

PANDUAN

PERSALINAN

PRETERM

TIM PENYUSUN

Dr. dr. Rima Irwinda, SpOG(K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi

FK Universitas Indonesia

RSUPN Cipto Mangunkusumo/RSUI Jakarta

Dr. dr. Ali Sungkar, SpOG(K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi

FK Universitas Indonesia

RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Noroyono Wibowo, SpOG(K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi

FK Universitas Indonesia

RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta

Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
Himpunan Kedokteran Feto Maternal Indonesia
Dinas Kesehatan Indonesia



PANDUAN PERSALINAN PRETERM

Oleh:

Dr. dr. Rima Irwinda, SpOG(K)

Dr. dr. Ali Sungkar, SpOG(K)

Dr. dr. Noroyono Wibowo, SpOG(K)

Tim Kontributor :

Prof. Dr. dr. Sofie Rifayani Krisnadi, SpOG(K)

Prof. dr. Joserizal S, SpOG(K)

Prof. Dr. dr. Yusrawati, SpOG(K)

Dr. Med. Damar Prasmusinto, SpOG(K)

Dr. dr. Cut Meurah Yeni, SpOG(K)

dr. Nuswil Bernolian, SpOG(K)

Dr. dr. M. Alamsyah Aziz, SpOG(K), KIC, M.Kes

Dr. dr. Diah Rumekti Hadiati, SpOG(K), M.Sc

dr. Adrianes Bachnas, SpOG(K)

dr. Putri Mirani Roseno, SpOG(K)

dr. Peby Maulina Lestari, SpOG(K)

dr. Herman Kristanto, SpOG(K), MS

dr. Johny Marpaung, SpOG(K)

dr. Aldika Akbar, SpOG(K)

Hak Cipta © 2019

**Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
Himpunan Kedokteran Feto Maternal Indonesia
Dinas Kesehatan Indonesia**

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi dari buku ini dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

Cetakan ke-1: 2019

Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
Jl. Taman Kimia 10, Jakarta, Indonesia, 10320
Telp: 021-3143684, Fax: 021-3910135
Email: pogi@indo.net.id, Website: www.pogi.or.id

ISBN: 978-602-52448-1-0

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga penulisan buku “Panduan Persalinan Preterm” dapat diselesaikan. Buku panduan ini diharapkan dapat bermanfaat untuk bidan, dokter umum dan dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi dalam memberikan pelayanan yang terbaik kepada masyarakat khususnya perempuan dengan persalinan preterm. Harapan saya angka kejadian kelahiran preterm di Indonesia dapat berkurang, baik yang disebabkan oleh persalinan preterm spontan atau kelahiran preterm akibat indikasi medis ibu atau janin. Rekomendasi ini diharapkan dapat digunakan untuk melakukan skrining, diagnosis dan tatalaksana persalinan preterm dalam rangka menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat kelahiran preterm.

Terima kasih saya sampaikan kepada Himpunan Kedokteran Fetomaternal (HKFM), tim penyusun buku dan kontributor dalam penulisan panduan ini sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

Semoga dengan lahirnya buku “Panduan Persalinan Preterm” dapat bermanfaat bagi kesehatan ibu dan bayi di seluruh Indonesia.

Wassalam,

dr. Ari Kusuma Januarto, SpOG(K)

Ketua Umum Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera kepada seluruh sejawat SpOG anggota POGI yang saya cintai dan hormati,

Seperti telah kita ketahui persalinan preterm merupakan masalah kesehatan di dunia dan Indonesia menduduki peringkat kelima dari 10 negara dengan jumlah kelahiran preterm terbanyak, yaitu sebesar 15,5%. Persalinan preterm berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas perinatal. WHO melaporkan hampir satu juta kematian bayi pada tahun 2013 disebabkan oleh komplikasi akibat kelahiran preterm, yang merupakan penyebab terbanyak kematian perinatal pada bayi baru lahir tanpa kelainan. Indonesia adalah negara kepulauan tropis (*archipelago*) yang memiliki berbagai keragaman sosial, ekonomi, dan budaya. Kondisi ini menyebabkan banyaknya variasi endemisitas penyakit infeksi di Indonesia, yang merupakan salah satu faktor predisposisi utama kejadian persalinan preterm.

Untuk mengurangi angka persalinan preterm dan komplikasinya, diperlukan usaha baik dari segi prevensi, maupun tatalaksana dalam menangani kasus persalinan preterm dan dalam tatalaksana bayi preterm tersebut.

Berdasarkan keadaan di atas, diperlukan suatu panduan yang sah untuk menangani kasus persalinan preterm. Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia (POGI) dan Himpunan Kedokteran Feto Maternal (HKFM) telah melakukan kajian dan penyusunan panduan yang dapat digunakan untuk mengelola persalinan preterm. Panduan ini diharapkan dapat digunakan sebagai panduan bagi dokter umum dan dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi di dalam melakukan tatalaksana persalinan preterm. Konsensus ini juga diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang diagnosis, faktor risiko, prediksi, pencegahan, dan tatalaksana, dengan tujuan akhir dapat mengurangi persalinan preterm serta menurunkan morbiditas dan mortalitas neonatus yang lahir preterm. Kesadaran masyarakat dan tenaga

kesehatan untuk melakukan perencanaan sebelum kehamilan (*preconceptional care*) perlu ditingkatkan untuk menurunkan risiko kejadian persalinan preterm. Besar harapan kami panduan persalinan preterm ini dapat memberi manfaat bagi sejawat dan seluruh masyarakat Indonesia.

Wassalam,

Prof. Dr. dr. Erry Gumilar Dachlan, SpOG(K)
Ketua Himpunan Kedokteran Feto Maternal Indonesia

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Balik Judul	ii
Kata Pengantar Ketua PP POGI	iii
Kata Pengantar Ketua HKFM Indonesia	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Bagan	X
Daftar Singkatan	xi
BAB I	1
BAB II	3
2.1. Penelusuran Kepustakaan	3
2.2. Penilaian dan telaah kritis pustaka	3
2.3. Peringkat bukti (<i>level of evidence</i>)	4
2.4. Derajat Rekomendasi	4
BAB III	5
3.1. Faktor Risiko dan Prediksi Persalinan Preterm	5
3.2. Pencegahan Persalinan Preterm	9
3.3. Penegakan Diagnosis Persalinan Preterm	10
3.4. Tatalaksana Persalinan Preterm	11
BAB IV	13
4.1. Definisi	13
4.2. Diagnosis	14
BAB V	17
5.1. Faktor Risiko Persalinan Preterm	17
5.2. Prediksi Persalinan Preterm	30

BAB VI	42
6.1. Progesteron	42
6.2. Sirkulase Serviks	43
6.3. Aspirin	46
BAB VII	50
7.1. Dampak pada Bayi	50
7.2. Dampak pada Ibu	52
BAB VIII	55
8.1. Prinsip tatalaksana	55
8.2. Tokolisis	55
8.3. Kortikosteroid Antenatal	61
8.4. Antibiotik Profilaksis Antenatal pada Perempuan dengan PPRM	63
8.5. Magnesium Sulfat ($MgSO_4$) Sebagai Neuroprotektif	64
8.6. Waktu Pemasangan Klem Tali Pusat	68
BAB IX	70

Daftar Tabel

Tabel 1. Hubungan IMT saat Awal Kehamilan dengan Risiko Persalinan Preterm	19
Tabel 2. Kriteria Diagnostik DMG menggunakan Tes Oral Glukosa 75 gram	27
Tabel 3. Hubungan Panjang Serviks dengan Risiko Kelahiran Preterm	33
Tabel 4. Dampak Neonatus Jangka Pendek dan Panjang	52
Tabel 5. Obat Tokolisis	60
Tabel 6. Regimen Antibiotik	64
Tabel 7. Kriteria Inklusi, Regimen Tatalaksana, dan Data Penelitian MgSO ₄ Skala Besar	66

Daftar Gambar

Gambar 1. Gambaran Ultrasonografi Transvaginal Saat Pengukuran Panjang Serviks Pada Trimester Pertama	32
Gambar 2. Teknik Sirkase McDonald	45
Gambar 3. Teknik Sirkase Shirodkar	45

Daftar Bagan

Bagan 1. Alur Diagnosis Persalinan Preterm	70
Bagan 2. Alur Pencegahan Persalinan Preterm	71
Bagan 3. Alur Tatalaksana Persalinan Preterm (Tanpa Ketuban Pecah)	72
Bagan 4. Alur Tatalaksana Ketuban Pecah	73

Daftar Singkatan

17-OHPC	: <i>17α-hydroxy progesterone caproate</i>
ACOG	: <i>The American College of Obstetrician and Gynecologists</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ANC	: <i>Antenatal Care</i>
BPD	: <i>Displasia Bronkopulmoner</i>
CCB	: <i>Calcium Channel Blocker</i>
CTG	: <i>Cardiotocography</i>
DHA	: <i>Decosahexaenoic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FET	: <i>Fertilization Embryo Transfer</i>
DMG	: <i>Diabetes Mellitus Gestational</i>
ICA	: <i>Indeks Cairan Amnion</i>
IK	: <i>Indeks Kepercayaan</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IVF	: <i>In Vivo Fertilization</i>
IVH	: <i>Intra Ventricular Hemorrhage</i>
KMK	: <i>Kecil Masa Kehamilan</i>
NEC	: <i>Necrotizing Enterocolitis</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartic</i>
NPV	: <i>Negative Predictive Value</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OAINS	: <i>Obat anti inflamasi non steroid</i>
PAMG-1	: <i>Placental Alpha Macroglobulin-1</i>
PDA	: <i>Patent Ductus Arteriosus</i>
PPROM	: <i>Preterm Premature Rupture of Membrane</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
PROM	: <i>Premature Rupture of Membrane</i>
RCT	: <i>Randomized Control Trial</i>
RDS	: <i>Respiratory Distress Syndrome</i>
ROP	: <i>Retinopathy of Prematurity</i>
RR	: <i>Relative Risk</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SMD	: <i>Standard Mean Difference</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

Persalinan preterm diartikan sebagai persalinan yang terjadi pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu. Persalinan preterm di dunia terjadi sekitar 11% dari seluruh kelahiran hidup. Data World Health Organization (WHO) menunjukkan Indonesia menduduki peringkat ke 9 negara dengan tingkat persalinan preterm lebih dari 15% kelahiran yaitu 15,5%, dan peringkat ke 5 penyumbang 60% persalinan preterm di dunia yaitu 675.500 pada tahun 2012.

Persalinan preterm dapat menyebabkan dampak pada maternal dan neonatal. Pada neonatal dampak jangka pendek adalah terjadinya sindrom gawat napas (*Respiratory Distress Syndrome/RDS*), perdarahan intra-ventrikel (*Intra-Ventricular Hemorrhage/IVH*), displasia bronkopulmoner (BPD), *patent ductus arteriosus* (PDA), *necrotizing enterocolitis* (NEC), sepsis, dan retinopati prematuritas (ROP). Kelahiran preterm juga menjadi penyebab utama kematian perinatal. Dampak jangka panjang meliputi *cerebral palsy*, gangguan neurosensorik, berkurangnya kinerja kognitif dan motorik, kesulitan akademis, dan gangguan perhatian. Risiko diabetes melitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular lainnya meningkat pada bayi yang lahir preterm. Morbiditas yang berhubungan dengan kelahiran preterm seringkali meluas ke kehidupan selanjutnya, sehingga diperlukan tenaga, psikologis, dan ekonomi yang cukup besar. Kelahiran preterm juga memberikan dampak pada maternal berupa peningkatan risiko kejadian depresi, penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan resistensi insulin.

Kematian perinatal dapat dijadikan sebagai acuan pelayanan kesehatan di suatu negara, sehingga diperlukan usaha untuk melakukan pencegahan dan tatalaksana kasus persalinan preterm termasuk tatalaksana bayi preterm. Untuk mengurangi persalinan preterm terutama di Indonesia, diperlukan cara

untuk mengidentifikasi faktor risiko yang menyebabkan persalinan preterm tersebut.

Pada kesempatan ini, dibuat suatu panduan mengenai persalinan preterm, dengan harapan dapat menambah pengetahuan tentang diagnosis, faktor risiko, prediksi, pencegahan, dan tatalaksana, dengan tujuan akhir dapat mengurangi persalinan preterm atau menurunkan morbiditas dan mortalitas neonatus yang lahir preterm.

BAB II

METODOLOGI

2.1. Penelusuran Kepustakaan

Kepustakaan ini disusun berdasarkan hasil pencarian bukti sekunder dari uji kontrol acak (*Randomized Control Trial*), meta-analisis, telaah sistematik, buku ajar, uji klinis dan panduan dari berbagai organisasi kesehatan terkemuka di dunia. Proses pencarian dilakukan melalui mesin pencari seperti *Pubmed*, situs *Cochrane*, dan *Clinical Key*.

Pada mesin pencari *Pubmed* dilakukan penelusuran dengan kata kunci "*preterm labour*" dan "*preterm birth*" dengan batasan publikasi dalam bahasa Inggris, publikasi dalam waktu 10 tahun terakhir, dan jenis artikel *clinical trial*, *guideline*, dan *review* didapatkan 1910 kepustakaan. Dengan menggunakan mesin pencari situs *Cochrane* dilakukan penelusuran dengan kata kunci "*preterm labour*" dan "*preterm birth*" dengan batasan publikasi pada topik *pregnancy & child birth*, dan jenis artikel *cochrane evidence*, didapatkan 108 artikel. Pada mesin pencari *Clinical Key* dilakukan penelusuran dengan kata kunci "*preterm labour*" dan "*preterm birth*" dengan batasan publikasi dalam waktu 5 tahun terakhir, dan jenis artikel *randomized control trial*, *meta-analysis*, buku, uji klinis, dan panduan, didapatkan 1223 kepustakaan. Setelah penelaahan lebih lanjut sebanyak 81 artikel digunakan untuk menyusun PNPk ini.

2.2. Penilaian dan telaah kritis pustaka

Setiap bukti dari artikel yang didapatkan telah dilakukan telaah kritis oleh 3 pakar didalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

2.3. Peringkat bukti (*level of evidence*)

Setiap studi ilmiah yang didapat dinilai berdasarkan *Evidence Based Medicine*, ditentukan peringkat bukti yang diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Oxford Center for Evidence Based Medicine* tahun 2011 yang membagi dalam 5 derajat bukti (lampiran 1)

2.4. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang menjadi panduan pada *Oxford Center for Evidence Based Medicine* membagi dalam 4 derajat, yaitu:

- A untuk *evidence* yang termasuk dalam derajat I
- B untuk *evidence* yang termasuk dalam derajat II atau III
- C untuk *evidence* yang termasuk dalam derajat IV
- D untuk *evidence* yang termasuk dalam derajat V

BAB III

RINGKASAN BUKTI DAN REKOMENDASI

3.1. Faktor Risiko dan Prediksi Persalinan Preterm

Faktor risiko	Peringkat Bukti atau Derajat Rekomendasi
Kehamilan pada usia muda <ul style="list-style-type: none">• Kehamilan remaja (<19 tahun) meningkatkan risiko persalinan preterm (OR 1,77).	Peringkat bukti I
Jarak antar kehamilan <ul style="list-style-type: none">• Jarak antar kehamilan <3 bulan meningkatkan risiko persalinan preterm dibandingkan dengan jarak antara kehamilan 18-23 bulan (OR 1,89).• Jarak antar kehamilan 3-5 bulan meningkatkan risiko persalinan preterm dibandingkan dengan jarak antara kehamilan 18-23 bulan (OR 1,33).• Jarak antar kehamilan 6-12 bulan meningkatkan risiko persalinan preterm dibandingkan dengan jarak antara kehamilan 18-23 bulan (OR 1,315). Rekomendasi <ul style="list-style-type: none">• Edukasi penggunaan kontrasepsi untuk memperpanjang jarak antar kehamilan dapat dilakukan pada perempuan usia reproduktif.	Peringkat Bukti III Derajat Rekomendasi B
Tinggi badan <ul style="list-style-type: none">• Perempuan dengan tinggi badan <145 cm meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm (RR 1,42).	Peringkat Bukti I
Indeks massa tubuh (IMT) <ul style="list-style-type: none">• Indeks masa tubuh berlebih (IMT >25) pada awal kehamilan meningkatkan terjadinya persalinan preterm.	Peringkat bukti III

