**Modul**

**Ovulasi dan fertilisasi /implantasi dan pertumbuhan janin**

**DAFTAR ISI**

|  |  |
| --- | --- |
| Halaman | |
| Halaman Judul . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 1 |
| Halaman Persembahan . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 2 |
| Halaman Motto . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 3 |
| Obsesi . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 4 |
| Kata Pengantar . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 5 |
| Daftar Isi . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 6 |
| BAB I PENDAHULUAN |  |
| 1. Fetomaternal . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 9 |
| 1. Tantangan Terhadap Kedokteran Fetomaternal . . . . . . . . . . | 11 |
| 1. Perkembangan Teknik Diagnosis Dan Pemantauan Janin | 14 |
| 1. Perawatan Janin Intrauterin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 20 |
| 1. Perkembangan Kedokteran Fetomaternal . . . . . . . . . . . . . . . | 21 |
| 1. Masalah Kedokteran Fetomaternal . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 24 |
| 1. Strategi Pengembangan Kedokteran Fetomaternal . . . . . . . . | 31 |
| 1. Perawatan Ante Natal . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 34 |
| BAB II FISIOLOGI JANIN |  |
| 1. Genetika Reproduksi . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 50 |
| 1. Pertumbuhan dan Perkembangan Janin . . . . . . . . . . . . . . . . | 62 |
| 1. Sistem Pernapasan Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 67 |
| 1. Fisiologi Kardiovaskuler Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 76 |
| 1. Neurologi Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 82 |
| 1. Nefrologi Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 84 |
| 1. Sistem Digestif Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 104 |
| 1. Respon Antibodi Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 107 |
| 1. Endokrinologi Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 112 |
| BAB III FISIOLOGI PLASENTA |  |
| 1. Implantasi dan Perkembangan Plasenta . . . . . . . . . . . . . . . . | 120 |
| 1. Endokrinologi Plasenta . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 127 |
| 1. Nutrisi Janin dan Transfer Plasenta . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 141 |
| 1. Dinamika Cairan Amnion . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 145 |
| BAB IV FISIOLOGI MATERNAL |  |
| 1. Fisiologi Kardiovaskuler Ibu . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 149 |
| 1. Fisiologi Kontraksi Miometrium . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 154 |
| 1. Perubahan Mamma dan Laktasi . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 168 |
| 1. Imunologi dalam Kehamilan . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 176 |
| 1. Nutrisi pada Kehamilan . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 194 |
| 1. Teratologi . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 207 |
| BAB V CARA-CARA DIAGNOSIS DASAR KLINIK |  |
| 1. Ultrasonografi Obstetri . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 219 |
| 1. Kardiotokografi Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 228 |
| 1. Kardiotokografi Intrapartum . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 245 |
| 1. Doppler Velosimetri . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 257 |
| BAB VI PATOFISIOLOGI FETO-MATERNAL |  |
| 1. Abortus Spontan Berulang . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 273 |
| 1. Kehamilan Ektopik . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 286 |
| 1. Servik Inkompeten . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 330 |
| 1. Persalinan Preterm . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 332 |
| 1. Kehamilan Lewat Bulan . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 362 |
| 1. Ketuban Pecah Prematur . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 377 |
| 1. Hambatan Pertumbuhan Janin Intrauterin . . . . . . . . . . . . . . | 379 |
| 1. Mekonium Dalam Cairan Amnion . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 407 |
| 1. Gawat Janin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 419 |
| 1. Kehamilan Kembar . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 425 |
| 1. Perdarahan Kehamilan Trimester Ketiga . . . . . . . . . . . . . . . | 434 |
| 1. Malposisi dan Malpresentasi . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 436 |

**BAB I**

**PENDAHULUAN**

1. FETOMATERNAL

Ilmu Kedokteran FetoMaternal sebenarnya telah lama berkembang dengan berakar pada Obstetri. Perhatian khusus pada perkembangan janin secara fisiologik maupun kelainannya, serta hasil luaran bayi baru lahir mendorong beberapa orang mempelajari secara khusus dan menemukan bukti ilmiah yang bertujuan untuk melindungi janin dan bayi baru lahir.

Dengan adanya bukti ilmiah dan perkembangan praktek, kini kehidupan *(survival)* bayi baru lahir telah meningkat pesat. Angka kematian perinatal telah banyak menurun dari 30/1000 menjadi 5/1000, berkat pelayanan yang baik pada bayi preterm dan perawatan bayi baru lahir secara intensif.

Sejarah pemantauan janin agaknya telah lama diketahui, dimulai pemeriksaan kehamilan dan perawatan bayi (sejarah kehamilan dan persalinan pada zaman nabi Musa) serta pemberian ASI yang amat bermanfaat bagi kehidupan. Kemudian pada tahun 1810 mulai digunakan stetoskop untuk mendengarkan denyut jantung. Denyut jantung dan gerakan janin merupakan indikator yang banyak dipakai dalam menduga kesehatan janin.

Kini pertumbuhan janin terhambat merupakan masalah yang menjadi perhatian universal karena berkaitan dengan penyakit anak dan dewasa. Risiko untuk menderita diabetes, hipertensi, stroke, kanker bahkan skizofrenia meningkat bermakna. Dengan adanya kemampuan laboratorium yang lebih canggih baik penyakit ibu maupun janin, keamanan dan ketepatan lebih terjamin. Pada janin kini dapat ditentukan kelainan genetik tunggal thalassemia, *cystic fibrosis* dll. Demikian pula deteksi infeksi dengan teknik PCR, memungkinkan diagnosis infeksi virus.

Perkembangan kedokteran fetomaternal tidak dapat dilepaskan dari perkembangan perinatologi. Perinatologi merupakan cabang ilmu kedokteran yang mempelajari kehidupan janin-bayi dalam perioda perinatal, yaitu perioda mulai kehamilan berumur 20 minggu sampai 28 hari setelah dilahirkan. Di dalam praktek, cabang ilmu tersebut mempelajari kehidupan sejak saat pembuahan sampai bayi berumur 28 hari setelah lahir.

Cabang ilmu ini berkembang pesat sejak tahun 60-an, hal ini sehubungan dengan makin disadarinya, bahwa dengan keberhasilan menekan kematian maternal, serta makin kecilnya jumlah anak yang diinginkan, maka setiap kehamilan sangat diharapkan berakhir dengan kelahiran bayi yang sehat sejahtera dan mampu tumbuh dan berkembang menjadi manusia sehat secara sempurna baik fisik maupun mental.

Perkembangan perinatologi tersebut juga dipacu dengan majunya pengetahuan dan teknologi dalam penanganan bayi yang mempunyai berat badan lahir rendah, majunya teknologi pemeriksaan janin dalam uterus yang lebih invasif, transfuse intrauterin, ditambah pula dengan penggunaan ultrasonografi yang resolusinya makin lama makin baik, penyitraan resonansi magnetik (*magnetic resonance imaging),* serta berbagai tindakan terapi janin semasa masih di dalam uterus. Untuk menangani kemajuan tersebut diperlukan kerja sama yang erat antara berbagai bidang spesialisasi antara lain Obstetri, Paediatri, Interne, Radiologi, Pathologi Klinik, Anestesiologi dan berbagai spesialisasi yang lain.

Karena tujuan akhir suatu perawatan perinatal adalah agar setiap kehamilan yang dikehendaki, berakhir dengan kelahiran seorang bayi yang sehat, yang kemudian dapat tumbuh dan berkembang secara sempurna, baik fisik maupun mental, maka perinatologi mempunyai peran yang penting dalam upaya meningkatkan kualitas sumber daya manusia di masa yang akan datang.

Di bidang obstetri perkembangan perinatologi merangsang perkembangan Kedokteran Fetomaternal yang mempelajari kehidupan mulai sejak pembuahan sampai lahirnya bayi. Meskipun di negara maju sudah merupakan bidang sub-spesialisasi, tetapi di Indonesia sub-spesialisasi kedokteran fetomaternal masih belum merupakan hal yang mendesak dan pengembangannya masih memerlukan sumber daya manusia dan teknologi biaya tinggi.

1. **TANTANGAN TERHADAP KEDOKTERAN FETOMATERNAL**

Pada saat ini masalah yang dihadapi kedokteran fetomaternal baik di negara maju maupun negara yang sedang berkembang masih hampir sama, hanya tingkat besarnya masalahnya berbeda. Masalah-masalah tersebut antara lain adalah : (1) mortalitas perinatal yang masih tinggi, terutama di negara-negara yang sedang berkembang; (2) tingginya morbiditas perinatal, yang diakibatkan oleh penyakit dan kelainan pada ibu, akibat gangguan pertumbuhan dan perkembangan janin dalam uterus, akibat proses persalinan dan kelahiran, serta akibat keadaan pada jam-jam pertama kehidupan setelah lahir; (3) masih tingginya angka kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah, (4) makin tingginya secara relatif angka kejadian kelainan kongenital yang diwariskan maupun yang didapat selama kehamilan.

*Mortalitas Perinatal*

Di negara-negara sedang berkembang, kematian perinatal, yaitu jumlah kematian intrauterin ditambah kematian bayi lahir mati dan bayi mati dalam 7 hari setelah lahir pada kehamilan 20 minggu atau lebih, masih sangat tinggi. Di negara majupun, bila dibandingkan dengan keberhasilan negara-negara tersebut menekan kematian maternal, kematian perinatal relatif lebih lambat penurunannya.

Dalam upaya menurunkan angka mortalitas perinatal ini, masalah pelayanan perinatal yang dihadapi oleh negara maju sangat berbeda dengan masalah yang dihadapi oleh negara yang sedang berkembang.

*Morbiditas Perinatal*

Morbiditas perinatal, yaitu kelainan atau penyakit yang terjadi pada perioda perinatal, yang dapat menyebabkan kematian perinatal masih banyak yang belum dapat ditanggulangi, baik karena sebabnya tidak diketahui atau memang tidak dapat ditolong lagi.

Di negara-negara yang sedang berkembang morbiditas perinatal sebagai penyebab kematian janin dan bayi, sebenarnya banyak yang dapat dicegah atau ditanggulangi. Tingginya morbiditas di negara-negara yang sedang berkembang tersebut juga disebabkan masih tingginya kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah.

***Kelainan Kongenital***

Kelainan kongenital ini dijumpai pada 3-5 % di antara bayi yang dilahirkan, dan sebagian besar sebabnya masih belum diketahui. Etiologi kelainan bawaan sebagian besar (40-60%) belum diketahui, kelainan kromosom dan genetik diperkirakan sekitar 15%; 10% karena pengaruh lingkungan (misalnya: infeksi, obat-obatan, bahan kimia, radiasi); 20-25% gabungan antara kelainan genetik dan pengaruh lingkungan, sedangkan 0.5-1% pada kehamilan kembar.

Di negara yang sedang berkembang kelainan kongenital sebagai penyebab

mortalitas dan morbiditas perinatal relatif rendah bila dibandingkan dengan penyebab yang lain. Tetapi di negara maju di mana mortalitas dan morbiditas akibat hipoksia, trauma kelahiran, partus lama, infeksi dan sindroma gawat napas sudah dapat ditekan, kelainan kongenital merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas yang penting.

Perhatian para ahli di negara maju sekarang ditujukan kepada diagnosis prenatal untuk mendeteksi kelainan kongenital sedini mungkin. Pada masa yang akan datang, kelainan bawaan diperkirakan tetap merupakan masalah, karena banyak yang sampai sekarang penyebabnya belum diketahui. Melihat pola mortalitas dan morbiditas perinatal, tingginya kejadian bayi berat badan lahir rendah, dan kelainan kongenital tersebut di atas, jelas bahwa masalah yang dihadapi negara maju dan negara sedang berkembang sangat berbeda, dan ini

mempengaruhi pula prioritas pengembangan perinatologi di berbagai negara.

1. **PERKEMBANGAN TEKNIK DIAGNOSIS DAN PEMANTAUAN JANIN**

Kemajuan dalam tehnik diagnosis dan pemantauan keadaan janin intrauterin, terbukti menurunkan mortalitas dan morbiditas perinatal, dan malahan juga menurunkan angka kelahiran dengan seksio sesarea. Teknik pemeriksaan dan diagnosis yang dikenal saat ini antara lain adalah :

1. ***Pemantauan Denyut Jantung Janin secara Elektronik***

Sejak dilakukannya pemantauan denyut jantung janin secara elektronik, jumlah kematian maupun morbiditas perinatal sangat menurun. Dengan pemantauan denyut jantung janin, terjadi penurunan angka kejadian palsy serebral, karena persalinan dapat segera diakhiri pada keadaan yang mulai membahayakan janin.

Selama 10 tahun sejak dikenalkannya pemantauan denyut jantung janin secara elektronik, dipoksia janin menurun sehingga seper-sepuluhnya, tetapi pada waktu itu terjadi pula peningkatan angka kelahiran dengan seksio sesarea. Dengan digunakannya uji tanpa beban (*non stress test*) angka seksio sesarea yang semula meningkat tersebut telah dapat ditekan kembali.

Pemantauan denyut jantung janin secara internal serta penggunaan uji dengan beban (*stress test*) yang pada mulanya banyak digunakan, saat ini mulai ditinggalkan dan digantikan dengan uji tanpa beban dan pemantauan eksternal. Pemantauan eksternal tersebut disempurnakan dengan teknik *external autocorrelation CTG* dengan ultrasonografi.

***Ultrasonografi***

Dengan ultrasonografi yang resolusinya makin tinggi, dapat dilihat dan dipantau gambaran janin keseluruhan, plasenta, uterus, amnion, gerakan ekstremitas janin, gerak mata, gerak napas, denyut jantung janin, aliran darah, pertumbuhan dan perkembangan janin. Selain itu, dengan ultrasonografi masih banyak tindakan-tindakan intrauterin yang dapat dipantau dengan jelas pada berbagai lapangan pandangan yang dikehendaki.

Kemajuan dalam bidang transduser ultrasonik dengan *transmission* dan *receiver* yang menggunakan kristal yang sama, dapat mendeteksi denyut jantung janin yang terletak jauh. Tehnik untuk mencatat dan memantau janin kembar dalam satu rekaman telah dipelopori oleh Toitu. Alat tersebut juga dapat mencatat gerak masing-masing janin dan kaitannya dengan denyut jantung masing-masing janin pada kehamilan ganda.

***Kemajuan dalam penggunaan ultrasonografi antara lain meliputi :***

a*.* Analisis dan diagnosis dengan *Computerized Automated FHR.*

Tehnik yang dikenalkan oleh Maeda yang memperhalus dan lebih objektif bila

dibandingkan dengan CTG secara visual.

b. Aktokardiogram

Aktokardiogram, yang secara simultan merekam denyut jantung janin dan gerak janin dalam satu rekaman dengan menggunakan satu transduser.

c*. Ultrasonic Doppler Flowmetry*

d. *Pulsed Doppler* dan *Continuous Wave (CW) Doppler technique*

digunakan untuk melihat aliran darah arteria uterina ibu, aorta janin, serta beberapa pembuluh darah arteria dan vena yang besar. Beberapa pola aliran darah dapat diketahui dengan menentukan perubahan pada indeks resistensi atau indeks pulsasi pada aliran darah arteri.

*e. Colour Flow Mapping.*

Teknik ini merupakan *ultrasonic Doppler B-mode* bersama dengan pewarnaan

pada gambaran aliran darah pada *real-time mode*. Dengan cara ini pembuluh

darah arterial dan aliran darah vena lebih dapat dikenal dibandingkan dengan

*flowmetry* yang biasa. Dengan cara ini aliran darah otak, adanya lilitan talipusat

maupun kelainan jantung dan pembuluh darah besar dengan mudah dapat

dideteksi.

*f. Tissue characterization*

Kemajuan dalam tehnik ultrasonografi pada saat ini juga telah dapat mengenal

morfologi dan sifat jaringan yang antara lain memungkinkan menentukan

maturasi paru janin.

1. *Penyitraan Resonansi Magnetik (Magnetic Resonance Imaging)*

Proton hidrogen, yang di dalam tubuh manusia banyak terdapat dalam bentuk air dan lemak, apabila ditempatkan dalam lapangan magnet yang kuat, dapat mengabsorsi dan mengeluarkan enersi dalam bentuk signal radio, yang dapat diubah menjadi pulsa gelombang radio. Gelombang radio yang dikeluarkan dari tubuh, dianalisis dengan komputer, dan menghasilkan gambar penampang bagian-bagian tubuh janin.

Prinsip dasar inilah yang digunakan dalam pemeriksaan dengan penyitraan resonansi magnetik di bidang kedokteran fetomaternal. Sejak digunakannya *nuclear magnetic resonance* di bidang kedokteran klinik tahun 1980-an, untuk menghilangkan kesan seolah-olah terdapat pengaruh radiasi nuklir, maka oleh American College of Radiology, kata “nuclear” dihapuskan, dan sejak tahun 1984 disebut penyitraan resonansi magnetik (MRI).

Dalam bidang kedokteran fetomaternal Penyitraan Resonansi Magnetik (MRI) digunakan untuk pemeriksaan secara topografik maupun fungsional, dan dalam beberapa hal dapat memberikan gambaran yang lebih jelas dibandingkan dengan gambar yang dihasilkan dengan pemeriksaan ultrasonografi. Oleh karena alat ini masih terlalu mahal, maka penggunaannya masih langka dan terbatas.

1. *Pemeriksaan Radiologik*

Kadang-kadang pemeriksaan radiologik masih digunakan untuk amniografi dan fetografi, dengan memasukkan bahan kontras yang larut dalam air ke dalam ruang amnion, dan yang kemudian ditelan oleh janin. Tetapi dengan majunya teknik penyitraan yang lain, serta adanya potensi bahaya pada penggunaan pemeriksaan radiologik tersebut, pemeriksaan ini jarang digunakan di bidang kedokteran fetomaternal.

1. *Pemeriksaan Biokimiawi*

Tujuan pemeriksaan biokimiawi dalam bidang kedokteran fetomaternal adalah berusaha untuk mengetahui keadaan janin dengan memeriksa bahan yang berasal dari janin baik darah, cairan amnion, kemih maupun cairan tubuh janin yang lain. Cara tersebut dapat dilakukan secara tidak langsung dengan memeriksa darah atau kemih ibu yang diperkirakan mengandung bahan-bahan yang dikeluarkan oleh janin atau secara langsung dengan memeriksa bahan yang berada di dalam darah janin, di dalam kemih janin, atau di dalam cairan tubuh janin yang lain.

Cara tidak langsung sejak lama telah digunakan, tetapi karena faktor yang mempengaruhi hasil tersebut banyak sekali, maka sebagai pemantauan keadaan janin kurang dapat dipercaya. Contoh yang sejak lama dikenal adalah penentuan oestriol kemih ibu untuk memantau keadaan janin. Kadar oestriol dalam kemih ibu sebagai pemantau keadaan janin intrauterin sangat dipengaruhi oleh banyak faktor.

Faktor-faktor tersebut antara lain, bagaimana transfer bahan tersebut melalui plasenta, bagaimana bahan tersebut dimetabolisir dalam organ ibu, serta bagaimana bahan tersebut diekskresi dalam kemih, serta bagaimana cara pengumpulan kemihnya. Untuk mengurangi pengaruh berbagai faktor tersebut diusahakan untuk memeriksa oestriol darah ibu, sehingga lebih mendekati tujuan untuk memantau fungsi feto-plasental sebagai satu unit.

Cara pemeriksaan biokimiawi yang lebih langsung adalah memeriksa cairan amnion yang dianggap penampungan sekresi dan ekskresi janin yang dikeluarkan dari paru, saluran pencernaan makanan, kemih, maupun cairan serebrospinalis. Yang telah lama dikenal adalah pemeriksaan kadar bilirubin pada inkompatibilitas Rhesus, pemeriksaan rasio lesitin spingomielin untuk maturasi paru, pemeriksaan fosfolipid lain, pemeriksaan alfa-fetoprotein untuk mengetahui adanya kebocoran cairan tubuh janin.

Cara langsung pemeriksaan darah janin yang paling lama dikenal adalah pemeriksaan pH darah yang diambil dari darah kulit kepala janin. Dengan majunya teknologi ultrasonografi, maka pada saat ini yang banyak dipakai adalah pengambilan sampel darah dari vasa umbilikalis dengan kordosentesis, serta pengambilan sampel cairan tubuh yang langsung diambil dari ruangan yang mengandung cairan di dalam tubuh janin.

1. *Pemeriksaan Sel dan Jaringan Janin*

Pada tahap pertama, pemeriksaan sitologi dan histologi dilakukan terhadap sel yang terlepas di dalam cairan amnion, serta sel darah janin yang secara kebetulan dapat memasuki sistem peredaran darah ibu dalam jumlah yang cukup. Kemudian pemeriksaan ini berkembang dengan pengambilan sel secara langsung pada jaringan kulit janin, darah talipusat janin (kordosentasis) maupun vili korialis. Pemeriksaan ini dapat berupa pengecatan sederhana sampai dengan pembiakan sel terutama untuk diagnosis prenatal.

Dengan demikian pada saat ini telah hampir lengkaplah cara diagnosis yang digunakan untuk mengetahui keadaan janin dalam uterus, yang meliputi :

1. pemeriksaan biofisik, yang setara dengan pemeriksaan fisik yang dilakukan pada bayi di luar uterus,

2. pemeriksaan denyut jantung janin secara elektronik, yang hampir setara dengan

pemeriksaan jantung serta EKG pada bayi di luar uterus,

3. pemeriksaan penyitraan dengan ultrasonografi yang mempunyai resolusi tinggi, MRI, dan kadang-kadang radiologik yang dapat melihat gambaran di dalam tubuh janin secara jelas,

4. pemeriksaan darah kemih, dan cairan tubuh janin secara laboratorik,

5. pemeriksaan sitologi, histopatologi, dan genetika, dengan cara mengambil sel tubuh janin, yaitu sel darah, sel jaringan, atau sel yang terlepas dari tubuh janin,

6. pemeriksaan fetoskopi, untuk melihat langsung keadaan luar tubuh janin, walaupun sekarang sudah diambil alih oleh kemajuan ultrasonografi dan MRI.

1. **PERAWATAN JANIN INTRAUTERIN**

Pada prinsipnya perawatan janin dan bayi dalam bidang kedokteran fetomaternal dilaksanakan atas dasar pertimbangan, apakah kehidupan ekstrauterin akan lebih baik dibandingkan dengan kehidupan intrauterin. Bila dipertimbangkan bahwa kehidupan di dalam uterus lebih baik, janin harus dipertahankan, tetapi bila kehidupan di luar uterus lebih baik, maka bayi harus dilahirkan, kemudian bagaimana perawatan selanjutnya di luar uterus. Tetapi seringkali sulit untuk menentukan mana yang lebih baik, terutama bila fasilitas yang ada sangat terbatas.

Upaya-upaya untuk memperbaiki keadaan janin intrauterin atau resusitasi

intrauterin telah dilaksanakan sejak lama, yang secara garis besar dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Upaya memperbaiki keadaan ibu. Hal ini merupakan upaya yang paling tua, yang berdasarkan pemikiran, bahwa bila keadaan ibu baik dan dalam keadaan sehat, maka keadaan janin akan menjadi baik. Upaya ini penting sekali, tetapi ternyata bila keadaan janin tetap jelek upaya tersebut kecil manfaatnya.

2. Upaya memperbaiki keadaan janin dengan mengubah posisi atau habitus janin dalam uterus.

3. Upaya memperbaiki keadaan janin dengan melalui sirkulasi darah ibu. Misalnya dengan pemberian oksigen, glukosa atau bikarbonas natrikus dengan harapan memperbaiki asidosis dan hipoksia yang dialami janin.

4. Upaya memperbaiki dan memberi terapi pada janin dalam uterus, yang paling

terkenal adalah pemberian transfusi darah pada janin intrauterin.

5. Upaya pembedahan intrauterin, sementara janin masih tetap berada di dalam uterus (fetal surgery), yang kemudian dinding uterus ditutup kembali.

6. Upaya mengeluarkan janin dari lingkungan intrauterin yang tidak menguntungkan , dan melakukan perawatan neonatus secara intensif di luar uterus (Neonatal Intensive Care Unit).

Dengan kemampuan pemeriksaan, diagnosis, pemantauan, terapi medik dan pembedahan terhadap janin di dalam uterus, saat ini janin sudah dianggap sebagai seorang pasien. Apabila keadaan di dalam uterus ternyata fungsi uterus digantikan dengan alat-alat di luar uterus.

1. **PERKEMBANGAN KEDOKTERAN FETOMATERNAL**

Perawatan ibu hamil dan melahirkan telah mengalami perubahan besar.Perubahan pola pikir dalam perawatan ibu hamil dan melahirkan tersebut mempengaruhi arah pengembangan kedokteran fetomaternal.Secara garis besar perkembangan tersebut dapat dilukiskan sebagai berikut :

1. Pada masa lalu perawatan ibu hamil dan melahirkan adalah suatu kesatuan yang tidak dapat dipisahkan dengan kehidupan masyarakat dan alam sekitarnya, termasuk hal-hal yang bersifat sakral dan mistik, adat istiadat, dan kebudayaan yang berlaku didalam masyarakat tersebut. Peristiwa kehamilan dan kelahiran dianggap sebagai peristiwa alam, sehingga keseluruhan proses kehamilan dan persalinan tersebut merupakan peristiwa yang berada di luar kemampuan manusia dan semuanya diserahkan kepada nasib yang telah ditentukan.

