

## 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 *prematum* 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.

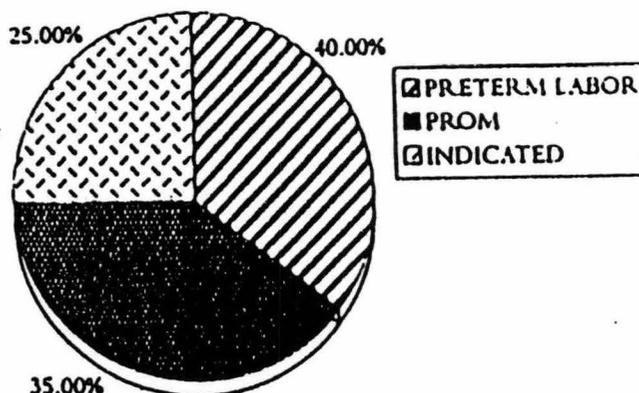
WHO 1961 menambahkan bahwa usia hamil sebagai kriteria untuk bayi prematur adalah yang lahir sebelum 37 minggu dengan berat lahir dibawah 2500 gram. ACOG 1995 mengusulkan bahwa disebut persalinan kurang bulan apabila bayi lahir sebelum usia 37 minggu. Dengan perbaikan perawatan pada bayi prematur maka 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 $\alpha$ , 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 membakat) antara lain:

- a. Usia hamil  $\geq 20$  - < 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

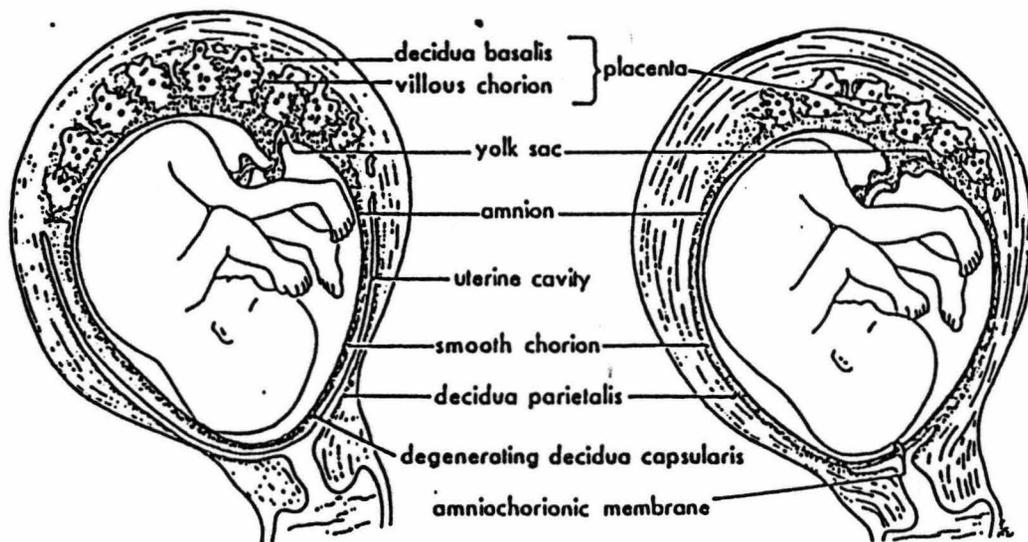
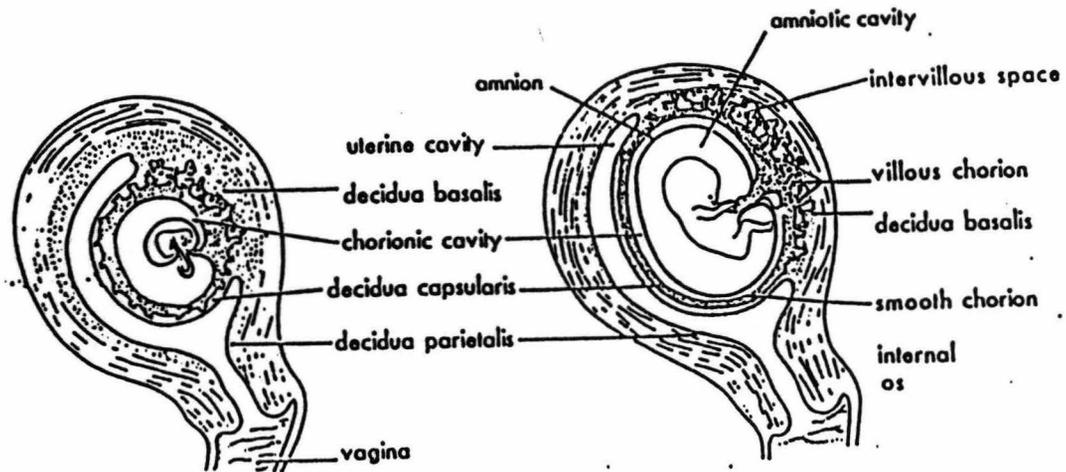
Korion menutup seluruh kantung korion sampai dengan usia kehamilan 8 minggu. Dengan berkembangnya kantung korion (*Chorionic sac*) maka korion yang bersatu dengan *decidua capsularis* disebut *chorionic leave* atau *smooth chorion* yang menjadi dinding kantung korion. Korion yang berbatasan dengan *decidua basalis* (yang membentuk *pars maternalis placentae*) disebut *chorion frondosum*. Proliferasi yang cepat sel *trophoblast* (*cytotrophoblast* dan *syncytiotrophoblast*) akan membentuk *villi choralis*, 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 ( $\text{Ca}^{++}$ ) menjadi sangat dominan (Bernal 1993).