<p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perempuan dengan IMT rendah: diet seimbang dan tingkatkan berat badan sesuai rekomendasi. • Perempuan dengan IMT normal: diet seimbang. • Perempuan dengan IMT <i>overweight</i> dan obes: rencanakan penurunan berat badan sebelum konsepsi. 	<p>Derajat Rekomendasi B</p>
<p>Mikronutrien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suplementasi vitamin A tidak bermakna mencegah persalinan preterm, namun dapat menurunkan risiko infeksi dan anemia. • Suplementasi vitamin D dapat menurunkan risiko persalinan preterm, dan juga dapat menurunkan risiko berat badan lahir rendah. • Suplementasi seng dapat menurunkan risiko persalinan preterm (IA) di negara berpendapatan rendah. • Suplementasi besi dapat menurunkan risiko persalinan preterm (III). Suplementasi besi dapat menurunkan risiko anemia sebagai faktor risiko persalinan preterm (IA). • Suplementasi vitamin C dan E tidak bermakna mencegah persalinan preterm (IA). • Suplementasi DHA dan omega 3 mengurangi risiko persalinan preterm (IA). <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suplementasi vitamin D (Rekomendasi A), seng (Rekomendasi A), DHA dan omega 3 (Rekomendasi A) selama kehamilan dapat menurunkan persalinan preterm. 	<p>Peringkat Bukti I</p> <p>Peringkat Bukti I</p> <p>Peringkat Bukti I</p> <p>Peringkat Bukti III</p> <p>Peringkat bukti I</p> <p>Peringkat bukti I</p>
<p>Asimtomatik bakteriuria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asimtomatik bakteriuria meningkatkan insidens terjadinya persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lakukan skrining asimtomatik bakteriuria pada pertemuan asuhan antenatal pertama. 	<p>Peringkat Bukti I</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>

<p>Anemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemia dapat meningkatkan risiko persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> Suplementasi besi elemental dengan dosis 30 mg hingga 60 mg per hari untuk mencegah anemia maternal. 	<p>Peringkat Bukti I</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>
<p>Hubungan antara Hipertensi dan persalinan preterm</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertensi dapat meningkatkan risiko persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> Perempuan hamil dengan hipertensi kronik yang memiliki risiko tinggi seperti riwayat preeklamsia awitan dini, riwayat preeklamsia pada lebih dari satu kehamilan, dan persalinan preterm <34 minggu, disarankan mengkonsumsi aspirin dosis rendah 80 mg setiap hari dimulai dari trimester pertama. 	<p>Peringkat Bukti I</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>
<p>Diabetes melitus dan persalinan preterm</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes melitus dapat meningkatkan risiko persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> Pemberian steroid antenatal untuk maturasi paru-paru janin bukan merupakan kontraindikasi. Perempuan dalam terapi insulin yang mendapat steroid untuk pematangan paru janin, dapat diberikan tambahan insulin sesuai protokol apabila diperlukan, dan lakukan monitor kadar gula darah. Penggunaan betamimetik untuk tokolisis tidak disarankan. 	<p>Peringkat bukti III</p> <p>Derajat Rekomendasi B</p>

<p>Merokok</p> <ul style="list-style-type: none"> • Merokok meningkatkan risiko persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervensi farmakologi dan non-farmakologi dapat dilakukan kepada perempuan yang akan hamil dan sedang hamil agar berhenti merokok. 	<p>Peringkat Bukti III</p> <p>Derajat Rekomendasi B</p>
<p>Kehamilan dengan IVF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kehamilan tunggal setelah IVF dapat meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm. 	<p>Peringkat Bukti I</p>
<p>Riwayat persalinan preterm sebelumnya</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat persalinan preterm dapat meningkatkan risiko persalinan preterm kehamilan berikutnya. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lakukan pengambilan data mengenai kondisi kesehatan secara komprehensif untuk mengevaluasi risiko persalinan preterm. 	<p>Peringkat bukti III</p> <p>Derajat Rekomendasi B</p>
<p>Pemeriksaan panjang serviks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan panjang serviks dengan ultrasonografi transvaginal dapat memprediksi persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan ultrasonografi pada usia kehamilan <24 minggu untuk menilai panjang serviks pada perempuan dengan kehamilan tunggal dan riwayat kelahiran preterm sebelumnya. 	<p>Peringkat Bukti I</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>

3.2. Pencegahan Persalinan Preterm

Pencegahan	Peringkat Bukti atau Derajat Rekomendasi
<p>Progesteron</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian progesteron secara oral maupun vaginal dapat menurunkan risiko persalinan preterm. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian progesteron dimulai sejak usia kehamilan 16–24 minggu pada perempuan hamil tunggal dengan faktor risiko persalinan preterm. 	<p>Peringkat bukti I</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>
<p>Sirkase Serviks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemasangan sirkase serviks dapat mencegah terjadinya persalinan preterm pada perempuan hamil tunggal dengan riwayat kelahiran preterm dan serviks pendek. • Sirkase dapat meningkatkan risiko persalinan preterm pada perempuan hamil multipel dengan panjang serviks <25mm berdasarkan hasil pemeriksaan panjang serviks pada usia kehamilan 16-24 minggu. • Sirkase tidak menurunkan risiko persalinan preterm pada pasien dengan panjang serviks <25mm yang tidak memiliki riwayat persalinan preterm. • Sirkase merupakan kontraindikasi pada keadaan infeksi, perdarahan pervaginam, dan kontraksi uterus adekuat. <p>Rekomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sirkase serviks dapat dipertimbangkan pada kehamilan tunggal dengan riwayat persalinan preterm dan panjang serviks <25 mm. • Sirkase tidak direkomendasikan pada kehamilan multipel. • Sirkase tidak direkomendasikan pada pasien dengan panjang serviks <25 mm yang tidak memiliki riwayat persalinan preterm sebelumnya. 	<p>Peringkat Bukti I</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>

3.4. Tatalaksana Persalinan Preterm

Tatalaksana	Peringkat Bukti atau Derajat Rekomendasi
<p>Tokolisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obat golongan <i>beta adrenergic</i>, penghambat kanal kalsium, atau OAINS dapat digunakan sebagai tokolisis lini pertama untuk memperpanjang kehamilan sementara (48 jam) guna memberikan kortikosteroid antenatal yang bermanfaat untuk mematangkan paru, pemberian MgSO₄ sebagai neuroprotektor, dan atau transport ibu ke fasilitas kesehatan tersier. • Pemberian tokolisis secara terus menerus tidak direkomendasikan karena tidak efektif dan tidak meningkatkan luaran neonatus. • Tokolisis dikontraindikasikan pada kasus kematian janin intrauterin, anomali janin yang bersifat letal, preeklamsia berat atau eklamsia, perdarahan maternal dengan gangguan hemodinamik, korioamnionitis, dan ketuban pecah dini preterm/PPROM. 	<p>Derajat Rekomendasi A</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>
<p>Kortikosteroid antenatal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian kortikosteroid antenatal direkomendasikan pada perempuan usia kehamilan 24 sampai 34 dengan risiko kelahiran preterm dalam 7 hari. • Pengulangan pemberian kortikosteroid dapat diberikan pada pasien dengan riwayat pemberian kortikosteroid lebih dari 7 hari sebelumnya. • Pemberian kortikosteroid dapat ditawarkan pada pasien dengan usia kehamilan 23⁺⁰ sampai 23⁺⁶ dengan risiko kelahiran preterm dalam 7 hari • Pada pasien dengan usia kehamilan 34⁺⁰ dan 36⁺⁶, belum pernah mendapat terapi kortikosteroid sebelumnya, dan memiliki risiko persalinan dalam 7 hari, pemberian kortikosteroid dapat diberikan tanpa dilakukan tokolisis dan tanpa menunda persalinan apabila terdapat indikasi. 	<p>Derajat Rekomendasi A</p> <p>Derajat Rekomendasi B</p> <p>Derajat Rekomendasi B</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>

<p>Antibiotik</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pemberian antibiotik tidak rutin pada perempuan dengan persalinan preterm tanpa ketuban pecah dan tanpa tanda infeksi. ● Pemberian antibiotik profilaksis diberikan pada perempuan dengan PPRM. 	<p>Derajat Rekomendasi A</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>
<p>Magnesium sulfat sebagai neuroprotektif</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Penggunaan magnesium sulfat ($MgSO_4$) dapat diberikan pada pasien dengan usia kehamilan 23 sampai 32 minggu yang diperkirakan terjadi kelahiran preterm dalam waktu 24 jam. ● $MgSO_4$ diberikan dengan dosis loading 4 gram bolus intravena dalam waktu 30 menit, dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 1 gram/jam hingga maksimum 24 jam, atau terjadi proses persalinan. ● Ketika $MgSO_4$ diberikan, harus dilakukan pemantauan terhadap ibu sesuai dengan protokol pemberian $MgSO_4$ pada preeklamsia/eklamsia, dengan syarat pemberian: <ul style="list-style-type: none"> * Tersedia Ca Glukonas 10% * Ada refleks patella * Frekuensi napas >16x/menit * Jumlah urin minimal 0,5 mL/kgBB/jam 	<p>Derajat Rekomendasi A</p> <p>Derajat Rekomendasi B</p> <p>Derajat Rekomendasi A</p>
<p>Waktu pemasangan klem tali pusat</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Penundaan pemasangan klem tali pusat selama 30 detik sampai 3 menit dapat dilakukan dalam keadaan ibu dan bayi stabil. ● Pada kondisi ibu atau bayi tidak stabil, dilakukan pengurutan tali pusat ke arah bayi dan pemasangan klem tali pusat sesegera mungkin. ● Sebelum klem dipasang, bayi diposisikan dibawah level plasenta. 	<p>Derajat Rekomendasi B</p>

BAB IV

DEFINISI DAN DIAGNOSIS

4.1. Definisi

Kelahiran preterm didefinisikan sebagai kelahiran antara usia kehamilan 22⁺⁰ minggu dan 36⁺⁶ minggu.^{1,2} Berdasarkan keadaan klinis, kelahiran preterm dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu: kelahiran preterm spontan (*spontaneous preterm birth*) atau kelahiran preterm karena indikasi (*indicated preterm birth*). Kelahiran preterm spontan terjadi karena aktivasi spontan dari satu atau berbagai proses persalinan (pematangan serviks, aktivasi membran dan desidua, serta kontraksi uterus). Kelahiran preterm karena indikasi merupakan kehamilan preterm yang dengan sengaja diakhiri karena indikasi maternal atau janin.²

Berdasarkan berat janin saat lahir, bayi lahir preterm dapat diklasifikasikan menjadi *low birth weight*, *very low birth weight*, atau *extremely low birth weight*. *Low birth weight* didefinisikan sebagai berat lahir dibawah 2500 g. *Very low birth weight* didefinisikan sebagai berat lahir dibawah 1500 g. *Extremely low birth weight* didefinisikan sebagai berat lahir dibawah 1000 g.³

Kelahiran preterm dapat dikelompokkan kembali berdasarkan risiko prematuritas yang dihadapi. Klasifikasi berdasarkan usia kehamilan didapatkan beragam dari berbagai publikasi. Klasifikasi derajat prematuritas yang paling sering digunakan adalah sebagai berikut:⁴

- *Extremely preterm*: kelahiran pada usia kehamilan kurang dari 28⁺⁰ minggu.
- *Very preterm*: kelahiran pada usia kehamilan 28⁺⁰ sampai 31⁺⁶ minggu.
- *Moderate to late preterm*: kelahiran pada usia kehamilan 32⁺⁰ sampai 36⁺⁶ minggu.

4.2. Diagnosis

Diagnosis persalinan preterm secara tradisional ditegakkan hanya berdasarkan kriteria klinis berupa kontraksi uterus yang ritmik disertai dengan perubahan serviks seperti dilatasi dan atau penipisan serviks.¹ Dengan menggunakan kriteria tradisional tersebut, diagnosis yang berlebihan sering terjadi (40-70%), dan hanya kurang dari 10% pasien terjadi persalinan dalam waktu 7 hari setelah gejala muncul.^{1,2} *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 1997) mengusulkan kriteria persalinan preterm yaitu (1) kontraksi terjadi 4 kali dalam 20 menit atau 8 kali dalam 60 menit disertai dengan perubahan serviks; (2) dilatasi serviks lebih dari 1 cm, penipisan lebih dari atau sama dengan 80%.¹

Akurasi diagnosis persalinan preterm dapat ditingkatkan dengan penggunaan pemeriksaan panjang serviks dengan menggunakan ultrasonografi transvaginal. Apabila dilakukan dengan tepat, pasien dengan panjang serviks lebih dari 30 mm mengindikasikan tidak akan terjadinya persalinan preterm meskipun pasien dengan gejala kontraksi.^{2,3} Pada pasien dengan gejala kontraksi dan pada pemeriksaan ultrasonografi transvaginal didapatkan panjang serviks <20 mm dapat menegaskan diagnosis persalinan preterm.³

Evaluasi klinis pasien dengan kemungkinan persalinan preterm³

1. Pasien dengan gejala dan tanda persalinan preterm
 - Kontraksi uterus reguler (lebih 6x dalam 1 jam)
 - Kram perut, penekanan panggul, nyeri pinggang hilang timbul
 - Peningkatan atau perubahan dari cairan vagina
 - Perdarahan pervaginam atau bercak
2. Pemeriksaan umum
 - Tanda vital
 - Pemeriksaan kardiotokografi (CTG)
3. Pemeriksaan spekulum steril
 - Pemeriksaan pH
 - Pooling cairan di vagina
 - Uji Ferning (bukan pemeriksaan rutin)
 - Swab fibronektin (bukan pemeriksaan rutin)
 - Swab vagina untuk pemeriksaan kuman GBS (group B Streptococcus) pada kasus dengan kecurigaan infeksi GBS intravagina (bukan pemeriksaan rutin)
4. Periksaan Ultrasonografi Transabdominal
 - Usia kehamilan
 - Lokasi plasenta
 - Indeks Cairan Amnion (ICA)
 - Taksiran janin dan presentasi janin
 - Kesejahteraan janin
5. Pemeriksaan serviks (setelah ketuban pecah dieksklusi)
 - Dilatasi serviks lebih dari 1 cm, penipisan lebih dari atau sama dengan 80%.¹
 - Pemeriksaan dilatasi serviks dilakukan dengan pemeriksaan digital intra vagina secara steril.
6. Pemeriksaan Ultrasonografi serviks (transvaginal)
 - Panjang serviks <20 mm dengan gejala kontraksi: persalinan preterm.
 - Panjang serviks 20-30 mm dengan gejala kontraksi: kemungkinan terjadi persalinan preterm.
 - Panjang serviks >30 mm: persalinan preterm kemungkinan besar tidak terjadi meskipun terdapat kontraksi uterus reguler.

Daftar Pustaka

1. ACOG Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e155-64.
2. Simhan HN, Berghela V. Preterm Labour and Birth. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF, editors. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*: Elsevier Health Sciences; 2014.
3. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Preterm Labor and Birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jurniaux ERM, et al., editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*: Elsevier Health Sciences; 2016. p. 615-44.
4. Suhag A. Preterm birth prevention in asymptomatic women. In: Berghela V, editor. *Obstetrics Evidence Based Guidelines. Maternal Fetal Medicine*. 3 ed. Philadelphia: CRC Press; 2017. p. 193-212.
5. Amphan C. Preterm Labor. *Thai Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;14:85-99.

BAB V

FAKTOR RISIKO DAN PREDIKSI PERSALINAN PRETERM

5.1. Faktor Risiko Persalinan Preterm

5.1.1. Usia saat Kehamilan (*Adolescent Pregnancy*)

Perempuan hamil berusia 10–19 tahun akan menghadapi risiko persalinan preterm yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan yang hamil pada usia 20–24 tahun. Beberapa kehamilan remaja terjadi karena direncanakan atau diinginkan. Sebanyak 15 juta perempuan menikah di usia dibawah 18 tahun, dan 90% melahirkan di usia 15–19 tahun. Namun, kebanyakan kehamilan remaja tidak direncanakan atau diinginkan.^{1,2}

Beberapa studi menyebutkan perempuan hamil dengan usia <18 tahun memiliki risiko persalinan preterm sebanyak 39%. Studi lain mengatakan perempuan hamil dengan usia ≤ 19 tahun memiliki risiko komplikasi persalinan seperti persalinan preterm dengan OR 1,77. Studi yang membandingkan luaran obstetri pada remaja berusia 13–19 tahun dengan dewasa berusia 20–29 tahun menyatakan terdapat peningkatan proporsi kejadian persalinan preterm sebanyak 27,7% di kehamilan pada remaja.³

Kesimpulan:

Kehamilan pada usia muda (hamil ≤ 19 tahun) berhubungan dengan meningkatnya frekuensi terjadinya persalinan preterm.