2. Keadaan tersebut berangsur-angsur ditinggalkan karena berkembangnya ilmu

kedokteran “modern” yang pendekatannya lebih ke arah kesehatan individu dalam rumah sakit, demikian pula pada pelayanan ibu hamil dan ibu melahirkan. Pada waktu itu janin dianggap sebagai salah satu organ ibu, dan kadang-kadang dianggap sebagai satu parasit yang dapat mengganggu kesehatan ibu. Bila kehamilan atau janin menyebabkan seorang ibu tersebut sakit atau tidak sehat, maka kehamilan diakhiri,janin dikeluarkan untuk memulihkan kesehatan ibu, tanpa memperhatikan apakah janin-bayi yang dilahirkan mampu hidup di luar rahim ibu atau tidak. Demikian pula,bila dalam proses persalinan terjadi suatu kesulitan, maka jiwa dan tubuh janin akan dikorbankan untuk menolong jiwa ibunya. Seluruh tanggung jawab perawatan dan nasib bayi baru lahir berada di tangan penolongnya, yaitu dokter kebidanan. Para ahli kebidanan biasanya lebih mementingkan keselamatan ibunya daripada keselamatan janin dan bayinya.

3. Pada dekade 1950-an dokter spesialis anak mulai mengambil alih perawatan bayi yang baru dilahirkan, terjadi pemisahan tanggung jawab terhadap perawatan ibu yang melahirkan, spesialis kebidanan hanya merasa bertanggung jawab pada ibu selama hamil, melahirkan dan nifasnya, sedangkan spesialis anak hanya bertanggung jawab pada bayinya setelah bayi dilahirkan.

4. Pada dekade 1960-an. dengan perkembangan teknologi di bidang kedokteran terutama di bidang diagnosis dan pemantauan janin dan perawatan neonatal, terjadi perubahan pola perawatan ibu hamil dan melahirkan. Ibu dan janin merupakan satu kesatuan dengan hak yang sama, kesehatan ibu dan janin saling mempengaruhi, bila kesehatan ibu terganggu akibat kehamilan, atau kesehatan janin terganggu akibat gangguan kesehatan ibu, maka harus dipertimbangkan kemungkinan menyelamatkan keduanya. Pada perioda tersebut mulai dikenal istilah kedokteran feto-maternal (*fetomaternal medicine*). Untuk meningkatkan kesejahteraan janin, maka kesehatan ibu harus ditingkatkan se-optimal mungkin. Para ahli neonatologi mulai diikut sertakan dalam perawatan janin sebelum janin tersebut dilahirkan, dan mulailah perkembangan perinatologi, di mana ahli kebidanan dan ahli neonatologi berkerjasama dengan akrab.

5. Pada akhir dekade 1970-an dan awal 1980-an, di mana mortalitas dan morbiditas maternal telah dapat ditekan sampai tingkat yang “tak dapat diturunkan lagi”, serta keadaan masyarakatnya yang telah mampu mendapat dan menerima pelayanan canggih dan mahal, maka orientasi pelayanan perinatologi sudah mengarah pada janin. Kedokteran Feto-Maternal telah mengarah menjadi Kedokteran Janin (Fetal Medicine), “Fetus as A Patient”. Pemeriksaan janin dalam rahim, diagnosis penyakit dan kelainan janin, perawatan dan terapi, malahan melakukan operasi dengan janintetap masih berada di dalam uterus, telah dapat dilakukan. Janin dianggap sebagai individu yang berdiri sendiri, yang hidup di dalam suatu lingkungan yang berupa rahim ibu. Uterus dianggap suatu lingkungan yang paling sesuai untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Tetapi bila ibu sebagai lingkungan hidupnya dianggap membahayakan kesejahteraan janin, ibu tersebut “dipecat”, janin dikeluarkan dari uterus, dan fungsi uterus dan ibu digantikan dengan peralatan canggih diluar tubuh ibu.

6. Pada masa yang akan datang perlu dipikirkan, bahwa suatu saat janin tidak hanya dianggap sebagai seorang pasien, “*fetus as a patient*”, tetapi janin akan dianggap sebagai seorang manusia (*fetus as a human being*) dan pribadi (*fetus as a person*).Janin merupakan manusia, manusia yang sangat tidak berdaya dibandingkan dengan manusia-manusia lain, seperti bayi telah lahir, anak-anak, maupun orang dewasa.Sebagai manusia dan pribadi yang lemah maka janin perlu mendapatkan perlindungandan mempunyai hak sebagai manusia.

1. **MASALAH KEDOKTERAN FETOMATERNAL**

Dengan perkembangan teknologi pemeriksaan, diagnosis dan terapi di bidang kedokteran fetomaternal yang sangat pesat, terutama di negara-negara maju, maka pada masa mendatang akan timbul berbagai masalah yang perlu mendapat perhatian dan pemikiran para pakar kedokteran fetomaternal.

*Pelayanan*

Akibat majunya teknologi kedokteran, makin lama makin banyak alat yangdiciptakan untuk meningkatkan pelayanan fetomaternal. Pelayanan ini biasanya sangat mahal dan hanya dinikmati oleh negara-negara yang telah maju. Dengan demikian pelayanan kesehatan fetomaternal di negara maju makin meninggalkan pelayanan kedokteran fetomaternal di negara yang sedang berkembang. Di negara-negara yang sedang berkembang, termasuk Indonesia, kesenjangan ini juga dirasakan oleh para ahli di bidang kedokteran, yang juga ingin mengikuti kemajuan tersebut dengan mengimpor teknologi negara maju. Tetapi karena teknologi tersebut sangat mahal, kenikmatan tersebut hanya dapat dirasakan oleh mareka yang mampu. Terdapat kesenjangan yang makin besar antara perawatan bagi mereka yang mampu dengan mereka yang miskin.

Masalah Hukum.

Pada masa mendatang janin tidak lagi dianggap sebagai parasit atau sebagai benda asing dalam tubuh ibu, dan tidak pula sekedar dianggap sebagai pasien (*fetus as apatient*), tetapi akan dipandang sebagai seorang “manusia” (*human being*) dan sebagai pribadi *(person).* Sebagai manusia dan pribadi, janin harus dihormati sejak saat keberadaannya, baik keberadaan tersebut di dalam tubuh ibu (in vivo), maupun di luar tubuh ibu (in vitro). Dengan demikian janin merupakan subyek hukum atau pribadi hukum yang mempunyai hak dan kewajiban hukum seperti manusia yang telah lahir. Meskipun Pasal 2 Kitab Undang-Undang Hukum Perdata, telah mengakui adanya hak atas anak didalam kandungan, tetapi masih perlu disusun suatu aturan yang menghormati hak dan kewajiban janin tersebut, serta perangkat hukumnya. Kerusakan fisik yang terjadi pada janin yang belum dilahirkan sebagai akibat ibu yang ceroboh, kurang hati-hati, atau secara sengaja mengabaikan pantangan-pantangan yang penting, seringkali lebih berat dan dapat berlangsung lebih lama dibandingkan dengan penganiayaan anak (*child abuse*).

Di mata seorang ahli hukum seorang ibu dapat dipersalahkan bila melakukan hal-hal yang dapat berpengaruh jelek terhadap janinnya, seperti halnya makanan dengan nilai gizi rendah, pemakaian obat yang diresepkan maupun tidak diresepkan, pemakaian obat terlarang, merokok, minum alkohol, membiarkan dirinya terkena infeksi, membiarkan dirinya melakukan pekerjaan atau latihan yang membahayakan janin, penggunaan anestesi atau obat-obatan untuk mempercepat proses persalinan dan kelahiran. Perilaku ibu tersebut pada masa yang akan datang dapat digolongkan sebagai penganiyaan janin *(fetus abuse*); termasuk ahli obstetri yang menganjurkan dan melakukan hal-hal tersebut, dapat pula dituduh melakukan atau menganjurkan melakukan penganiayaan janin.

Demikian pula misalnya, seorang janin yang diketahui menderita cacat tubuh atau cacat mental, seringkali tidak dikehendaki oleh kedua orang tuanya. Kemudian kedua orang tua merundingkan kemungkinan pengguguran kehamilan bersama dengan dokter atau dokter-dokter spesialis, psikolog, ulama dan sebagainya, untuk elaksanakan pengguguran, yang biasanya hanya berdasar kepentingan kedua orang tua, tanpa mendengarkan atau memperhatikan hak hidup janin yang bersangkutan, karena janin tidak diberi kesempatan untuk mencari seorang pembela. Apakah seorang anak,atau manusia yang cacat tidak mempunyai hak hidup di dunia kita ? Bila janin tersebut sudah dianggap manusia, maka terjadi suatu komplotan untuk membunuh janin yang dilakukan oleh orang tua, dokter ahli psikologi dan ulama, sedangkan janin tersebut tidak diberi kesempatan untuk membela dirinya sendiri. Pada masa yang akan datang, janin sebagai manusia dan pribadi, mempunyai hak hukum untuk menuntut orang tuanya yang menganiaya dirinya sewaktu masih berada di dalam uterus.

***Pengembangan Intelektual***

Dalam penelitian mengenai kehidupan janin di dalam uterus, ternyata janin sudah dapat menerima rangsangan suara, cahaya, sentuhan dan pukulan sejak di dalam uterus. Penelitian lebih lanjut menyatakan bahwa janin sudah dapat merekam rangsangan tersebut dalam otaknya sebagai pengalaman belajar, dan merangsang pertumbuhan sel otak, dendrit, dan mielinisasi saraf pusat. Janin yang sejak di dalam uterus secara teratur mendapat rangsangan suara (musik, pembicaraan), rangsangan cahaya atau rangsangan dari luar yang lain, ternyata perkembangan otaknya (anatomis maupun intelektual) setelah lahir, lebih cepat dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini merupakan tantangan bagi para pendidik untuk memanfaatkana kemampuan janin tersebut dalam upaya melaksanakan pendidikan sedini mungkin yang disesuaikan dengan umur dan kemampuan janin.

***Etik dan Mediko Legal***

Kemajuan dalam bidang kedokteran fetomaternal menimbulkan berbagai masalah etik. Hal ini terutama timbul di negara-negara yang sedang berkembang, di mana sumber daya dan sumber dana yang ada sangat terbatas. Keterbatasan tersebut menimbulkan berbagai pertanyaan yang menyangkut etik profesi kedokteran, antara lain adalah :

* Dalam hal keterbatasan dana, apakah etis untuk menentukan prioritas pelayanan perinatal ditujukan kepada daerah atau masyarakat terbelakang dan miskin, yang biasanya tidak menjanjikan suatu keberhasilan yang maksimal ?
* Sebaliknya, apakah etis bila prioritas pelayanan ditujukan kepada daerah dan masyarakat yang maju dan kaya, yang biasanya memberikan tingkat keberhasilan yang tinggi ?
* Apakah etis untuk menentukan standar pelayanan ganda (*double standard*), yaitu di satu pihak ada standar bagi mereka yang maju dan kaya, dan di lain pihak ada standar pelayanan bagi yang miskin ?
* Apakah etis menentukan prioritas program-program penyelamatan jiwa di bidang pelayanan kedokteran fetomaternal berdasar pertimbangan untung-ruginya ?
* Apakah etis menentukan program untuk memilih menyelamatkan ibu atau menyelamatkan anaknya ?
* Apakah etis untuk mempertahankan kehidupan janin dengan mengorbankan kesejahteraan ibu ?
* Apakah etis untuk merawat janin atau bayi yang tidak mempunayi harapan sembuh atau hidup ?
* Apakah etis membunuh satu atau dua janin untuk memberi peluang hidup bagi janin yang lain dalam hal kehamilan ganda ?
* Apabila dianggap perlu untuk mengakhiri hidup salah satu janin, apakah etis untuk menentukan jenis kelamin bagi janin yang diberi hak hidup ? Demikianlah sebagian kecil di antara masalah etik yang diperkirakan akan terjadi dalam kedokteran fetomaternal, yang perlu dipikirkan mulai sekarang.

*Kelainan Kongenital*

Dalam bidang kedokteran fetomaternal, kelainan kongenital merupakan kejadian yang masih penuh dengan tantangan di masa yang akan datang. Hal ini disebabkan oleh :

1. Morbiditas dan mortalias perinatal akibat kelainan kongenital semakin menonjol.

2. Makin majunya pengetahuan dan teknologi untuk melakukan diagnosis prenatal dalam mendeteksi kelainan kongenital sedini mungkin, sehingga dapat dilakukan tindakan prevensi dengan konseling dan tindakan terapi intrauterin.

3. Masih banyaknya kelainan kongenital yang belum diketahui sebabna.

4. Adanya kemungkinan rekayasa genetika untuk memperbaiki kualitas manusia pada masa yang akan datang.

*AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)*

Dunia kesehatan dikejutkan dengan satu jenis infeksi virus sampai saat ini belum diketahui pengobatannya. Di dalam keberhasilan negara-negara maju utnuk mengatasi dan mengendalikan berbagai penyakit infeksi, ternyata penyakit menular yang satu ini masih belum dapat ditanggulangi. Penularan perinatal HIV dari ibu yang terinfeksi ke janin atau bayi melalui plasenta atau air susu ibu terjadi kurang lebih sepertiga kasus.

Karena untuk mencapai stadium akhir infeksi HIV, yaitu AIDS diperlukan waktu kurang lebih 10 tahun, maka meskipun usaha-usaha penanggulangan tersebut seandainya saat ini berhasil, selama 10 tahun yang akan datang penyebaran HIV tetap terus berlangsung. WHO memperikaran bahwa pada tahun 2000 terdapat 30 juta orang dewasa mengalami infeksi HIV, dan lebih dari 10 juta anak-anak dilahirkan dengan infeksi HIV, sehingga seluruhnya terdapat 40 juta pria, wanita dan anak-anak terinfeksi HIV. 10 juta diantaranya menderita AIDS, 90% di antaranya terdapat di negara-negara sedang berkembang. Di Indonesia masalah ini merupakan tantangan masa depan bagi para pakar kedokteran fetomaternal, karena penyakit ini dapat ditularkan melalui plasenta dan air susu ibu.

***Sub-spesialisasi***

Kemajuan pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran fetomaternal yang berlangsung cepat, menyebabkan ilmu tersebut tidak mungkin lagi dikuasai oleh satu bidang spesialisasi. Pada saat ini di negara-negara maju kedokteran fetomaternal sudah merupakan satu subspesialisasi. Pada masa yang akan datang, pada saat semua bentuk terapi medik dan pembedahan telah dapat dilaksanakan semasa janin masih di dalam uterus, maka tidak mustahil akan timbul berbagai subspesialisasi baru, misalnya subspesialisasi jantung janin, subspesialisasi bedah janin, subspesialisasi urologi janin dan sebagainya. Di negara-negara yang sedang berkembang kemungkinan kearah subspesialisasi tersebut dapat pula terjadi, tetapi pendekatan dengan mendidik konsultan kedokteran fetomaternal akan lebih menguntungkan.

1. **STRATEGI PENGEMBANGAN KEDOKTERAN FETOMATERNAL**

Melihat arah perkembangan kedokteran fetomaternal dan masalah-masalahnya pada masa yang akan datang, maka garis besar strategi pengembangan perinatologi dapat ditempuh dengan 3 pendekatan :

1. Pengembangan ilmu kedokteran fetomaternal dasar, yang merupakan bagian dari ilmu kedokteran dasar, dengan menggunakan teknologi canggih, yang saat ini banyak dikembangkan di negara-negara maju di bidang biologi molekuler.

2. Pengembangan ilmu kedokteran fetomaternal klinik, yang merupakan bagian dari ilmu kedokteran klinik, yang lebih banyak ditekankan pada pelayanan kedokteran fetomaternal secara perorangan di klinik. Pola pengembangan yang dimulai oleh negara-negara maju ini kemudian banyak diikuti oleh negara-negara yang sedang berkembang.

3. Pengembangan obstetri komunitas. Pengembangan obstetri komunitas ini, saat ini dan mungkin pada masa mendatang, akan merupakan pilihan yang terbaik bagi pelayanan kedokteran fetomaternal di negara-negara yang sedang berkembang.

Keberhasilan negara-negara maju menurunkan kematian dan morbiditas perinatal

melalui pendekatan individu dan klinik, mendorong strategi pengembangan kedokteran fetomaternal di negara-negara maju menuju ke ilmu kedokteran dasar, biologi molekuler dan rekayasa genetika, untuk mengetahui rahasia kelainan kongenital dan mendapatkan generasi manusia yang lebih baik.

Tetapi pengembangan dan pendekatan individu yang banyak terjadi di Negara-negara maju tersebut, pada saat ini ternyata masih sulit diterapkan di negara-negara yang sedang berkembang. Pola pendekatan individu yang semula juga banyak diikuti oleh negara-negara yang sedang berkembang, ternyata tidak dapat memecahkan masalah kesehatan perinatal di negara-negara yang sedang berkembang. Dengan demikian maka strategi mengembangankan kedokteran fetomaternal di negara-negara yang sedang berkembang seolah-olah surut kembali. Pengembangan kedokteran fetomaternal tidak dapat hanya dengan pendekatan

individu di dalam rumah sakit saja, tetapi harus dengan pendekatan yang mengikut sertakan seluruh masyarakat dengan segala masalahnya yang jauh lebih majemuk dan rumit. Dengan strategi pengembangan yang berbeda tersebut maka mudah di mengerti mengapa kesenjangan perawatan kedokteran fetomaternal antara negara maju yang kaya dan negara sedang berkembang yang masih miskin, makin bertambah besar. Upaya-upaya pendekatan kemasyarakatan dalam upaya memecahkan kesehatan di negara sedang berkembang, kembali digalakkan dengan upaya pendekatan obstetric komunitas dan kedokteran fetomaternal komunitas, yang merawat ibu dan anak sebagai bagian yang tak dapat dipisahkan dengan keadaan masyarakat secara keseluruhan.

Demikian pula perlu diingat bahwa dalam pengembangan kedokteran fetomaternal terutama di negara yang sedang berkembang, hendaknya selalu diingat bahwa pemecahan masalah kedokteran fetomaternal di bagian dunia yang sedang berkembang harus selalu menganggap janin-bayi, ibu, masyarakat serta lingkungan sekitarnya merupakan kesatuan yang harus ditanggulangi secara menyeluruh.

1. PERAWATAN ANTENATAL

Perawatan Ante Natal (PAN) adalah pemeriksaan yang sistematik dan teliti pada ibu hamil dan perkembangan / pertumbuhan janin dalam kandungannya serta penanganan ibu hamil dan bayinya saat dilahirkan dalam kondisi yang terbaik.

**TUJUAN PAN**

* Untuk dapat mendeteksi / mengoreksi / menatalaksanakan / mengobati / sedini mungkin segala kelainan yang terdapat pada ibu dan janinnya ;
* Untuk mempersiapkan ibu hamil baik fisik maupun mental dalam menghadapi kehamilan, persalinan, nifas dan masa menyusui ;
* Dapat mencegah masalah kesehatan yang beresiko dan dapat menjaring kasus kehamilan resiko tinggi (KRT) dan non KRT (normal) ;Sehingga kita dapat menghilangkan / menurunkan angka kesakitan / kematian ibu dan janin serta untuk memperoleh ibu / janin yang sehat fisik maupun mental secara optimal.

**FUNGSI PAN**

1. Untuk dapat mendeteksi / mengoreksi / menatalaksanakan / mengobati / sedini mungkin segala kelainan yang terdapat pada ibu dan janinnya, dilakukan pemeriksaan fisik diagnostik mulai dari anamnese yang teliti sampai dapat ditegakkan diagnose diferensial dan diagnosa sementara beserta prognosanya, sehingga dapat memilah apakah ibu ini dan janinnya tergolong KRT / non KRT dan apakah perlu segera dirawat untuk pertolongan selanjutnya, sehingga didapatkan hasil ibu dan anak sehat fisik serta mental yang optimal.
2. Anamnese dimulai dari : anamnese pribadi : nama, umur, pendidikan, suku/ bangsa, pendapatan perbulan, alamat (nomor telefon) , baik ibu maupun suaminya. Dari anamnese pribadi dapat diambil sesuatu mengenai nilai sosial, budaya, ekonomi, agama dan lingkungannya, yang dapat mempengaruhi kondisi ibu dan keluarganya. Dari lingkungan, misalnya tempat tinggal (daerah kumuh/miskin), kita dapat diketahui / diprediksi apakah ibu ini tergolong KRT non KRT. Anamnese keluhan utama dan keluhan tambahan ditanyakan, kemudian ditelaah anamnese utama tersebut lebih rinci beserta keluhan sampingannya. Juga dianamnese mengenai riwayat hamil muda, apakah ada pening, mual, muntah, hipersalivasi (emesis gravidarum) dan hiperemesis gravidarum. Riwayat hamil yang sekarang, apakah ada mual, muntah, hipersalivasi, bagaimana dengan nafsu makan, miksi, defekasi, tidur, apakah ada trauma abdomen. Dianamnese riwayat perkawinan pertama, kedua atau ketiga. Anamnese mengenai riwayat persalinan sebelumnya, G.P.Ab. dan bagaimana proses persalinannya,apakah spontan atau operatif obstetri, apakah pernah abortus, partus immaturus, prematurus sebelumnya. Kemudian apakah anaknya masih hidup sampai sekarang, atau meninggal disebabkan penyakit apa, apakah pernah melahirkan anak kembar, kelainan kongenital (cacad bawaan), dan lain-lain, sehingga kita dapat menyimpulkan apakah ibu tergolong dalam Bad Obstetrics History (BOH) / riwayat obstetri yang jelek. Anamnese mengenai haid, banyaknya, lamanya, apakah ada dismenorea, fluor albus, pruritus vulvae, kapan hari pertama haid terakhir, sehingga kita dapat menentukan taksiran tanggal persalinannya (TTP).

Anamnese mengenai penyakit-penyakit yang pernah diderita sebelum dan selama hamil ini Apakah pernah DM, Tifus, Hepatitis, HIV, Sifilis, Herpes Genitalia (VDs lain), Rubella, sakit Jantung, sakit Paru, sakit Ginjal, sakit Tiroid, Anemia, apakah ibu ini perokok, alkoholism dan obat-obatan terutama narkoba, dan lain-lain.

I.2. Pemeriksaan Status Presens : Sensorium, KU/KP/KG, nadi, TD, Pernafasan, Cyanose, Dyspnoe, suhu, anemis, turgor, refleks (APR, KPR : ki-ka) berat badan,tinggi badan. Bila ada tanda-tanda kedaruratan, maka ibu segera dikirim ke ruang rawat inap untuk penanganan selanjutnya.

I.3. Pemeriksaan status lokalis : kepala : muka, cloasma gravidarum, mulut : gigi (apakah ada caries), tonsil / faring (apakah ada tonsilitis / faringitis) ; hal ini perlu diperhatikan karena merupakan infeksi fokal yang dapat menyebabkan gangguan pada ibu hamil dan janinnya yang lebih serius ; pemeriksaan mata, kuping, hidung,rambut, dan lain-lain. Leher : apakah ada kelainan kelenjar tiroid dan pembengkakan di leher.

Dada : apakah bentuknya simetris atau asimetris, payudara (membesar, colostrum, hiperpigmentasi) ada atau tidak . Ada pembengkakan tumor pada payudara.atau tidak. Ketiak, ada pembengkakan/kelainan atau tidak. Keadaan jantung dan paru, apakah ada kelainan atau tidak. Bila ada, perlu pemeriksaan yang lebih teliti dan spesifik, kita konsulkan ke Bagian Penyakit Dalam.Pemeriksaan perut, simetris atau asimetris, soepel atau tidak, hepar/lien teraba atau tidak, adanya strieae, alba/gresia, cacat bekas operasi ada atau tidak. Pemeriksaan Obstetrik Leopold I menentukan (tinggi fundus uteri), L-II (punggung janin), L-III (bagian bawah janin) dan L-IV (berapa jauh masuknya ke PAP). Kita mendeteksi denyut jantung janin di bahagian punggung janin yang telah kita tentukan diatas. Menentukan taksiran berat badan janin dengan formula Johnson-T (Mc Donald Line = garis simfisis ke fundus uteri) kurang 13 / 12 / 11 sesuai dengan turunnya kepala dikali 155 gram dan dapat juga menentukan berat badan janin secara palpasi atau dengan USG.

Pemeriksaan genitalia eksterna, dan kalau perlu melakukan pemeriksaan dalam (kalau tidak ada kontra indikasi seperti dugaan plasenta previa) untuk mengetahui keadaan panggul dan turunnya bagian bawah anak, apakah dalam keadaan inpartu, dan lain sebagainya. Pemeriksaan ekstremitas superior, inferior, refleks, biseps, triseps dan APR KPR normal atau patologis. Pemeriksaan penunjang, laboratorium (darah, urin, feses) rutin, bila ada indikasi kita dapat melakukan pemeriksaan skrining untuk Sifilis, Triponema Pallidum, VDRL, HIV. Fetal anomalies dengan amniosintesis, USG (dapat mengetahui kelainan kongenital, jumlah air ketuban, posisi anak, keadaan plasenta, dan lain-lain). Skrining untuk infeksi saluran kencing dan penyakit hubungan seksual. Pemeriksaan radiologi, kardiotokografi, amnioskopi, dan pemeriksaan penunjang lain. Dari seluruh pemeriksaan diatas, dapat dibuat kesimpulan untuk menegakkan diagnose diferensial dan diagnosa sementara. Kemudian dapat melakukan penyaringan pasien apakah termasuk golongan KRT atau normal, atau perlu segera rawat inap atas indikasi ibu dan anak. Kemudian dapat diberikan terapi terhadap keluhan sampingan seperti batuk, pilek, demam, dan memberikan nasehat-nasehat mengenai kehamilan, persalinan dan nifas serta masa menyusui.