Propagasi adalah penjalaran 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 ( $\text{Ca}$ ) dan Natrium ( $\text{Na}$ ) 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).

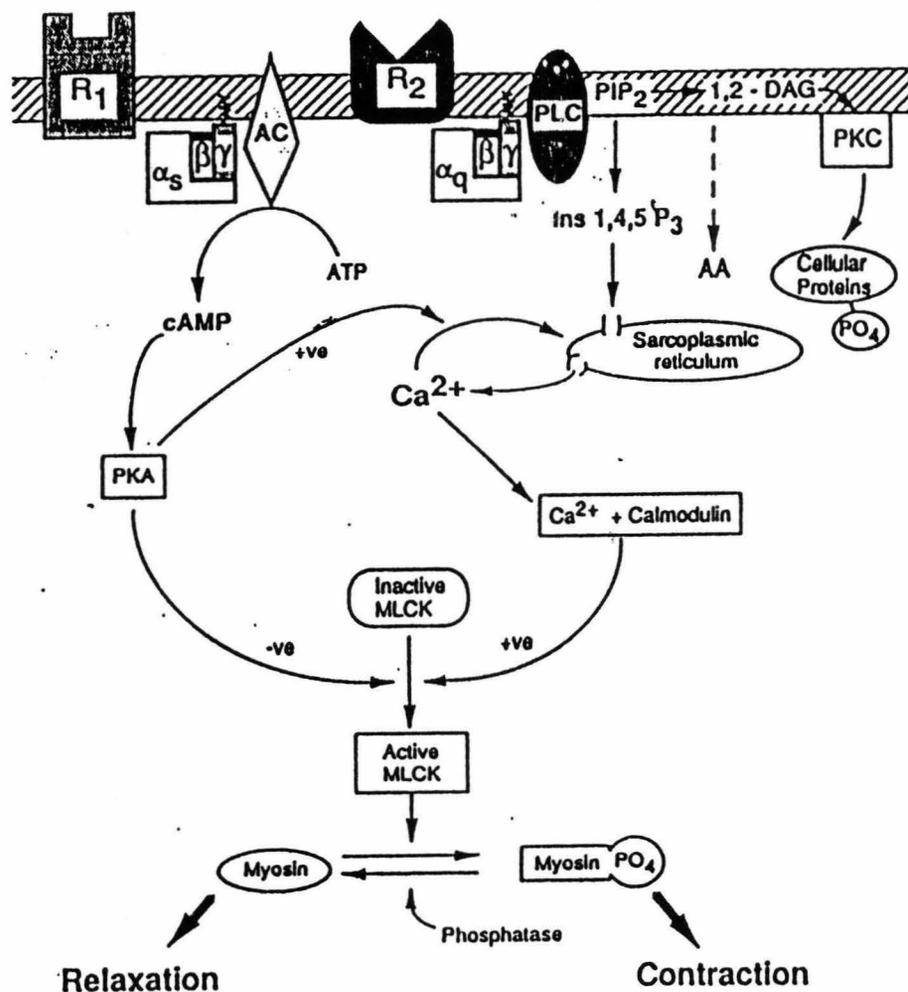
### 2.3.3 Mekanisme kontraksi uterus dan modulasinya