Peringkat bukti I

5.1.2. Jarak antar Kehamilan

Risiko persalinan preterm berkurang jika jarak antar kehamilan 18–23 bulan.⁴ Studi oleh Nerlander, dkk.⁵ menyimpulkan jarak antar kehamilan yang pendek berhubungan dengan persalinan preterm. Jarak antar kehamilan <3 bulan (OR 1,89; 95% IK 1,70–2,10), jarak antar kehamilan 3–5 bulan (OR 1,33; 95% IK 1,22–1,47), dan jarak antar kehamilan 6–12 bulan (OR 11,5; 95% IK 1,02–1,21) meningkatkan risiko persalinan preterm. Jarak antar kehamilan <3 bulan juga berhubungan dengan *very preterm birth* (OR 2,52; 95% IK 1,98–3,22).⁵ Edukasi mengenai kontrasepsi perlu diperhatikan dan dilakukan sebagai rencana pasca salin agar jarak antar kehamilan tidak berdekatan. Penggunaan kontrasepsi pasca salin menurunkan kemungkinan terjadinya persalinan preterm sebanyak 1,1% (OR 0,98; 95% IK 0,98–0,99).⁴

Kesimpulan:

Jarak antar kehamilan yang pendek meningkatkan risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

Edukasi penggunaan kontrasepsi dalam mencegah jarak antar kehamilan yang pendek dapat dilakukan pada perempuan usia reproduktif.

Peringkat bukti III, Derajat Rekomendasi B

5.1.3. Tinggi Badan Ibu

Pada studi meta-analisis menunjukkan *relative risk* (RR) antara tinggi badan <145 cm, 145–<150, dan 150–<155 terhadap persalinan preterm secara berurutan adalah 1,42 (95% IK 1,10 – 1,83; p=0,006), 1,08 (95% IK 1,01 – 1,15; p=0,036), dan 1,05 (95% IK 0,99 – 1,12; p=0,09).⁶

Kesimpulan:

Tinggi badan pendek dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Peringkat bukti I

5.1.4. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Kondisi nutrisi maternal sangat berpengaruh terhadap luaran kehamilan. Meta analisis yang dilakukan pada 17 studi RCT menemukan manfaat edukasi nutrisi untuk meningkatkan asupan protein dan energi dapat menurunkan risiko persalinan preterm pada perempuan dengan kekurangan gizi (RR 0,46; 95% IK 0,21–0,98, kualitas bukti rendah).⁷ Tidak ada data mengenai diet protein seimbang atau suplementasi energi dalam mencegah persalinan preterm. Diet tinggi protein (>25% dari total energi) tidak berhubungan dengan pencegahan persalinan preterm dan meningkatkan risiko berat badan janin kecil untuk masa kehamilan.⁴

Menurut studi kohort yang menilai hubungan IMT saat awal kehamilan dengan risiko persalinan preterm didapatkan terdapat peningkatan risiko persalinan preterm pada IMT yang meningkat (Tabel 5.1). Perempuan dengan *overweight* dan obesitas memiliki risiko paling tinggi untuk *extremely preterm birth*.⁸

Indeks massa tubuh	Rates dan Adjusted odds ratio
25 – <30	0,21%; OR 1,26; 95% IK 1,15 – 1,37
30 – <35	0,27%; OR 1,58; 95% IK 1,39 – 1,79
35 – <40	0,35%; OR 2,01; 95% IK 1,66 – 2,45
³ 40	0,52%; OR 2,99; 95% IK 2,28 – 3,92

Tabel 1. Hubungan IMT Saat Awal Kehamilan dengan Risiko Persalinan Preterm.

Menurut rekomendasi NICE, perempuan dengan IMT $>30 \text{ kg/m}^2$ perlu merencanakan program penurunan berat badan sebelum konsepsi. Perempuan hamil dengan obesitas dididikasi pada saat asuhan antenatal pertama mengenai manfaat jika melakukan penurunan berat badan saat kehamilan.⁹

Kesimpulan:

Indeks Massa Tubuh tidak ideal meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm.

Rekomendasi:

1. Perempuan dengan IMT rendah: diet seimbang dan tingkatkan berat badan sesuai rekomendasi.
2. Perempuan dengan IMT normal: diet seimbang.
3. Perempuan dengan IMT *overweight* dan *obese*: rencanakan penurunan berat badan sebelum konsepsi.

Peringkat bukti III, Derajat Rekomendasi B

5.1.5. Mikronutrisi

Vitamin A

Sebuah studi potong lintang melibatkan 736 perempuan hamil menunjukkan sebanyak 9,4% perempuan hamil dengan defisiensi vitamin A mengalami persalinan preterm. Terdapat hubungan bermakna antara kadar retinol $<20 \text{ ug/dL}$ dan persalinan preterm (OR 1,74; 95% IK 1,03 – 2,96).¹⁰ Irwinda R, dkk. mendapatkan konsentrasi *all-trans retinoic acid* (ATRA) pada perempuan dengan kelahiran preterm lebih rendah dibandingkan perempuan dengan kelahiran aterm (0,12 vs. 0,22 $p = < 0,001$).¹⁴

World Health Organization (WHO) merekomendasikan asupan nutrisi yang baik seperti suplementasi vitamin A karena dapat memperbaiki mortalitas, morbiditas ma-

ternal dan janin serta dapat mencegah infeksi dan anemia. Meta-analisis 5 studi yang dilakukan di Afrika Selatan, Nepal, Indonesia, Tanzania dan Inggris, menyatakan tidak ada perbedaaan antara suplementasi vitamin A dan plasebo dalam menurunkan risiko persalinan preterm (RR 0,98; 95% IK 0,94–1,01).¹¹ Studi meta-analisis yang dilakukan McCauley mendukung data tersebut, suplementasi vitamin A saja tidak menimbulkan efek terhadap risiko persalinan preterm (RR 0,39; 95% IK 0,08–1,93).¹¹ Namun, vitamin A dapat menurunkan infeksi maternal (RR 0,45; 95% IK 0,20–0,99) dan anemia maternal (RR 0,64; 95% IK 0,43–0,94). Sehingga vitamin A dikatakan tidak menurunkan risiko persalinan preterm secara langsung tetapi menurunkan kejadian anemia dan infeksi yang merupakan faktor risiko persalinan preterm.¹¹

Vitamin D

Defisiensi vitamin D selama kehamilan dapat meningkatkan risiko persalinan preterm. Meta-analisis dari 24 studi mengkonfirmasi hubungan antara defisiensi vitamin D (<50 nmol/L) dengan meningkatnya risiko persalinan preterm (OR 1,58; 95% IK 1,08–2,31). Suplementasi vitamin D selama kehamilan dapat memperbaiki kadar vitamin D, dan dapat menurunkan risiko persalinan preterm. Data dari tiga buah studi yang dilakukan pada 477 perempuan yang hanya menerima suplementasi vitamin D selama kehamilan memperlihatkan menurunnya persalinan preterm dibandingkan dengan kelompok tanpa intervensi atau plasebo (RR 0,36; 95% IK 0,14–0,93).¹²

Defisiensi vitamin D selama kehamilan dilaporkan dapat meningkatkan risiko preeklamsia (OR 1,79; 95% IK 1,25–2,58) dan diabetes melitus gestasional (DMG) (OR 1,49; 95% IK 1,18–1,89). Telah diketahui bahwa preeklamsia dan DMG adalah faktor risiko persalinan preterm. Suplementasi vitamin D selain menekan angka persalinan preterm juga menekan faktor risiko yang berperan dalam persalinan preterm. Meskipun demikian, sampai saat ini belum ada bukti yang menyatakan suplementasi vitamin D harus diberikan secara rutin selama antenatal.¹²

Seng

Beberapa penelitian menyatakan bahwa defisiensi seng berhubungan dengan persalinan preterm. Asupan seng yang rendah (<6 mg/hari) dapat meningkatkan risiko persalinan preterm 2 kali lipat (OR 2,3; 95% IK 1,2–4,5). Studi lainnya menyatakan asupan seng dibawah 9 mg/hari meningkatkan risiko persalinan dibawah 32 minggu sebanyak 2,7 kali lipat (OR 2,75; 95% IK 1,31–5,77). Dosis harian yang direkomendasikan adalah 11 mg/hari.¹³ Asupan seng selama kehamilan dapat membantu menurunkan risiko persalinan preterm. Banyak perempuan di usia produktif memiliki kadar seng yang rendah. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Wibowo N dkk, sebanyak 81,2% dari 234 ibu hamil trimester pertama di Jakarta mengalami defisiensi seng.¹⁴ Telaah sistematis pada 21 studi RCT yang melibatkan 17.000 perempuan menyatakan bahwa suplementasi seng memiliki efek yang kecil dalam menurunkan risiko persalinan preterm (RR 0,86; 95% IK 0,76–0,97). Sebanyak 14% penurunan risiko persalinan preterm dialami pada perempuan di negara berpendapatan rendah yang mendapat suplementasi seng dibandingkan dengan yang mendapat plasebo.¹⁵

Besi

Studi kohort yang menguji hubungan antara mikronutrisi dan kejadian persalinan preterm menyatakan bahwa asupan besi yang rendah dapat meningkatkan risiko persalinan preterm <32 minggu (OR 1,9; 95% IK 1,0–3,7), 32–34 minggu (OR 1,5; 95% IK 0,9–2,3) dan 35–36 minggu (OR 1,2; 95% IK 0,9–1,6).¹⁶ Pemberian suplementasi besi selama kehamilan dapat memperbaiki luaran kehamilan seperti persalinan preterm. Pemberian suplementasi besi setiap hari pada kehamilan secara bermakna dapat mengurangi anemia maternal yang merupakan salah satu faktor risiko persalinan preterm.¹⁷ Telaah sistematis Cochrane yang mempelajari 13 RCT menyatakan bahwa persalinan preterm lebih rendah pada perempuan yang mendapat suplementasi besi, namun secara statistik tidak bermakna (RR 0,93; 95% IK 0,84–1,03).¹⁸ WHO

merekomendasikan konsumsi harian suplementasi besi elemental sebanyak 30 mg sampai 60 mg untuk mencegah persalinan preterm. Besi elemental 60 mg ekuivalen dengan 300 mg *ferrous sulfate*, 180 mg *ferrous fumarate* atau 500 mg *ferrous gluconate*. Jika seorang perempuan mengalami anemia selama kehamilannya, dosis besi elemental harian yang diperlukan 120 mg hingga kadar hemoglobin normal ($Hb \geq 11.0 \text{ g/dL}$).

5.1.6. Antioksidan

Vitamin C

Tidak ditemukan bukti bermakna hubungan asupan dan suplementasi vitamin C mencegah persalinan preterm.¹⁹ Sebuah studi kohort menyatakan asupan vitamin C rendah meningkatkan risiko persalinan terjadi <32 minggu (OR 1,2; 95% IK 0,6–2,3), 32–34 minggu (OR 1,6; 95% IK 1,0–2,4), dan 35–36 minggu (OR 1,2; 95% IK 0,9–1,6).¹⁶ Namun, suplementasi rutin vitamin C tunggal atau dengan kombinasi dengan suplemen lain (seperti vitamin E) tidak mencegah persalinan preterm (RR 0,99; 95% IK 0,90–1,10).²⁰

Vitamin E

Kadar vitamin E rendah tidak terbukti bermakna meningkatkan risiko persalinan preterm <32minggu (OR 1,9; 95% IK 1,0–3,6), 32–34 minggu (OR 1,0; 95% IK 0,6–1,5) dan 35–36 minggu (OR 1,2; 95% IK 0,9–1,6).¹⁶ Cochrane menunjukkan tidak ada perbedaan kejadian persalinan preterm pada kelompok dengan plasebo atau kelompok dengan suplementasi vitamin E (RR 0,98; 95% IK 0,88–1,09).²¹

DHA

Studi RCT yang dilakukan Carlson, dkk.²² menunjukkan suplementasi DHA menurunkan kelahiran preterm ($p=0,025$). Durasi kehamilan lebih panjang 2,9 kali lipat pada

kelompok dengan pemberian suplementasi DHA.²² Studi meta-analisis yang mengevaluasi 9 studi dalam pencegahan persalinan preterm dengan intervensi asam lemak omega-3 menyatakan bahwa terdapat penurunan risiko kelahiran preterm awitan dini sebanyak 58% (RR 0,42; 95% IK 0,27–0,66; p= 0,0002) dan 17% pada kelahiran preterm lainnya (RR 0,83; 95% IK 0,70–0,98; p=0,0002).²³

Kesimpulan:

1. Suplementasi vitamin A tidak bermakna mencegah persalinan preterm (I), namun dapat menurunkan risiko infeksi dan anemia (I).
2. Suplementasi vitamin D dapat menurunkan risiko persalinan preterm, dan juga dapat menurunkan risiko berat badan lahir rendah (I).
3. Suplementasi seng dapat menurunkan risiko persalinan preterm (I) di negara berpendapatan rendah.
4. Suplementasi besi dapat menurunkan risiko persalinan preterm (III). Suplementasi besi dapat menurunkan risiko anemia sebagai faktor risiko persalinan preterm (I).
5. Suplementasi vitamin C dan E tidak bermakna mencegah persalinan preterm (I).
6. Suplementasi DHA dan omega 3 mengurangi risiko persalinan preterm (I).

Rekomendasi:

Suplementasi vitamin D, seng, DHA dan omega 3 selama kehamilan untuk mencegah persalinan preterm.

Derajat Rekomendasi A

5.1.7. Penyakit Maternal

Bakteriuria Asimtomatik

Bakteriuria asimtomatik terjadi pada 2-10% kehamilan. Studi metanalisis yang dilakukan oleh Romero R,dkk.²⁴ menyatakan bahwa bakteriuria asimtomatik yang tidak diobati dapat meningkatkan insidens persalinan preterm secara bermakna.²⁴ Hasil meta analisis 4 studi kohort menunjukkan penurunan signifikan terhadap risiko per-

salinan preterm pada pasien tanpa bakteriuria (RR 0,50; 95% IK 0,3–0,70). Prevalensi bakteriuria asimtomatik secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang melahirkan dibawah usia kehamilan 36 minggu (8,1%) dibandingkan dengan kelompok yang melahirkan diatas 36 minggu (3,7%) ($p=0,0036$).²⁵ Skrining bakteriuria asimtomatik dan tatalaksana pada urin kultur dengan >100.000 bakteri/mL dapat menurunkan insidens persalinan preterm sebanyak 73% (RR 0,27; 95% IK 0,11–0,62).⁴

Berdasarkan beberapa penelitian yang sudah dilakukan, skrining dapat dilakukan pada kunjungan asuhan antenatal (ANC) pertama. Standar baku emas untuk mendeteksi adanya bakteriuria asimtomatik pada kehamilan adalah kultur urin kuantitatif dengan sampel urin pancar tengah.⁴

Kesimpulan:

Bakteriuria asimtomatik dapat meningkatkan insidens persalinan preterm.

Rekomendasi:

Lakukan skrining bakteriuria pada asuhan antenatal pertama.

Peringkat bukti IA, Derajat Rekomendasi A

Anemia

Berdasarkan studi meta-analisis, 42,7% perempuan mengalami anemia selama kehamilan di negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Sebanyak 19% kasus persalinan preterm berhubungan dengan anemia maternal. Anemia pada trimester pertama atau kedua meningkatkan risiko persalinan preterm secara bermakna (OR 1,21; 95% IK 1,13–1,30).²⁶ Pada trimester pertama dan ketiga, batas kadar Hb yang dinyatakan anemia adalah <11.0 g/dL dan pada trimester kedua adalah <10.5 g/dL.²⁷

Kesimpulan:

Anemia dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

Suplementasi besi elemental dengan dosis 30 mg hingga 60 mg per hari untuk menurunkan risiko anemia maternal.