II. Untuk mempersiapkan fisik dalam memghadapi kehamilan, persalinan dan nifas, perlu komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) seperti :

II.1. Gizi yang baik, empat sehat lima sempurna terutama high calory protein diet (susu,air tahu), kemudian pemberian preparat Fe (zat besi), vitamin, mineral. Diberikan KIE cara penyediaan, memasak makanan dan dosis perhari. Protein dibutuhkan 60sampai 80 gram perhari. Sayur-sayuran yang berwarna hijau yang banyak mengandung asam folat seperti bayam, buah-buahan segar, kulit, hati dan ragi. Idealnya kalori yang dibutuhkan perhari : 2500 – 3500 kCal, 1 gram Kalsium, dan asam folat sebanyak 500 μg.Dinasehatkan ibu makan sebelum lapar dan berhenti sebelum kenyang artinya jangan makan terlalu kenyang kalau ada lauk yang enak dan jangan makan terlambat karena mukin tidak ada nafsu makan atau lauknya tidak enak sehingga perut telah masuk angin dan terasa menyesak karena lambung yang penuh oleh makanan atau udara. Kebutuhan diet semasa hamil dan menyusui yang dianjurkan (Pocket Consultant Obstetrics, Stirrat,GM, Maruzen Asian Edition, 1982, hal 99) Hamil Menyusui

KCal 2400 2750

Megajoules 100 115

Protein (gram) 60 69

Kalsium (mg) 1200 1200

Besi (mg) 13 15

Asam folat (μg) 500 400

Vitamin A (μg) 750 1200

Thiamine (mg) 10 1,1

Riboflavin (mg) 16 1,8

Asam nicotinic (mg) 18 21

Vitamin D (μg) 10 1022

II.2. Senam Hamil, dapat dilakukan pada kehamilan 5 bulan keatas dan masuk didalam kelas antenatal, dan juga latihan pernafasan dengan menahan nafas dan mengedan dibantu oleh suaminya, atau jogging.

II.3. Tetanus Toxoid dapat diberikan 2 kali, pertama pada kehamilan 5 bulan dan yang kedua pada kehamilan 6 bulan atau pada 6 dan 7 bulan atau pada 7 dan 8 bulan, dan seterusnya.

II.4. Motivasi / konsultasi KB. Dianjurkan untuk menjarangkan anak bagi ibu-ibu yang baru mempunyai anak satu, dan dianjurkan kontrasepsi mantap bagi ibu-ibu yang telah cukup anak setelah melahirkan ini, karena anak yang terlalu rapat akan

menyebabkan keletihan pada ibu dan rahimnya karena tidak sempat istirahat, sehingga bisa timbul perut gantung dan kemungkinan PPH setelah melahirkan. Hal ini menyebabkan angka kesakitan dan kematian ibu dan janin akan meninggi.

II.5. Higiene, kebersihan diri dan lingkungan. Ibu hamil perlu menjaga kebersihan diri yaitu dengan menjaga kebersihan terutama didaerah/sekitar kemaluan, payudara,dan seluruh tubuh umumnya. Juga menjaga kebersihan lingkungannya yaitu makanan, tempat tidur, serta lingkungan tempat tinggal.

III. Semua klinik antenatal sekarang mempunyai kelas antenatal dengan instruktur antenatal dengan peserta dari ibu hamil beserta suaminya. Satu kelas berisi 6 – 20 orang peserta. KIE mengenai pengetahuan obstetri fisiologi, patologi dankedaruratan obstetri. Ini perlu untuk ibu hamil tersebut dapat percaya diri dan bila ada kedaruratan dapat segera ke RS terdekat dengan fasilitas yang lengkap kalau perlu diberitahu cara-cara menuju Rumah Sakit tersebut dan syarat-syaratnya (biaya,cara melapor dan sebagainya).Merokok selama hamil dapat menyebabkan janinnya kurus dan kecil. Demikian pula dengan alkohol, akan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan janin. Pada hamil normal, hubungan suami istri dapat dilakukan secara kontinu kecuali bila ada perdarahan dari kemaluan dan penyakit lain yang berbahaya. Setelah kehamilan 34 minggu atau lebih, sebaiknya tidak bepergian dengan pesawat terbang.

Pakaian untuk ibu hamil terutama hamil tua harus yang longgar, tidak memakai korset, pakaian dalam sebaiknya terbuat dari bahan katun karena dapat menghisap keringat dan bila pakaian basah segera diganti dengan yang kering, pakaian dari bahan nilon dihindari, tidak memakai sendal/sepatu yang berhak tinggi. Ibu perlu istirahat yang cukup. Informasi-informasi mengenai biaya RS, mengenai bersalin di RS atau di klinik biasa, karena dia dalam kondisi yang baik dan tidak ada kelainan patologis. Tandatanda inpartu dan persiapan diri, pakaian serta biaya yang dibutuhkan untuk ke RS, serta teman sebagai pendamping.

IV. Mengenai persiapan masa nifas dan menyusui.

Dipersiapkan payudara untuk menyusui anaknya seperti menarik puting susu sehingga menonjol untuk kemudahan pengisapan si bayi, mengadakan masase ringan disekeliling payudara, puting susu dibersihkan dengan kapas yang dibasahi dengan air masak atau baby oil, memakai BH yang menyokong payudara, Menasehati ibu hamil agar kalau berhubungan dengan suaminya tidak mengisap air susu karena pada kehamilan 2 bulan sudah ada kolostrum (susu julong). Bila air susu keluar prolaktin,akan merangsang keluarnya oksitosin sehingga timbul his kemungkinan akan terjadi kelahiran abortus, partus imaturus atau prematurus. Untuk meningkatkan jumlah airsusu, ibu perlu mengkonsumsi makanan yang bergizi seperti susu, keju, yogourt,daging, ikan, telur dan sayuran daun katu selama hamil dan masa nifas serta masa menyusui.

**Lampiran 1**

*STATUS PEMERIKSAAN / PERAWATAN ANTENAL*

**T**anggal : …………………………...................................

Petugas : .......................................................................

**IDENTITAS**

Ibu Hamil Suami

Nama : ………………………………… ………………………………

Umur : ………………………………… ………………………………

Agama : ………………………………… ………………………………

Pendidikan : ………………………………… ………………………………

Suku/bangsa : ………………………………… ………………………………

Pendapatan/bln : Rp. ……………………. … Rp. …….…………………

Alamat : …………………………………………………………………………….

**PEMERIKSAAN**

Anamnesa :

Keluhan Utama :

Telaah :

Riwayat hamil muda :

Pening-pening ( ), muntah ( ), mual-mual ( ), hipersalivasi ( ), hiperemesis gravidarum ( )

Riwayat hamil sekarang

Pening-pening ( ), muntah ( ), mual-mual ( ), hipersalivasi ( )

Nafsu makan : ……………………….. Defekasi : …………………….

Tidur : ………………………. Famili kembar : …………………...

Miksi : ………………………… Trauma abdomen : ………………

Kawin : ……………… kali ; Umur kawin I : ………….. tahun

Umur kawin II : …………. tahun

Umur kawin III: ………… tahun

**Riwayat kehamilan dan persalinan sebelumnya : G … P …Ab …**

Hamil

ke

Jenis

kelamin

Jenis

kelahiran

(aterm/prematur/

abortus)

Umur

sekarang

Ditolong

oleh

Keterangan lain

mengenai

kehamilan/persalinan

BOH : ( ) Menarche : ………………. Haid : teratur/tidak teratur

Siklus haid : ………. hari

Dismenorea : ( ) Fluor albus : ( ) Pruritus vulvae : ( )

Haid terakhir : ………………………… Lama siklus haid : ………. Hari

TTP : …………………………

Penyakit yang pernah diderita : DM ( ) , Tifus ( ), Hepatitis ( ), HIV ( ) , Sifilis ( ),

Herpes Genitalia (VD lain) ( ), Rubella ( ), sakit Jantung ( ),

sakit Paru ( ), sakit Ginjal ( ), sakit Tiroid ( ), Anemia ( ), Lain-lain : …………...

**Status Presens**

Sensorium : ……………………… Anemis : …………………….

KU/KP/KG : ……………………… Turgor : …………………….

Nadi : ……………………… Edema : …………………….

Tekanan darah : ………………………. Icterus : …………………….

Pernafasan : ………………………. Reflex : APR ka. : ……. ki. : ……

Cyanose : ……………………… KPR ka. : ……. ki. ……

Dyspnoe : ……………………… BB : …………… kg

Suhu : ………………………. TB : …………… cm

**Status Lokalis**

Kepala : Muka : Cloasma gravidarum : ( )

Mulut : Gigi : ………….. Tonsil : ………… Faring : …………

Mata : ………….. Kuping : ……………. Hidung : …………

Leher : Kel. Thyroid : ………………..

Pembengkakan lainnya : …………………………..

Dada : Bentuk : simetris / asimetris

Mammae : Membesar kanan : ………….. kiri : ……………..

Hiperpigmentasi ( ) , Colostrum ( ), Tumor ( )

Ketiak : Pembengkakan kelenjar ( )

COR : ……………………………. Pulmo : …………………...

**Abdomen (perut)** : Bentuk : Simetris / Asimetris

Soepel / Tidak soepel

Hepar / Lien : teraba / tidak teraba

Striae:alba ( )/gresia ( ), luka bekas operasi ( )

Pemeriksaan obstetrik

Leoppold (L) I : Tinggi fundus uteri : …………………..

L-II : Bagian tegang (punggung janin) : ……

L-III : Bagian depan (bawah janin) : …………

L-IV : Turunnya bgn. depan janin : ………….

Gerakan janin : ( ) Anamnesis ( ), Palpasi ( )

DJJ. : ( ) ………….. /menit ; Reguler / irreguler

**Taksiran berat badan janin :** Palpasi : ………… gram

Menurut Formula Johnson (…. - ….)x155 gr = … gr

**Ukuran panggul luar :** Distansia spinarum : …….. cm

Distansia cristarum : ….…. cm

Conjugata eksterna : …… cm

Ligkaran panggul : ………. cm

**Genitalia Eksgterna :** ………………………………………………………

**Extremitas superrior :** ………………………………………………………

**Extremitas inferior :** Edema ( ) ka ……….ki …………. Varices ka …… ki ……

Reflex : APR ka ….. ki ….. KPR ka ……… ki ……….

**Pemeriksaan Lab. :** Hb …… gr%, Ht : ……….. % (darah rutin lengkap) :

Urine rutin lengkap : ……………………………………………

Golongan darah : …………… Rh faktor : ………………….

Amniosintesis : ………………………………………………..

**Hasil USG :** Hamil muda ( 5 – 6 minggu atau lebih) : ………………………………

Hamil pertengahan (14 – 24 minggu) : ……………………………….

Hamil tua (diatas trimester III) : ………………………………………..

**Kardiotokografi :** ……………………………………………………………………….

**DD :** 1. ……………..

2 ……………

3. ……………..

**Kesimpulan** : **DS :** …………………………………………….

27

**Terapi / Anjuran : -** Fe dan multivitamin

- Penanganan keluhan dan tanda dan gejala kurang baik

- Tinggi kalori tinggi protein diet

- Higiene diri dan lingkungan yang bersih

- Motivasi/konseling keluarga berencana

- Tetanus toksoid

- Senam hamil

- Kunjungan berikut : hamil 8 – 28 mgg. Setiap bulan

hamil 28 – 36 mgg. Dua minggu sekali

hamil 36 – 40 mgg. Sebulan sekali

hamil dengan KRT tergantung situasi

dan kondisi

**Prognosa :** ……………………………………………………………………………

*Lampiran 2.*

IBU DENGAN RESIKO TINGGI

RIWAYAT OBSTETRI JELEK

HIGH RISK MOOTHER

1. Umur :

- > 20 tahun (< 17 tahun)

- ≥ 35 tahun → Prmigravida tua

2 Paritas :

- Semua primi → High Risk Mother / KRT

- ≥ 6 → Grandemultigravida

3. Jarak anak (interval) :

- < 6 bulan

- > 5 tahun (10 tahun)

4. Pernah mengalami :

- Abortus : ≥ 2 kali

- Partus : - Immaturus ≥ 2 kali

- Prematurus ≥ 2 kali

-Partus dengan tindakan operatif obstetri : SC, EF, EV, Embriotomi, Simfisiotomi.

5. Pernah mengalami operasi ginekologi : Vaginal plastik, operasi/repair fistula,

miomektomi, ooforektomi, dll. : operasi repair serviks.

6. Pernah hamil dengan : mola hidatidosa, hidramnion, letak sungsang, letak lintang,kelainan kongenital janin, toksemia gravidarum (PE/E), gemelli, monster, kembar siam, spina bifida, higromakolisistika, asites janin, palato schisis, polidaktili, sindaktili.

7. Pernah perdarahan antenatal : plasenta previa, solusio plasenta, Ca Cervix, dll.

8. Pernah perdarahan postpartum (PPH) : Atonia uteri, laserasi jalan lahir, plasenta rest/retensio plasenta, kelainan pembekuan darah.

9. Panggul sempit / CPD / kelainan tulang belakang, tulang panggul/panggul patologis dan tulang pangkal paha.

10. Kelainan letak : letak lintang, letak defleksi, letak sungsang, letak rangkap.

11. Obesitas

12. Infertilitas sebelum hamil

13. Kelainan kongenital genital tract : bisepsus, bicornus, septum vagina, dll.

14. Kelainan kongenital janin : kembar siam, anensefali, hidrosefali, tidak ada

kaki/tangan, dll.

15. Ketuban pecah dini (PROM) : amnionitis

16. Hamil dengan penyakit-penyakit sistemik :

a) Hamil dengan penyakit anemia

b) Hamil dengan penyakit kardiovaskuler (DC, jantung koroner)

c) Hamil dengan penyakit hati (hepatitis, Ca hepar/hepatoma)

d) Hamil dengan penyakit ginjal (hipertensi, urolitiasis, nefritis)

e) Hamil dengan penyakit paru (TBC, asthma)

f) Hamil dengan penyakit pankreas (DM)

g) Hamil dengan kelainan neurologi (parese, paralise)

h) Hamil dengan penyakit endokrin (DM, struma)

i) Hamil dengan penyakit jiwa (psikosa, schizophrenia)

j) Hamil dengan penyakit menular (tifus, German Measles, GE/kolera, cacar)

k) Hamil dengan penyakit ganas (kanker, sarkoma)

l) Hamil dengan penyakit infeksi jamur, parasit dan bakteri

m) Hamil dengan Morbus Hansen (lepra)

n) Hamil dengan kelainan kulit yang luas

o) Dan lain-lain (hipotensi, malnutrisi, gangguan elektrolit)

17. Lain-lain : tempat tinggal yang jauh dan terisolir, kebodohan, ketidaktahuan,

kemiskinan, ketidakpedulian, gangguan pancaindra (buta, tuli, rasa, raba, cium)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**BAB II**

**FISIOLOGI JANIN**

*1 GENETIKA REPRODUKSI*

Pada fertilisasi terjadi penyatuan antara dua gamet yaitu ovum dan spermatozoa . Kedua gamet ini mengandung semua faktor sehingga individu yang baru terbentuk mewarisi faktor tersebut dari kedua orang tuanya. Dengan demikian konstitusi anak (keturunan) ditentukan oleh konstitusi herediter (yang diwariskan), dari orang tuanya, dalam perkembangannya diperngaruhi oleh sifat-sifat alam dan lingkungan . Pembawa unsur-unsur pewarisan ini, yaitu gen, adalah kromosom yang berada dalam inti sel . Perbedaan gen menyebabkan terdapatnya perbedaan antar individu . Bila terjadi kelainan pada pembawa sifat maka kelainan ini punya potensi untuk diwariskan kepada anak-anaknya, yang bermanifestasi sebagai penyakit bawaan (keturunan). Oleh sebab itu terhadap pasien dalam usia reproduksi, harus diselidiki adanya riwayat kelainan bawaan, retardasi mental, Down syndrome dan lain-lain. Analisa terhadap keturunan akan membuka peluang untuk mengidentifikasi potensi transmisi genetik yang mungkin secara anamnesa tidak terungkapkan. Jika keturunan (anak) tidak dipunyai, maka informasi yang sangat relevan akan hilang.

***SITOGENETIKA***

Manusia terdiri dari 23 pasang kromosom pada setiap selnya. Kromosom terdiridari lengan pendek (disimbulkan dengan p) dan lengan panjang (disimbulkan dengan q) yang keduanya dihubungkan oleh centromere . Kromosom ini diberi nomor 1 s/d 22 dengan ukuran yang semakin kecilsementara kromosom seks ditempatkan pada urutan setelah kromosom autosom . Untaian kromosom digambarkan sebagai bentuk kerakteristik yang disebut dengan karyotipe. Karyotipe dapat dilihat dari sel darah putih dengan proses tertentu di laboratorium Karyotipe yang normal ditulis dengan standar penamaan sebagai 46.XY (laki-laki) dan 46.XX (wanita). Euploid yaitu bila terdapat kromosom haploid (23) atau kelipatannya didalam germ cell. Kromosom diploid didapatkan pada individu normal. Walaupun triploidi (3 n) dan tetraploidi (4 n) digolongkan ke dalam haploid, tapi dapat menghasilkan abnormalitas fenotip yang biasanya mengakibatkan abortus spontan dan jarang sekali bisa lahir hidup. Penggunaan utama sitogenetik secara klinis adalah untuk mendiagnosa adanya aneuploidi (kelainan jumlah kromosom yang bukan kelipatan jumlah haploid) dan abnormalitas struktur, seperti deletion (hilangnya salah satu bagian kromosom) translocation. dan inversion. Aneuploidi yang paling sering adalah trisomi dan monosomi. Kelainan kromosom harus lebih di waspadai pada keadaan tertentu seperti usia ibu yang lebih tua. Pada keadaan ini sering ditemui Trisomi 21 (Down Syndrome), Trisomi 18, Trisomi 13; dan juga Trisomi kromosom seks seperti Klinefelter syndrome (47 XXY) dan 33 47 XXX). Kelainan pada kromosom autosom lebih sering menimbulkan kelinan fenotip yang berat dan retardasi mental dibandingkan dengan kelainan pada kromosom seks.

Sitogenetik sangat membantu dalam memahami kematian janin (reproductive fetal losse). Lebih dari separuh abortus yang terjadi pada trimester pertama mengalami kelainan kromosom dan walaupun resikonya berkurang dengan bertambahnya usia kehamilan namun resiko terulang pada trimester berikutnya masih cukup berarti. Resiko terulang pada kehamilan berikutnya juga lebih tinggi. Kelainan yang sering adalah translocation yang terdiri dari 2 tipe yaitu Roberstonian dan resiprocal. Translokasi bisa berimbang yang menunjukkan seperti fenotip normal dan tidak ada atau hanya sedikit material kromosom yang hilang. Translokasi tidak berimbang menimbulkan efek fenotip termasuk retardasi mental dan beberapa kelainan somatic. Pada Roberstonian translokation terjadi kerusakan lengan pendek dua kromosom acrocentric dan lengan panjang satu kromosom bergabung dengan lengan panjang kromosom yang lain. Sedangkan resiprocal translocation timbul bila dua kromosom rusak dan terjadi pertukaran material kromosom. Analisa sitogenetik harus diutamakan pada individu dengan beberapa kelainan genetik dan retardasi mental. Dalam bidang Obstetri & Ginekologi di.antaranya adalah hipogonadism. Bila didapatkan pubertas yang terlambat disertai peninggian kadar gonadotropin harus diperiksa karyotipe untuk menyingkirkan adanya kelainan kromosom.

Wanita dengan amenore primer dan adanya peninggian kadar gonadotropin bisa saja mempunyai koryotipe 46 XY . Demikian juga bila didapatkan amenore primer atau sekunder disertai kelainan jantung dan ginjal dengan koryotipe 45X. Kira-kira separuh dari wanita dengan amenore primer dan hipergonadotropic hipogonadism mempunyai kelainan pada kromosom X. Pemeriksaan sitogenetik juga harus dilakukan pada laki-laki dengan hipergonadotropic hipogonadism. Kelainan. karyotipe mungkin saja ditemukan pada kasus ini seperti Klinefelter syndrome (47 XXY).

***GENETIKA MEDIK MOLEKULER***

Dengan kemajuan dibidang genetik molekuler, penelusuran kromosom sampai ketingkat gen dapat dilakukan. Pengetahuan tentang struktur DNA penting sekali dalam memahami teknik biologi molekuler. DNA terdiri dari untai helik ganda (double stranded structure). Di samping gula posfat sebagai pembangun utama, didapatkan komplemen yang terdiri dari adenine (A) yang berikatan dengan thymine (T) dan guanine (G) yang berikatan dengan cytosine (C). Denaturation adalah pemisahan DNA menjadi dua untaian tunggal. Bila untaian tunggal bergabung sesamanya disebut dengan hibridization atau annealing.

**Teknik DNA**

**Beberapa teknik DNA telah digunakan dalam diagnostik klinik.**

**Southern Blot Analisis**

Untuk mempelajari struktur gen dengan deletion yang luas atau rearagement. Dengan teknik ini dapat diperiksa antara lain gen 21-hydroxilase pada congenital adrenal hyperplasia, gen reseptor androgen pada androgen insensitivity, gen α 34

globin pada α thalasemia , gen dystrophin pada Duhene muscular destrophy dan gen cystic fibrosis tranmembrane conductance regulator protein pada cystic fibrosis.

***Polymerase Chain Reaction (PCR)***

Hasilnya diperoleh dalam waktu yang lebih cepat. Dapat mendeteksi kelainan yang lebih kecil (point mutation). Penyakit yang dapat didiagnosis antara lain : cystic fibrosis,fragile X syndrome, achondroplasia, Duchene muscular dystrophy dan Hutington desease.

***Dot Blots and Allele-Specific Oligonucleotide Hybridization (ASO)***

Sering didapat penyakit-penyakit mempunyai variasi mutasi yang berbeda diantara keluarga yang berbeda sehingga diagnosis klinik lebih sulit. Deteksi secara PCR terhadap setiap mutasi akan memerlukan waktu yang lama, Untuk itu digunakan pemeriksaan dengan cara Dot Blots and ASO. Harus diketahui bahwa cara ini hanya untuk mengetahui ada tidaknya suatu mutasi spesifik. Cara ini terutama dilakukan pada sickle cell anemia.

**Tipe Mutasi Pada Penyakit Genetik Manusia**

Tipe mutasi pada penyakit genetik tergantung kepada penyakit tersebut dan adanya faktor etnik. Secara umum deletion terjadi pada 10% kasus. Mutasi yang lebih sering terjadi adalah point mutation. Sedangkan tipe lain adalah triple repeat expantion yangdisebut juga anticipation .

***Flourescent Insitu Hybridization (FISH)***

FISH adalah teknik yang dapat digunakan dalam hubungan dengan analisa karyotipe, tapi tidak bisa menggantikan teknik analisa karyotipe. Sama seperti pada teknik DNA, Cuma disini sample dinilai dibawah mikroskop fluorecent. FISH dapat mendiagnosa trisomi, translocation dan gene deletion yang terlalu kecil untuk diperiksa dengan sitogenetik. Dengan perkembangan teknik mejadi multiple FISH kemampuan diagnostik semakin tinggi.

**Teknik Evaluasi RNA**

RNA dibentuk dari DNA oleh enzim RNA polymerase. Strukturnya hampir bersamaan dengan DNA. RNA sukar dianalisa karena enzim yang menghancurkan RNA (RNA ase) ada dimana-mana. Tidak seperti DNA, RNA hanya ada pada organ tertentu., seperti gonadotropin releasing hormone (GnRH) pada hypotalamus dan plasenta, FSH pada hypofise. Analisa dapat dilakukan dengan Dot Blot. Jika gen sangat sedikit dapat diperiksa dengan teknik Reverse transcriptase (RT)-PCR. Dengan cara ini RNA dicopy menjadi Complementary DNA oleh enzim reverse trancriptase.

**POLA PEWARISAN PENYAKIT GENETIK**

**Penyakit genetik klasik**

Pola pewarisan genetik klasik meliputi penyakit autosomal dan X-linked. Secara praktik penurunan penyakit Y-linked tidak penting kecuali gen penentu seks dan kemungkinan beberapa gen spermatogenesis. Bila dibutuhkan 2 kopi mutan gen (satu dari ibu dan satu dari bapak) untuk mendapatkan fenotip, maka gangguan ini disebut resesif . Jika hanya dibutuhkan satu kopi gen mutan. disebut dominant. Pada penyakit tertentu didapatkan 2 mutasi pada lokus yang berbeda, disebut compound heterozigot.

***Autosomal Resesif****,* Individu yang di kenai kelainan autosomal - resesif adalah homozigot (terdapat dua gen yang sifatnya sama) sedangkan orang tuanya heterozigot (terdapat dua gen yang sifatnya berbeda). Karakteristik penyakit autosomal-resetif adalah:

a). Transmisi horizontal (saudara, kakak - adik),

b). distribusi yang sama untuk laki-laki dan perempuan,

c). resiko pewarisan 25 % untuk setiap kehamilan berikutnya bagi pasangan heterozigot,

d). bagi keturunan (anak-anak) yang tampaknya normal, 2/3 adalah carier dan 1/3 nya adalah homozigot yang normal. Kelainan autosomal resesif diantaranya adalah sebahagian besar defekt enzim-enzim, Tay Sach, cystic fibrosis , sickle cell anemia, thalassemia dan ataxia telangectasia.. Bila terjadi perkawinan sedarah (consanguinitas) maka terjadi peningkatan resiko penyakit autosomal - resesif karena terjadinya sharing alele.