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  $Ca^{++}$  didalam 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- $\alpha$ . 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 lekosit 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 lekosit tertentu.

Dengan demikian IL-8 mempunyai kekhususan untuk merangsang perpindahan sel netrofil 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- $\alpha$ .

### 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- $\gamma$ ) dan limfosit (misalnya IL-2 dan IL-6). Keberadaan IFN- $\gamma$  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- $\alpha$ dalam proses peradangan.

TNF- $\alpha$  telah dibakukan sebagai sitokin utama, sebagai mediator yang berperan pada bermacam-macam penyakit infeksi. Salah satu studi awal yang menunjukkan efek TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ menginduksi *Cytokine Network (CN)*.

Salah satu kenyataan tentang TNF- $\alpha$  adalah peran multifungsinya terhadap suatu penyakit. Aktivitas multifungsi TNF- $\alpha$  adalah menginduksi CN dan merangsang pembentukan sitokin lain yang diperlukan untuk mengawali dan mempertahankan tanggap radang. Pada penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa aktivitas TNF- $\alpha$  yang menyerupai makrofag (*macrophage like TNF- $\alpha$* ) 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- $\alpha$  sendiri. Tanggap

CN yang diturunkan dari TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ .

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

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

#### 2.4.3 Pengendalian sitokin *endogen*

TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ . 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- $\alpha$ . Pentingnya hambatan *endogen* ini bisa mencegah secara spesifik aktivitas IL-1 maupun TNF- $\alpha$  (Kunkel 1992, Hamblin 1993).

#### 2.5 Peran Sitokin Keradangan dalam Pembentukan Prostaglandin

Sitokin keradangan (IL-1 dan TNF- $\alpha$ ) 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- $\alpha$  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 *prostacilin* 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 $\alpha$  dihambat oleh progesteron (pada tikus), sedangkan estrogen menginduksi peningkatan ikatan PGF-2 $\alpha$  secara menyeluruh. *Uterus* wanita yang tidak hamil dilaporkan berisi lebih banyak reseptor PGE-2 dibanding dengan reseptor PGF-2 $\alpha$ . 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 $\beta$  (PLC- $\beta$ ), 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 $\alpha$ -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*.