Peringkat bukti IA, Derajat Rekomendasi A

Hipertensi

Hipertensi kronik menimbulkan komplikasi hingga 10% kehamilan.²⁷ Risiko persalinan preterm meningkat pada perempuan dengan hipertensi kronik dan hipertensi gestasional.²⁹ Perempuan dengan hipertensi kronik memiliki insidens tinggi persalinan preterm <37 minggu (RR 28,1%; 95% IK 22,6–34,4). Risiko persalinan preterm lebih tinggi pada perempuan dengan hipertensi kronik dibandingkan dengan kelompok normal (RR 2,7; 95% IK 1,9–3,6).²⁸

Telaah sistematis Cochrane memperlihatkan penggunaan obat antihipertensi menurunkan 50% insidens hipertensi namun tidak memengaruhi luaran kehamilan seperti risiko preeklamsia, persalinan preterm, atau janin kecil usia kehamilan.²⁸

Kesimpulan:

Hipertensi dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

Perempuan hamil dengan hipertensi kronik yang memiliki risiko tinggi seperti riwayat preeklamsia awitan dini, riwayat preeklamsia pada lebih dari satu kehamilan dan persalinan preterm <34 minggu, disarankan mengkonsumsi aspirin dosis rendah 80 mg setiap hari dimulai dari trimester pertama.

Peringkat bukti I, Derajat Rekomendasi A

Diabetes Melitus

Diabetes melitus menimbulkan komplikasi pada 6% hingga 9% kehamilan. Risiko persalinan preterm meningkat pada perempuan dengan diabetes melitus.²⁸ Pada pasien dengan diabetes melitus, kelahiran preterm dapat terjadi karena iatrogenik akibat perburukan maternal maupun kelahiran preterm spontan. Pada suatu studi observasional didapatkan perempuan dengan diabetes melitus atau diabetes gestational memiliki peningkatan risiko terjadinya kelahiran preterm dibandingkan perempuan normal (OR 2,35).³⁰

Menurut rekomendasi *American Diabetes Association* (ADA), kriteria diagnostik untuk diabetes melitus gestational (DMG) adalah menggunakan pemeriksaan tes glukosa oral 75 gram 2 jam. Skrining DMG harus dilakukan pada asuhan antenatal pertama (sedini mungkin) pada perempuan dengan risiko tinggi DMG seperti obesitas, riwayat DMG sebelumnya, glikosuria dan adanya riwayat diabetes pada keluarga. Jika pada pertemuan pertama tidak ditemukannya risiko DMG, maka tes glukosa diulang pada usia kehamilan 24 dan 28 minggu. Perempuan dengan risiko rendah tes glukosa dilakukan pada usia kehamilan 24–28 minggu.³¹

75 gram glukosa	mg/dL	mmol/L
Puasa	95	5.3
1 jam	180	10.0
2 jam	155	8.6

Tabel 2. Kriteria Diagnostik DMG Menggunakan Tes Oral Glukosa 75 gram

Tatalaksana prakonsepsi seperti monitor kadar gula darah rutin dan tatalaksana diabetes beserta komplikasinya pada perempuan dengan diabetes melitus dapat mengurangi risiko persalinan preterm (RR 0,70; 95% IK 0,55–0,90).³² Pasien dengan HbA1c diatas 7,7% meningkatkan risiko persalinan preterm hingga lebih dari 40%.

Berdasarkan rekomendasi NICE, diabetes bukan merupakan kontraindikasi untuk dilakukan pemberian kortikosteroid antenatal dan tokolisis. Penggunaan obat betamimetik sebagai tokolisis pada pasien diabetes tidak direkomendasikan untuk menghindari efek samping berupa hiperglikemia dan ketoasidosis.³³

Kesimpulan:

Diabetes melitus dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

1. Diabetes bukan merupakan kontraindikasi pemberian steroid antenatal untuk maturasi paru-paru janin atau untuk tokolisis.
2. Pada perempuan diabetes melitus dengan insulin yang mendapat steroid untuk pematangan paru janin, berikan tambahan insulin sesuai protokol dan monitor kadar gula darah dengan seksama.
3. Penggunaan betamimetik untuk tokolisis tidak disarankan pada diabetes.

Peringkat bukti III, Derajat Rekomendasi B

5.1.8. Merokok

Merokok selama kehamilan seringkali berhubungan dengan komplikasi kehamilan. Pertumbuhan janin terhambat dan persalinan preterm merupakan konsekuensi tersering dari kebiasaan merokok. Diperkirakan sebanyak 10–15% persalinan preterm terjadi karena kebiasaan merokok. Penelitian sebelumnya mengatakan ibu hamil yang merokok memiliki risiko persalinan preterm lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak merokok.³⁴ Studi kohort yang dilakukan Polakowski,dkk.³⁴ menunjukkan risiko persalinan preterm menurun sebanyak 31% (OR 0,69; 95% IK 0,65–0,74) pada ibu hamil yang berhenti merokok pada trimester pertama. Perempuan hamil yang berhenti merokok pada trimester kedua pun memiliki risiko yang rendah namun tidak sebesar berhenti merokok pada trimester pertama. Intervensi psikososial seperti konseling, edukasi kesehatan, dukungan sosial dilakukan untuk men-

dukung perempuan untuk berhenti merokok saat hamil dan diketahui dapat menurunkan kejadian persalinan preterm sebanyak 18% (RR 0,82; 95% IK 0,70–0,96).³⁵

Kesimpulan:

Merokok dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

Intervensi farmakologi dan non-farmakologi dapat dilakukan kepada perempuan yang akan hamil dan sedang hamil agar berhenti merokok.

Peringkat bukti III, Derajat Rekomendasi B

5.1.9. Kehamilan dengan *Fertilisasi In Vitro* (IVF)

Sebuah studi yang menguji hubungan antara jumlah oosit dan luaran kehamilan pada tatalaksana IVF, menemukan bahwa perempuan dengan jumlah oosit >20 cenderung memiliki risiko tinggi luaran kehamilan seperti persalinan preterm. Dibandingkan dengan perempuan yang memiliki 10–15 oosit, perempuan yang menjalani IVF dengan jumlah oosit >20 risiko persalinan preterm meningkat secara bermakna (OR 1,17; 95% IK 1,06–1,30)³⁶ Hal ini juga didukung oleh studi Zhao,dkk.³⁷ yang membandingkan antara *frozen embryo transfer* (FET) dan IVF memiliki luaran kehamilan yang lebih baik. Didapatkan bahwa risiko terjadinya persalinan preterm meningkat pada IVF (OR 1,14; 95% IK 1,02–1,28).³⁷

Kesimpulan:

Kehamilan tunggal setelah IVF dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Peringkat bukti I

5.1.10. Riwayat Persalinan Preterm Sebelumnya

Salah satu faktor risiko klinis yang sangat berperan penting pada kasus preterm adalah riwayat persalinan preterm sebelumnya. Riwayat persalinan preterm pada ibu dilaporkan dapat meningkatkan risiko preterm pada kehamilan saat ini sebesar 1,5 hingga 2 kali. Angka kejadian preterm dan usia kehamilan pada riwayat persalinan sebelumnya dapat memengaruhi rekurensi kejadian persalinan preterm secara bermakna.¹ Maka dari itu, pengambilan data secara komprehensif sangat penting dalam mengevaluasi faktor risiko persalinan preterm.

Kesimpulan:

Riwayat persalinan preterm dapat meningkatkan risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

Lakukan pengambilan data mengenai kondisi kesehatan secara komprehensif untuk mengevaluasi risiko persalinan preterm.

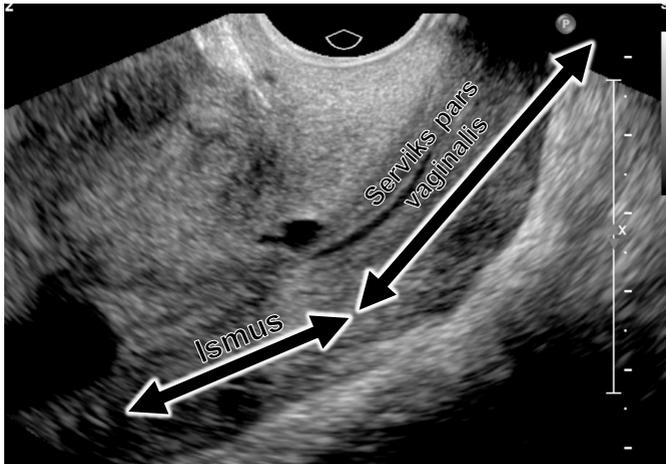
Peringkat bukti III, Derajat Rekomendasi B

5.2. Prediksi Persalinan Preterm

5.2.1. Pemeriksaan Panjang Serviks dengan Ultrasonografi transvaginal

Panjang serviks yang diukur menggunakan ultrasonografi transvaginal telah diketahui dapat memprediksi persalinan preterm pada perempuan dengan risiko rendah maupun risiko tinggi. Beberapa studi mengevaluasi kegunaan pemeriksaan panjang serviks dengan ultrasonografi transvaginal. *American College of Obstetrician and Gynecologists* (ACOG) menentukan *cut-off* panjang serviks yang berhubungan dengan persalinan preterm adalah kurang dari 25 mm.³⁸ Meta-analisis yang dilakukan menyatakan bahwa kegunaan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal panjang serviks dengan hasil <25 mm pada usia kehamilan <24 minggu dapat memprediksi persalinan preterm pada usia <35 minggu dengan sensitivitas 60,3%, spesifitas

78,5%, *positive predictive value* (PPV) 41,4% dan *negative predictive value* (NPV) 88,7%.³⁹ Studi yang dilakukan oleh Bolotskikh,dkk.³⁸ menunjukkan sensitifitas, spesifitas, PPV dan NPV pemeriksaan panjang serviks <25 mm dalam memprediksi persalinan preterm dalam waktu 7 hari adalah 83%, 59%, 22% dan 96%. Sedangkan sensitivitas, spesifitas, PPV dan NPV dalam waktu 14 hari adalah 79%, 59%, 24% dan 94%. Kumari,dkk.⁴⁰ menemukan sebanyak 52,9% dari 34 perempuan dengan panjang serviks <25 mm melahirkan dalam waktu 2 hari dan 14,7% melahirkan dalam waktu 3 hingga 7 hari (*likelihood ratio*/LHR 2,28). Pada studi ini rerata usia kehamilan saat mengikuti penelitian adalah 32,42±2,88 minggu (p=0,073) dan rerata usia kehamilan saat persalinan adalah 34,63±2,99 minggu (p=0,001). Studi yang dilakukan Nikolova, dkk.⁴¹ menemukan kemampuan pemeriksaan panjang serviks menggunakan ultrasonografi transvaginal (dengan *cut-off* panjang serviks <25 mm) dalam memprediksi persalinan preterm dalam waktu 7 hari adalah sebagai berikut; sensitivitas 57%, spesifitas 73%, PPV 30% dan NPV 89%. Lebih spesifik, studi ini menjelaskan bahwa pasien dengan panjang serviks 10 mm hingga 15 mm (1% dari populasi), 100% melahirkan dalam waktu 7 hari. Pasien dengan panjang serviks 15 mm hingga 20 mm (5% dari populasi), 55% melahirkan dalam waktu 7 hari. Sedangkan, pasien dengan panjang serviks antara 20 mm hingga 25 mm (26% dari populasi), 21% melahirkan dalam waktu 7 hari. Pasien dengan panjang serviks 25 mm hingga 30 mm (29% dari populasi), 17% melahirkan dalam waktu 7 hari. Pasien dengan panjang serviks 30 mm hingga 35 (24% dari populasi), 8% melahirkan dalam waktu 7 hari. Pasien dengan panjang serviks diatas 35 mm (15% dari populasi), hanya 3% melahirkan dalam waktu 7 hari.⁴¹



Gambar 1. Gambaran Ultrasonografi Transvaginal Saat Pengukuran Panjang Serviks Pada Tri-mester Pertama. Gambar diadaptasi dari ISUOG.

Tahap-tahap pemeriksaan panjang serviks dengan ultrasonografi transvaginal⁴²:
1. Kosongkan kandung kemih
2. Serviks dalam tampilan longitudinal
3. Identifikasi kanal serviks dan mukosa sekitar serviks
4. Gambaran ultrasonografi dalam magnifikasi yang baik sehingga morfologi serviks mudah teridentifikasi. Gambaran serviks terlihat 50–75% dari layar ultrasonografi
5. Tekanan pada serviks yang berasal dari <i>probe</i> harus seminimal mungkin. Durasi pemeriksaan sekitar 3–5 menit

Menurut rekomendasi NICE, waktu yang tepat untuk melakukan skrining pemeriksaan panjang serviks pada perempuan dengan kehamilan tunggal adalah usia kehamilan 18–24 minggu. AJOG merekomendasikan penapisan dilakukan pada perempuan dengan kehamilan tunggal dan riwayat kelahiran preterm sebelumnya, dilakukan pada usia kehamilan 16-24 minggu, diikuti dengan pemeriksaan serial pan-

jang serviks setiap 1-2 minggu sampai usia kehamilan 24 minggu.²³ Hubungan antara panjang serviks dan risiko kelahiran preterm dapat dilihat di tabel 3.

Panjangserviks (mm)	<i>Likelihood ratio</i> kelahiran janin pada usia:			
	<28 minggu	28-30 minggu	31-33 minggu	34-36 minggu
<2	745,29	74,29	44,22	99,36
5	119,19	36,81	24,26	18,10
7	62,08	27,80	19,08	11,15
10	26,79	18,24	13,31	6,53
12	16,29	13,77	10,47	4,93
15	8,26	9,04	7,30	3,47
18	4,45	5,93	5,09	2,60
20	3,03	4,48	4,01	2,20
22	2,10	3,38	3,15	1,89
25	1,25	2,22	2,20	1,53

Tabel 3. Hubungan Panjang Serviks dengan Risiko Kelahiran Preterm⁴⁵

Kesimpulan:

Pemeriksaan panjang serviks dengan ultrasonografi transvaginal dapat memprediksi persalinan preterm.

Rekomendasi:

Pemeriksaan ultrasonografi pada usia kehamilan <24 minggu untuk menilai panjang serviks pada perempuan dengan kehamilan tunggal dan riwayat kelahiran preterm sebelumnya.

Peringkat bukti I, Derajat Rekomendasi A

5.2.2. Pemeriksaan Fibronektin janin

Selain panjang serviks, pemeriksaan spesifik lainnya seperti pemeriksaan fibronektin janin pada usia kehamilan 16–22 minggu juga dianjurkan untuk menilai risiko persalinan preterm pada perempuan. Namun, pemeriksaan fibronektin belum tersedia di Indonesia.

Fibronectin janin merupakan matriks glikoprotein ekstraselular yang diproduksi oleh amniosit dan sitotrofoblas dan ditemukan di koriodesidua. Kadar fibronectin janin normal terdeteksi pada sekresi servikovaginal hingga usia kehamilan 22 minggu dan menurun setelahnya (<50 ng/ml). Pada kehamilan yang bermasalah, kadar fibronectin janin yang ditemukan menunjukkan kadar yang tinggi (≥ 50 ng/ml) pada usia kehamilan di atas 22 minggu. Hasil pemeriksaan dikatakan positif jika menunjukkan hasil >50 ng/ml dan negatif jika ≤ 50 ng/mL. Peningkatan kadar fibronectin janin mengindikasikan awal persalinan dini. Kadar fibronectin janin dapat diperiksa melalui dua cara yaitu *quantitative solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* atau *qualitative membrane immunosorbent assay (rapid fibronectin janin)*. Pemeriksaan *rapid* fibronectin janin merupakan salah satu pendekatan klinis yang cukup baik karena pemeriksaan ini mampu memberikan hasil dalam waktu 30 menit. Sedangkan pemeriksaan *ELISA* membutuhkan waktu 4 hingga 48 jam setelah pengumpulan sampel.⁴³

Telaah sistematis dilakukan oleh Deshpande SN, dkk.⁴³ untuk mengevaluasi akurasi pemeriksaan fibronectin janin dalam memprediksi persalinan preterm pada perempuan dengan gejala. Berdasarkan data yang terkumpul, didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan fibronectin janin dalam memprediksi persalinan dalam waktu 7 hingga 10 hari adalah sebesar 76,7% (95% IK 70,4–82,0%) dan 82,7% (95% IK 79,4–85,5%), sedangkan sensitifitas dan spesifitas fibronectin janin memprediksi persalinan preterm pada usia kehamilan <34 minggu adalah 69,1% (95% IK 58,6–77,9%) dan 84,4% (95% IK 79,8–88,2%), lalu sensitivitas dan spesifitas fibronectin janin memprediksi persalinan terjadi pada usia kehamilan <37 minggu adalah 60,8% (95% IK 53,7–67,6%) dan 85,3% (95% IK 82,5–87,7).⁴³ Studi Lucaroni, dkk.⁴⁴ menyatakan bahwa fibronectin adalah petanda yang baik dalam memprediksi kasus persalinan preterm dibandingkan dengan petanda lain. Fibronectin janin positif berhubungan dengan persalinan yang akan terjadi dalam waktu 24 jam (OR7; 95% IK 3–17) dan

dalam waktu 7 hari (OR12; 95% IK 8–16). Namun, pemeriksaan ini menunjukkan akurasi yang moderat dengan *positive likelihood ratio* 3–4 (95% IK 2–6).