***Autosomal-dominan***, Pada kelainan ini hanya dibutuhkan satu kopi gen mutan untuk menghasilkan fenotip. Kadang-kadang didapatkan homozigot dan keadaan ini eningkatkan derajat kesakitan pada individu yang dikenai seperti yang terlihat pada pasien dengan familial type-2 hyperlipoteinemia, yang mengalami mutasi pada reseptor LDL. Type heterozigot meningkatkan resiko penyakit jantung pada usia pertengahan dan menderita lipoma, sedangkan type homozigot menderita penyakit jantung yang lebih hebat pada usia yang lebih muda ; dan biasanya merupakan penyakit jantung yang fatal di usia anak-anak. Karakteristik yang penting dari penyakit autosomal-dominan adalah

a).tranmisi vertikal ( dari orang tua ke anak ),

b). seks ratio, 50 : 50 ,

c). resiko rekuren ntuk kehamilan berikutnya 50%. Contoh penyakit autosomal - dominan antara lain :

neurofibromatosis, miotonic dystrophy, sebagian osteogenesis inperfecta, achodro plasia, penyakit Hutington, dan sebagian familial cancer syndrome seperti sindroma Li- Fraumeni, retino blastoma, Ca mamae & Ca ovarium . Mutasi dominan biasanya menimbulkan penyakit bila “protein encoded” dari alele mutan bergabung dengan produk protein encoded dari alele normal. Mekanisme seperti ini disebut dengan dominant-negative effect. Gambaran penting penyakit autosomal-dominan adalah penetrance, variable expressivity dan anticipation. Penetrance adalah all or none phenomenan yang menunjukkan apakah orang tersebut mendapatkan atau tidak mendapatkan gen mutan yang memunculkan penyakit . Bila suatu gen mutan tidak selalu memunculkan penyakit, keadaan ini disebut dengan penetrance inkomplit / parsial ; misalnya penetrance 70%, maksudnya adalah hanya 70% dari mereka yang mengalami mutasi yang muncul menjadi penyakit.Penetrance inkomplit misalnya pada retinoblastoma dan split hand deformity. Variable expressivity menunjukkan variasi manifestasi suatu penyakit, baik dalam beratnya penyakit maupun bentuk kelainan yang muncul, termasuk yang terjadi dalam satu keluarga ; misalnya pada neurofibromatosis tipe I dan Marfan syndrome. Kadang kala derajat beratnya penyakit autosomal dominan meningkat dari satu generasi ke generasi berikutnya misalnya seperti pada myotonic distropy, keadaan seperti ini disebut anticipation.

***X-linked resesif*.** Terjadi pada laki-laki dimana mutasi terjadi pada kromosom X.

Gambaran klinis adalah

a). hampir semuanya terjadi pada laki-laki,

b). didapatkan dari carier wanita oleh separoh anak laki-lakinya,

c). separoh anak wanita dari carier adalah carier yang beresiko tinggi untuk menurunkan kepada separoh anak laki-lakinya,

d). tidak pernah diwariskan oleh laki-laki yang terkena penyakit ini kepada anak laki-lakinya,

e).penyakit diwariskan melalui carier wanita. Laki-laki yang tekena disebut hemizigous karena mempunyai satu gen kromosom X mutan. Wanita jarang sekali dikenai penyakit ini, dan bila ada, kromosom X abnormal harus ada, misalnya wanita dengan karyotip 45 X atau yang mengalami translokasi X -autosom. Pada kasus ini analisa kromosom perlu dilakukan pada wanita dengan penyakit X-linked resesif, seperti pada Duchene muscular distrophy, Kallman syndrome, hemophilia A dan B dan androgen insensitivity syndrome.

***X-linked dominant****.*

Sangat jarang dan sukar dibedakan dengan penyakit turunan lain kerena memiliki karakteristik autosomal-dominant dan X-linked resesive. Sama seperti pada autosomal-dominant, gen mutan pada X-linked dominant terdapat hanya pada satu

kromosom dan laki-laki maupun wanita dapat dikenai. Gambaran yang menonjol adalah :

a). laki-laki yang terkena dengan pasangan normal tak mewariskan penyakit ini kepada anak laki-lakinya,

b). laki-laki maupun wanita yang lahir dari carier wanita mendapat kemungkinan 50% dikenai pada setiap kehamilan, c). laki-laki dan wanita dapat dikenai,tapi pada kasus-kasus yang jarang wanita hampir dikenai 2 kali laki-laki. Penyakit Xlinked dominant misalnya vitamin D resistant (hypophos phatemic) rickets, the urea cycle defect ornithine transcarbamilase (OTC) deficiency dan Rett syndrome. Pada Rett syndrome terdapat retardasi mental pada wanita sedangkan pada laki-laki bersifat letal, sehingga seolah-olah hanya mempunyai anak wanita saja. Pada fragille X syndrome terdapat retardasi mental dan macro-orchidism.

**Pola pewarisan non klasik**

Disamping pola klasik , terdapat pula pewarisan non klasik seperti pada mitochondrial inheritance, uniparental disomy, genomic imprinting dan somatic cell and germline mosaicism.

***Mitochondrial inheritance****.*

Wanita mewariskan kelainan ini kepada seluruh anak-anaknya sedangkan laki-laki tidak demikian. Hal ini disebabkan ovum terdiri dari beberapa ribu sampai 100 ribu DNA mitochondria, sedangkan spermatozoa hanya beberapa ratus saja. Secara praktis setelah terjadi fertilisasi boleh dikatakan bahwa semua DNA mitochondria berasal dari pihak ibu. Penyakit DNA mitochondria biasanya mengenai organ yang membutuhkan energi tinggi seperti otot, otak, sistem syaraf pusat, jantung, ginjal dan organ kelenjar terutama pankreas. Penyakit yang tergolong disini antara lain Leber hereditary optic neuropathy (LHON), myoclonus epilepsy with ragged red fiber (MERRF) dan mitochonrial encephalopathy

***Uniparental disomy ( UPD)*** . UPD adalah keadaan dimana kedua kromosom pada suatu pasangan kromosom berasal dari salah satu orang tua, misalnya pada Prader Willi syndrome, Angelman syndrom dan cytic fibrosis. Meskipun cytic fibrosis merupakan penyakit autosomal resesif, tapi dapat ditemukan keadaan yang membingungkan pada satu keluarga. Salah satu orang tua heterozigot sedangkan yang lain homozigot normal , mendapatkan anak dengan cytic fibrosis. Analisa DNA menunjukan bahwa kedua kromosom berasal dari orang tua yang sama (ibu). Ini memperlihatkan pentingnya pewarisan pasangan kromosom baik dari bapak maupun ibu .

***Genomic imprinting*** . Dimaksudkan sebagai ketidak seimbangan expreasi alele dari bapak maupun ibu, misalnya Prader Willi syndrom dan Angelman syndrom dimana terjadi deletion pada kromosom 15 q11q13. Pada Prader Willi syndrom deletion terjadi pada kromosom paternal sedangkan pada Angelman terjadi pada kromosom maternal .

***Germline mosaicism*** . yaitu terdapatnya alele mutan pada gamet tetapi tidak terdapat pada sel-sel lain . Keadaan ini dapat menerangkan mengapa orang tua dengan fenotip normal mempunyai anak dengan kelainan autosomal dominan atau non carier melahirkan anak laki-laki dengan penyakit X-linked, misalnya chondroplasia dan Duchene muscular distrophy. Pada *somatic sel mosaicism* mutasi hanya terjadi pada beberapa sel saja pada satu organ misalnya ; pada neoplasma jinak dan cancer .

**Kelainan kompleks ( poligen / multi faktor ),**

Kebanyakan penyakit manusia tidak mengikuti pola pewarisan Mendel dengan tegas, yang mungkin merupakan pengaruh dari sejumlah faktor-faktor gen dan lingkungan. Tidak ditemukan riwayat adanya penyakit tersebut atau individu yang dikenai dalam suatu keluarga, seperti hipertensi, DM, cleft palate, schizophrenia, manic depressive,neural tube defect, pyloric stenosis dan congenital heart anomalies. Resiko rekuren berkisar antara 1-4 %, tergantung kepada tipe penyakit, prevalensi dan banyaknya anggota keluarga yang dikenai . Pada kelainan tertentu juga di pengaruhi oleh jenis kelamin.

*PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN JANIN*

*Gulardi H. Wiknjosastro*

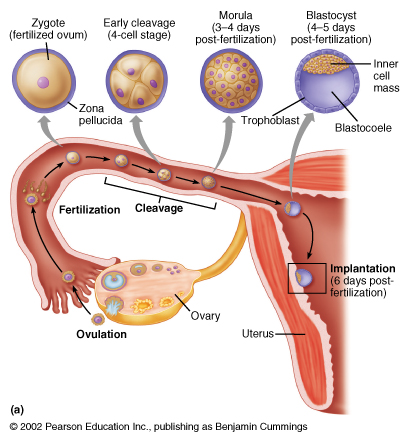
Perkembangan janin merupakan keajaiban alam ciptaan Tuhan, dan kini menjadi

perhatian dunia kedokteran. Dengan teknologi pencitraan kita dapat melihat perkembangan fisik dan fungsi organ janin. Dengan demikian riset mengungkapkan pengertian peranan janin pada implantasi, pengenalan ibu terhadap kehamilan, aspek immunologi, fungsi endokrin, nutrisi dan persalinan.

**Pengertian**

Beberapa istilah telah dipakai untuk menunjukkan lamanya kehamilan dan usia janin, yang memang berbeda. Usia gestasi yaitu lamanya amenore, dihitung dari hari pertama haid terakhir, suatu periode sebelum terjadi konsepsi, yaitu kira-kira 2 minggu sebelum ovulasi dan fertilasi, atau 3 minggu sebelum implantasi blastokis. Lamanya kehamilan rata-rata ialah 280 hari atau 40 minggu (91/3 bulan = 10x 28 hari) dihitung dari hari pertama haid terakhir tersebut sampai bayi lahir. Taksiran persalinan

dihitung dengan rumus Naegele (H+7, B-3) sehingga tanggal yang ditentukan ialah hari ke 280; dengan demikian 1 minggu sebelum tanggal tersebut ialah minggu ke 40. Periode kehamilan sering dibagi 3 yaitu : trimeser 1,2 dan 3 mengingat adanya kejadian umum yang terjadi; misalnya abortus kebanyakan terjadi pada trimeser pertama, sedangkan kemungkinan hidup lebih besar bila kelahiran terjadi pada trimeser ketiga.



Stages of early embryonic development

**Pertumbuhan**

Dalam 2 minggu setelah ovulasi ada beberapa tahapan :

(a) ovulasi (b) fertilisasi (c) pembentukkan blastokis (d) implantasi blastokis yaitu 1 minggu setelah ovulasi. Villi khorialis primitif telah terbentuk segera setelah implantasi, pada pemeriksaan patologi dikatakan ada kehamilan bila ditemukan villi.

***Mudigah***

Bentuk mudigah dimulai sejak 3 minggu setelah ovulasi, kira-kira pada minggu

haid yang diperkirakan akan datang. Pada saat ini lempeng mudigah telah terbentuk dan besar kantong khorion dapat mencapai 1 cm. Telah terbentuk ruang intervilli yang mengandung darah ibu dan villi dengan mesoderm angioblastik khorionik. Pada minggu ke empat setelah ovulasi, kantong khorion mencapai 2-3 cm dan mudigah besarnya 4-5 mm, jantung tampak dominan karena dilatasi ruang jantung. Tonjolan tangan dan kaki mulai tampak, sementara amnion mulai meliputi *body stalk* yang kemudian akan menjadi tali pusat. Pada akhir minggu ke enam setelah fertilisasi panjang janin ialah 22-24 mm, dan kepala relatif lebih besar dari badan; pada saat ini tangan sudah tampak.

***Janin***

Disebut janin ialah saat mulai minggu ke 10 dihitung dari hari pertama haid terakhir, saat ini janin telah 4 cm panjangnya. Kebanyakan organ mengalami pertumbuhan dan pematangan dari struktur yang terbentuk pada periode mudigah.

***Minggu ke 12***

Akhir minggu ke 12, jarak kepala bokong (*crown-rump length*) ialah 6-7 cm,

pada saat ini pusat pertulangan telah terbentuk, jari tangan dan kaki telah jelas, juga kuku, serta bakal rambut. Genitalia eksterna mulai menunjukkan perbedaan pria atau perempuan.

***Minggu ke 16***

Pada akhir minggu ke 16 jarak kepala bokong ialah 12 cm, dan beratnya 10 gram.

Dengan cermat dapat dilihat genitalia eksterna.

***Minggu ke 20***

Pada akhir minggu ke 20 yaitu paruh waktu kehamilan normal, berat janin 300

gram; kulit janin tidak begitu bening dan tampak lanugo halus dan beberapa helai

rambut. Sejak saat ini bila dilahirkan disebut partus.

***Minggu ke 24***

Akhir minggu 24, berat janin 630 gram, kulit tampak keriput, dan sudah ada lemak dibawah kulit. Kepala masih relatif besar; sudah tampak alis dan bulu mata. Kebanyakan janin pada usia ini bila dilahirkan tak lama akan meninggal.

***Minggu ke 28***

Pada akhir 28 minggu, jarak kepala bokong sekitar 25 cm dan beratnya 1100 gram. Kulit masih merah dan diseliputi vernix caseosa. Membran yang meliputi pupil baru saja menghilang dari mata. Janin yang dilahirkan pada saat ini dapat menggerakkan tangan dan kaki, menangis lemah; dengan teknologi perawatan intensif umumnya dapat diusahakan kelangsungan kehidupan.

***Minggu 32***

Pada akhir 32 minggu, janin telah mencapai panjang kepala bokong 28 cm, dan

beratnya 1800 gram. Kulit masih merah dan keriput; umumnya bayi dapat hidup bila dilahirkan saat ini.

***Minggu 36***

Pada akhir 36 minggu, rata-rata jarak kepala bokong ialah 32 cm, dan beratnya

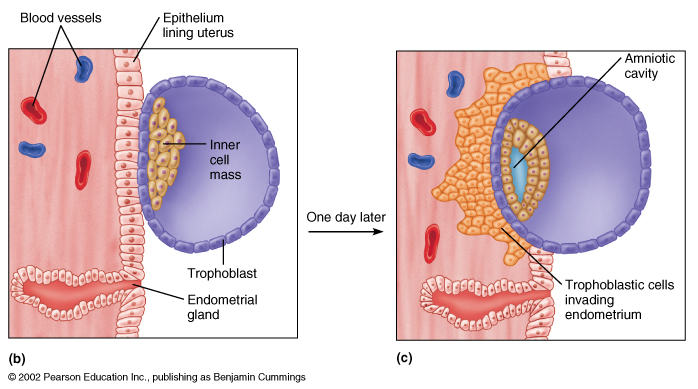
2500 gram. Karena lemak subkutan yang cukup, bayi lebih kuat dan tidak tampak

keriput.

***Minggu 40***

Pada akhir 40 minggu, janin telah berkembang sempurna, jarak kepala bokong

ialah 36 cm, panjang rata-rata 50 cm dan rata-rata beratnya 3400 gram. Dari 37 minggu lengkap sampai 41 minggu lengkap disebut aterm. Berat janin pada aterm dipengaruhi 40 oleh nutrisi ibu, tingkat sosioekonomi dan seks. Bayi pria lebih berat 100 gram. Sejak 20 minggu berat janin berkembang linear dan setelah 37 minggu menjadi landai.



**Early & late implantation**

***Kepala Janin***

Kepala janin merupakan bagian terbesar dan penting artinya karena adaptasi pada

jalan lahir saat partus. Kepala janin dengan ubun-ubun dan sutura yang belum tertutup memungkinkan untuk mengalami *moulage.* Dalam perkembangan otak janin, dapat ditemui perkembangan konfigurasi terutama girus dari usia 22 sampai 40 minggu.

*3 SISTEM PERNAPASAN JANIN*

Joserizal Serudji, Djusar Sulin

Pertumbuhan sistim pernafasan janin telah dimulai sejak minggu ke-empat kehamilan (hari ke 24) dimana celah laryngotracheal muncul didasar pharinx lama

kelamaan semakin dalam membentuk diverticulum laryngotracheal. Dalam pertumbuhannya kearah kaudal lipatan longitudinal mesenchim berfusi membentuk tracheoesophageal, yang memisahkan laryngo tracheal tube ( diventral ) dengan esophagues di dorsal. Laryngotracheal tube bertumbuh menjadi larynx dan trachea. Tunas paru berkembang dari ujung kaudal tube ini dan segera bercabang menjadi 2 buah tunas brocho pulmonary (tunas paru). Dari setiap percabangan ini terbentuk saluran udara/pernafasan yaitu brochus dan bronchiolus. Jaringan pernafasan- bronchiolus – duktus dan sacus elveolaris dan alveoli – berkembang dari ujung terminal bronchioles dan terus berkembang sampai periode post natal. Sel epitelnya berasal dari endodermal.

**PERKEMBANGAN ANATOMIK PARU JANIN**

Pada hari ke 26 – 28 bronchus primer terbentuk. Perkembangan selanjutnya terjadi pada empat fase yang overlapping, yaitu :

***Fase glandular***, hari ke 28 sampai minggu ke 16. Disebut fase glandular karena secara histologis terlihat gambaran glandula yang dilapisi oleh epitel kuboid pada bagian terminalnya yang terjadi proses percabangan brochus. Demikian pula dengan arteri pulmonalis yang bertumbuh mengikuti percabangan bronchus. Pembuluh kapiler masih terpisah jauh dari terminal saluran nafas oleh jaringan interstitiel. Kehidupan ektra uterine belum memungkinkan pada tahap ini karena kapasitas pertukaran gas yang masih terbatas antara kapiler dan saluran nafas.

***Fase canalicular,*** minggu ke 13 sampai dengan minggu ke 25. Pada saat ini terjadi canalisasi saluran nafas. Setiap bronchus memunculkan 2 atau lebih bronchioles respiratorius dan setiap bronchiolus respiratorius terbagi menjadi 3 sampai 6 ductus alveolaris. Epitel menjadi lebih tipis. Kapiler semakin dekat dengan epitel pernafasan dan potensi pertukaran gas masih terbatas.

***Fase terminal sac***, dari 24 minggu sampai lahir. Ductus alveolaris tumbuh menjadi alveoli primitif. Epitel berdiferensiasi menjadi tipe I dan tipe II. Sel alviolar tipe I menutupi lebih kurang 95 % alveoli. Jumlah kapiler semakin bertambah dan semakin dekat dengan sel tipe I, sehingga memungkinkan pertukaran gas yang lebih baik. Sel tipe II berperan dalam mensintesa, menyimpan dan mensekresikan surfaktant.

***Fase alveolar***, mulai pada fase akhir kehidupan dalam kandungan berlangsung terus sampai 8 tahun. Alveolarisasi yang sebenarnya dimulai kira-kira pada 34 sampai 36 minggu. Pada saat kelahiran alveoli dewasa baru didapatkan sekitar 1/8 sampai dengan 1/6. Jumlah alveoli terus bertambah sampai terbentuk alveoli dewasa seluruhnya setelah 8 tahun.Paru terdiri dari 40 tipe sel yang berbeda. Sel yang melapisi alveoli terutama terdiri dari 2 tipe sel, yaitu pneumosit tipe I dan tipe II. Tipe I sebagai sel utama alveoli merupakan epitel yang tipis melapisi dinding alveoli dan berkontak erat dengan sel endotel kapiler, yang memungkinkan pertukaran gas bisa terjadi. Sel tipe II, yang lebih kecil dari tipe I terletak disudut-sudut aveoli, berbentuk kuboid dan mengandung lamellar inclusion spesifik bila dilihat dibawah mikroskop elektron. Lamellar body adalah tempat penyimpanan surfaktant intraseluler. Dengan analisa biokemik ternyata lamellar body mengandung surfaktant sejenis fospolipid. Sel tipe II menangkap precursor pembentuk Fospolipid dan protein. Sintesa terjadi dalam endoplasmic reticulum. Setelah dimodifikasi dalam golgi apparatus komponen surfactant dibawa dan disimpan dalam lamellar body. Lamellar body ini disekresikan dengan cara exsocytosis dan dibuka diluar sel membentuk tubular myelin. Dari sini dihasilkan surfactant monolayer; yang diabsorpsi ke air – liquid interface. Dengan mikroskop elektron tubular miyelin stelihat seperti kisi-kisi berbentuk tabung segi empat. Selain itu sel tipe II juga berfungsi untuk proliferasi sebagai respons terhadap trauma. Setelah mengalami trauma, sel tipe I terkelupas dari dinding arveoli dan sel tipe II berproliferasi untuk memperbaiki dinding alveoli, kemudian berkembang menjadi sel tipe I.

**PERKEMBANGAN BIOKEMIK**

Surfaktant adalah kompleks antara fosfolipid dan protein, dimana 85 – 90 % adalah fospolipid dan 10 % protein. Komposisi lipid (Fospolipid) dari surfaktant terutama terdiri dari saturated palmitic acid. Sintesa fatty acid dan fospolipid terjadi de novo dalam sel tipe II, yang bahanbahannya diambil dari sirkulasi darah. Sumber energi diambilkan dari glycogen. Kadar glykogen dalam paru janin meningkat pada saat awal perkembangan paru yang mencapai puncaknya pada saat akhir kehamilan. Kemudian menurun dengan cepat bersamaan dengan peningkatan sintesa fospolipid. Pada saat peningkatan sintesa phopatidyl choline, aktifitas enzim choline phospatidyl transverase juga meningkat pada saat akhir kehamilan. Demikian juga peningkatan sintesa Fatty acid paralel dengan peningkatan enzim fatty acid sintese. Selain komponen fospolipid juga terdapat komponen protein. Surfaktant protein A (SP-A) merupakan highly glycocilated protein yang berperan dalam sekresi surfaktant dan reuptake oleh sel tipe II. Juga berperan penting dalam pembentukan tubullar myelin. Komponen protein lain SP- B dan SP-C berperan dalam aktifitas permukaan surfaktant. Sejumlah rangsangan fisik, biokemik, dan hormonal dapat mempengaruhi perkembangan paru serta sintesa dan sekresi fospolipid. Insiden RDS lebih rendah pada bayi yang dilahirkan setelah proses persalinan baik pervaginam maupun dengan seksio sesarea dibandingkan dengan yang lahir tanpa diawali proses persalinan pada usia kehamilan yang sama. Persalinan diduga mempercepat sekresi surfaktant dan tidak mempengaruhi sintesa. Perbedaan jenis kelamin ternyata bayi laki-laki lebih sering dikenai RDS dibandingkan dengan bayi perempuan. Perbedaan kadar fospolipid dalam cairan ketuban memperlihatkan bahwa maturasi paru perempuan lebih cepat terjadi satu minggu. Diduga hal ini disebabkan peningkatan sekresi dan bukan peningkatan sintesa. Ibu dengan DM juga mempengaruhi pematangan paru, dimana RDS lebih sering didapatkan pada bayi dengan ibu menderita DM. Tidak jelas faktor apa yang menyebabkan terlambatnya maturasi paru, apakah hipoglikemia, hiperinsulinemia, gangguan metabolisme, fatty acid atau kombinasi faktor-faktor tersebut. Sintesa surfactant juga distimulasi oleh beberapa hormon seperti glucocorticoid hormon thyroid,TRH dan prolactin, dan oleh growth factor seperti, epidermal growth factor (EGF). Dari faktor tersebut, pengaruh glucocatiroid sangat banyak di teliti. Pemberian glukokortikoid kepada janin menyebabkan sejumlah perubahan morfologi, yang menandakan percepatan maturasi paru, pembesaran alveoli, penipisan inter alveolar septum, peningkatan jumlah sel tipe II dan peningkatan lamellar body dalam sel tipe II. Glukokortiroid juga meningkatkan sintesa fhospolipid paru dan protein surfactant. Secara klinis ternyata pemberian streroid antenatal mempercepat maturasi paru.Sekresi surfactant juga dirangsang oleh sejumlah zat, termasuk B.adrenergic-agonist (seperti terbutalin) dan perinoceptor agonist (seperti adenosin) dan Camp.