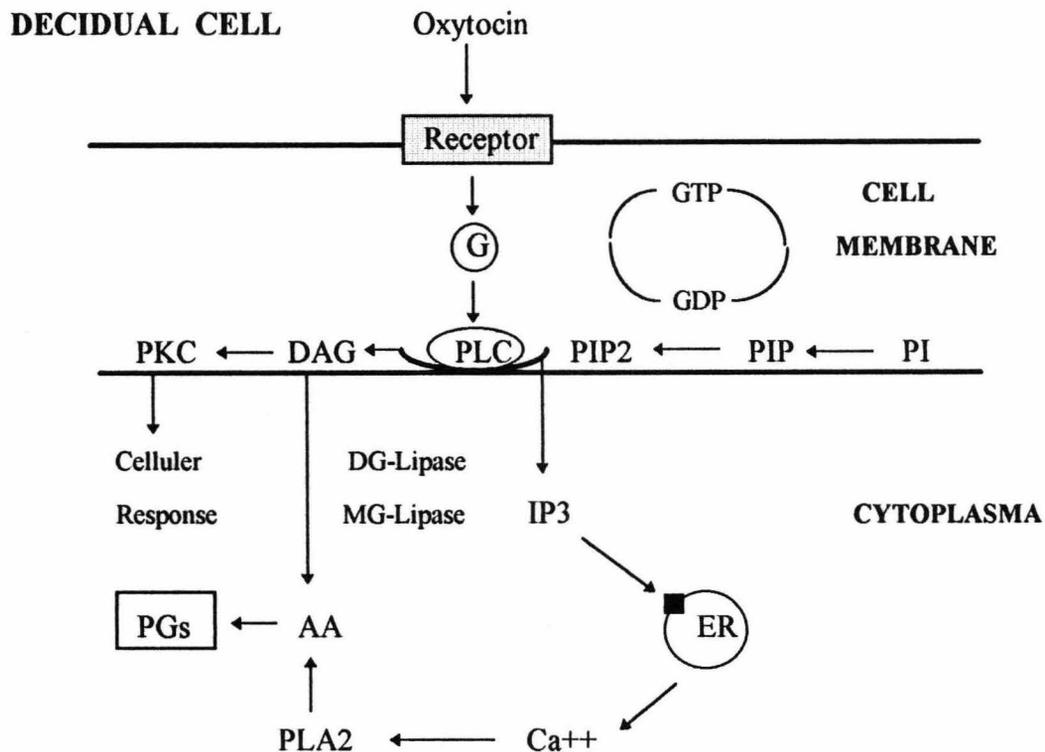
Di dalam miometrium terdapat reseptor endothelin A dan B (ETA dan ETB ). Pada kehamilan lanjut, konsentrasi reseptor ETA meningkat di dalam miometrium kelinci dan tikus oleh pengaruh estrogen. Sedangkan pada manusia keadaan ini masih belum jelas. Pada uterus hamil cukup bulan, endothelin-1 ( ET-1 ) meningkatkan 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 $\alpha$  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 $\beta$  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* (PGH<sub>2</sub>) 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

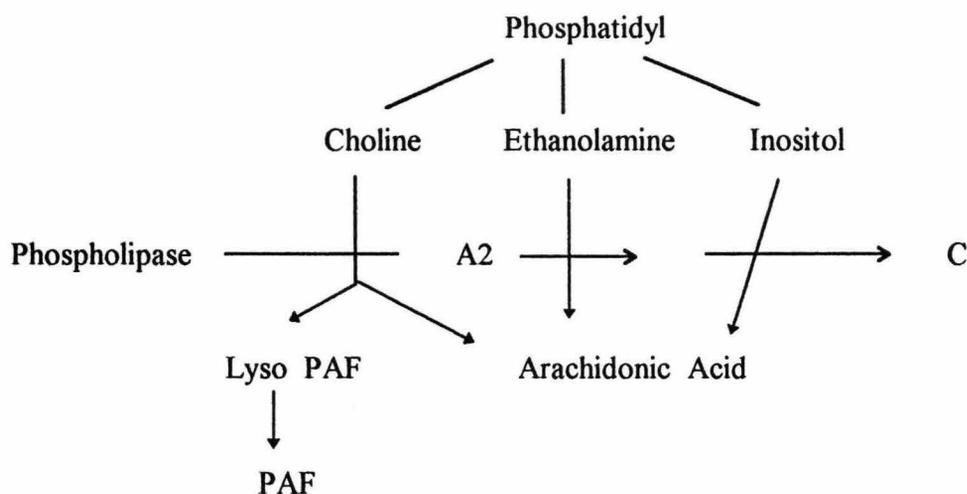
dari janin. PAF dari cairan atau selaput amnion mungkin mengalami metabolisme oleh *PAF-Acetylhydrolase* sebelum mendapatkan akses ke dalam miometrium. Konsentrasi enzim ini (*PAF-Acetylhydrolase*) pada jaringan didalam rahim akan meningkat oleh pengaruh progesteron dan menurun oleh *estrogen*, *lipopolysacharida* 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 $\beta$ , IL-1ra (*IL-1 reseptor antagonist*), TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor*), CSF-1 (*Colony Stimulating Factor*), GCSF (*Granulocyte CSF*), MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein*) dan MIP-1 $\alpha$  (*Macrophag Inflammatory Protein*). Ekspresi sitokin ini akan meningkat oleh rangsangan lipopolisakarida (LPS) dan sitokin peradangan IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Amnion dan khorion juga memproduksi CSF-1, IL-6, IL-8 sebagian kecil IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  serta MIP-1 $\alpha$  oleh karena efek parakrin dari IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Penetrasi sitokin (terutama IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$ ) 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 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  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 $\beta$ , 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 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ .

IL-1 $\beta$  juga merangsang pelepasan *collagenase*, *metalloproteinase* dan *hialuronidase* pada jaringan korion dan servik. Oleh pengaruh LPS, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , sel korion akan melepaskan fibronektin 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 $\beta$  (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 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  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).

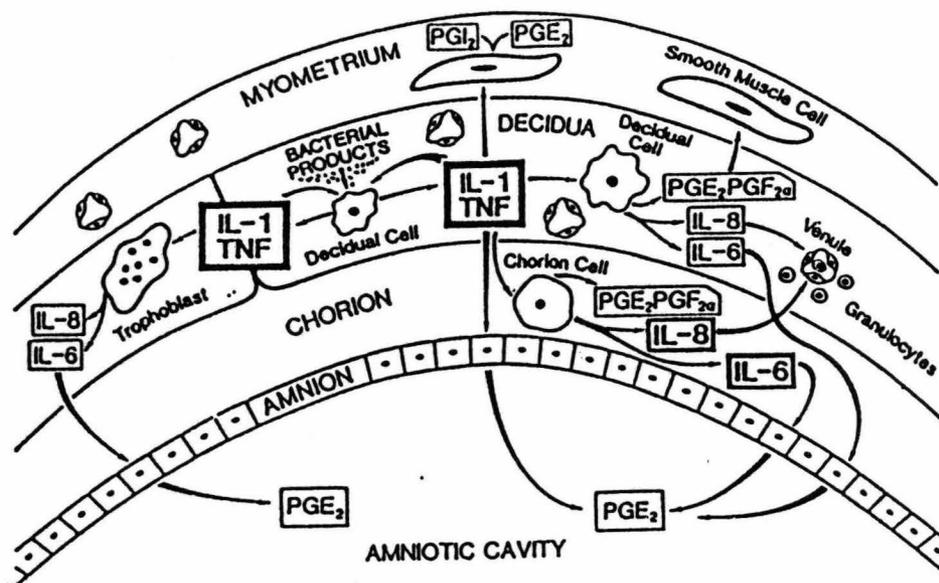
e. Oksitosin.

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 $\beta$  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 penjalaran 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 penjalaran 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