Menurut rekomendasi NICE, jika seorang pasien datang dengan usia kehamilan ≥ 30 minggu dengan hasil pemeriksaan ultrasonografi transvaginal panjang serviks pendek, maka pertimbangkan tes fibronektin janin. Jika tes fibronektin janin negatif (≤ 50 ng/mL), jelaskan kepada pasien bahwa kemungkinan kecil akan mengalami persalinan preterm. Tatalaksana selanjutnya adalah pikirkan kemungkinan diagnosis lainnya dan monitor kondisi pasien. Jika pemeriksaan fibronektin janin menunjukkan hasil positif (>50 ng/mL), maka pasien didiagnosis sebagai persalinan preterm dan lakukan tatalaksana yang sesuai.

5.2.3. Pemeriksaan PAMG-1

Belakangan ini banyak studi terbaru yang menilai *placental alpha macroglobulin-1* (PAMG-1) sebagai prediktor yang efektif dalam kasus persalinan preterm. Keefektifannya dalam memprediksi risiko persalinan preterm dalam waktu 7 hari dan 14 hari sudah diuji dengan sensitivitas 100% dan 100%, spesifitas 95% dan 98%, PPV 75% dan 88%, NPV 100% dan 100%.³⁸ Studi yang dilakukan Nikolova,dkk.⁴¹ menemukan sensitivitas, spesifitas, PPV dan NPV PAMG-1 sebagai prediktor persalinan preterm adalah 63%, 96%, 81% dan 89%. Dalam memprediksi persalinan preterm dalam waktu 7 hari, pemeriksaan PAMG-1 lebih superior dibandingkan dengan pemeriksaan panjang serviks dan fibronektin janin ($P < 0,01$). Dalam studi ini disimpulkan bahwa PAMG-1 merupakan pemeriksaan pertama yang perlu dilakukan pada perempuan dengan risiko persalinan preterm pada usia kehamilan antara 20 dan 36 minggu dengan membran amnion intak dan dilatasi serviks ≤ 3 cm.

Tidak seperti fibronektin janin, PAMG-1 disekresi oleh desidua plasenta ke dalam kantung amnion. Sehingga, petanda ini dipercaya sebagai alat prediksi yang lebih aku-

rat.² Transudasi PAMG-1 terjadi melalui membran korioamnion saat kontraksi uterus berlangsung, dan pelepasan PAMG-1 diakibatkan adanya degradasi matriks ekstraselular pada membran janin yang terjadi akibat dari proses inflamasi saat proses persalinan dengan atau tanpa infeksi.²

Daftar Pustaka

1. Neal S, Matthews Z, Frost M, Fogstad H, Camacho AV, Laski L. Childbearing in adolescents aged 12-15 years in low resource countries: a neglected issue. New estimates from demographic and household surveys in 42 countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(9):1114-8.
2. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG.* 2014;121 Suppl 1:40-8.
3. Azevedo WF, Diniz MB, Fonseca ES, Azevedo LM, Evangelista CB. Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(4):618-26.
4. Suhag A. Preterm birth prevention in asymptomatic women. In: Berghela V, editor. *Obstetrics Evidence Based Guidelines. Maternal Fetal Medicine.* 3 ed. Philadelphia: CRC Press; 2017.
5. Nerlander LM, Callaghan WM, Smith RA, Barfield WD. Short interpregnancy interval associated with preterm birth in U S adolescents. *Matern Child Health J.* 2015;19(4):850-8.
6. Kozuki N, Katz J, Lee AC, Vogel JP, Silveira MF, Sania A, et al. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr.* 2015;145(11):2542-50.

7. Ota E, Hori H, Mori R, Tobe-Gai R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):CD000032.
8. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AE, Persson M, Wikström A, Granath F. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. *JAMA.* 2013;309(22):2362–2370. doi:10.1001/jama.2013.6295.
9. Furber CM, McGowan L, Bower P, Kontopantelis E, Quenby S, Lavender T. Antenatal interventions for reducing weight in obese women for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD009334.
10. Radika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ramalakshmi BA, Devi S, et al. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *BJOG.* 2002;109(6):689-93.
11. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):CD008666.
12. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD008873.
13. Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients.* 2016;8(10).
14. Wibowo N, et al. Assessment of nutrient intake and micronutrient status in the first trimester of pregnant women in Jakarta. *Medical Journal of Indonesia.* 2017;26:109-15.

15. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(2):CD000230.
16. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM, National Birth Defects Prevention S. Maternal dietary nutrient intake and risk of preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2013;30(7):579-88.
17. Lassi ZS, Moin A, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Systematic review on evidence-based adolescent nutrition interventions. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1393(1):34-50.
18. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:Cd004905.
19. Siega-Riz AM, Promislow JHE, Savitz DA, Thorp JM, McDonald T. Vitamin C intake and the risk of preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2003;189(2):519-25.
20. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD004072.
21. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015.
22. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):808-15.
23. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:40-6.

24. ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(4).
25. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576–82. (Meta-analysis).
26. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3443.
27. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495-504.
28. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2301.
29. Madan J, Chen M, Goodman E, Davis J, Allan W, Dammann O. Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(1):82-8.
30. Kock K, Kock F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(9):1004-8.
31. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.

32. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmail SA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:63.
33. *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London: National Institute for Health and Care Excellence 2015.
34. Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):318-25.
35. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD010078.
36. Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1473-80.
37. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):51.
38. Bolotskikh V, Borisova V. Combined value of placental alpha microglobulin-1 detection and cervical length via transvaginal ultrasound in the diagnosis of preterm labor in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(8):1263-9.
39. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):579-87.

40. Kumari A, Saini V, Jain PK, Gupta M. Prediction of Delivery in Women with Threatening Preterm Labour using Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 and Cervical Length using Transvaginal Ultrasound. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(9):QC01-QC4.
41. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015;43(4):395-402.
42. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):358-62.
43. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2013;17(40):1-138.
44. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, F DA, Buonomo E, Palombi L, et al. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(6):726-34.
45. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(5):549-54.

BAB VI

PENCEGAHAN PERSALINAN PRETERM

6.1. Progesteron

Meningkatnya aktivitas progesteron endogen telah diketahui sangat bermanfaat dalam perkembangan dan menjaga kehamilan. Sekitar tahun 1960, sebuah studi mendapatkan menurunnya progesteron endogen (P4) berhubungan dengan onset persalinan termasuk persalinan preterm. Sejak saat itu P4, komponen sintesis seperti *17 α -hydroxy progesterone caproate* (17-OHPC) dan progesteron lainnya telah diuji kemampuannya pada percobaan klinis dalam mencegah persalinan preterm.¹

Progesteron vaginal dapat menurunkan risiko persalinan preterm <33 minggu secara bermakna dibandingkan dengan plasebo pada perempuan dengan panjang serviks pendek (RR 0,69; 95% IK 0,51–0,93) dan juga pada usia kehamilan <35, <34, <32 dan <30 minggu (RR antara 0,47 hingga 0,83).² Satu studi RCT menunjukkan adanya penurunan risiko kejadian persalinan preterm sebelum 34 minggu secara signifikan pada perempuan yang menerima progesteron oral dibandingkan yang mengkonsumsi plasebo.² Meta analisis pada 4 studi RCT yang melibatkan 700 perempuan dengan panjang serviks pendek dan mendapatkan progesteron vaginal, menunjukkan rendahnya tingkat kejadian persalinan preterm secara bermakna pada usia dibawah 28, 33 dan 35 minggu usia kehamilan dibandingkan dengan yang hanya menerima plasebo. Tidak ada ketentuan pemberian dosis progesteron terhadap klasifikasi panjang serviks. Namun, beberapa studi menggunakan dosis 200 mg dengan durasi antara usia kehamilan 16–24 minggu hingga 34–37 minggu.^{3,4}

Pada studi kohort yang dilakukan oleh Nelso, dkk.⁵ menyatakan 17-OHPC kurang efektif dalam mencegah persalinan preterm pada perempuan dengan riwayat persalinan preterm. Kejadian persalinan preterm berulang pada kelompok dengan inter-

vensi 17-OHPC tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol (kejadian persalinan preterm berulang 25% vs 23% dengan $p=0,45$). Sehingga dari data diatas, dapat disimpulkan intervensi 17-OHPC kurang efektif jika dibandingkan dengan progesteron oral atau vaginal dalam mencegah persalinan preterm.⁵

Menurut panduan ACOG, perempuan hamil tunggal dengan riwayat persalinan preterm dapat diberikan suplementasi progesteron mulai dari 16–24 minggu usia kehamilan untuk mengurangi risiko persalinan preterm, tanpa melihat hasil pemeriksaan panjang serviks. Progesteron vagina dapat diberikan untuk mencegah persalinan preterm pada perempuan asimtomatik dengan kehamilan tunggal dengan panjang serviks ≤ 20 mm pada usia kehamilan ≤ 24 minggu tanpa memandang riwayat persalinan sebelumnya. Progesteron tidak direkomendasikan pada kehamilan ganda karena tidak menurunkan risiko persalinan preterm.⁶

Kesimpulan:

- Pemberian progesteron dapat menurunkan risiko persalinan preterm.
- 17–OHPC kurang efektif dalam mencegah risiko persalinan preterm.

Rekomendasi:

Pemberian progesteron dimulai sejak usia kehamilan 16–24 minggu hingga usia kehamilan 36 minggu pada perempuan hamil tunggal dengan faktor risiko persalinan preterm.

Peringkat bukti IA, Derajat Rekomendasi A

6.2. Sirklese Serviks

Dua meta-analisis menunjukkan sirklese bermanfaat menurunkan kejadian kelahiran preterm, morbiditas dan mortalitas perinatal pada pasien dengan riwayat kelahiran preterm dan serviks yang pendek pada pemeriksaan ultrasonografi transvaginal.⁷ Pada perempuan tanpa riwayat kelahiran preterm sebelumnya dan panjang serviks kurang dari 25 mm pada usia kehamilan 16-24 minggu, pemasangan sirklese tidak

menurunkan kejadian kelahiran preterm secara signifikan.⁶ Tatalaksanaan kombinasi antara sirklese dan progesteron belum memiliki bukti lebih baik dibandingkan monoterapi untuk mencegah persalinan preterm.³

Pada ACOG *practice* bulletin nomor 142 (2014) sirklese dapat dipertimbangkan pada kehamilan tunggal dengan salah satu keadaan berikut:³

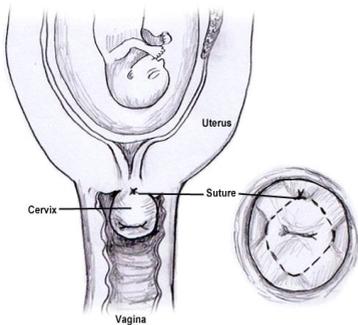
- Riwayat inkompetensi serviks (dilatasi serviks tanpa nyeri) pada kehamilan sebelumnya.
- Riwayat sirklese karena inkompetensi serviks pada kehamilan sebelumnya.
- Pasien dengan gejala inkompetensi serviks.
- Pasien dengan panjang serviks kurang dari 25 mm pada usia kehamilan kurang 24 minggu dan memiliki riwayat kelahiran preterm di kehamilan sebelumnya.

Berdasarkan rekomendasi NICE, pemberian salah satu antara sirklese dan progesteron vagina dapat ditawarkan pada pasien hamil tunggal dengan panjang serviks kurang dari 25 mm pada usia kehamilan 16-24 minggu dengan riwayat PPRM pada hamil sebelumnya atau memiliki riwayat trauma pada serviks. Pada pasien dengan panjang serviks kurang dari 25 mm tanpa riwayat persalinan preterm sebelumnya tidak direkomendasikan untuk dilakukan sirklese. Pasien tersebut dapat ditawarkan pemberian progesteron vaginal untuk menurunkan risiko persalinan preterm.⁷

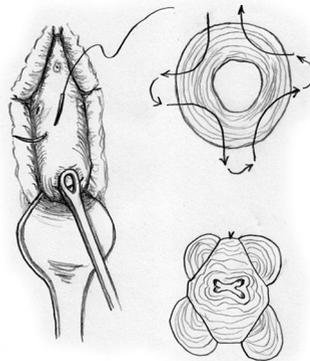
Pada kasus uterus abnormal dan hamil kembar, sirklese serviks tidak direkomendasikan karena memiliki efek *deleterious* yaitu dimana risiko terjadinya persalinan preterm meningkat. Sirklese serviks juga tidak direkomendasikan pada temuan serviks pendek tanpa riwayat preterm sebelumnya, kehamilan multipel, atau *funneling* serviks tanpa disertai pemendekan serviks <25 mm.⁸

Sirklese serviks dapat dikerjakan jika tidak ada kontraindikasi seperti plasenta previa, infeksi serviks atau vagina, infeksi amnion, perdarahan uterus, malformasi janin, in-

trauterine detal death (IUFD), fetal distress, polihidramnion atau oligohidramnion, premature rupture of membranes (PROM), atau kontraindikasi kehamilan. Komplikasi tersering dari sirkulase serviks adalah PROM dan infeksi amnion. Maka dari itu, penilaian infeksi pada pasien dengan tindakan ini harus diperhatikan. Dibutuhkan sebuah pemeriksaan yang dapat mengevaluasi apakah penempatan sirkulase tepat. Berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi penempatan yang baik adalah sekitar 10 mm antara sirkulase dan ostium uteri internum.¹ Teknik yang sering dipakai pada sirkulase serviks adalah teknik McDonald dan teknik Shirodkar. Ikatan dijahitkan mendekati perbatasan serviks dengan vagina pada teknik McDonald (Gambar 2). Pada teknik Shirodkar, ikatan ditempatkan mendekati ostium uteri internum dan jahitannya tidak terlihat (Gambar 3). Benang yang dapat digunakan adalah Prolene, Meshes atau *braided Mersilene tape*.^{9,10}



Gambar 2. Teknik Sirkulase McDonald



Gambar 3. Teknik Sirkulase Shirodkar

Kesimpulan:

- Pemasangan sirklese serviks dapat mencegah terjadinya persalinan preterm pada perempuan hamil tunggal dengan riwayat kehamilan preterm dan serviks pendek.
- Sirklese dapat meningkatkan risiko terjadi persalinan preterm pada perempuan hamil multipel dengan panjang serviks kurang dari <25 mm.
- Sirklese tidak menurunkan risiko persalinan preterm pada pasien dengan panjang serviks <25mm yang tidak memiliki riwayat persalinan preterm.

Rekomendasi:

- Sirklese serviks dapat dipertimbangkan pada kehamilan tunggal dengan riwayat persalinan preterm dan panjang serviks <25 mm.
- Sirklese tidak direkomendasikan pada kehamilan multipel.
- Sirklese tidak direkomendasikan pada pasien dengan panjang serviks <25 mm yang tidak memiliki riwayat persalinan preterm sebelumnya.