**PENILAIAN MATURITAS PARU**

Penilaian maturitas paru dengan analisa fhospolipid dalam cairan ketuban telah dimulai sejak tahun 1971, ketika Gluck melaporkan adanya perubahan konsentrasi phospolipid dalam air ketuban selama kehamilan. Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa phospolipid yang terdapat dalam cairan ketuban terutama berasal dari paru janin. Dia juga menemukan bahwa phospolipid total dalam air ketuban meningkat selama kehamilan dan mencapai puncaknya pada 35 minggu. Kadar lecithin (phosphatidil choline) hampir sama dengan sphingomyelin sampai 35 minggu. Dimana saat itu terjadi peningkatan kadar lesitin + 4 x sphingomyelin. Setelah 35 minggu, kadar lesitin tetap meninggi sedangkan sphingomyelin sedikit menurun. Berdasarkan hal ini ratio L/S mulai diperhatikan, apalagi hasilnya dapat dibaca dengan segera dengan metode spektroskopi inframerah. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa nampaknya maturitas paru sudah tercapai bila kadar lesitin telah melebihi kadar sphingomyelin. Pada keadaan normal ratio L/S = 2 tercapai pada kehamilan 35 minggu. Maturasi paru dianggap cepat bila Ls ratio > 2 pada 35 minggu kehamilan, dan dianggap terlambat bila < 1, setelah 35 minggu. Keadaan yang mempercepat maturasi paru antara lain, pregnancy induced hipertension,hipertensi karena kelainan ginjal, jantung sickle sell anemia, addiksinarkotik, diabetes kelas D,E,F dan PRM yang lebih dari 24 jam. Keadaan yang memperlambat maturasi paru antara lain diabetes kelas A,B,C, hydrops fetalis dan non hipertensive ranal disease. Dalam hubungan dengan terjadinya RDS, tampaknya RDS tidak didapatkan bila L/S ratio > 2. Kadar phosphatidylglyceral (PG) sebesar > 3 % dari total phospolipid juga menunjukkan maturasi paru. Kombinasi penilaian L/S ratio dan kadar PG meningkatkan akurasi penilaian maturasi paru, dimana L/S matur dengan Pg positif mempunyai negative predictive value hampir 100 %. Adanya darah dan mekonium sangat mempengaruhi/mengurangi akurasi L/S ratio. Clement tahun 1972 melaporkan test stabilitas busa/test kocok, yang didasarkan kepada kemampuan surfactan untuk menjaga kestabilan busa dengan adanya etanol. Test ini cukup sederhana mudah dilakukan dan hasilnya dapat dibaca dengan segera. Test disebut “mature’ bila didapatkan busa dengan pengeceran air ketuban 1 : 2, dan disebut “immature” bila tidak dihasilkan busa dengan pengenceran 1 : 1. Dibandingkan dengan L/S ratio, test kocok sama akuratnya dalam prediksi maturitas, tapi “ false immature rate” nya tinggi, sehingga harus dikonfirmasikan dengan L/S ratio. Juga test ini tidak akurat bila didapatkan darah atau nekonium. Penilaian maturitas paru juga didapatkan berdasarkan pemeriksaan mikroviskositas Cairan ketuban dengan polarisasi fluoresensi Viskositas cairan ketuban tinggi dan konstan sampai kehamilan 30 – 32 minggu, kemudian turun secara teratur sampai kehamilan aterm. Test ini cukup akurat dalam menilai maturitas tapi over estimate dalam menilai immaturitas. Dengan teknik polarisasi fluoresensi juga dilakukan penilaian ratio surfactant terhadap albumin. Test ini mudah dilakukan dan hasilnya dapat dibaca dengan segera, tapi memerlukan instrumen khusus. Hasil yang matur berkorelasi dengan baik dengan maturitas klinis, tapi hasil yang “immature “ tidak bisa memeramalkan dengan baik terhadap kejadian RDS. Untuk menilai kematurannya paru secara lebih akurat, maka penelitian diarahkan

kepada pemeriksaan protein surfactant dalam air ketuban.

Pada kehamilan 12 – 32minggu tidak ditemukan protein dalam cairan ketuban. Titer protein meningkat dari kehamilan 32 minggu sampai dengan 37 minggu, kemudian menetap. Penelitian yang lebih khusus terhadap kadar surfactant protein A dengan mempergunakan monoclonal antibody spesifik menunjukkan bahwa kadar protein > 3 lg/ml sangat akurat untuk maturitas paru, dengan false-positive yang tinggi untuk immaturitas. Bila test ini digabungkan dengan L/S ratio dan kadar PG, maka prediksi immaturitasnya meningkat secara dramatis.

**KORTIKOSTEROID DAN MATURITAS PARU**

Penelitian tentang pengaruh glukokotikoid terhadap pematangan paru telah banyak dilakukan, baik invivo mapun vitro streroid ini mempercepat maturitas paru baik dari segi anatomik, biokemik maupun fisiologik – glukokortikoid bekerja pada paru malalui mekanisme reseptor steroid klasik. Steroid masuk kedalam sel dan berikan dengan spesifik cytoplasmic receptor. Kompeks steroid-reseptor ini kemudian ditranslokasi ke neuklues, dimana dia berinteraksi dengan bagian tertentu dari DNA,menghasilkan transkripsi RNA, RNA ini kemudian di translasi dalam sitoplasma menjadi protein glukokortikoid meningkatkan surfactan protein A,B,C beserta RNA nya sebagaimana juga fatty acid synthase, structural protein collagen dan elastin. Steroid berperan dalam mengatur sintesa surfactan, tapi tidak berperan dalam memulainya.

Penelitian terhadap binatang menunjukkan bahwa steroid mempercepat maturasi paru dan memperbaiki viabilitas bayi prematur. Berdasarkan ini trial klinis dilakukan dengan pemberian steroid pada antenatal. Hampir semua penelitian menunjukkan penurunan insiden RDS tapi dengan hasil yang terbatas. Penelitian-penelitian terakhir memperlihatkan kemungkinan steroid dapat meningkatkan fungsi paru post natal dan peningkatan proses kognitif. Secara umum steroid antenatal sangat efektif bila diberikan sebelum usia kehamilan 32 minggu. Hasil yang optimal didapatkan bila bayi dilahirkan paling sedikit 2 – 3 hari. dan paling lambat dalam 7 – 10 setelah mulainya pemberian obat. Tampaknya pemberian pada bayi laki-laki kurang berhasil dibandingkan dengan bayi perempuan. Pemberian steroid tidak menunjukan hubungan yang bermakna dengan peningkatan resiko infeksi neonatal, khorioamnionitis, penurunan berat lahir, neonatal adrenal suppression, neonatal sepsis maupun neonatal death, tapi terdapat sedikit peningkatan infeksi maternal. Meskipun dengan pemberian steroid secara optimal, kejadian RDS tidak bisa dicegah sama sekali, dimana masih didapatkan 10 % bayi menderita RDS bila usia kehamilan diatas 30 minggu dan 35 % bila dibawah 30 minggu. Kombinasi dengan hormon tyroid membantu dalam mengurangi kejadian RDS dan menurunkan insiden penyakit paru kronis. Bagaimana mekanismenya masih dalam taraf penelitian.

Penelitian terhadap perkembangan paru masih tetap berlangsung. Peranan gen dalam produksi surfactant, manipulasi hormonal terhadap surfactant dan elemen struktur paru masih dalam penelitian dan kemungkinan memberikan efek terapi yang lebih baik dimasa datang.

***FISIOLOGI KARDIOVASKULER JANIN***

Sirkulasi janin berbeda dengan orang dewasa, karena adanya plasenta yang menjadi sumber nutrisi dan oksigen yang disalurkan melalui tali pusat. Vena umbilical yang tunggal masuk ke abdomen kearah hati, bercabang ke v. porta dan cabang besar langsung ke vena kava inferior. Darah yang masuk ke jantung merupakan darah arteri yang masuk melalui duktus venosus namun bercampur dengan darah dari vena kava.

Dengan demikian kadar oksigen pada vena kava inferior akan lebih rendah dari kadar di tali pusat tetapi masih lebih tinggi dari kadar di vena kava superior. Sebagian besar darah yang dari vena kava inferior masuk ke jantung akan menuju foramen ovale yang terbuka ke atrium kiri, hal ini dimungkinkan karena adanya crista dividens. Hampir tidak ada darah dari vena kava superior yang melalui foramen ovale, melainkan akan menuju ventrikel kanan. Dengan demikian darah yang masuk ke atrium kiri merupakan darah ‘arteri’ yang akan langsung ke ventrikel kiri dan kemudian ke sirkulasi besar, terutama memperdarahi organ penting yaitu jantung dan otak. Sementara itu darah vena yang datang dari vena kava superior masuk ke jantung kanan, dipompa ke sirkulasi pulmoner, sebagian akan di pirau (shunt) melalui duktus arteriosus ke aorta desenden.

Penelitian pada domba dan manusia menunjukkan bahwa model tersebut hamper sama. Pengukuran curah jantung pada janin domba bervariasi, berkisar pada : 225 ml/kg (Assali dkk, 1974).

Curah jantung yang jauh lebih tinggi dari orang dewasa, dipengaruhi oleh denyut jantung yang tinggi sementara tahanan perifer rendah. Sebelum kelahiran resistensi vaskuler pulmoner yang tinggi menyebabkan tekanan arteri yang tinggi sementara arus darah sangat sedikit. Dipihak lain resistensi pada duktus arteriosus dan sirkulasi umbiliko-plasenta adalah rendah, hal ini mengakibatkan keseluruhan sirkulasi janin.

Dengan demikian dibuktikan pada domba separuh dari curah kedua ventrikel akan menuju plasenta. Distribusi curah jantung tersebut ialah : 40% ke plasenta, 35% ke karkas, otak 5%, gastrointestinal 5%, paru 4%, ginjal 2%, limpa 2%, dan hati 2% (Rodolph dan Heymann, 1968). Darah balik ke plasenta akan melalui 2 arteri hipogastrika yang bersambung ke arteri umbilikal. Setelah lahir pembuluh tali pusat, duktus arteriousus, foramen ovale, dan duktus venosus secara alamiah akan menciut, dengan demikian hemodinamika sirkulasi janin mengalami perubahan besar. Pemutusan tali pusat dan pengembangan paru, mengakibatkan perubahan sirkulasi pada domba (Assali, dkk 1968 ; Assali 1974).

Tekanan arteri sistemik mula-mula akan menurun akibat perubahan arus darah pada duktus arteriosus, namun akan meningkat kembali bahkan lebih tinggi dari awal. Kesimpulannya ialah beberapa faktor berpengaruh: arus pada duktus arteriosus, perbedaan tekanan arteri pulmoner dan aorta, dan terutama tekanan oksigen yang melalui duktus arteriosus. Hal ini dibuktikan dengan percobaan pada domba, tekanan oksigen akan merubah arus darah pada duktus. Bila tekanan oksigen lebih dari 55 mmHg, arus akan berkurang; sebaliknya ventilasi dengan nitrogen akan mengembalikan arus darah. Duktus akan menutup secara fungsional pada 10-96 jam setelah lahir dan secara anatomic pada minggu ke 2-3 (Clymann dan Heymann, 1981). Perubahan arus darah pada duktus berkaitan dengan kadar oksigen ternyata dipengaruhi oleh kerja prostaglandin E2. Zat ini membuat duktus berdilatasi dan menjaga agar tetap demikian selama in utero. Bukti didapat yaitu bila diberi penghambat (inhibitor) synthase maka mungkin terjadi penutupan yang prematur, dan hal ini dapat digunakan sebagai terapi pada postnatal guna menutup patent ductus arteriosus, PDA (Brash dkk, 1981).

Distal dari arteri hipogastrika mulai kandung kemih sampai tali pusat, akan mengalami atrofi pada 3-4 hari postnatal, dan menjadi ligamenetum umbilikal; sedangkan vena umbilikal menjadi ligamentum teres. Demikian pula duktus venosus menjadi ligamentum venosus.

**Darah Janin**

***Hematopoesis***

Pada awal embrio hematopoesis terdapat di *yolk sac*, kemudian akan berkembang di hati dan akhirnya di tulang sumsum (gambar 1). Bermula eritrosit janin berinti dan makrositik, namun sejalan dengan perkembangan janin ia menjadi tak berinti. Volume darah berkembang demikian juga kadar hemoglobin. Kadar Hb pada pertengahan kehamilan ialah 15 g/dl dan pada akhir kehamilan menjadi lebih tinggi yaitu 18 g/dl. Sebaliknya kadar retikulosit menurun menjadi hanya 5% pada aterm; usia eritrosit janin ternyata hanya 2/3 dari eritrosit dewasa, sedangkan pada janin yang lebih muda usianya jauh lebih pendek. (Person, 1966). Hal ini berkaitan dengan jumlah eritrosit yang banyak sekali dan dianggap sebagai ‘eritrosit stres’. Secara struktural dan metabolik memang eritrosit janin berbeda, mudah lentur agar menyesuaikan dengan viskositas tinggi, dan mengandung beberapa enzim untuk tujuan yang beda.

***Eritropoesis***

Bila dalam keadaan anemik janin dapat membuat eritropoetin dalam jumlah banyak dan di ekskresi kedalam cairan amnion (Finne, 1966 ; Sivny dkk, 1982). Peran eritropoetin dalam eritropoesis dilaporkan oleh Zanjanin dkk, 1974. Dengan menyuntikkan eritropoetin, maka retikulosit pada domba akan menurun dan berkurangnya *radioiron* pada eritrosit; sebaliknya kondisi anemia akan meningkatkan kadar materi eritropoetin; agaknya sumber eritropoetin yang banyak ialah hati dan bukan ginjal. Setelah kelahiran, umumnya kadar eritropoetin tak dapat dilacak sampai 3bulan.

***Volume darah janin***

Jumlah volume darah janin manusia sukar ditentukan. Usher dkk, 1963 mengukur volume bayi baru lahir dan menemukan rata-rata ialah 78 ml/kg bila tali pusat dijepit segera. Sedangkan Grunewald 1967 mendapatkan jumlah darah 45 ml/kg janin pada plasenta. Jadi total darah janin plasenta aterm kira-kira 125 ml/kg janin.

**Hemoglobin janin**

Pada janin, hemoglobin berbeda dengan orang dewasa,. Ada 3 jenis Hb pada periode mudigah, yaitu : yang paling awal ialah Gower –1 dan Gower –2 (Pearson, 1966) dan kemudian Hb Portland. Struktur Gower 1 mengandung rantai 2 teta peptida dan 2 rantai Y, sedangkan pada Gower –2 ada 2 rantai alfa dan 2 rantai E. Hemoglobin F (=Fetus yang resiten pada alkali) mengandung sepasang rantai alfa dan sepasang rantai Y per molekul Hb. Sebenarnya ada 2 jenis rantai Y yang rasionya tetap sesuai dengan perkembangan janin. (Fadel dan Abraham, 1981 ; Huisman dkk, 1970).

Hemoglobin A yang dibentuk terakhir oleh janin, dan kemudian akan diproduksi setelah lahir dapat ditemukan sejak l11 minggu kehamilan dan diproduksi secara progresif. Ternyata pergeseran dari Hb F ke Hb a dimulai sejak usia 32-34 minggu, dan berkaitan dengan proses metilasi gen Y rantai globin. Pada kehamilan dengan diabetes ternyata ada perlambatan atau hipometilasi sehingga terdapat Hb-F persisten. Globin pada Hb A terdiri dari sepasang rantai alfa dan sepasang rantai B. Hb-A2 yang mengandung sepasang rantai alfa dan sepasang rantai delta, terdapat dalam jumlah sedikit pada bayi baru lahir dan akan bertambah kadarnya setelah lahir. Jadi ada pergeseran dari produksi globin baik sebelum lahir maupun setelah kelahiran.

Pada hemoglobin F daya ikat/saturasi oksigen lebih kuat dibandingkan Hb A pada kondisi pH dan tekanan oksigen yang sama (gambar 2). Hal ini disebabkan Hb A mengikat 2,3 diphosphoglycerate lebih kuat, dan akan mengurangi ikatan hb dengan oksigen ( de verdier dan Garby, 1969). Ikatan oksigen yang lebih tinggi pada eritrosit janin karena rendahnya kadar 2-3 diphosphiglycerate dibandingkan eritrosit ibu – yang juga meningkat dibandingkan bila tak hamil. Pda temperatur yang lebih tinggi afinitas oksigen dengan eritrosit janin menurun, seperti pada demam, hal ini akan menimbulkan hipoksia janin Karena eritrosit yang mengandung Hb-F lebih sedikit sedangkan yang mengandung hb-A lebih banyak, kadar Hb setelah kelahiran akan mengecil. Pada saat kelahiran 3 / 4 ialah hb-F dan pada usia 6-12 bulan akan lebih banyak Hb-A (Schulmandan Smith, 1953).

***Faktor koagulasi janin***

Konsentrasi beberapa faktor koagulasi pada saat kelahiran ialah lebih rendah dibandingkan beberapa minggu kemudian (sell dan Orrigan, 1973). Beberapa factor tersebut ialah : II, VII, IX, X, XI, XII, XIII dan fibrinogen. Tanpa vitamin K profilaksis, kadar faktor koagulasi akan menurun dalam beberapa hari setelah kelahiran terutama pada bayi yang minum ASI, hal ini berpotensi perdarahan.

Kadar trombosit bayi baru lahir adalah normal seperti dewasa, sedangkan kadar fibrinogen lebih rendah. Waktu trombin agak memanjang dibandingkan dengan anak dan dewasa. Pengukuran faktor VIII pada darah tali pusat menjadi penting dalam diagnosis hemofilia pada anak laki-laki. (Kasper dkk, 1964). Fungsi faktor XIII (stabilisasi fibrin) menurun karena kadarnya rendah dibandingkan dengan dewasa. (Henriksson dkk, 1974).

Hal ini patut dicurigai bila ada perdarahan merembes pada tunggal tali pusat. Nielsen (1969) menemukan plasminorgen yang rendah, dan lebih tingginya aktifitas fibrinolitik pada darah talipusat dibandingkan dengan darah ibu.

**Protein Plasma Janin**

Rata-rata kadar protein plasma total dan albumin plasma pada ibu nan darah talipusat adalah sama. Sebagai contoh Foley dkk, 1978 mendapatkan protein plasma total masing-masing 6,5 dan 5,9 g/dl sementara kadar albumin ialah ; 3,6 dan 3,7 g/dl.

***NEUROLOGI JANIN***

Perkembangan system syaraf janin termasuk unik dan penting karena dari awal yang terbentuk ialah ectoderm yang akan membentuk tabung syaraf dan kemudian dengan organogenesis yang kompleks akan membentuk jaringan yang penting bagi perkembangan sampai dewasa. Setiap kesalahan dalam organogenesis ternayata akan mempunyai dampak pada penyakit atau kecacatan. Perkembangan tabung syaraf merupakan awal dari perkembangan janin, pada usia janin 23 hari tabung syaraf sudah hampir sempurna. Setelah kelainan jantung, kelainan tabung syaraf (NTD-neural tube defect) merupakan cacat yang sering dijumpai di Barat, namun kelainan tabung syaraf agaknya lebih dominan di Indonesia. Dalam hal ini patut difahami adanya factor kekurangan asam folat dan genetic.

**Perkembangan otak**

Otak janin akan berkembang dalam bentuk dan fungsi. Dari bentuk girus dapat diperkirakan usia janin (Dolman, 1977). Kepala janin merupakan bentuk yang unik dimana muka hanya sebagian kecil sementara tempurung kepala lebih dominan dibanding dengan bentuk pada dewasa; ini berarti sebagian besar ditempati oleh otak. Besar lingkaran oksipitofrontal rata rata ialah 33 cm dan lingkaran melalui suboksipitobregmatika ialah 32 cm.Oleh karena itu penting untuk mengukur lingkaran kepala bayi dalam rangka identifikasi kelainan syaraf.

**Perkembangan fungsi syaraf**

Fungsi sinaptik ternyata telah bekerja pada usia gestasi 8 minggu, terbukti dari fleksi leher dan tubuh. (Temiras dkk 1968). Pada akhir trimester pertama sudah dapat dilihat pergerakan janin secara ultrasonografi dan ternyata pada stimulasi in vitro dapat terlihat mulut membuka, penutupan tangan, fleksi plantar ; sedangkan pengepalan dapat dilihat pada usia gestasi 16 minggu, menelan pada 14-16 minggu dan menghisap pada 24 minggu (Lebenthal dan Lee, 1983).

Pada trimester ketiga integrasi otot dan syaraf makin cepat terbentuk, sehingga janin bila lahir setelah saat itu akan dapat hidup lebih mudah. Pada usia gestasi 28 minggu, mata janin sudah dapat menerima rangsang cahaya, namun persepsi bentuk dan warna baru beberapa saat setelah lahir. Janin agaknya sudah dapat mendengar pada 16 minggu . Sedangkan ujung syaraf perasa pada lidah dapat ditemukan pada usia 3 bulan; barulah pada 28 minggu diperkirakan janin dapat mengecap rasa.

***NEFROLOGI JANIN FUNGSI GINJAL INTRAUTERIN***

Sejak jaman Hippocrates, telah diketahui bahwa janin memproduksi urin. Secara umum diketahui bahwa, paling tidak pada akhir kehamilan, sebagian besar cairan ketuban diatur oleh produksi urin ginjal janin. Walaupun plasenta merupakan organ utama pengatur janin, ginjal janin juga berperan dalam pengaturan tekanan arteri, homeostasi scairan dan elektrolit, keseimbangan asam basa dan sintesa hormonal janin.

***Maturasi ginjal***

Sistem ekskresi ginjal pada manusia melewati 3 tahap perkembangan morfogenik.Tahap pertama ditandai dengan munculnya sepasang tubulus yang membentuk *pronefros*,suatu organ nonfungsional yang muncul sekitar minggu ketiga kehamilan dan mengalami involusi sempurna dalam waktu 2 minggu. Tahap kedua adalah perkembangan *mesonefros*, yang timbul lebih distal sepanjang nefrotom dan mengandung sekitar 20 pasang glomerulus dan dinding tubulus yang tebal.

Pada minggu kelima kehamilan,ginjal mesonefrik sudah dapat membentuk urin. Mesonefros mengalami degenerasi pada minggu ke 11 hingga minggu ke 12 kehamilan yang diikuti pembentukan tunas ureterik Tahap ketiga dan fase terakhir perkembangan ginjal adalah timbulnya *metanefros*, atau ginjal metanefrik yang matang. Perkembangan tahap terakhir ini tergantung pada interaksi antara tunas ureterik dengan massa sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi yang mengandung blastema nefrogenik. Fungsi tubulus ginjal dimulai pada ginjal metanefrik manusia antara minggu ke 9 dan 12 kehamilan, dan pada minggu ke 14, saluran Henle berfungsi dan terjadi reabsorpsi tubulus. Nefron-nefron baru dibentuk sampai minggu ke tiga puluh enam kehamilan pada janin manusia. Nefrogenesis telah terbentuk secara sempurna pada saat kelahiran bayi cukup bulan, tetapi pembentukan nefron terus berlanjut setelah kelahiran pada bayi kurang bulan. Keadaan ini juga terjadi pada perkembangan nefron, dimana terjadi perpanjangan saluran Henle dan pembentukan lekukan pada tubulus proksimal.

**Aliran darah ginjal**

Ginjal pada bayi baru lahir mendapat darah sekitar 15 sampai 18 % dari *cardiac output*, sedangkan ginjal janin hanya mendapat 2 sampai 4 % dari *output* darah ventrikel selama trimester terakhir kehamilan. Ginjal menempati persentase berat badan lebih besar pada janin dibanding dengan masa kehidupan selanjutnya. Pada ginjal domba, aliran darah ginjal (*RBF*) berkisar sekitar 1,5 sampai dengan 2,0 ml/menit/g berat ginjal. Aliran darah ginjal (*RBF)* yang relatif rendah ini berhubungan dengan resistensi vaskular ginjal yang tinggi dan fraksi filtrasi yang rendah dibandingkan dengan binatang yang baru lahir.

Pada anak domba, tidak terjadi peningkatan *RBF* yang segera pada saat lahir.Akan tetapi terjadi redistribusi aliran darah pada korteks superfisial sehingga rasio antara aliran korteks dalam dan aliran korteks luar adalah lebih kecil dibandingkan dengan janin. Pada minggu- minggu selanjutnya setelah lahir, *RBF* meningkat pada anak anjing,

anak babi dan anak domba mungkin karena penurunan yang lebih besar pada resistensi vaskular dibanding dengan organ-organ lain dan terjadi peningkatan tekanan arteri.Terjadinya peningkatan tekanan arteri yang sering lebih kecil dibandingkan dengan peningkatan *RBF,* menunjukkan bahwa terdapat faktor-faktor lain selain faktor tekanan yang mungkin bertanggung jawab terhadap perubahan hemodinamik ginjal pasca kelahiran.

Ginjal yang matur mampu mempertahankan *RBF* yang relatif konstan walaupun terjadi perubahan pada tekanan perfusi diatas rentang tekanan 80 sampai 150 mmHg, suatu fenomena yang dikenal sebagai autoregulasi. Pada tekanan perfusi yang sangat rendah dimana ginjal janin terpapar (40-60 mmHg), terdapat bukti bahwa ginjal janin dapat mengadakan autoregulasi. *RBF* janin tetap stabil setelah terjadi peningkatan tekanan darah arteri sebesar 16% selama pemberian infus vasopresin arginin (*AVP*), yang menunjukkan bahwa janin mampu mengadakan autoregulasi *RBF* pada peningkatan tekanan perfusi ginjal yang sedang.

**Faktor-faktor yang mengatur hemodinamik ginjal**

**Sistem renin-angiotensin**

Pada awal tahun 1970an, terbukti bahwa janin domba yang dianestesi dapat mengeluarkan renin kedalam sirkulasi darahnya. Selanjutnya, kateterisasi fetus secara kronis dapat memproduksi angiotensin II (AII) jika terdapat stimulasi terhadap pelepasan renin. Kadar renin janin lebih tinggi dibanding kadar renin ibu, sedangkan kadar AII adalah sama. Kadar plasma renin dan AII tidak dapat distimulasi setelah dilakukan nefrektomi bilateral pada janin domba, dan setelah dilakukan nefrektomi pada domba betina, aktifitas plasma renin menurun pada domba betina, tetapi tidak terjadi perubahan pada janin. Temuan ini menunjukkan bahwa (1) renin tidak dapat melewati plasenta dan (2) system renin-angiotensin janin adalah otonom. Selanjutnya, penekanan sistem renin-angiotensin maternal dengan diet tinggi garam tidak mempunyai efek terhadap aktifitas sistem janin.

