}$ ) dan Interleukin-6 ( $\geq 3000\text{pg}/\text{ml}$ ) 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  $3000\text{ pg}/\text{ml}$ ) 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 lekosit ibu mempunyai nilai prediksi lebih tinggi dibanding dengan dengan petanda tunggal.