Peringkat bukti IA, Derajat Rekomendasi A

6.3 Aspirin

Pemberian aspirin dosis rendah dapat mencegah persalinan preterm akibat pre-eklamsia. Pada perempuan dengan risiko tinggi kehamilan seperti riwayat pre-eklamsia atau PJT sebelumnya, pemberian aspirin dosis rendah (50–150 mg) dapat menurunkan insidens terjadinya persalinan preterm dibandingkan dengan plasebo (RR 0,22; 95% IK 0,10–0,49).¹¹ Data diatas didukung oleh studi meta-analisis yang dilakukan Xu,dkk.¹² yang memperlihatkan hasil yang sama yaitu pemberian aspirin dosis rendah menurunkan insidens persalinan preterm (OR 0,81; 95% IK 0,75–0,88). Aspirin dosis rendah juga diketahui dapat menurunkan insidens persalinan preterm sebanyak 14% menurut Henderson,dkk.¹³ Sebuah studi kohort menemukan pemberian aspirin dosis rendah (80 mg) setiap hari dari usia kehamilan 8 sampai 16 minggu hingga maksimal usia kehamilan 36 minggu dapat menurunkan risiko persali-

nan preterm spontan <34 minggu (RR 0,85; 95% IK 0,76–0,99) dan <37 minggu (RR 0,93; 95% IK 0,86–0,996).¹⁴

Meta-analisis yang dilakukan pada 42 studi RCT menemukan pemberian aspirin dosis rendah pada usia kehamilan <16 minggu efektif menurunkan kejadian persalinan preterm. Sebaliknya, pemberian aspirin pada usia kehamilan >16 minggu tidak terbukti efektif dalam menurunkan kejadian persalinan preterm.¹⁵

Menurut WHO,¹⁶ pemberian aspirin dosis rendah (75 mg) baik dilakukan sebelum kehamilan 20 minggu pada perempuan dengan risiko tinggi kehamilan, sedangkan menurut *US Preventive Services Task Force* merekomendasikan pemberian aspirin dengan dosis 81 mg/hari setelah 12 minggu kehamilan untuk perempuan dengan risiko tinggi kehamilan.¹³

Kesimpulan:

Pemberian aspirin dosis rendah efektif dalam menurunkan risiko persalinan preterm preeklamsia pada pasien dengan riwayat preeklamsia.

Rekomendasi:

- Berikan aspirin dosis rendah (80 mg) sebelum usia kehamilan 16 minggu pada perempuan dengan riwayat preeklamsia.

Peringkat bukti IA, Derajat Rekomendasi A

Daftar Pustaka

1. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rup-

- ture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):659-67.
2. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):303-14.
 3. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):15-26.
 4. Salati J, Caughey AB. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth. *NeoReviews.* 2014;15(11):e484.
 5. Nelson DB, McIntire DD, McDonald J, Gard J, Turrichi P, Leveno KJ. 17-alpha Hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):600 e1-e9.
 6. ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstetrics and gynecology.* 2012;120(4).
 7. NICE Guideline 25: Preterm labour and birth. 2015.
 8. Brown R, Gagnon R, Delisle M-F, Gagnon R, Bujold E, Basso M, et al. Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2013;35(12):1115-27.
 9. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346–50.

10. Barter RH, Dusbabek JA, Tyndal CM, Erkenbeck RV. Further experiences with the Shirodkar operation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1963;85(6):792-805.
11. Bujold E, Roberge S, Tapp S, Giguere Y. Opinion & hypothesis could early aspirin prophylaxis prevent against preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(7):966-7.
12. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(7):567-73.
13. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):695-703.
14. Visser L, de Boer MA, de Groot CJM, Nijman TAJ, Hemels MAC, Bloemenkamp KWM, et al. Low dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour-the APRIL study: a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):223.
15. Magee LA, Helewa M, Rey E, Cardew S, Côté A-M, Douglas MJ, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2008;30(3):S1-S2.
16. WHO. Recommendations for Prevention and Treatment of Pre- Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.

BAB VII

DAMPAK PADA BAYI DAN IBU

7.1. Dampak pada Bayi

Kelahiran preterm adalah penyebab utama kematian perinatal. Usia kehamilan saat lahir sangat berkorelasi dengan luaran kehamilan yang buruk yang mencakup kelahiran mati (kematian janin setelah kehamilan 20 minggu), kematian neonatus (<28 hari) dan kematian bayi (<12 bulan), serta kelainan fisik dan gangguan intelektual.¹

7.1.1. Dampak Jangka Pendek

Kematian perinatal dan bayi meningkat akibat kelahiran preterm. Kematian perinatal didefinisikan sebagai jumlah kelahiran mati (setelah kehamilan 20 minggu) ditambah kematian neonatal per 1000 kelahiran total. Kematian perinatal meningkat seiring usia kehamilan dan penurunan berat badan lahir. Kematian perinatal mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan di suatu negara karena ukuran ini mencakup kejadian prenatal, intrapartum, dan neonatal.²

Bayi preterm berisiko terkena penyakit spesifik yang berkaitan dengan imaturitas berbagai sistem organ. Komplikasi yang umum pada bayi preterm meliputi sindrom gangguan pernapasan (RDS), perdarahan intra-ventrikel (IVH), displasia bronkopulmoner (BPD), *patent ductus arteriosus* (PDA), *necrotizing enterocolitis* (NEC), sepsis, dan retinopati prematuritas (ROP). Tingkat morbiditas sangat bervariasi terutama pada usia kehamilan namun juga dipengaruhi oleh berat lahir, jumlah janin, lokasi geografis, dekat dengan unit perawatan intensif neonatal (NICU), dan kondisi ibu atau janin. Frekuensi morbiditas utama meningkat saat usia kehamilan menurun, terutama sebelum usia kehamilan 30 minggu.²

7.1.2. Dampak Jangka Panjang

Morbiditas jangka panjang yang terkait dengan kelahiran preterm meliputi penyakit paru-paru kronis, gangguan penglihatan dan pendengaran. Peningkatan risiko *cerebral palsy*, gangguan neurosensori, berkurangnya kinerja kognitif dan motorik, kesulitan akademis, dan gangguan perhatian dilaporkan terjadi pada bayi preterm. Sepertiga dari kasus *cerebral palsy* dikaitkan dengan kelahiran preterm awal (<32 minggu masa kehamilan). Dalam sebuah penelitian di Inggris, 78% dari 308 bayi lahir hidup yang lahir sebelum usia 25 minggu diikuti dan dibandingkan dengan teman sekelas dengan berat lahir normal. Hampir semua memiliki beberapa kecacatan pada usia 6 tahun: 22% memiliki kelainan neurokognitif yang parah (*cerebral palsy*, IQ lebih dari 3 standar deviasi [SD] di bawah rata-rata, kebutaan, atau ketulian), 24% memiliki kecacatan sedang, 34% memiliki kecacatan ringan, dan 20% tidak mengalami cacat neurokognitif.^{1,2}

Banyak penelitian yang menemukan bahwa bayi yang lahir kecil saat dewasa akan menunjukkan faktor risiko kardiovaskular anak-anak atau pun dewasa antara lain peningkatan tekanan darah, berkurangnya toleransi glukosa, dan meningkatkan resistensi insulin, dibandingkan dengan mereka yang lahir cukup bulan.³

Pada suatu uji kohort oleh Leppanen,dkk.³ menyatakan bahwa kelahiran preterm dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah pada perempuan dewasa dan profil lipid aterogenik pada anak laki-laki. Terdapat asosiasi yang kuat di antara mereka yang lahir preterm dini dengan hubungan antara usia kehamilan yang lebih pendek dan faktor risiko kardiovaskular.³

Organ atau sistem	Efek Jangka Pendek	Efek Jangka Panjang
Paru- paru	RDS, displasia bronkopulmoner, apnea	Displasia bronkopulmoner, <i>reactive airway disease</i> , asma
Sistem Pencernaan	Hiperbilirubin, NEC, pertumbuhan terhambat	<i>Short-bowel syndrome</i> , kolestasis
Sistem Imunitas	<i>Hospital-acquired infection</i> , defisiensi imun, infeksi perinatal	<i>Respiratory syncytial virus infection</i> , bronkiolitis
Sistem saraf pusat	Perdarahan intraventrikular, paraventrikular leukomalasia, hidrocefalus	<i>Cerebral palsy</i> , hidrocefalus, atrofi serebri, gangguan perkembangan neurologis dan pendengaran
Mata	<i>Retinopathy of prematurity</i> (ROP)	Kebutaan, ablasi retina, miopia, strabismus
Kardiovaskular	Hipotensi, hipertensi pulmonal	Hipertensi pulmonal, hipertensi pada usia lanjut
Ginjal	Ketidakseimbangan air dan elektrolit	
Darah	Anemia	
Endokrin	Hipoglikemia, defisiensi kortisol, defisiensi hormon tiroksin	Gangguan regulasi glukosa, peningkatan resistensi insulin

Tabel. 4 Dampak Neonatus Jangka Pendek dan Panjang

7.2. Dampak pada ibu

Bayi preterm berisiko tinggi mengalami luaran persalinan yang buruk dan ini bisa memberi tekanan besar pada keluarga. Kegelisahan, kelelahan dan kemunduran lebih sering terjadi pada ibu dari bayi preterm.⁴ Efek kelahiran preterm pada mental orang tua diperburuk dengan operasi caesar dan kontak terbatas dengan bayi mereka segera setelah lahir. Untuk itu perlu disosialisasikan kepada petugas kesehatan pentingnya mendorong untuk menyusui, kontak fisik awal (perawatan kanguru) dan praktik yang berpusat pada keluarga.⁴

Suatu meta-analisis pada tahun 2018 menyatakan bahwa persalinan preterm dikaitkan dengan peningkatan dampak maternal dikemudian hari terhadap sistem kardiovaskular. Masih belum jelas apakah persalinan preterm merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular di masa depan atau penanda awal perempuan dengan latar belakang profil berisiko tinggi untuk penyakit kardiovaskular di masa depan. Karena kelahiran preterm adalah kondisi heterogen dengan banyak penyebab, patogenesis kelahiran preterm masih kurang dipahami. Mekanisme utama yang diusulkan meliputi peningkatan peradangan sistemik, infeksi, atau penyakit vaskular.⁵

Durasi kehamilan berkorelasi terbalik dengan resistensi insulin, tekanan darah, dan peradangan tingkat rendah pada perempuan setelah melahirkan. Perempuan dengan kelahiran preterm sebelumnya, memiliki lipase aterogenik yang lebih tinggi dan penebalan dinding arteri karotid dibandingkan dengan perempuan dengan kelahiran aterm. Disregulasi faktor kardiometabolik dapat memberikan penjelasan yang mungkin berkaitan antara kelahiran preterm dengan penyakit kardiovaskular masa depan.⁵

Daftar Pustaka

1. NICE. Preterm Labour and Birth. National Institute for Health and Care Excellence. 2015:1-27.
2. ACOC Committee Opinion. Management of Preterm Labor. Practice Bulletin. 2016:171.
3. Berghella V. Obstetric Evidence Based Guidelines. CRC Press. Boca Raton: 2017 (3); p 213-26.
4. Renzo GCD RL, Facchinetti F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of

preterm rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, May 2011; 24(5): 659–67.

5. ACOG Committee Opinion. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. ACOG Committee on Obstetric Practice. 2017;130(2).

BAB VIII

TATALAKSANA

8.1. Prinsip tatalakasana

Ibu hamil dan keluarga mempunyai hak untuk mendapatkan penjelasan, berdiskusi, dan mengambil keputusan terhadap layanan dan pengobatan yang diterima. Berdasarkan panduan dari NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), berikan informasi serta dukungan pada perempuan yang mempunyai risiko persalinan preterm. Informasi dapat diberikan secara oral ataupun tulisan. Uraikan kepada pasien tentang gejala dan tanda adanya persalinan preterm. Jelaskan pula akan kebutuhan layanan unit neonatus, masalah bayi yang dapat terjadi, dan tata laksana yang pasien dan bayi dapatkan.¹

Identifikasi perempuan dengan persalinan preterm yang akan mengalami kelahiran tidaklah mudah. Dari 50% ibu hamil dengan risiko persalinan preterm yang dirawat di rumah sakit mengalami persalinan cukup bulan. Bukti efektifitas tatalaksana non farmakologi berupa tirah baring, abstinensia, dan hidrasi masih kurang dan bahkan telah dilaporkan beberapa efek samping yang terjadi. Sehingga tata laksana non farmakologi tersebut tidak rutin direkomendasikan.²

Rekomendasi

Tatalaksana tirah baring, abstinensia, dan hidrasi tidak rutin direkomendasikan.

Derajat Rekomendasi B

8.2. Tokolisis

Terdapat beberapa faktor pertimbangan untuk memulai tokolisis, yaitu:¹

- Perempuan yang dicurigai atau didiagnosis persalinan preterm.
- Temuan klinis berupa perdarahan atau infeksi merupakan kontraindikasi tokolisis.
- Usia kehamilan.
- Pemberian kortikosteroid maternal.
- Kebutuhan akan layanan neonatus atau transfer ke unit lain.

Tokolitik diindikasikan pada kasus kehamilan tanpa komplikasi dengan persangkaan persalinan preterm (rekomendasi B, RCOG 2011).²

Tatalaksana untuk mencegah persalinan dilakukan bila penundaan memberikan manfaat bagi janin. Tokolisis efektif hanya hingga 48 jam, maka dari itu hanya kehamilan yang terbukti bermanfaat menunda 48 jam kelahiran yang sebaiknya mendapatkan tokolisis.² Secara umum tokolisis tidak diindikasikan penggunaannya sebelum adanya viabilitas janin. Hal ini ditunjang dengan tidak ada data terkait efektifitas kortikosteroid yang diberikan pada janin yang tidak viabel.²

Batas penggunaan obat tokolisis untuk mencegah persalinan preterm adalah 34 minggu. Bukti menunjukkan penggunaan lini pertama tokolisis dengan *beta adrenergic, calcium channel blocker*, atau OAINS untuk memperpanjang kehamilan sementara (48 jam) diperbolehkan untuk tujuan pemberian steroid antenatal. Pemberian tokolisis secara terus menerus tidak efektif dan tidak ditujukan untuk mencegah persalinan preterm dan meningkatkan luaran neonatus.²

Tokolisis dikontraindikasikan pada risiko yang besar bagi ibu dan janin terkait memperpanjang kehamilan dibandingkan dengan risiko kelahiran preterm. Kontraindikasi tokolisis antara lain:²

- Kematian janin intrauterin.
- Anomali janin yang bersifat letal.
- Preeklamsia berat atau eklamsia.
- Perdarahan maternal dengan gangguan hemodinamik.

- Korioamnionitis.
- Ketuban pecah dini preterm/PPROM.
- Kontraindikasi spesifik terhadap obat tokolisis.