Peranan sistem renin-angiotensin dalam mengatur sirkulasi janin dan hemodinamik ginjal telah dipelajari pada beberapa laboratorium. Pemberian AII intravena pada janin meningkatkan tekanan arteri dan menurunkan aliran umbilikus.Respons vasopresor dan vasokonstriktor ginjal terhadap infus AII adalah lebih kecil pada janin domba dibanding dengan domba dewasa, mungkin karena lebih banyak reseptoryang ditempati oleh AII endogen. Pemberian AII pada janin juga mengakibatkan penurunan *RBF*, sedangkan tingkat filtrasi glomerular (*GFR)* tetap stabil, menunjukkan bahwa AII bekerja secara primer dengan meningkatkan tonus arteriol eferen, seperti yang tampak pada orang dewasa. Sistem renin - angiotensin memegang peranan penting pada respons terhadap perdarahan.

Pengurangan volume darah janin secara cepat sekitar 3% menyebabkan peningkatan bermakna pada kadar renin dan AII pada janin binatang, demikian juga pada hipoksia fetus. Respons kardiovaskular dan endokrin janin tampaknya lebih kecil pada perdarahan yang kronik / lama dibandingkan dengan perdarahan yang terjadi secara cepat, dan penurunan *RBF* setelah pengeluaran 20% volume darah fetoplasenta dapat ditiadakan dengan pemberian kaptopril, suatu enzim inhibitor konverting angiotensin I yang kuat. Sebaliknya, Iwamoto dan Rudolph melaporkan bahwa penurunan *RBF* akibat perdarahan janin terus berlanjut setelah pemberian infus saralasin, antagonis AII. Perbedaan ini menunjukkan bahwa kaptopril yang menghambat penghancuran bradikinin, bukan saralasin. Peningkatan bradikinin selanjutnya pada sirkulasi dapat menutupi efek perdarahan pada *RBF*.

Perlu diketahui bahwa pemberian kaptopril pada binatang hamil merupakan bahan fetotoksik pada domba dan kelinci karena efeknya terhadap aliran darah uterus. Hal ini juga berhubungan dengan penurunan produksi prostaglandin, terganggunya peningkatan kadar kortisol yang biasanya terjadi sebelum persalinan dan menghambat peningkatan kadar oksitosin yang diinduksi oleh AII. Pada manusia, tercatat beberapa kasus kejadian cacat pada janin dan neonatus akibat terapi kaptopril selama kehamilan. Pengamatan ini menunjukkan bahwa sistem renin angiotensin janin memegang peranan penting pada kelangsungan hidup janin dan awal kejadian tersebut berhubungan dengan persalinan.

**Sistem persarafan simpatis ginjal**

Sistem saraf simpatis mungkin ikut berperan dalam mengatur hemodinamik ginjal janin. Zimmerman mendapatkan bahwa tubulus kontortus janin manusia yang berumur 13 sampai 16 minggu mengandung ujung-ujung persarafan. Sirkulasi ginjal janin domba berumur 113 sampai 120 hari (cukup bulan = 145 hari) memberikan reaksi terhadap norepinefrin eksogen tetapi tidak pada tiramin, yang menunjukkan bahwa inervasi adrenergik pada ginjal janin belum terbentuk dengan sempurna pada tahap ini. Denervasi ginjal janin tidak mempunyai efek pada *RBF* istirahat, tetapi secara parsial menghambat vasokonstriksi ginjal yang berhubungan dengan hipoksia janin.Stimulasi langsung saraf simpatis ginjal menyebabkan penurunan *RBF* dan peningkatan resistensi vaskuler pada janin domba dan anak domba yang baru lahir, tetapi perubahanperubahan tersebut lebih jarang terlihat pada janin. Buckley dan kawan-kawan juga menunjukkan bahwa vaskularisasi ginjal kurang bereaksi terhadap rangsangan saraf ginjal pada babi baru lahir dibandingkan dengan kehidupan selanjutnya Berlainan dengan temuan pada binatang-binatang dewasa sebelumnya, stimulasi saraf ginjal berhubungan dengan vasodilatasi ginjal pada janin domba selama terjadi blokade α-adrenoreseptor. Vasodilatasi ginjal ini tidak tergantung pada reseptor kolinergik atau dopaminergik tetapi secara keseluruhannya dihambat oleh propanolol dan ICI 118.551, suatu antagonis selektif β2- adrenoseptor. Norepinefrin yang dikeluarkan neuron mungkin mengaktifkan β2-adrenoseptor untuk menghasilkan vasodilatasi vascular Ginjal janin.

Hasil yang sama juga didapati selama pemberian infus norepinefrin intrarenal dengan adanya blokade α-adrenoseptor. Orang dapat berspekulasi bahwa maturasi sistim adrenergik ginjal mungkin berhubungan dengan *down-regulation* dari β- adrenoseptor pada pembuluh darah ginjal, seperti yang ditunjukkan pembuluh darah lain.

**Prostaglandin**

Ginjal janin pada binatang dan manusia mempunyai kapasitas untuk biosintesis dan katabolisme prostaglandin dan pada babi, pembuluh darah janin babi mempunyai kapasitas lebih besar untuk melepaskan prostaglandin dibanding dengan babi dewasa. Penghambatan sintesis prostaglandin oleh indometasin atau meklofenamatmenyebabkan peningkatan bermakna pada resistensi vaskuler ginjal janin, penurunan *RBF,* peningkatan tekanan darah sistemik dan penurunan aktifitas plasma ginjal. Dengan demikian prostaglandin merupakan modulator penting pada tekanan vaskular ginjal dansekresi renin selama kehidupan janin.

**Sistem kallikrein kinin**

Ekskresi kallikrein urin meningkat secara bermakna selama maturasi janin hingga lahir, bahkan jika diadakan koreksi terhadap berat ginjal maupun *GFR*. Terdapat hubungan yang erat antara peningkatan ekskresi kallikrein ini dengan peningkatan *RBF*.Selanjutnya, penghambatan kininase I berhubungan dengan penurunan resistensi vascular ginjal janin.

**Faktor natriuretik atrium**

Faktor natriuretik atrium (*ANF*) adalah hormon yang bersirkulasi selama kehidupan janin,dan kadar plasma janin lebih tinggi dibanding dengan kadar plasma maternal.Konsentrasi *ANF* pada cairan ketuban berbanding langsung dengan kadar urin janin (20 ±5 pg/ml). Bayi prematur mempunyai kadar *ANF* lebih tinggi (173 ± 45 fmol/ml)dibanding dengan neonatus cukup bulan (47 ± 8 fmol/l). Lokasi *ANF* pada jantung berubah-ubah selama perkembangan dari kardiosit ventrikel (janin) ke kardiosit atrium (dewasa). Hal ini seiring dengan perubahan kadar *messenger* asam ribonukleat (*RNA*) pada kardiosit ventrikel dan kardiosit atrium.Infus *ANF* sistemik ke janin dan domba baru lahir menimbulkan penurunan *RBF* dan peningkatan resistensi vaskular ginjal. Sebaliknya, infus intrarenal *ANF* menyebabkan vasodilatasi ginjal. Dengan demikian, efek vasokonstriktor ginjal pada pemberian ANF sistemik mungkin adalah akibat sekunder dari aktivasi mekanisme kompensasi.

***Filtrasi glomerulus***

Terdapat *GFR* yang rendah selama kehidupan janin, dan meningkat seiring dengan peningkatan usia kehamilan. Tetapi *GFR* tetap stabil pada periode terakhir kehamilan jika dilakukan koreksi terhadap berat ginjal atau berat badan janin. Selama 24 jam pertama setelah kelahiran, *GFR* pada bayi preterm menunjukkan tahap perkembangan intrauterin. Leake dan Guignard mengamati adanya hubungan yang erat antara *GFR* dan usia kehamilan pada bayi baru lahir yang dilahirkan antara usia kehamilan 27 sampai 43 minggu. Seperti yang dijelaskan pada janin domba, *GFR* tetap stabil jika diadakan koreksi terhadap berat badan. Yang menarik adalah pada bayi prematur *GFR*/kg berat badan (1,07 ± 0,12 ml/menit/kg) yang diukur selama 24 jam pertama setelah lahir adalah sama dengan *GFR* pada janin domba cukup bulan (1,14 ±0,08 ml/menit/kg). Maturasi *GFR* selama kehidupan janin mungkin merupakan hasil kombinasi dari factor factor yang meningkatkan maupun yang menghambat filtrasi: (1) nefrogenesis aktif, (2)perubahan resistensi vaskuler ginjal, (3) peningkatan fungsi nefron-nefron superfisial dan(4) modifikasi faktor-faktor yang terlibat dalam proses ultrafiltrasi.*GFR* meningkat pada minggu-minggu setelah kelahiran pada anak marmut, anak anjing, dan anak domba. Peningkatan *GFR* pada anak domba terjadi pada beberapa jam pertama setelah lahir dan terus berlangsung selama minggu pertama pasca kelahiran. Peningkatan yang cepat pada *GFR* ini lebih menunjukkan adanya perubahan fungsional daripada perubahan morfologi dan diduga terjadinya peningkatan perfusi glomerular ini merupakan hasil pengumpulan dari nefron-nefron kortikal superfisial. Dengan demikian ginjal yang cukup bulan beradaptasi pada kelahiran dengan cara meningkatkan beban filtrasi pada nefron, dimana dapat terjadi reabsorpsi tubular.

***Fungsi tubulus***

Faktor-faktor yang mempengaruhi produksi urin pada ginjal janin telah diteliti pada janin domba yang dianestesi lebih dari 30 tahun lalu. Pada janin domba, pengaliran urin (600 sampai 1200 ml/hari) kedalam kavum amnion melalui uretra dan kedalam kavum alantois melalui urakus; mempertahankan jumlah volume ini merupakan hal yang penting untuk perkembangan janin normal. Penelitian terakhir yang meneliti bagianbagian kontraktilitas pada urakus domba menunjukkan kemungkinan adanya bagian yang mengontrol pergerakan urin kedalam kavum alantois.

Alantois pada manusia secara normal mengalami degenerasi pada awal kehamilan sehingga urin janin yang mengalir kedalam kavum amnion adalah sekitar 230 hingga 660ml/hari. Selanjutnya akan dibahas pengaturan cairan dan larutan sepanjang tubulus ginjal selama perkembangan dan faktor-faktor yang mempengaruhi volume dan komposisi urin janin.

***Natrium***

Pada orang dewasa, lebih dari 99% filtrasi natrium direabsorpsi oleh tubulus ginjal. Selama kehidupan janin reabsorpsi natrium adalah rendah, jadi jumlah natrium diekskresikan pada periode ini adalah lebih besar dibandingkan dengan kehidupan selanjutnya. Pada janin domba, reabsorpsi natrium berkisar antara 85 sampai 95% dan terus meningkat dengan meningkatnya usia kehamilan. Pola yang sama juga didapati pada bayi-bayi kurang bulan yang dibandingkan dengan neonatus cukup bulan. Imaturitas tubulus ginjal, volume cairan ekstraseluler yang besar, adanya faktorfaktor natriuretik dalam sirkulasi dan tubulus yang relatif tidak sensitif terhadap sirkulasi aldosteron telah diduga sebagai faktor-faktor yang mengatur ekskresi natrium dalam jumlah yang besar pada ginjal imatur. Faktor tambahan lainnya adalah perbedaan distribusi reabsorpsi natrium antara bagian proksimal dan distal nefron pada ginjal imatur dibandingkan dengan ginjal yang matur. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa terdapat fraksi yang lebih besar dari natrium yang difiltrasi yang kemudian direabsorbsi pada bagian distal nefron pada janin domba dibandingkan dengan ginjal dewasa dimana proporsi reabsorbsi proksimal adalah lebih rendah. Terdapat persentase yang lebih besar pada reabsorbsi bagian distal terhadap total reabsorbsi natrium pada janin yang muda dibandingkan dengan janin yang lebih tua. Walaupun diduga bahwa terdapat ketidakseimbangan glomerulotubuler pada ginjal imatur, tetapi terdapat korelasi langsung antara *GFR* dengan reabsorpsi natrium tubulus proksimal pada janin domba.

Pada saat lahir, terdapat gangguan sementara pada keseimbangan glomerulotubuler ini: natriuresis terjadi dalam 2 jam setelah kelahiran anak domba dengan seksio sesar walaupun terjadi peningkatan pada *GFR* (Gbr. 5). Dua puluh empat jam setelah kelahiran, reabsorbsi natrium fraksional meningkat dan mencapai kadar dewasa, keadaan ini menunjukkan adaptasi yang cepat dari ginjal cukup bulan pada kehidupan ekstra uterin. Perubahan yang cepat ini terjadi pada kelahiran cukup bulan dan tidak dapat terjadi sebelum kehamilan cukup bulan karena adanya imaturitas tubulus ginjal. Hal ini juga dapat menerangkan adanya ekskresi garam yang tidak sesuai oleh bayi kurang bulan.

*Glukosa*

Kapasitas reabsorpsi glukosa yang tinggi terdapat pada janin marmut, janin domba, dan anak anjing yang baru lahir, dibandingkan dengan yang dewasa. Robillard dan kawan-kawan menemukan bahwa kapasitas ekskresi tubular maksimal ginjal untuk glukosa setelah dilakukan koreksi terhadap *GFR* (Tm/GFR) adalah lebih besar pada janin domba dibandingkan dengan domba dewasa. Ambang batas plasma ginjal untuk glukosa juga lebih besar selama kehidupan janin dan meningkat seiring dengan usia kehamilan. Karakteristik transport glukosa dengan perkembangan ginjal telah diteliti dengan menggunakan α-metil-D-glukopiranosid (α-MG), suatu bahan yang mengambil bagian pada pembawa D-glukosa terdapat pada membrana siliaris tubulus proksimal tetapi tidak bereaksi dengan sistem tranportasi D-glukosa pada daerah basolateral. Lelievre-Pegorier dan Geloso menunjukkan bahwa transport α-MG pada irisan-irisan ginjal janin tikus mendekati cukup bulan menggambarkan karakteristik dewasa, dimana transport dihambat oleh florhizin, dan pengambilan α-MG tergantung pada natrium. Selanjutnya, Beck dan kawan-kawan merupakan yang pertama sekali menunjukkan adanya bukti perkembangan sistim transpor glukosa yang tergantung pada Na+ pada tubulus proksimal janin kelinci pada kehamilan lanjut. Sistem transport tersebut menunjukkan adanya stereospesifik, elektrogenik, kation-spesifik dan pH-sensitif. Dengan demikian sistem transport janin untuk glukosa secara kualitatif adalah sebanding dengan dewasa. Smith dan Lumbers meneliti respons ginjal janin terhadap keadaan hiperglikemia maternal dan terjadinya hiperglikemia janin pada domba. Glikosuria yang terjadi pada seluruh janin berhubungan dengan diuresis dan natriuresis. Peningkatan fraksi ekskresi ultrafiltrasi glomerulus menunjukkan bahwa diuresis merupakan akibat langsung dari glukosa yang tidak direabsorbsi yang bertindak sebagai osmotik diuretik. Dengan demikian glukosa menyebabkan osmotik diuresis pada ginjal janin seperti yang terjadi pada dewasa jika dilampaui.

***Asam dan basa organik***

Klirens plasma asam organik para-aminohippura yang rendah pada janin dan neonatus menunjukkan bahwa jalur sekresi tubulus adalah imatur selama perkembangannya. Temuan ini juga menggambarkan bahwa sirkulasi jukstamedularis mengalihkan aliran darah melalui vasa rekta dan menurunkan sirkulasi peritubuler yang memberikan darah pada sel-sel sekresi. Hal ini merupakan bukti terbaru bahwa ginjal Waktu (jam) Tingkat aliran urin Ekskresi Natrium Tingkat Filtrasi Glomerular (*GFR*) janin dapat mensekresi basa organik, walaupun tidak sebanyak kadar yang dihasilkan dewasa.

**Kalium**

Ekskresi kalium tergantung pada (1) reabsorpsi tubular setelah filtrasi yang melalui membrana glomerulus, dan (2) sekresi. Pada awal kehamilan, sekresi kalium rendah dan meningkat seiring dengan meningkatnya usia kehamilan. Peningkatan sekresi kalium pada janin mendekati cukup bulan ini mungkin merupakan hasil dari (1) adanya daerah permukaan tubulus yang besar untuk sekresi kalium dibandingkan dengan ukuran badan, (2) peningkatan aktifitas Na+, K+-ATPase, (3) peningkatan sensitifitas nefron ginjal terhadap aldosteron. Pada akhir kehamilan, janin telah mampu mensekresi kalium. Reabsorbsi kalium fraksional yang diukur pada janin domba mendekati cukup bulan (67,08 ± 9,72%, n = 13) adalah sama dengan kadar yang diukur pada anak domba baru lahir 24 jam atau lebih setelah kelahiran dengan seksio sesar (58,3 ± 4,76%, n = 12) dan pada domba betina dewasa (52 ± 7,6%, n = 5). Dengan demikian, jalur sekresi untuk kalium tampaknya telah matang selama akhir kehidupan janin.

**Homeostasis asam basa**

Ginjal dewasa memegang peranan penting dalam pengaturan keseimbangan asam-basa. Keadaan ini dicapai melalui reabsorbsi bikarbonat yang difiltrasi pada bagian proksimal nefron, sekresi ion hidrogen, dan pembentukan bikarbonat baru melalui sistim bufer urin dari asam dan amoniak yang dititrasi. Ginjal janin juga terlibat pada pengaturan keseimbangan asam basa. pH urin selalu lebih rendah dibandingkan dengan pH plasma, ekskresi asam dan amoniak yang dititrasi ini meningkat seiring dengan peningkatan usia demikian juga dengan ekskresi asam. Terdapat peningkatan yang bertahap peranan ginjal janin dalam pengaturan homeostasis asam basa. Janin domba mereabsorpsi antara 80 hingga 100% bikarbonat hasil filtrasi. Reabsorpsi bikarbonat membuka jalur bagi reabsobrsi klorida pada tubulus proksimal yang matur, dan ini tergantung pada aktifitas karbonik anhidrase yang adekuat. Pada janin domba, reabsorbsi bikarbonat dan klorida meningkat seiring dengan usia kehamilan. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan aktifitas karbonik anhidrase, karena penghambatan karbonik anhidrase oleh asetazolamid menyebabkan peningkatan yang bermakna pada ekskresi bikarbonat dan pH urin. Karbonik anhidrase juga dijumpai pada ginjal janin manusia pada akhir kehamilan.

Walaupun respons ginjal terhadap asidosis metabolik terbatas pada janin jika dibandingkan dengan dewasa, asidosis metabolik yang lama dan berat menyebabkan peningkatan ekskresi hidrogen oleh ginjal janin yang secara kualitatif sama dengan binatang dewasa. Asidosis metabolik yang diinduksi oleh hiperglikemia janin tidak menyebabkan perubahan pada pH urin atau tingkat ekskresi bufer urin. Pada keadaan asidosis ringan, pengaturan plasenta terhadap keseimbangan asam basa janin mungkin cukup untuk mengatasi keadaan tersebut, sehingga tidak diperlukan adanya peningkatan kapasitas buffer pada ginjal janin.

**Fosfat**

Konsentrasi fosfat anorganik pada plasma janin (1) lebih besar dibanding plasma ibu (2) berhubungan terbalik dengan usia kehamilan dan (3) ditranspor melewati plasenta dari ibu ke fetus melawan derajat konsentrasi. Pada janin domba, fraksi reabsorpsi fosfat berkisar antara 60 sampai 100%, konsentrasi fosfat anorganik pada urin janin sangat rendah. Ginjal janin bereaksi terhadap ekstrak paratiroid dan peningkatan hormon paratiroid plasma endogen (*PTH*), dengan meningkatkan ekskresi fosfat dan siklik adenosin monofosfat (*cAMP*) pada urin. Dengan demikian, kekurangan paratiroid dapat menyebabkan penurunan klirens ginjal janin terhadap fosfat dan terjadi hiperfosfatemia. Peningkatan mendadak volume ekstraseluler dalam jumlah yang besar pada janin domba menyebabkan peningkatan yang bermakna pada ekskresi fosfat, yang tidak tergantung pada konsentrasi kalsium dan *PTH* tetapi berhubungan dengan ekskresi natrium. Ekskresi fosfat juga meningkat pada asidosis metabolik berat dan pada pemberian kortisol pada janin. Fosfat merupakan buffer urin yang utama dan bertanggung jawab pada ekskresi asam dan amoniak yang sudah dititrasi, peningkatan ekskresi fosfat memungkinkan ginjal janin untuk mengekskresi proton dan membentuk bikarbonat baru.

**Kapasitas konsentrasi ginjal janin**

Urin janin biasanya hipoosmotik dibanding dengan plasma janin, dan kateterisasi kronis pada janin domba terdapat osmolalitas urin bervariasi antara 100 hingga 250 mOsm/kg H2O. Ginjal janin mampu menghasilkan urin yang pekat maupun encer, tergantung pada keadaan hidrasi maternal dan janin. Pemberian manitol hipertonik pada domba betina hamil atau kekurangan cairan maternal menyebabkan penurunan aliran urin janin dan penurunan klirens air bebas. Penurunan klirens air bebas yang sama juga tampak setelah pemberian *AVP* langsung pada janin. Juga terdapat korelasi langsung antara klirens air bebas janin dengan jumlah cairan yang melewati plasenta. Dengan demikian, penurunan perpindahan cairan transplasental pada janin menyebabkan penurunan produksi urin janin dan pada pengamatan diketahui bahwa peningkatan osmolalitas urin dan penurunan aliran urin dalam uterus menunjukkan adanya 'stres' pada janin. Keadaan ini didukung dengan adanya temuan bahwa restriksi cairan maternal ebih dari 10 hari dapat menyebabkan anuria dan kematian janin. Kemampuan ginjal untuk memekatkan urin hingga pada kadar orang dewasa belum tercapai pada saat setelah kelahiran. Keterbatasan kemampuan ginjal janin untuk memekatkan urin mungkin disebabkan oleh (1) penurunan sensitifitas duktus kolektifus terhadap hormon antidiuretik arginin vasopresin yang bersirkulasi (*AVP*); (2) imaturitas struktur medulla atau imaturitas sistem transpor untuk transpor urea atau keduanya, atau keterbatasan reabsorpsi natrium dan klorida pada kelebihan cairan sepanjang bagian *ascending* dari *loops of Henle* yang relatif pendek; (3) perfusi ginjal yang relatif rendah dibanding orang dewasa; (4) pembagian distribusi aliran pada korteks bagian dalam menghasilkan aliran yang tinggi melalui vasa rekta, yang mencegah pembentukan gradasi medulla. Penurunan kemampuan ginjal janin untuk memekatkan urin bukan akibat ketidakmampuan janin untuk mensitesis maupun mensekresi *AVP*, yang terdapat pada bagian posterior hipofisis janin binatang dan manusia. Kontrol volume maupun osmoreseptor terhadap sekresi *AVP* berfungsi secara penuh pada trimester terakhir

kehamilan pada janin domba. Peningkatan kadar *AVP* pada sirkulasi janin timbul setelah adanya rangsangan osmotik, perdarahan, hipoksemia dan pemberian diuretik. Nefron janin kurang sensitif terhadap *AVP* dibanding dengan nefron dewasa, dimana peningkatan osmolalitas urin setelah pemberian infus *AVP* adalah tiga kali lebih rendah pada janin binatang dibandingkan dengan binatang dewasa pada konsentrasi *AVP* yang sama. Pengurangan jumlah reseptor *AVP* atau ikatan yang buruk antara reseptor *AVP* dan pembentukan *cAMP,* atau keduanya dapat mempengaruhi respons ginjal yang kurang terhadap *AVP.*

Vasotosin, suatu neuropeptida yang berbeda dari AVP dengan adanya substitusi asam amino tunggal, juga meningkatkan osmolalitas urin janin. Efek ini lebih menggambarkan adanya penurunan pada reabasorpsi cairan daripada peningkatan reabsorpsi air.

**Faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi tubulus**

Selain pada *AVP*, ginjal janin juga bereaksi terhadap endokrin lain termasuk aldosteron, renin, prostaglandin dan *ANF.*

**Aldosteron**

Aldosteron, suatu hormon steroid yang dapat meretensi air yang dihasilkan olehkorteks adrenal dapat melewati plasenta secara mudah dari sirkulasi maternal. Akan tetapi terdapat sejumlah 60% aldosteron yang berasal dari janin pada total aldosteron sirkulasi janin marmut dan 80% pada domba. Rasio natrium urin dibandingkan dengan kalium urin menurun selama maturasi janin seiring dengan peningkatan kadar aldosteron plasma, dan terdapat korelasi antara aldosteron plasma dengan aktivitas renin dan kadar kalium plasma. Pemberian aldosteron eksogen pada janin meningkatkan reabsorpsi natrium dalam jumlah yang sama seperti yang terjadi pada dewasa dan menurunkan aktifitas renin plasma. Berlawanan dengan efek antinatriuretik aldosteron pada ginjal janin, tidak terdapat peningkatan ekskresi kalium. Hal yang sama juga ditemukan pada binatang baru lahir, yang menunjukkan bahwa reabsorpsi natrium tubulus yang diperantarai oleh aldosteron dan sekresi kalium tidak berjalan sejajar selama perkembangan. Walaupun tingkat respons tubulus ginjal janin dan dewasa terhadap aldosteron adalah sama, ekskresi natrium fraksional adalah lebih besar dari 1% selama infus aldosteron akut atau kronik pada janin dibandingkan dengan nilai dewasa yang kurang dari 0,1%. Tampaknya ginjal janin kurang bereaksi terhadap aldosteron. Mungkin terdapat faktor-faktor lain yang mempengaruhi aksi aldosteron pada kapasitas reabsorpsi tubulus ginjal janin.