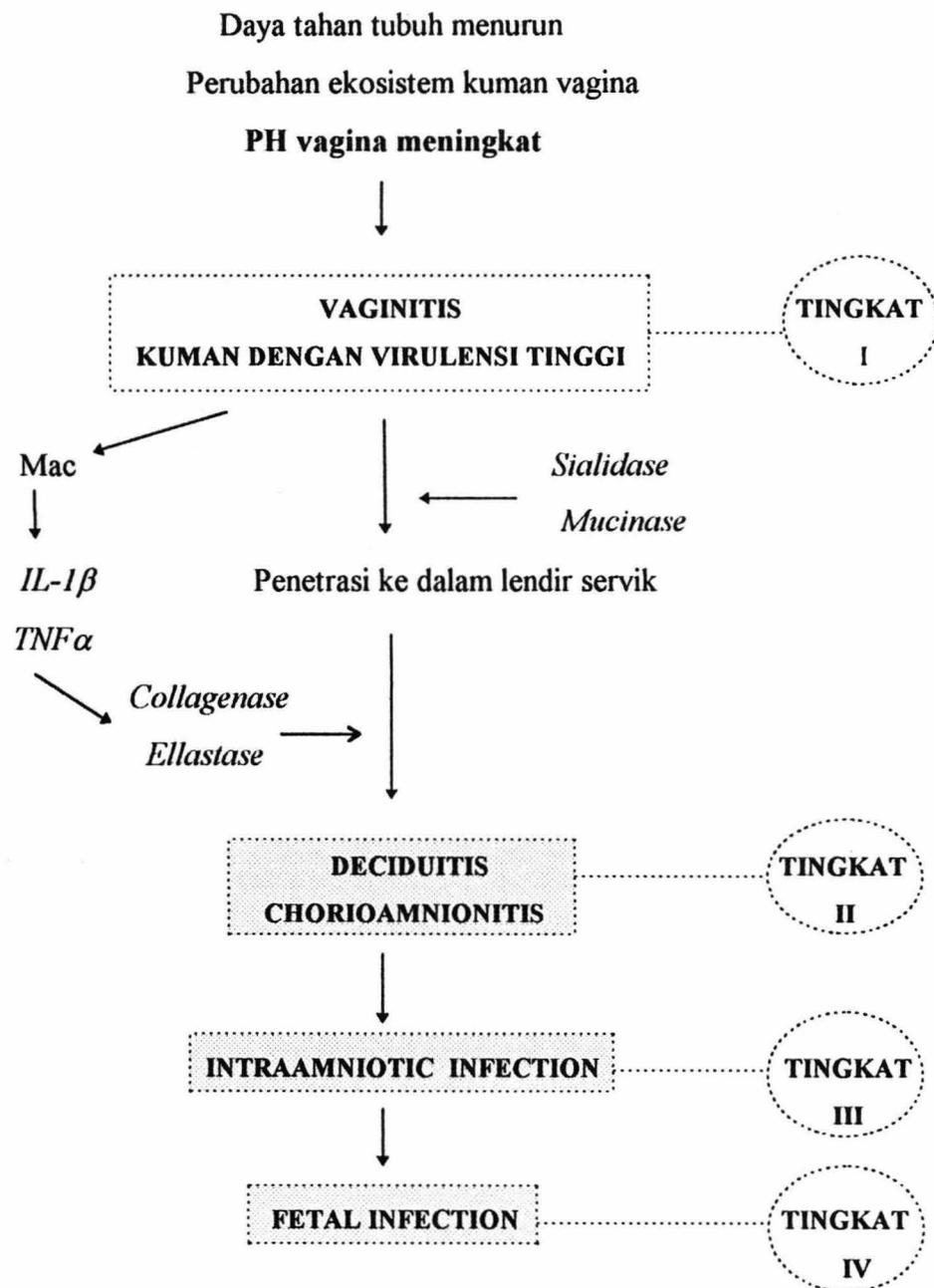
bawah rahim (SBR), rongga amnion dan bisa juga menyebabkan pecahnya ketuban sebelum waktunya (*Premature Rupture Of the Membrane/PROM*). Lebih lanjut dikemukakan pula bahwa kuman secara tidak langsung bisa merangsang pelepasan *collagenase dan elastase* oleh makrofag (melalui mediator IL-1 dan TNF) atau 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*,  $\beta$ -*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 penempang (*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 positif (infeksi) pada plasenta (dari Gibbs 1992).

Peneliti	Jumlah	Infeksi Positif		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 serviks 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- $\alpha$ -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 $\beta_2$ 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 <sub>4</sub>
6. Antagonis oksitosin.	memblokade reseptor oksitosin pada sel miometrium	Analog Oksitosin ( Atosiban )

Kuman yang diisolasi dari vagina juga merupakan sumber dari *Phospholipase A2* (PLA<sub>2</sub>), 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 prostanoide 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 ( $54,8 \text{ U/ml} \pm 53$ ) dan pada persalinan kurang bulan ternyata menurun secara bermakna ( $15,8 \text{ U/ml} \pm 15,7$ ). *Isoferitin* plasenta sebagai petanda untuk meramalkan persalinan kurang bulan mempunyai nilai prediksi positif 59% (Maymon 1996).