Pemberian tokolisis pada persalinan preterm tidak bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas perinatal. Tidak ada perbedaan manfaat ataupun risiko antara yang diberikan tokolisis maupun yang tidak diberikan. Peran tokolisis hanya untuk mempertahankan kehamilan jangka pendek guna memberikan kortikosteroid antenatal yang bermanfaat untuk mematangkan paru, pemberian MgSO₄ sebagai neuroprotektor, dan atau transport ibu ke fasilitas kesehatan tersier.³

8.2.1. Penyekat Kanal Kalsium/*Calcium channel blocker (CCB)*

Mekanisme kerja penyekat kanal kalsium adalah menghambat influks kalsium ke dalam sel yang menyebabkan kontraksi miometrium.³ Dua penelitian RCT mendapatkan penggunaan nifedipin mencegah terjadinya kelahiran preterm dalam waktu 48 jam dibandingkan plasebo (RR 0,30; 95% IK 0,21–0,43). Nifedipin memiliki efek samping paling rendah dibandingkan tokolisis lainnya. Penggunaan nifedipin mengurangi risiko penghentian tokolisis karena efek samping sebanyak 86 %.⁴

Berdasarkan panduan NICE, pemberian nifedipin sebagai tokolisis dapat dipertimbangkan pada perempuan dengan usia kehamilan 23⁺⁰–25⁺⁶ minggu dengan selaput ketuban utuh yang dicurigai mengalami persalinan preterm.¹ Nifedipin ditawarkan pada perempuan usia kehamilan 26⁺⁰–33⁺⁶ minggu dengan selaput ketuban utuh dan terdapat kecurigaan atau diagnosis persalinan preterm.¹ Apabila terdapat kontraindikasi nifedipin, dapat diberikan antagonis reseptor oksitosin sebagai tokolisis. Betamimetik tidak digunakan sebagai tokolisis pada pasien dengan kontraindikasi nifedipin. Nifedipin dapat diberikan 20–30 mg sebanyak 1 kali dan dilanjutkan 10–20 mg per 4–8 jam (dosis maksimal 90 mg/hari).¹

8.2.2. Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

Obat anti inflamasi non steroid menghambat produksi enzim siklooksigenase yang merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Dibandingkan dengan plasebo, pemberian indometasin menurunkan kejadian kelahiran <37 minggu, meningkatkan berat janin, dan menurunkan risiko terjadinya kelahiran dalam waktu 48 jam dan 7 hari. Dibandingkan dengan golongan betamimetik, OAINS menurunkan risiko kelahiran <37 minggu (RR 0,53; 95% IK 0,31–0,94), dan menurunkan kejadian penghentian pengobatan karena efek samping (RR 0,07; 95% IK 0,02–0,29).⁴ Indometasin diberikan 50–100 mg dosis *loading* per rektal atau vagina, kemudian 25–50 mg setiap 6 jam selama maksimal 48 jam dan pada usia kehamilan <32 minggu. Ketorolak diberikan dengan dosis 60 mg IM, kemudian 30 mg IM setiap 6 jam selama 48 jam.⁵

8.2.3. Magnesium sulfat

Magnesium sulfat memiliki efek tokolisis dengan menghambat kanal ion kalsium dan mencegah terjadinya kontraksi miometrium. Berdasarkan telaah sistematis Cochrane, magnesium sulfat tidak terbukti efektif untuk mencegah terjadinya kelahiran <37 minggu atau memperpanjang lama kehamilan. Namun, magnesium sulfat dapat diberikan sebagai neuroproteksi janin dengan dosis inisial 4-6 gram/30 menit, kemudian 2-4 gram/jam.³

8.2.4. Antagonis reseptor oksitosin

Mekanisme kerja antagonis reseptor oksitosin adalah secara kompetitif menghambat oksitosin dengan memblokir reseptor oksitosin. Dosis yang diberikan misalnya Atosiban 6,75 mg bolus selama 1 menit, dilanjutkan drip 18 mg/jam selama 3 jam, kemudian 6 mg/jam hingga 45 jam (maksimal 330 mg).³

8.2.5. Progesteron

Tidak terdapat data cukup yang menyatakan efektivitas progesteron sebagai tokolisis. Beberapa data yang ada menyatakan bahwa progesteron dapat menurunkan persalinan preterm, meningkatkan berat lahir, menurunkan kontraksi miometrium, memperpanjang kehamilan dan mencegah pemendekkan serviks. Namun bukti terkini tidak mendukung peran progesteron sebagai agen tokolitik.³

Rekomendasi

- Obat golongan penghambat kanal kalsium, betamimetik, dan OAINS dapat digunakan sebagai obat lini pertama tokolisis untuk memperpanjang kehamilan selama 48 jam untuk menunggu pemberian kortikosteroid antenatal.
- Terapi tokolisis rumatan tidak efektif dalam mencegah persalinan preterm, sehingga tidak direkomendasikan.

Derajat Rekomendasi A

Golongan obat	Jenis Obat	Efek samping maternal	Efek bagi janin atau neonatus	Kontraindikasi
<i>Calcium channel blocker</i>	Nifedipin 1 x 20–30 mg, dilanjutkan 10–20 mg/4–8 jam (maks. 90 mg/hari)	Sakit kepala, <i>Flushing</i> , hipotensi (supresi detak jantung, kontraktilitas, dan tekanan sistolik ventrikular ketika mendapatkan MgSO ₄) dan peningkatan enzim hati	Tidak diketahui	Hipotensi and lesi jantung misalnya insufisiensi aorta
<i>Nonsteroidal anti inflammatory</i>	Indometasin Inisial: 50–100 mg (rektal/vaginal/oral), dilanjutkan 25–50 mg/6 jam, maks. 48 jam <32 minggu. Ketorolak 60 mg IM, dilanjutkan 30 mg/6 jam IM untuk 48 jam.	Mual, refleks esofagus, gastritis dan emesis, disfungsi trombosit	Konstriksi duktus arteriosus*, oligohidramnion*, NEC, dan PDA	Disfungsi trombosit atau gangguan perdarahan, disfungsi hepar, penyakit ulseratif gastrointestinal, disfungsi renal, asma
<i>Beta adrenergic receptor agonists</i>	Terbutalin 0,25 mg subkutan tiap 20 menit 2–3 jam atau 5–10 mg/menit IV, maks. 80 mg/menit; atau 2,5–5 mg po tiap 2–4 jam	Takikardi, hipotensi, tremor, palpitasi, nafas pendek, edem paru, hipokalemia, dan hiperglikemia	Takikardia pada janin	Diabetes mellitus tidak terkontrol, penyakit jantung

*Risiko meningkat pada pemakaian lebih dari 48 jam.

Tabel 5. Obat Tokolisis

8.3. Kortikosteroid Antenatal

Intervensi penting untuk meningkatkan luaran janin pada perempuan kelahiran preterm adalah dengan pemberian kortikosteoid.² Saat menawarkan atau mempertimbangkan pemberian kortikosteroid maternal, diskusikan kepada pasien atau keluarga terkait mengenai bagaimana peran kortikosteroid dan risiko potensial yang dapat terjadi.¹ Kortikosteroid yang digunakan adalah betametason dan deksametason yang telah terbukti mempercepat kematangan organ janin.^{2,6}

Dosis pemberian betametason 12 mg diulang 2 kali tiap 24 jam atau deksametason 6 mg diulang 4 kali tiap 12 jam intramuskular. Pemberian ulang kortikosteroid dapat diberikan apabila pemberian terakhir lebih dari 7 hari. Studi Cochrane menunjukkan pemberian kortikosteroid ulang menurunkan risiko RDS (RR 0,83; 95% IK 0,75–0,94).⁵ Telaah sistematis Cochrane menganalisis 10 uji pada 4738 perempuan/5700 bayi, pemberian steroid dosis ulangan setelah 7 hari atau lebih setelah dosis inisial, dapat menurunkan risiko RDS (RR 0,83; 95% IK 0,75–0,91) dan luaran neonatus yang berat (RR 0,84; 95% IK 0,75–0,94).³

Berdasarkan NICE dan ACOG, pemberian kortikosteroid dosis tunggal ditawarkan pada kehamilan usia kehamilan antara 23⁺⁰ dan 23⁺⁶ minggu dengan risiko persalinan preterm dalam 7 hari atau PPRM (Rekomendasi B).^{1,2}

Menurut ACOG pemberian kortikosteroid dosis tunggal direkomendasikan pada usia kehamilan antara 24 dan 34 minggu dengan risiko persalinan dalam 7 hari (Rekomendasi A), pecah ketuban atau gemeli dengan risiko persalinan dalam 7 hari (Rekomendasi B).^{2,6}

Pertimbangkan pemberian kortikosteroid pada perempuan usia kehamilan antara 34⁺⁰ dan 35⁺⁶ minggu yang dicurigai dan didiagnosis sebagai persalinan preterm dan direncanakan kelahiran preterm atau perempuan dengan PPRM.¹

Suatu studi metaanalisis menunjukkan manfaat pemberian dosis tunggal kortikoste-

roid pada usia kehamilan kurang dari 34 minggu untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas neonatus. Neonatus yang mendapat kortikosteroid antenatal memiliki risiko yang lebih rendah terhadap tingkat keparahan dan atau frekuensi RDS (RR 0,66; 95%, IK 0,59–0,73), perdarahan intrakranial (RR 0,54; 95%, IK 0,43–0,69), NEC (RR 0,46; 95% IK, 0,29–0,74), dan kematian (RR 0,69; 95% IK, 0,58–0,81).²

Pengulangan pemberian kortikosteroid dosis tunggal diindikasikan pada ibu yang telah mendapatkan kortikosteroid lebih dari 7-14 hari sebelumnya.^{2,6} Data terkini menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid juga menurunkan morbiditas neonatus jika diberikan pada usia kehamilan preterm akhir yakni antara 34⁺⁰ minggu dan 36⁺⁶ minggu dengan risiko persalinan dalam 7 hari tanpa adanya riwayat mendapat terapi kortikosteroid sebelumnya.^{2,6}

Terdapat bukti pemberian kortikosteroid pada usia kehamilan >34 minggu menurunkan risiko RDS (RR 0,76; 95% IK 0,62-0,93), *transient tachypnea of the newborn* (RR 0,62; 95% IK 0,50-0,77), RDS berat (RR 0,66; 95% IK 0,53-0,82), penggunaan surfaktan (RR 0,61; 95% IK 0,38-0,99), penggunaan ventilator mekanik (RR 0,62; 95% IK 0,41-0,94), lama penggunaan oksigen (rerata perbedaan 2,06 jam, 95% IK -2,17 - -1,95), penggunaan oksigen dosis rendah dengan efek maksimal (rerata perbedaan -0,66%; 95% IK -0,69 - -0,63), lama rawat di NICU (rerata perbedaan -7,64 hari; 95% IK -7,65 - -7,64), skor APGAR yang lebih tinggi pada menit pertama dan kelima (rerata perbedaan 0,06; 95% IK 0,05–0,07) dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan kortikosteroid.³

Rekomendasi

- Pemberian kortikosteroid antenatal diberikan pada perempuan kehamilan tunggal dengan usia kehamilan 24 – 34 minggu yang memiliki risiko persalinan dalam waktu 7 hari. **(Derajat Rekomendasi A)**
- Pemberian kortikosteroid antenatal dapat diberikan pada keadaan ketuban pecah atau kehamilan ganda dengan usia kehamilan 24 sampai 34 minggu yang memiliki risiko persalinan dalam waktu 7 hari. **(Derajat Rekomendasi B)**
- Pemberian kortikosteroid antenatal ditawarkan pada perempuan dengan usia kehamilan 23 minggu yang memiliki risiko persalinan dalam waktu 7 hari. **(Derajat Rekomendasi B)**
- Pengulangan pemberian kortikosteroid antenatal dapat dipertimbangkan pada perempuan dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu yang sebelumnya telah mendapatkan kortikosteroid antenatal lebih dari 7 hari. **(Derajat Rekomendasi B)**
- Kortikosteroid antenatal dapat dipertimbangkan diberikan pada usia kehamilan 34–36 minggu pada pasien yang belum mendapat terapi kortikosteroid antenatal sebelumnya tanpa menunda persalinan apabila terdapat indikasi. **(Derajat Rekomendasi B)**

8.4. Antibiotik Profilaksis Antenatal pada Perempuan dengan PPRM

Infeksi bakteri intrauterin merupakan salah satu penyebab persalinan preterm khususnya pada usia kehamilan <32 minggu. Suatu teori menyatakan bahwa infeksi menyebabkan kontraksi. Berdasarkan konsep tersebut, penggunaan antibiotik diberikan untuk memperpanjang usia kehamilan dan menurunkan morbiditas neonatus.¹ Namun tidak ada bukti yang menunjukkan adanya manfaat penggunaan antibiotik profilaksis pada ancaman persalinan preterm tanpa ketuban pecah atau tanda infeksi dalam meningkatkan luaran bayi.³

Berdasarkan NICE, perempuan dengan PPRM dapat diberikan eritromisin oral 250 mg diberikan 4x/hari maksimal 10 hari atau hingga perempuan ditegakkan akan mengalami kelahiran (mana yang lebih cepat).¹ Pada perempuan dengan PPRM

yang tidak dapat menggunakan eritromisin dapat dipertimbangkan pemberian penisilin per oral maksimal 10 hari atau hingga perempuan ditegakkan akan mengalami kelahiran (mana yang lebih cepat).

Co-amoksiklav sebagai profilaksis infeksi intrauterin pada PPRM tidak direkomendasikan karena dapat menyebabkan peningkatan risiko NEC.¹

Pemberian antibiotik dapat disesuaikan dengan pola kuman setempat apabila diketahui.

Antibiotik	Dosis
ACOG²	
Ampisilin	2 gram IV setiap 6 jam DAN
Eritromisin	250 mg IV setiap 6 jam selama 48 jam diikuti dengan
Amoxicillin	250 mg PO setiap 8 jam DAN
Eritromisin	333 mg PO setiap 8 jam selama 5 hari
NICE³	
Eritromisin	250 mg PO setiap 6 jam selama maksimal 10 hari

Tabel 6. Regimen Antibiotik

8.5. Magnesium Sulfat (MgSO₄) Sebagai Neuroprotektif

Peningkatan kasus bayi preterm saat ini diikuti dengan angka keberhasilan hidup yang meningkat namun kejadian *cerebral palsy* juga mengalami peningkatan.⁵⁻⁷ Kejadian *cerebral palsy* menurun secara signifikan sebanyak 14,6% pada usia kehamilan 22–27 minggu, 6,2% pada kehamilan 28–31 minggu, 0,7% pada 32–36 minggu, dan 0,1% pada janin cukup bulan.⁷

Berdasarkan panduan NICE, direkomendasikan pemberian $MgSO_4$ untuk mengurangi morbiditas neurologi. Pemberian $MgSO_4$ sebagai neuroprotektif dengan dosis loading 4 gram bolus intravena dalam waktu 15 menit. Pemberian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan yakni infus 1 gram per jam hingga kelahiran atau selama 24 jam (sesuai dengan yang tercepat). Dua studi meta-analisis yang menganjurkan pemberian $MgSO_4$ sebelum persalinan akan menurunkan kejadian *cerebral palsy* (RR 0,71; 95% IK 0,55–0,91).¹ Pemberian dosis $MgSO_4$ berbeda pada beberapa studi bervariasi antara 4–6 gram. Tidak semua studi memberikan dosis pemeliharaan, beberapa studi yang merekomendasikan pemeliharaan $MgSO_4$, dosis yang diberikan bervariasi yaitu 1 gr/jam hingga 3 g/jam.⁷

Menurut RCOG pemberian $MgSO_4$ juga dapat menurunkan angka kejadian leukomalasia periventrikular kistik.⁷ Rouse, dkk.^{7,8} merekomendasikan penghentian $MgSO_4$ apabila tidak terjadi proses persalinan atau persalinan dapat dicegah (peringkat bukti 2). Suatu studi RCT yang dilakukan oleh Rouse, dkk.⁹ pada 2241 perempuan dengan persalinan preterm pada usia kehamilan 24–32 minggu, ditemukan luaran neonatus yang tidak signifikan terhadap kelompok $MgSO_4$ dengan plasebo (RR 0,97; 95% IK 0,77–1,23). Namun pada analisis sekunder ditemukan *cerebral palsy* sedang-berat lebih rendah pada kelompok $MgSO_4$ (1,9% vs. 3,5%; RR 0,55; 95% IK 0,32–0,95), sedangkan risiko kematian tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok (9,5% vs. 8,5%; RR 1,12; 95% IK 0,85–1,47).⁹

Studi	Jumlah Partisipan	Inklusi	Dosis	Durasi	Kematian dan Cerebral Palsy	Kematian	Cerebral Palsy
Crowther	1.255	usia kehamilan <30 minggu; kemungkinan persalinan dalam 24 jam	4 gram 1 gram/jam	>24 jam	RR 0,83; 95% IK 0,66-1,03	RR 0,83; 95% IK, 0,64-1,09	RR 0,83; 95% IK, 0,54 -1,27
Marret	688	usia kehamilan <33 minggu	4 gram	hanya dosis awal	OR 0,80; 95% IK, 0,58-1,10	OR 0,85; 95% IK 0,55 -1,32	OR 0,70; 95% IK, 0,41 -1,19
Rouse	2.241	usia kehamilan 24-31 minggu; dengan risiko persalinan spontan yang tinggi	6 gram 2 gram/jam	>12 jam; terapi dilanjutkan saat mendekati persalinan	RR 0,97; 95% IK, 0,77-1,23	RR 1,12; 95% IK 0,85 -1,47	RR 0,55; 95% IK, 0,32 -0,95

IK : confidence interval; RR : relative risk; OR : odds ratio.