**Sistem renin-angiotensin**

Sistem renin-angiotensin juga mempengaruhi fungsi ginjal janin. Dengan pada pola yang sama dengan dewasa, terdapat korelasi yang terbalik antara aktifitas rennin plasma dengan ekskresi natrium urin. Hal ini dapat merupakan efek langsung dari system renin-angiotensin pada rebsorpsi natrium tubulus atau merupakan umpan balik tubulus dari makula densa pada reabsorpsi natrium. Furosemid, suatu bahan natriuretik yang dikenal dapat merangsang pengeluaran renin, jika diberikan pada janin domba, dapat enurunkan reabsorbsi natrium tubulus dari 96 menjadi 63%. Inhibisi ini dapat diperlemah dengan pemberian saralasin dan nitroprusid. Fungsi furosemid sebagai pemacu natriuresis juga diperlemah pada tikus yang diberi makan banyak garam yang menerima kaptopril.

**Sistem kallikrein-kinin**

Terdapat hubungan terbalik antara ekskresi kallikrein urin dengan ekskresi natrium selama perkembangan. Temuan ini juga menggambarkan korelasi antara kadar aldosteron plasma dengan ekskresi kallikrein urin, dimana pemberian infus aldosteron eksogen juga meningkatkan ekskresi kallikrein urin pada janin domba mendekati cukup bulan.

**Prostaglandin**

Ekskresi prostaglandin meningkat selama kehidupan janin dan menurun setelah lahir. Pada binatang dewasa, prostaglandin ginjal bersifat natriuretik, dan yang paling kuat adalah prostaglandin E2 (PGE2) dan prostaglandin I2 (PGI2). Pemberian indometasin, suatu inhibitor siklo-oksigenase, mengurangi ekskresi natrium pada dewasa tetapi menyebabkan natriuresis dan kloruresis jika diberikan pada janin domba, walaupun terjadi penurunan *RBF* janin. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut terhadap peranan prostaglandin dalam mengatur homeostasis natrium.

**Faktor natriuretik atrium**

Pemberian *ANF* sistemik pada janin domba meningkatkan ekskresi kalium, klorida, dan kalsium dan klirens air bebas dan meningkatkan ekskresi natrium dengan menekan reabsorpsi natrium proksimal. Persentase peningkatan ekskresi natrium selama pemberian infus *ANF* secara bermakna lebih tinggi pada binatang dewasa dibandingkan dengan janin maupun binatang baru lahir, walaupun mekanisme *ANF* meningkatkan cairan dan ekskresi elektrolit oleh ginjal janin adalah mungkin sama.

**Kortisol**

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pemberian kortisol pada janin domba (umur 126 sampai 135 hari) berhubungan dengan peningkatan *GFR* dan menurunkan reabsorpsi fosfat dari 84 menjadi 48 % dari beban filtrasi. Peningkatan ekskresi fosfat mungkin merupakan hasil dari beban filtrasi yang lebih besar melewati Tm fosfat. Kortisol juga menekan reabsorpsi natrium proksimal dan meningkatkan reabsorpsi distal, yang secara keseluruhan tidak terdapat perubahan pada fraksi reabsorpsi natrium total. Wintour dan kawan-kawan menunjukkan bahwa natriuresis terjadi setelah pemberian kortisol pada janin domba yang muda (umur 111 hingga 120 hari). Karena reabsorpsi natrium distal sudah banyak pada janin muda, penurunan reabsorpsi proksimal sebagai hasil dari efek kortisol akan meningkatkan ekskresi natrium. Menariknya, penelitian terbaru menunjukkan bahwa hormon glukokortokoid tampaknya bertindak sebagai kekuatan endogen pada maturasi pompa natrium pada saat kehamilan mendekati cukup bulan.

***SISTEM DIGESTIF JANIN***

Pada kehamilan 11 minggu usus halus janin menunjukkan peristaltik dan mampu menyerap glukosa (Kolldovsky dkk 1965). Fungsi gastrointestinal lebih berkembangpada kehamilan 16 minggu, sehingga janin dapat menelan cairan amnion, menyerapnya dan mengeluarkan yang tak dipakai melalui colon. Ditemukan asam hidrokhlorat dan beberapa enzym dalam jumlah kecil. Oleh karena itu pada bayi prematur mungkin ditemukan defisiensi, tergantung usia kehamilan. Janin aterm menelan banyak cairan amnion, jumlahnya mencapai 450 ml dalam 24 jam. Gitlin dkk (1972) mengukur dengan cara radioaktif albumin dan mendapat hasil yang hampir sama. Namun agaknya jumlah yang sebenarnya lebih sedikit dengan perhitungan sebagian dihisap ke saluran nafas. Pada kehamilan muda jumlah yang diminum sangat sedikit, dibandingkan dengan jumlah yang ada. Pada kehamilan tua volume yang diminum relatif penting, karena bila tidak, akan menumpuk seperti pada hidramnion. Cairan amnion yang melalui saluran digestif mungkin bermanfaat bagi perkembangan dan pertumbuhan saluran makanan, namun pada janin anensefalus dimana minum sangat sedikit, ditemukan saluran digestif yang relatif normal. Pada kehamilan tua, mekanisme minum berguna pula untuk membersihkan kotoran yang tak larut. Hal ini dapat ditemukan pada pada mekonium yang diperiksa setelah kelahiran. Cairan amnion yang diminum mengandung kalori sedikit sekali, namun mungkin mengandung nutrisi yang penting. Gitlin (1974) menemukan adanya 0,8 g protein yang larut diperoleh dari minum cairan amnion.

Mekonium tidak hanya mengandung debris dari cairan amnion, juga terdapat sisa sekresi, eksresi dan deskuamasi traktus gastrointestinal. Warna hijau pekat disebabkan pigmen, umumnya biliverdin. Pada hipoksia akan mengakibatkan defekasi dimana mekonium keluar, hal ini dirangsang oleh arginine vasopresin (AVP) yang keluar dari kelenjar hipofisis. Zat ini merangsang otot polos kolon untuk berkontraksi sehingga timbul defekasi. Pada obstruksi, dapat terjadi janin muntah in utero (shrand, 1972).

**Pankreas dan Hati**

Fungsi hati janin berbeda dengan hati dewasa; hanya ada beberapa enzim. Hati hanya mempunyai kemampuan terbatas mengubah bilirubin bebas menjadi bilirubin diglukuronoside. Semakin muda semakin imatur sistem konjugasi tersebut. Karena usia eritrosit janin lebih pandek dari orang dewasa, produksi bilirubin relatif lebih banyak. Hanya sebagian kecil di konjugasi oleh hati janin dan di ekskresi melalui traktus bilier ke usus dan teroksidasi menjadi biliverdin. Bashore dkk (1964) melaporkan bilirubin indirek yang diberi label radioaktif dapat segera disalurkan dari sirkulasi ke plasenta, lalu ke hati ibu di mana dikonjugasi dan diekskresi melalui empedi ibu.

Transfer bilirubin indirek melalui plasenta sebenarnya 2 arah. Hal initerbukti bahwa hampir tak ada kasus dengan bilirubin indirek di dalam plasma ibu. Bilirubin direk tidak di transfer antara ibu dan janin. Kebanyakan kolesterol diproduksi oleh hati janin jadi kebutuhan LDL bagi adrenal janin dipenuhi oleh sintesis hati. Glikogen ada dalam konsentrasi kecil di hati janin pada trimeser kedua, namun pada trimeser ketiga akan meningkat menjadi 2-3 kali kadar orang dewasa. Setelah lahir kadar glikogen akan turun segera. Patut diingat bahwa temuan insulin oleh Benting dan Best (1922) berasal dari janin sapi. Granul yang mengandung insulin dapat ditemukan dalam pankreas janin pada 9-10 minggu, dan insulin dapat ditemukan plasma pada 12 minggu (Adam dkk, 1969). Peran insulin pada janin belum jelas, namun pertumbuhan janin ditentukan oleh nutrisi dari ibu dan anabolisme di dalam janin. Insulin pada bayi ibu dengan diabetes ternyata tinggi, demikian juga pada bayi besar, sebaliknya sedikit pada bayi kecil masa kehamilan (Brismead dan liggins, 1979).

Glukagon dapat di identifikasi pada pankreas janin usia 8 minggu kehamilan. Dengan infus alanin dan hipoglikemia dapat meningkatkan glukagon monyet, namun tidak pada janin manusia. Dalam 12 jam pasca kelahiran reaksi glukagon janin dapat ditemukan (Chez dkk, 1977).

Fungsi eksokrin pankreas janin dapat dibuktikan namun terbatas, buktinya percobaan penyuntikan albumin berlabel *radio-iodine* pada cairan amnion ditelan janin dan dapat ditemukan segera pada urin ibu (Pritchard, 1965).

***RESPON ANTIBODI JANIN***

Respon imun adalah suatu reaksi hasil suatu sistim yang komplek. Membangkitkan respon imun membutuhkan antara lain : 1. Serial interaksi di antara sel-sel makrofag, limfosit T dan B yang terorganisasi dengan rapih. 2. Proses maturasi mekanisme sel-sel efektor seperti sel netrofil, sel eosinofil, sel basofil dan sel *mast* . 3. Membutuhkan protein serum yaitu komplemen dan faktor-faktor koagulasi. Berdasarkan hal tersebut diatas respon imun yang terjadi di dalam tubuh janin dan neonatus (bayi baru lahir ) dapat dikatakan sebagai hal yang unik. Bahkan karakteristik respon imun janin dan neonatus ini lebih disebut sebagai interaksi seluler yang bersifat prematur (Lawton, 1992). Kapasitas janin dalam memproduksi antibodi berbeda secara kuantitatif dan kualitatif dibandingkan orang dewasa. Sampai janin/bayi baru lahir sebenarnya telah dipahami bahwa sebagian besar perangkat/instrumen imunologis (misalnya sel B sel T, sel makrofag dan sel NK) telah tersedia dan cukup matang baik fenotip dan fungsinya (Hayward dan Ezer, 1974; Asantila dan Vahala, 1974; Miyawaki dan Moriya, 1981). Hanya kemampuan melakukan respon imun **terus berkembang**, karena janin kekurangan pengalaman dan perlu menimba pengalaman (Lawton, 1992; Roitt, 1994 dan Tizard, 1995). Secara kuantitatif kapasitas janin dalam memproduksi antibodi telah tampak yang diawali pada usia kehamilan 10-14 minggu, tetapi kadar imunoglobulinnya rendah khususnya dalam keadaan tidak adanya infeksi intra uterin (Van Furth et al, 1965; Gitlin et al, 1969).

Perkecualian untuk IgG, IgG diperoleh dari ibu melalui transfer plasenta. IgG mengalami katabolisasi dengan paruh waktu selama 30 hari serta terjadi penurunan konsentrasi IgG setelah 3 bulan pertama terutama yang disebabkan oleh peningkatan volume darah di dalam tubuh bayi yang berkembang. Kemudian kecepatan sintesis IgG bayi akan mengambil alih serta melampaui jumlah IgG maternal yang rusak karena katabolisme. Selanjutnya secara keseluruhan konsentrasi IgG meningkat terus dengan stabil, sampai mencapai kadar orang dewasa pada umur 4-6 tahun. Sintesis IgM janin telah ditemukan sejak umur kehamilan 8-10 minggu, menyusul IgG sedikit lebih lambat sedangkan sintesis IgA dimulai menjelang kehamilan aterm (Van Furth et al, 1965; Gitlin et al, 1969). Kandungan antibodi serum janin aterm meliputi IgM sebesar 10% kadar orang dewasa, IgG dengan kadar seperti orang dewasa (karena diperoleh melalui transport plasental) serta sedikit bahkan hampir tidak ada IgA (Buckle, 1968).

Konsentrasi IgM meningkat dengan cepat, pada bayi berumur 1 tahun akan mencapai kadar orang dewasa. Konsentrasi IgA meningkat perlahan dan pada masa pubertas diperoleh seperti kadar orang dewasa. Kelenjar limfe dan limfe secara relative kurang berkembang sampai janin/bayi lahir, kecuali ada eksposur antigen intrauterine karena infeksi kongenital oleh mikroorganisme seperti ***rubella, cytomegalovirus, herpes*** dan ***toxoplasma*** (Abbas et al, 1991; Roitt, 1994).

Stimulasi antigenik yang kuat mempengaruhi akselerasi proses respon imun tersebut. Janin yang memperoleh infeksi intrauterin kongenital sering memiliki IgM setinggi kadar orang dewasa serta peningkatan kadar IgG & IgA yang mencolok. Produksi IgM akan mendominasi dan cenderung menetap, sedangkan respon IgG dan IgA lebih rendah dan lambat dibandingkan IgM (Alford et al, 1967; Lawton, 1976 dan 1992). Kemampuan janin memproduksi antibodi adalah suatu proses ontogeni dari sintesis imunoglobulin. Proses tersebut dikenal dengan mekanisme imunofisiologis janin yang telah dimulai sejak umur kehamilan dini.

Persiapan perangkat sel B dan IgM membran janin Ontogeni sel B diawali dengan masuknya *stem cell* dari limfoid ke hati janin pada umur kehamilan 8 – 9 minggu. Di antara himpunan sel hematopoetik yang berfungsi sebagai progenitor sel B nampak sel-sel B prekursor. Sel-sel ini mengekspresikan rantai μ IgM dalam sitoplasmanya. Ketika produksi sel B menurun fungsi tersebut diambil alih oleh sumsum tulang sejak umur kehamilan 12 minggu untuk selamanya.

Diferensiasi sel B berlangsung simultan diantaranya Sel B prekursor melakukan perubahan morfologis, menjalani proses maturasi dan melakukan proliferasi secara ekstensif dengan membentuk klon-klon yang beraneka ragam (*clonal diversity*). Dan kemudian sel B menjadi matur/dewasa. Aktivasi sel B menjadi oto tolerans telah diperoleh semenjak sel ini masih muda (imatur). Dengan demikian sel B dalam keadaan anergi. Stimulasi oleh sel T dibutuhkan dalam proses ini guna mempertahankan sel B tolerans.

Pengembangan spesifisitas atas klon-klon sel B melalui mekanisme penataan ulang (*rearrangement*) gen Ig secara berjenjang guna menghasilkan molekul IgM membran (Roitt, 1994). Proses diferensiasi diatas berlangsung dalam organ limfoid primer (hati janin). Pemrosesan ini tidak memerlukan keberadaan dan stimulasi antigen (*antigenindependent phase*). Sel B yang telah dilengkapi dengan IgM membran telah Nampak di hati janin sejak umur kehamilan 8-9 minggu (Roitt, 1994). Sel B yang telah dewasa (matur) masuk kedalam sirkulasi darah sebagai sel imunokompeten dan kemudian migrasi kedalam jaringan limfoid sekunder/perifer termasuk kelenjar getah bening, limfe dam folikel limfoid lapisan mukosa saluran pencernaan dan pernafasan.

Dalam organ tersebut sel B akan memasuki fase maturasi yang memerlukan stimulasi/rangsangan antigen (*antigen-dependent phase*) untuk menjadi sel efektor. Sel B sebagai sel efektor akan membentuk antibodi dan kemudian mensekresinya. Jumlah sel B dewasa seterusnya meningkat dengan cepat. Dan proporsi sel B sebagai sel imunokompeten sampai pada umur kehamilan 14-16 minggu dalam sumsum tulang, darah dan limfe menyamai proporsi sel B di jaringan orang dewasa (Tizard, 1995). Sel plasma dengan jumlah kecil telah ditemukan dalam kehidupan intra uterin. Sel plasma terbentuk pada tahap akhir dari proliferasi dan diferensiasi sel B karena rangsangan antigen (*external antigen*). Sel-sel ini mengembangkan endoplasmic retikulum tempat dimana molekul polipeptida imunoglobulin disintesis (Abbas et al, 1991).

Spesifikasi sel B janin berbeda dengan sel B orang dewasa/konvensional.Diantaranya, sel ini memiliki petanda CD5 *(Cluster of Differentiation),* kaya dengan produksi IgM dan memproduksi pula otoantibodi IgM. Otoantibodi IgM bersifat multispesifik dan mempunyai kapasitas sebagai *natural antibody* dalam berinteraksi dengan gugusan karbohidrat bakteri. Jumlah antibodi jenis ini meningkat perlahan dalam masa neonatal serta tidak tanggap terhadap jenis antigen konvensional (Hardy, 1991). Sel B dengan spesifikasi diatas disebut pula sel B1. Populasi sel B yang tidak memiliki petanda CD5 disebut sel B2. Ciri-ciri lain dari sel B1 adalah mempunyai petanda CD72 dan menghasilkan IL-10 yang penting untuk memperbaharui kembali sifat dan fungsi biologis sel tersebut seperti semula (*renewing*)(Roitt, 1994) Persiapan perangkat sel T janin *Stem cell* dari limfoid dalam sumsum tulang janin yang menjadi progenitor sel T disebut sel prothymosit. Sel-sel ini berpindah memasuki kelenjar timus karena pengaruh faktor khemotaksis pada umur kehamilan 7 minggu. Dalam kelenjar timus terjadi perkembangan antara lain (Abbas et al, 1991; Roitt, 1994; Tizard, 1995): diferensiasi dan proliferasi sel T menjadi subpopulasi sel T imunokompeten disertai pula perubahan73 perubahan fenotipe permukaan, penataan ulang gen reseptor sel T di lapisan kortek serta menghasilkan ekspresi reseptor sel T pada sel timosit, proses selektif oleh sel epitel timus terhadap sel timosit dengan afinitas *haplotype* MHC *(Major Histocompatibility Complex*)sehingga reseptor sel T hanya mengenal antigen yang berhubungan dengan molekul MHC, sel T mengalami induksi tolerans imunologis karena masih kekurangan molekul MHC. Emigrasi sel T dari kelenjar timus ke jaringan limfoid perifer melalui sirkulasi darah sebagian besar adalah sel T matur baik fenotipe dan fungsinya. Ini terjadi pada umur kehamilan 10-12 minggu.

***ENDOKRINOLOGI JANIN***

Pengertian tentang endokrinologi janin meningkat sangat cepat selama decade lalu. Sebelum ditemukan metode pengambilan sampel darah janin, dahulu pengetahuan tentang endokrinologi janin sangat tergantung pada informasi yang didapat dari jaringan abortus, janin anensefal, dan sampel dari ibu saat persalinan preterm atau aterm. Dengan tehnik kordosintesis sekarang ini telah memungkinkan melakukan pemeriksaan endokrinologi janin dengan kondisi fisiologis. Secara garis besar sistim endokrin janin terdiri dari sistim hipotalamus- hipofisis dan target organnya, sistim hormon paratiroid-kalsitonin, dan sistim endokrin pankreas1. Bab ini akan membahas perkembangan sistim endokrin janin, hormon yang dihasilkan, dan target organnya.

**Sistim hipotalamus-hipofisis** Aksis neuroendokrin janin terdiri dari hipotalamus, eminensia mediana, pembuluh darah portal hipotalamus-hipofisis, dan hipofisis1,2,3. Perkembangan sistim neural hipotalamus dimulai pada minggu1. Hipotalamus menghasilkan hormon pelepas (*releasing hormone*) seperti: *gonadotropin releasing hormone* (GnRH); *thyrotropin* (TRH); *corticotropin relesing hormone* (CRH); dan *growth hormone releasing hormone* (GHRH), dan ormon penghambat (*inhibitory hormone)* seperti *prolactin inhibiting factor* (PIF) untuk mengontrol pelepasan hormon hipofisis1,2. Perkembangan emenensia mediana terjadi pada umur kehamilan 9 minggu, sedangkan perkembangan pembuluh darah portal hipofisis-hipotalamus terjadi pada umur kehamilan 12 minggu. Pada kehamilan minggu ke 8 sampai 13, hipotalamus dan hipofisis janin secara in vitro mulai merespon rangsangan stimulus maupun inhibisi. Pada pertengahan umur kehamilan, aksis hipotalamus-hipofisis janin sudah merupakan suatu unit fungsional dan autonom untuk mengadakan mekanisme kontrol umpan balik2. **Hormon hipofisis anterior**

Sel-sel hipofisis anterior telah berdiferensiasi mulai minggu ke 7-16 kehamilan membentuk sel gonadotrof yang mengsekresi gonadotropin yang terdiri dari *luitenising hormone* (LH) dan *folicle-stimulating hormone* (FSH); sel tirotrof mengsekresi *thyroidstimulating hormone* (TSH); sel laktotrof mengsekresi prolaktin; sel somatotrof mengsekresi *growth hormone* (GH); dan sel kortikotrof mengsekresi *adrenocorticotrophine* (ACTH)3.

**Gonadotropin** Gonadotropin (FSH dan LH) telah ditemukan pada hipofisis sejak kehamilan minggu ke sembilan. Terdapat perbedaan profil gonadotropin antara janin perempuan dan laki laki. Pada janin perempuan gonadotropin hipofisis meningkat sampai pertengahan 76 kehamilan, kemudian terjadi penurunan setelah itu. Sedangkan pada janin laki laki, gonadotropin hipofisis meningkat sepanjang kehamilan3. Hormon testosteron diproduksi oleh sel Leydig yang dimulai pada trimester pertama kehamilan, dan mencapai maksimal pada minggu ke 17-21 kehamilan3. Selain itu testis juga menghasilkan hormon estradiol dalam jumlah sangat minimal3. Fungsi sel Leydig testis diatur oleh LH janin1, walaupun demikian produksi testosteron janin meningkat maksimal seiring dengan produksi hCG maksimal oleh plasenta4. Pada ovarium janin perempuan, bakal sel primordial berdiferensiasi menjadi ova sepanjang trimester pertama dan kedua kehamilan. Janin bulan ke empat kehamilan telah menghasilkan folikel, bahkan pada bulan ke enam kehamilan banyak folikel preantral telah berkembang5. Aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium pada fetus telah terbentuk utuh pada akhir trimester ke dua kehamilan dan mempunyai kemampuan untuk memproduksi hormon. Namun demikian produksi hormon estrogen dan progesteron dari plasenta ibu pada trimester ke tiga kehamilan lebih lanjut akan menekan pematangan aksis hipotalamus-hipofisis ovarium pada janin5.

***TSH (tirotropin)*** TSH (tirotropin) plasma janin meningkat sesuai umur kehamilan dimana kadarnya rendah pada umur kehamilan 16-18 minggu dan maksimal pada umur kehamilan 35-40 minggu1. Kadar TSH janin didapatkan lebih tinggi dibandingkan kadar TSH orang dewasa. Sebaliknya kadar tiroxin (T4) total janin didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan orang dewasa3. Hal ini diduga disebabkan oleh nilai ambang untuk terjadinya umpan balik negatif lebih tinggi pada fase prenatal dibandingkan periode postnatal3. Tidak ada hubungan antara nilai hormon tiroid serum janin dan ibu dengan kadar TSH, dan keadaan ini menunjukkan bahwa aksis hipofisis-tiroid janin berkembang secara tersendiri dan tidak dipengaruhi oleh sistim tiroid ibu5. Respon TSH hipofisis terhadap TRH hipotalamus terjadi pada awal trimester tiga kehamilan. Demikian juga injeksi T4 kedalam cairan amnion 24 jam sebelum seksio sesar elektif akan meningkatkan kadar T4 janin dan sebaliknya terjadi penurunan kadar TSH janin. Hal ini menunjukkan bahwa pada janin tejadi mekanisme umpan balik negatif dari TSH3.

**Hormon Prolaktin dan Hormon pertumbuhan**

Hormon prolaktin dan hormon pertumbuhan (*growth hormone*) merupakan hormon polipeptida. Prolaktin sudah bisa terdeteksi di hipofisis janin pada minggu ke 8- 10 kehamilan1. Kadar prolaktin tetap rendah sampai umur kehamilan 25-30 minggu kemudian meningkat sesuai peningkatan umur kehamilan dan mencapai puncak sekitar 11 nmol/L saat janin aterm3. Hal ini disebabkan karena estrogen menstimulasi sintesis dan pelepasan prolaktin oleh sel laktotrof hipofisis, sehingga peningkatan kadar prolaktin plasma janin paralel dengan peningkatan kadar estrogen plasma janin pada trimester akhir kehamilan1. Peningkatan kadar prolaktin janin juga dipengaruhi TRH dan dihambat oleh dopamin1. Tidak ada hubungan antara kadar prolaktin plasma janin dan kadar prolaktin plasma ibu3. Fungsi hormon prolaktin pada janin diduga berperan pada pematangan paru, osmoregulasi, dan pertumbuhan kelenjar adrenal3. Hormon pertumbuhan mulai disintesis dan disekresi oleh hipofisis janin pada minggu ke 8-10 kehamilan, dan terdeteksi pada plasma janin mulai minggu ke 12 kehamilan3. Kadar hormon pertumbuhan pada plasma janin yang dideteksi di tali pusat 77 adalah 1-4 nmol selama trimester pertama kehamilan, dan meningkat mencapai uncak sekitar 6 nmol pada pertengahan kehamilan1. Kadarnya kemudian menurun progresif pada paruh kedua kehamilan sampai mencapai kadar sekitar 1,5 nmol pada kehamilan aterm1. Sintesis dan sekresi hormon pertumbuhan janin diatur oleh GHRH dan somatostatin yang dihasilkan oleh hipotalamus janin. Sel somatotrof dihipofisis espon terhadap somatostatin pada minggu ke 12 kehamilan, sedangkan terhadap GHRH pada minggu ke 18-22 kehamilan3. Penurunan kadar hormon pertumbuhan pada kehamilan lanjut terjadi mungkin karena peningkatan pelepasan somatostatin atau penurunan sekresi GHRH. Peranan hormon pertmbuhan pada janin belum jelah diketahui karena janin anensefal dengan gangguan perkembangan organ otak dan hipotalamus tetap mempunyai berat badan janin normal3.