Tabel 7. Kriteria Inklusi, Regimen Tataaksana, dan Data Penelitian MgSO₄ Skala Besar

Mekanisme MgSO_4 sebagai agen neuroprotektif belum sepenuhnya diketahui. Beberapa teori menyatakan MgSO_4 menghalangi reseptor *N-methyl-D-aspartic* (NMDA) yang penting pada terjadinya proses cedera oligodendrosit glial pada daerah putih di periventrikular. Selain itu MgSO_4 juga bersifat protektif terhadap jaringan terhadap radikal bebas, sebagai vasodilator, menurunkan instabilitas vaskular, mencegah kerusakan akibat hipoksia, melemahkan sitokin atau asam amino yang menginduksi kerusakan sel dan juga beraksi sebagai anti apoptosis.⁷

Waktu terbaik pemberian MgSO_4 masih menjadi hal yang diperdebatkan. Panduan praktik klinis dari Universitas Adelaide menyatakan pemberian MgSO_4 dipertimbangkan pada usia kehamilan kurang dari 30 minggu.⁷ Sedangkan Magee, dkk.⁸ menganjurkan pemberian MgSO_4 pada $\leq 31^{+6}$ minggu dan hentikan penggunaan tokolisis saat MgSO_4 diberikan. Berdasarkan NICE, tawarkan pemberian MgSO_4 sebagai neuroprotektif pada perempuan dengan usia kehamilan antara 24^{+0} dan 29^{+6} minggu yang ditegakkan sebagai persalinan preterm atau mempunyai kemungkinan kelahiran preterm dalam 24 jam.¹ Menurut Rouse, dkk. terdapat penurunan *cerebral palsy* yang signifikan pada usia kehamilan < 28 minggu (RR 0,45; 95% IK 0,23–0,87), tetapi tidak demikian pada pemberian usia kehamilan antara 28–31 minggu.⁷

Pada saat pemberian MgSO_4 perlu dilakukan pengawasan tanda toksisitas MgSO_4 pada sekurangnya setiap 4 jam dengan mencatat nadi, tekanan darah, frekuensi nafas, produksi urin dan refleks tendon dalam (patella).^{1,5,7} Terdapat sebanyak 50% kasus hipotensi dan takikardia.⁷ Pada kasus oligouria atau gagal ginjal, monitor dilakukan lebih sering dan pertimbangkan untuk mengurangi dosis MgSO_4 .¹

Pada penelitian Romero, didapatkan bahwa pemberian MgSO_4 antenatal menurunkan risiko *cerebral palsy* (RR 0,69; 95% IK 0,55–0,88), *cerebral palsy* sedang dan berat (RR 0,64; 95% IK 0,44–0,92), dan disfungsi motorik kasar (RR 0,60; 95% IK 0,43–0,83).¹⁰

Rekomendasi:

Penggunaan magnesium sulfat dapat diberikan pada pasien dengan usia kehamilan 24 sampai 31⁺⁶ minggu yang diperkirakan terjadi kelahiran preterm.

Derajat Rekomendasi A

8.6. Waktu Pemasangan Klem Tali Pusat

Telaah sistematik yang dilakukan Rabe H, yang terdiri dari 15 studi menyatakan bahwa *milking*, atau pengurutan tali pusat bayi dari sisi plasenta ke sisi neonatus, dan penundaan pemasangan klem tali pusat selama 30 detik–3 menit berhubungan dengan penurunan transfusi pada bayi (RR 0,6; IK 0,46–0,81), penurunan kejadian perdarahan intrakranial (RR 0,59; IK 0,41–0,85), dan penurunan kejadian NEC (RR 0,62; IK 0,43–0,90), dibandingkan dengan pemasangan klem tali pusat segera.

Panduan dari NICE merekomendasikan untuk melakukan penundaan pemasangan klem tali pusat selama 30 detik–3 menit untuk memfasilitasi transfer oksigen selama tali pusat masih berdenyut, tanpa menunda perlakuan lain yang akan diberikan, misalnya pemberian oksigen pada bayi. Dalam keadaan diperlukannya resusitasi neonatus atau perdarahan maternal, dilakukan pengurutan tali pusat dan pemasangan klem tali pusat sesegera mungkin.³

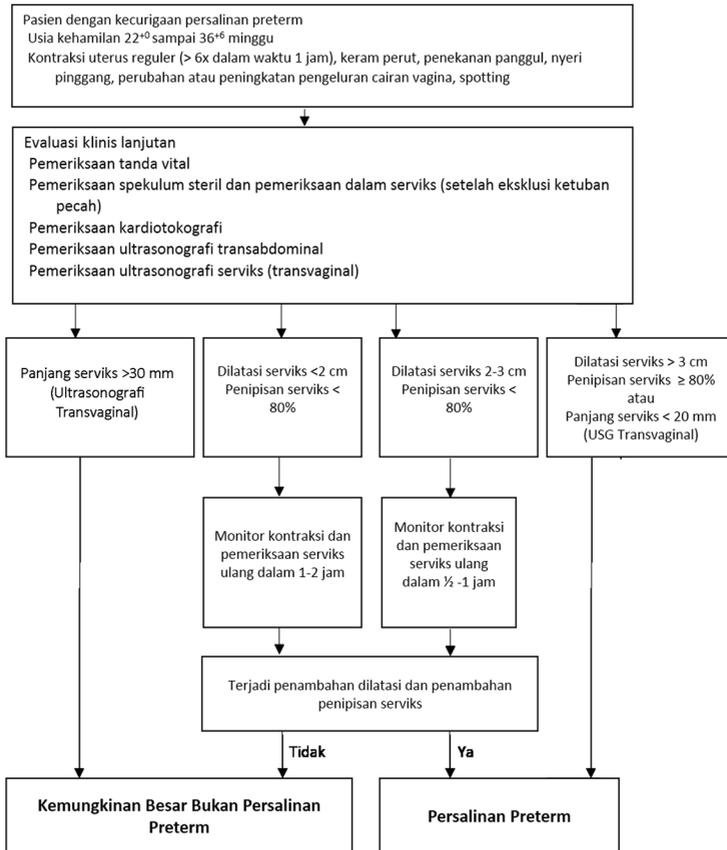
Daftar Pustaka

1. NICE. Preterm Labour and Birth. National Institute for Health and Care Excellence. 2015:1-27.
2. ACOG Committee Opinion. Management of Preterm Labor. Practice Bulletin. 2016:171
3. NICE Guideline 25: Preterm labour and birth. 2015.

4. Ness A, Blumfeld Y, Sung J. Preterm Labour. In: Berghella V, editor. Preterm Birth: Prevention and Management. Philadelphia: Wiley Black; 2010. p. 198.
5. ACOG. Committee Opinion. Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection. 2010;115(3). p 669-71.
6. Renzo GCD RL, Facchinetti F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, May 2011; 24(5): 659–67.
7. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):CD000230.
8. Magee L SD, Synnes A, et al. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):516–529
9. Rouse DJ HD, Thom E, et al. A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. *N Engl J Med*. 2008: 359(9). P 895 - 905.
10. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595-609.

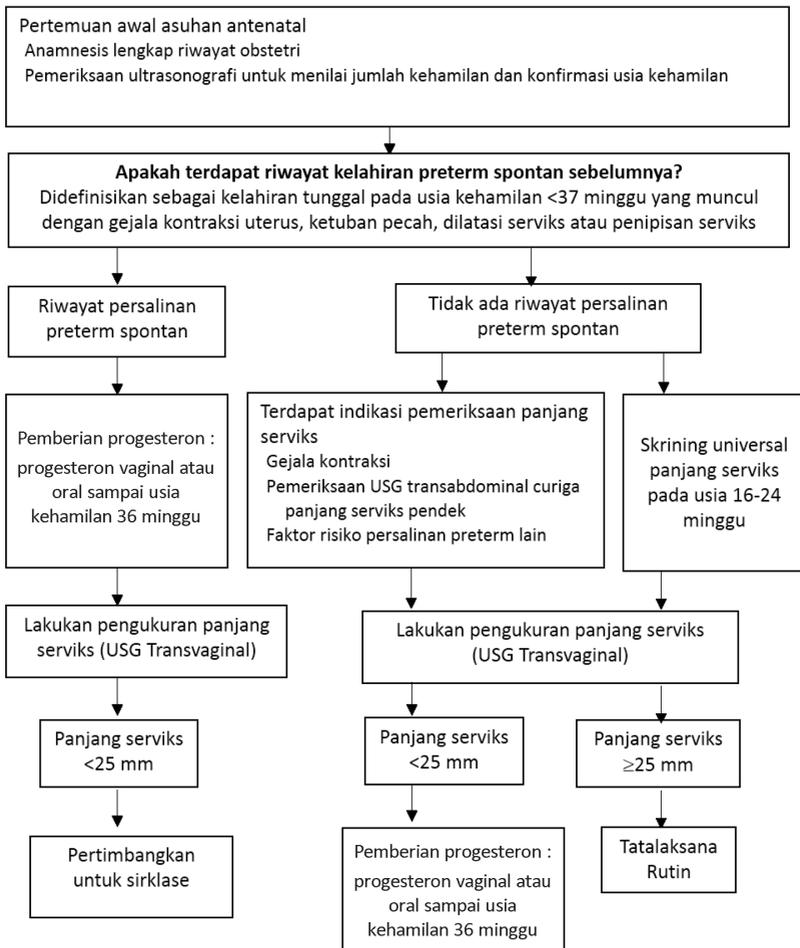
BAB IX

BAGAN



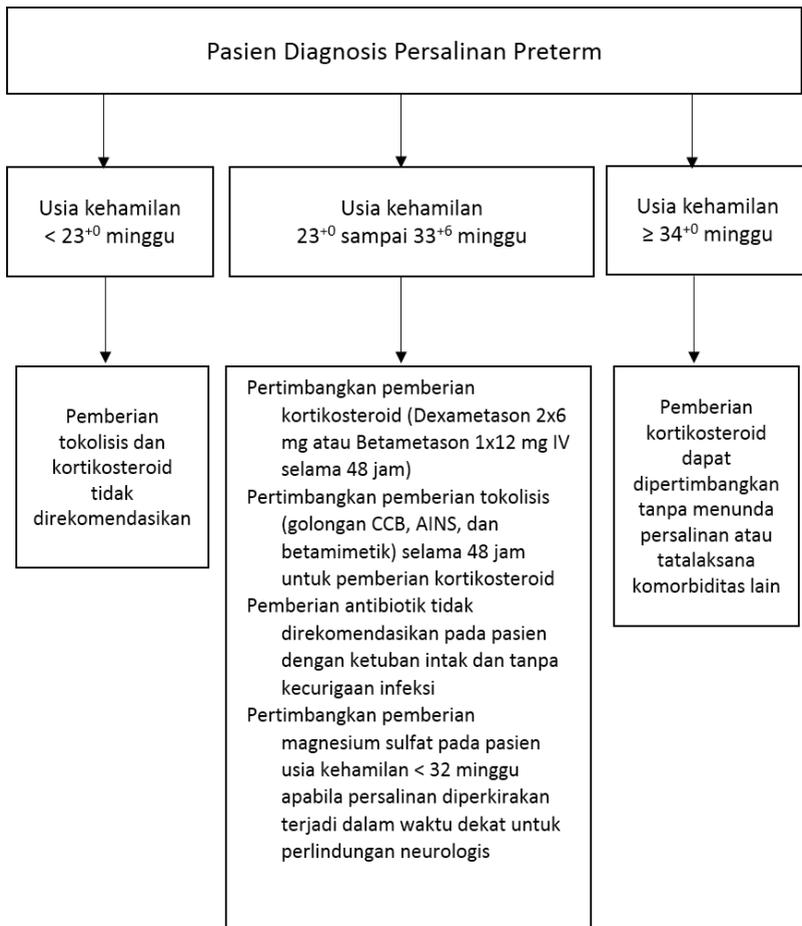
Bagan 1. Alur diagnosis persalinan preterm

(diadaptasi dari Simhan HN, Iams JD, Romero R. Preterm Labor and Birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al., editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*: Elsevier Health Sciences; 2016. p. 615-44.)



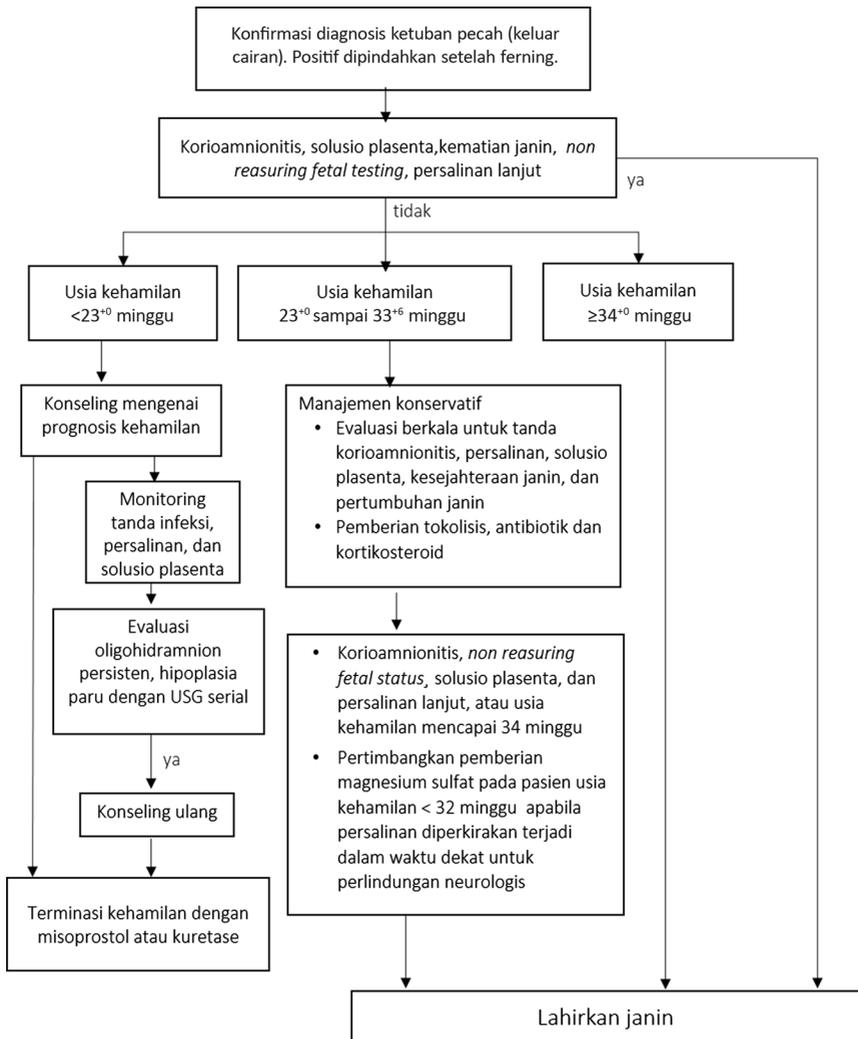
Bagan 2. Alur pencegahan persalinan preterm

(diadaptasi dari Suhag A. Preterm birth prevention in asymptomatic women. In: Berghela V, editor. Obstetrics Evidence Based Guidelines. Maternal Fetal Medicine. 3 ed. Philadelphia: CRC Press; 2017. p. 193-212, ACOG Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. Obstetrics and gynecology. 2012;120(4), ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstetrics and gynecology. 2014;123(2 Pt 1):372-9 dan NICE Guideline 25: Preterm labour and birth. 2015)



Bagan 3. Alur tatalaksana persalinan preterm (tanpa ketuban pecah)

(diadaptasi dari Armson BA. Preterm Labour. In: Berghela V, editor. Obstetrics Evidence Based Guidelines. Maternal Fetal Medicine. 3 ed. Philadelphia: CRC Press; 2017. p. 214 dan ACOG Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstetrics and gynecology. 2017;130(2):102-9)



Bagan 4. Alur tatalaksana ketuban pecah

(diadaptasi dari Locatelli A and Consonni S. Preterm Premature Rupture of Membrane. In: Berghela V, editor. Obstetrics Evidence Based Guidelines. Maternal Fetal Medicine. 3 ed. Philadelphia: CRC Press; 2017. p. 228)

Lampiran 1. Peringkat Bukti Oxford Center for Evidence Medicine (2011)

Question	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5
How common is the problem?	Local and current random sample Surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standard**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or casecontrol studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a

<p>Does this intervention help? (Treatment Benefits)</p>	<p>Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trials</p>	<p>Randomized trial or observational study with dramatic effect</p>	<p>Non-randomized controlled cohort/follow-up study**</p>	<p>Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**</p>	<p>Mechanism-based reasoning</p>
<p>What are the COMMON harms? (Treatment Harms)</p>	<p>Systematic review of randomized trials, <i>telah sistematis</i> of nested case-control studies, <i>n-of-1</i> trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect</p>	<p>Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect</p>	<p>Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**</p>	<p>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</p>	<p>Mechanism-based reasoning</p>
<p>What are the RARE harms? (Treatment Harms)</p>	<p>Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trial</p>	<p>Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect</p>	<p>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</p>	<p>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</p>	<p>Mechanism-based reasoning</p>

Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized Trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/ follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
--	--	------------------	---	---	---------------------------

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.