***Adrenocotricotropin (ACTH)***

ACTH terdeteksi dengan tehnik imunohistokimia pada hipofisis janin pada minggu ke 10 kehamilan3. Penelitian menunjukkan bahwa hipofisis janin manusia respon terhadap CRH dari hipotalamus yaitu pada minggu ke 14 kehamilan, respon ini cenderung tidak mengalami peningkatan sesuia peningkatan umur kehamilan3. Kadar CRH pada plasma janin aterm berkisar 0,03 nmol/L, sedangkan kadar ACTH plasma janin pada pertengahan kehamilan berkisar 55 pmol/L yang merupakan kadar maksimal untuk menstimulasi pembentukan steroid adrenal1. Pada umur kehamilan lanjut, kelenjar adrenal janin menghasilkan 100-200 mg steroid termasuk *dehydroepiandrosterone* (DHEA) dan pregnenolone6. Selain itu kelenjar adrenal janin juga menghasilkan kortisol dan aldosteron. Kortisol adrenal merupakan 2/3 dari seluruh kortisol janin, sedangkan 1/3 lainnya berasal dari transfer kortisol plasenta1. Sistim kontrol umpan balik ACTH matang selama paruh kedua kehamilan dan periode neonatal dini. Deksametason dapat menekan aksis hipofisis-adrenal janin aterm tetapi tidak pada minggu ke18-20 kehamilan1. Fungsi kortisol adalah untuk mempersiapkan janin menghadapi kehidupan ekstra uterina1.

**Hormon hipofisis posterior**

Hipofisis posterior disebut juga neurohipofis telah tebentuk sempurna pada janin minggu ke 10-12 kehamilan1. Ada 3 hormon peptida dari hipofisis posterior janin yang diidentifikasi selama kehidupan janin. Ketiga hormon tersebut adalah arginine vasopressin (AVP), oksitosin, dan arginine vasotocin (AVT), namun yang paling penting adalah AVP dan oksitosin. Hormon hipofisis posterior disintesis dari molekul precursor menjadi hormon non peptida melalui konversi enzimatik dan selanjutnya terikat dengan suatu protein pengangkut yang disebut neurophysin dalam bentuk granula pada neklei paraventrikular, supraoptikus, dan suprakiasmatikus3.

**Arginine vasopressin**

Arginine vasopressin disebut juga hormon antidiuretik (ADH) telah ditemukan sejak minggu ke 12 kehamilan3. Kadar vasopressin pada janin manusiasebelum persalinan belum diketahui dengan jelas, namun pada janin hewan aterm idapatkan kadar yang lebih tinggi dibandingkan dengan hewan dewasa6. Fungsi vasopressin antara lain untuk memelihara kondisi kardiovaskular janin saat terjadi stres. Hal ini dibuktikan dengan kadar yang meningkat saat terjadi hipoksia janin dan perdarahan3,6. Pada kasus 78 resus isoimunisasi, kadar vasopressin janin bisa digunakan sebagai petunjuk danya distres janin.

**Oksitosin**

Oksitosin ditemukan di hipofisis janin pada trimester kedua kehamilan. Kadar oksitosin meningkat sesuai dengan meningkatnya umur kehamilan. Persalinan secara bermakna menstimulasi peningkatan kadar oksitosin janin, sedangkan pada saat yang sama kadar oksitosin ibu tetap atau hanya meningkat sedikit3,6. Tidak diketahui dengan jelas saat kapan pelepasan oksitosin janin terjadi, demikian juga mekanisme pelepasannya6. Diduga oksitosin janin berperan terhadap aktivasi sistim endokrin lain dari janin yang memainkan peranan penting dalam terjadinya persalinan6. Sistim hormon paratiroid-kalsitonin Kelenjar paratiroid janin berkembang antara minggu ke 5-12 kehamilan, dan diameternya bertambah mulai 0,1 mm pada minggu ke 14 kehamilan menjadi 1-2 mm saat kelahiran1. Kelenkar paratiroid menghasilkan hormon paratiroid sedangkan sel-sel C parafolikuler tiroid menghasilkan kalsitonin1,6,7. Kedua kelenjar ini akan berfungsi selama kehamilan trimester ke dua dan tiga1. Walaupun demikian kadar hormon paratiroid janin tetap lebih rendah dibandingkan kadar pada ibu, hal ini untuk mengadaptasi kebutuhan kalsium janin yang diperlukan untuk pertumbuhan tulang6. Sebaliknya kadar kalsitonin janin lebih tinggi dibandingkan kadar pada ibu, hal ini mungkin disebabkan oleh stimulasi hiperkalsemia kronik pada janin

.

Sistim endokrin pancreas Pankreas janin sudah dapat teridentifikasi pada minggu ke 4 kehamilan, dan sel alfa dan beta sudah berdiferensiasi pada minggu ke 8-9 kehamilan1. Pankreas menghasilkan antara lain insulin dan glukagon. Sel sel beta pankreas telah berfungsi dari minggu ke 14-20 kehamilan1, namun pankreas belum sensistif untuk melepaskan insulin sebelum minggu ke 28 kehamilan3. Bahkan peneliti lain menunjukkan bahwa infus glukose pada wanita hamil sebelum dimulainya persalinan gagal menyebabkan peningkatan sekresi insulin1. Kadar insulin pankreas meningkat dari < 0,5 U/g pada minggu ke 7-10 menjadi 4 U/g pada minggu ke 16-25 kehamilan, dan pada umur kehamilan mendekati aterm meningkat menjadi 13 U/g. Kadar ini lebih tinggi dibandingkan kadar insulin pankreas orang dewasa yang berkisar 2 U/g1. Hal yang sama untuk kadar glukagon pankreas yang juga meningkat sesuai peningkatan umur kehamilan, dimana kadarnya berkisar 6 ug/g pada pertengahan umur kehamilan. Kadar ini lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa yang berkisar 2 ug/g .

**BAB III**

**FISIOLOGI PLASENTA**

*IMPLANTASI DAN PERKEMBANGAN PLASENTA*

**IMPLANTASI.**

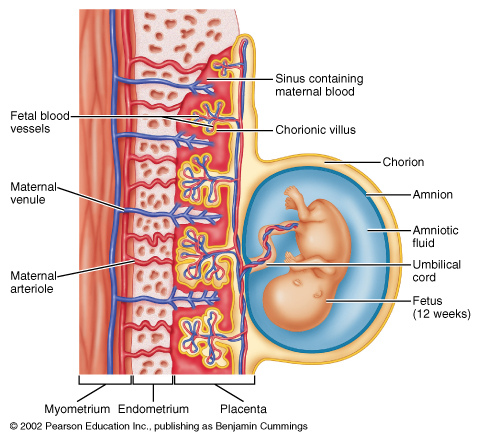
Implantasi merupakan saat yang paling kritis untuk mendapatkan kehamilan. Proses ini membutuhkan perkembangan yang sinkron antara hasil konsepsi, uterus, transformasi endometrium menjadi desidua dan akhirnya pembentukan plasenta yang definitif. Blastosis berada dalam kavum uteri selama lebih kurang 2 ari sebelum terjadi implantasi. Selama waktu ini makanan diambil dari hasil sekresi kelenjar ndometrium. Proses implantasi terjadi kemudian, meliputi beberapa proses yaitu : penghancuran zona pelusida, aposisi dengan endometrium dan perkembangan dini tropoblas. Zona pelusida mengalami kehancuran sebelum mulainya implantasi akibat adanya factor litik yang terdapat dalam kavum uteri. Faktor litik ini (diduga adalah plasmin) berasal dari prekursor yang berada pada reseptor di uterus, menjadi aktif akibat pengaruh dari sejenis zat yang dihasilkan oleh blastosis. Hancurnya zoba oelusida menyebabkan terjadinya reduksi muatan elektrostatik. Kondisi ini memudahkan perlengketan blatosis (lapisan tropektoderm) dengan epitel endometrium, yang terjadi pada kripti endometrium. Penyatuan ini adalah seperti “ligandreceptor binding”. Diduga sebagai ligand adalah heparin/heparin sulfate proteoglycan yang terdapat pada permukaan blastosis, sedangkan reseptor terdapat pada surface glycoprotein epitel ndometrium. Interaksi ligand-receptor ini mengakibatkan terganggunya fungsi sitoskeleton dari sel epitel berupa terangkat/terlepasnya sel-sel epitel dari lamina basalis dan memudahkan akses sel-sel trophoblast ke lamina basalis guna terjadinya penetrasi. Aposisi blastosis dengan endometrium terjadi pada hari ke 6 setelah fertilisasi. sel-sel bagian luar blastosis berproliforasi membentuk trophoblast primer. Trophoblast berproliferasi dan berdifferensiasi menjadi 2 bentuk yaitu sitotrophoblas di bagian dalam dan sinsitiotrophoblas di bagian luar. roses yang terjadi pada sinsitiotrophoblas meluas melewati epitel endometrium, untuk kemudian menginvasi stroma endometrium. Sel stroma di sekitar ‘implantation site’ , menjadi kayu dengan lemak dan glikogen, bentuknya berubah menjadi polihedral dan dikenal dengan sel desidua. Sel desidua berdegenerasi pada daerah invasi dan memenuhi nutrisi untuk embrio yang sedang berkembang, Sinsitiotrophoblas mengandung zat yang dapat menghancurkan jaringan maternal dan memudahkan invasi ke endometrium dan miometrium, sehingga akhirnya 82 blastosis menancap (embedded) secara sempurna dalam desidua. Proses mplantasi sempurna pada hari ke 10 – 11 pasca ovulasi.

**PERKEMBANGAN PLASENTA.**

Selama aposisi dan invasi epitel endometrium, sel trophoblas berproliferasi menghasilkan 2 lapis trophoblas. Lapisan dalam disebut sititrophoblas, merupakan sel mononuclear dengan batas sel yang tegas, disebut juga dengan sel Langhan. Lapisan luar disebut sinsitiotrophoblas, berupa sel multinuklear dengan batas sel yang tidak tegas, berasal dari lapisan sitotrophoblas. Lapisan sinsititophoblas berproliferasi dengan cepat, membentuk massa yang solid dana menebal. Periode perkembangan ini disebut prelacunar stage Wiskocki dan Streeter. Pada hari ke 10-13 pasca ovulasi vakuola kecul muncul dalam lapisan sinsitiotrophoblas, dan merupakan awallacunar stage. Vakuola tumbuh dengan cepat dan bergabungmembentuk satu lakuna, yang merupakan prekursor pembentukan ruang intervillosa. Lakuna dipisahkan oleh pita trabekula, dimana dari trabekula inilah nantinya villi berkembang. Pembentukan lakuna membagi triphoblas kedalam 3 lapisan yaitu primary chorionic plate (sebelah dalam), sistim lakuna bersama trabekula dan trophoblastic shell (sebelah luar). Aktifitas invasif lapisan sinsitiotrophoblas menyebabkan disintegrasi pembuluh darah endometrium (kapiler, arteriole dan arteria spiralis). Kalau invasi terus berlanjut maka pembuluh darah – pembuluh darah ini dilubangi, sehingga lakuna segera dipenuhi oleh darah ibu. Pada perkembangan selanjutnya lakuna yang baru terbentuk bergabung dengan lakuna yang telah ada dan dengan demikian terjadi sirkulasi intervillosa primitif. Peristiwa ini menandai terbentuknya “hemochorial” placenta, dimana darah ibu secara langsung meliputi trophoblas. Peningkatan proliferasi sinsitiotrophoblas diikuti dengan fusi sinsitium, akibatnya trabekula yang tumbuh dan cabang-cabang sinsitium menonjol ke dalam lacuna membentukvilli primer. Selain terjadi peningkatan dalam hal panjang dan diameter, primary villi juga diinvasi oleh sitotrophoblas. Kedua proses ini menandai mulainya villous stage dari perkembangan plasenta. Dengan proliferasi lebih lanjut terbentuk percabangan primary villi, yang merupakan awal pembentukan villous tree primitif; dan pada saat yang bersamaan sistim lakuna berubah menjadi ruang intervillus. Sementara itu perkembangan jaringan mesenkim ektraembrional meluas sampai kedalam villi sehingga terbentuk villi sekunder. Setelah angiogenesis terjadi dari inti mesenkim in situ, villi yang terjadi dinamakan villi tertier. Bila pembuluh darah pada villi ini telah berhubungan dengan pembuluh darah embrio, maka akan terciptalah sirkulasi fetoplasenta yang komplit. Pada minggu-minggu selanjutnya terjadi maturasi dan pertumbuhan lebih lanjut cabang-cabang villi dengan penanaman mesenkim pada cabang-cabang baru yang diikuti oleh angiogenesis. Pada perkembangan plasenta yang telah sempurna terdapat 2 sistim sirkulasi darah yaitu sirkulasi uteroplasental (sirkulasi maternal) dan sirkulasi fetoplasental. Kedua sirkulasi ini dipisahkan oleh membrana plasenta (placental berrier) yang terdiri dari lapisan 83 sinsitiotrophoblas, sitotrophoblas, membrana basalis, stroma villi dan endotel kapiler. Sirkulasi utero plasental yaitu sirkulasi darah ibu di ruang intervilus. Diperkirakan aliran darah ini sebesar 500-600 ml permenit pada plasenta yang matur. Sirkulasi fetoplasental adalah sirkulasi darah janin dalam villi-villi. Diperkirakan aliran darah ini sekitar 400 ml per menit. Aliran darah ibu dan janin ini bersisian, tapi dalam arab yang berlawanan. Aliran darah yang berlawanan ini ( counter current flow) ini memudahkan pertukaran material antara ibu dan janin. Setelah mencapai batas usia tertentu, plasenta mengalami penuaan, ditandai dengan terjadinya proses degeneratif pada plasenta. Proses ini meliputi komponen ibu maupun janin. Perubahan pada villi meliputi : 1),. Pengurangan ketebalan sinsitium dan munculnya simpul sinsitium (agregasi sinsitium pada daerah kecil pada sisi villi, 2). Hilangnya sebagian sel-sel Langhan’s, 3). Berkurangnya jaringan stroma termasuk sel Hofbauer, 4) obliterasi beberapa pembuluh darah dan dilatasi kapiler, 5). Penebalan membrana basalis endotel janin dan sitotrophoblas, dan 6) deposit fibrin pada permukaan villi. Perubahan pada desidua berupa deposit fibrinoid yang disebut lapisan Nitabuch pada bagian luar sinsitiotrophoblas, sehingga menghalangi invasi desidua selanjutnya oleh trophoblas. Pada ruang intervillus juga terjadi degenerasi fibrinoid dan membentuk suatu massa yang melibatkan sejumlah villi disebut dengan white infarct, berukuran dari beberapa milimeter sampai satu sentimeter atau lebih. Klasifikasi atau bahkan pembentukan kista dapat terjadi daerah ini. Dapat juga terjadi deposit fibrin yang tidak menetap yang disebut Rohr’s stria pada dasar ruang intervillus dan disekitar villi.

**Fungsi plasenta.**

Fungsi utama plasenta adalah transfer nutrien dan zat sisa antara ibu dan janin (meliputi fungsi respirasi, ekskresi dan nutritif), menghasilkan hormon dan enzim yang dibutuhkan untuk memelihara kehamilan, sebagai barier dan imunologis. Fungsi transfer tergantung kepada sifat fisik zat yang mengalami transfer dalam arah ibu maupun janin, integritas fungsi membrana plasenta (exchange membrane) dan kecepatan aliran darah pada kedua sisi exchang membrane (ibu dan janin). Mekanisme transfer zat melalui plasenta meliputi : diffusi sederhana, facilitated diffusion (akselerasi), transfer aktif (melawan concentration gradient), pinositosis dan leakage (merusak membrana plasenta). Zat dengan berat molekul rendah dan yang mudah larut dalam lemak mudah ditransfer melalui plasenta. Pada fungsi respirasi, intake oksigen dan output karbon dioksida terjadi secara diffusi sederhana. Demikian juga pembuangan zat sisa oleh janin ke darah ibu seperti urea, asam urat dan kreatinin terjadi secara diffusi sederhana. Enzim yang dihasilkan plasenta diantaranya adalah : 1) diamin oksidase yang berfungsi menginaktifkan pressor amine, 2). Oksitosinase yang berfungsi menetralisir oksitosin dan, 3). Pospolipase A2 yang mensintesa asam arakjidonat. Dari segi fungsi hormonal, plasenta menghasilkan hormon korionik gonadotropin, korionik somatomammotropin (placental lactogen), korionik tirotropin, estrogen dan progesteron. Fetal membrane pada plasenta dianggap sebagai protective barrier bagi janin terhadap zat-zat berbahaya yang beredar dalam darah ibu. Substansi dengan berat molekul lebih 84 dari 500 dalton dicegah memasuki darah janin. Sebaliknya antibodi dan antigen apat melewati plasenta dari kedua arah. Infeksi dalam kehamilan karena virus (rubella, chicken pox, measke, mump, poliomielitis), bakteri (treponema pallidum, tbc) atau protozoa (toksoplasma, malaria) dapat melewati plasenta dan mengenai janin. Demikian juga dengan obat-obatan, dimana sebagian besar obat-obatan yang dipakai dalam kehamilan dapat melewati barrier plasenta dan mungkin mempunyai efek yang tidak baik terhadap janin. Janin dan plasenta mengandung penentu antigen yang diturunkan dari bapak dan merupakan sesuatu yang asing bagi ibu. Namun tidak terjadi reaksi penolakan dari ibu. Mekanisme yang pasti untuk menerangkan hal ini belum jelas, tapi teori yang dikemukakan adalah bahwa : a). fibrinoid dan sialomusin yang menutupi trophoblas menekan antigen trophoblas, b). hormon-hormon plasenta, protein, steroid dan korionik gonadotropin mungkin berperan dalam produksi sialomusin, c). lapisan Nitabuch kemungkinan menginaktifkan antigen jaringan, d). hanya sedikit sekali human leucpcyte antigen (HLA) pada permukaan trophoblas, sehingga reaksinya kecil sekali, e). umumnya terdapat maternal-paternal immuno-incompatibility pada derajad tertentu, sehingga ada blocking antibody yang dihasilkan ibu dan melindungi janin dari reaksi penolakan.

****

**The Placenta**

***ENDOKRINOLOGI PLASENTA***

Sebagai kelanjutan dari proses fertilisasi dan implantasi/nidasi adalah terbentuknya plasenta. Plasenta adalah organ endokrin yang unik dan merupakan organ endokrin terbesar pada manusia yang menghasilkan berbagai macam hormon steroid, peptida, faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin. Pada trimeseter I plasenta berkembang sangat cepat akibat dari multiplikasi sel-sel sitotrofoblas. Villi korialis primer terususun oleh sel-sel sitotrofoblas yang proliferatif di lapisan dalam dan sel-sel sinsiotrofoblas di lapisan luar. Sel-sel mesenkim yang berasal dari mesenkim ekstraembrional akan menginvasi villi korialis primer sehingga terbentuk viili koriales sekunder, sedangkan villi koriales tersier terbentuk bersamaan dengan terbentuknya pembuluh darah-pembuluh darah janin. Sinsiotrofoblas umumnya berperanan dalam pembentukan hormon steroid, neurohormon/neuropeptida, sitokin, faktor pertumbuhan dan *pitiutary-like hormones,* sedangkan sitotrofoblas lebih berperanan dalam sekresi faktor-faktor pertumbuhan.

**SINTESIS HORMON STEROID**

Plasenta mensintesis sejumlah besar hormon steroid selama kehamilan. Dua ormon steroid utama adalah progesteron yang berfungsi untuk mempertahankan (*maintenance*) kehamilan dan estrogen yang berguna untuk pertumbuhan organ-organ reproduksi. Keduanya juga diperlukan untuk perubahan-perubahan metabolik yang terjadi selama kehamilan. Dalam sintesis hormon steroid, plasenta bukanlah organ yang autonom tetapi memerlukan prekursor-prekursor untuk sekresi estrogen maupun progesteron. Prekursor tersebut berasal dari adrenal janin dan maternal untuk sekresi estrogen serta kolesterol maternal untuk sekresi progesteron

Berdasarkan hal ini muncul terminologi unit maternal fetoplasental dan unit fetoplasental. Unit ini mengendalikan sebagian besar aktifitas endokrinologi selama kehamilan.

1. Progesteron

Produksi steroid selama kehamilan merupakan hasil dari ‘kerjasama’ antara maternal, plasenta dan janin. Saat tidak terjadi konsepsi, korpus luteum menghasilkan progesterone dalam kurun waktu kurang lebih 14 hari sebelum akhirnya mengalami regresi. Jika terjadi konsepsi, umur korpus luteum diperpanjang akibat pengaruh dari hormon hCG sehingga tetap mampu menghasilkan progesteron sampai usia kehamilan 10 minggu. Pada masa awal kehamilan (6-7 minggu) progesteron dari korpus luteum ini sangat diperlukan ntuk mempertahankan kehamilan, sehingga jika pada masa ini dilakukan ablasi korpus luteum misalnya dengan ovariektomi maka akan terjadi penurunan steroidogenesis dan akan berakhir dengan abortus. Setelah masa transisi (antara minggu ke 7 dan 11), plasenta mengambil alih peran korpus luteum dalam menghasilkan progesteron. Sintesis progesteron plasenta sangat tergantung dari hubungan antara maternal dan plasenta tetapi sama sekali tidak tergantung prekursor dari janin. Sumber utama sintesis progesteron adalah kolesterol LDL (*low-density lipoprotein*). Kolesterol LDL ini masuk ke dalam sitoplasma sel-sel trofoblas dengan cara endositosis setelah sebelumnya berikatan dengan reseptor membran sel yang spesifik. Vesikel yang mengandung kompleks kolesterol LDL-reseptor ini kemudian bergabung dengan lisosom dan mengalami hidrolisis sehingga kolesterol dilepaskan dan reseptor kembali enjalankan fungsinya lagi (*recycled*). Di dalam mitokondria, kolesterol dipecah dengan cara hidroksilasi oleh enzim P450 sitokrom (P450scc) menjadi pregnenolon yang kemudian dibentuk menjadi progesteron oleh 3β-hidroksisteroid dehidrogenase. Sebagian besar (90%) progesteron yang dihasilkan akan disekresikan ke dalam sirkulasi maternal tetapi kadar dalam sirkulasi maternal ini lebih rendah bila disbanding dengan kadar progesteron plasma janin. Saat usia kehamilan a term, plasenta menghasilkan progesteron ± 210 mg / hari dengan *metabolic clearence rate* (MCR) ± 2110 L / hari. Kadar progesteron plasma maternal meningkat secara linier dari 40 ng / mL (trimester I) sampai lebih dari 175 ng / mL (trimester III). Progesteron mempunyai beberapa fungsi fisiologis selama kehamilan. Fungsi utama adalah mempersiapkan endometrium untuk implantasi dan mempertahankan kehamilan. Mekanisme kerja progesteron adalah berikatan dengan reseptor spesifik yang kemudian berinteraksi dengan DNA genom. Reseptor-reseptor ini telah dikenali dan ditemukan pada inti dan sitoplasma sel sinsisiotrofoblas dan sitotrofoblas serta sel-sel endotel desidua pada awal kehamilan. Reseptor progesteron juga ditemukan pada sel limfosit wanita hamil (tetapi tidak pada limfosit wanita tidak hamil), sel-sel *natural killer* (NK) dan limfosit T CD8 plasenta sehingga diketahui bahwa progesteron juga mempunyai fungsi imunosupresif tetapi fungsi ini lebih mempunyai efek lokal pada uterus daripada efek secara sistemik. Progesteron diduga berperan dalam mempertahankan rasio Th1/Th2 *helper T-lymphocyte*. Th1 mensekresi IL-2 interleukin- 2), interferon-gamma dan *tumor necrosis factor*-β (TNF-β) sedangkan Th2 mensekresi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Rasio Th1/Th2 yang tinggi umumnya dikaitkan dengan keberhasilan kehamilan sedangkan rasio yang rendah sering dihubungkan dengan abortus berulang dan penyakit autoimmun. Progesteron juga meningkatkan produksi faktor-faktor uterus yang menghambat blastogenesis limfosit dan produksi sitokin, mengatur populasi limfosit fetoplasental dan meningkatkan preskursor limfosit B sumsum tulang yang mengalami pengurangan akibat pengaruh estrogen. Fungsi progesteron yang lain adalah terhadap otot polos yaitu terutama mempertahankan keadaan tenang (*quiescence*) uterus dengan cara mempertahankan keadaan afinitas yang tinggi dari reseptor β2-adrenergik miometrium sehingga produksi cAMP meningkat dan menghambat fosforilase miosin. Progesteron juga berpengaruh pada muskuler tuba seperti halnya berpengaruh pada motilitas gastrointestinal, disamping itu juga berpengaruh terhadap otot polos arterioler sehingga kapasitas vaskuler meningkat dan tahanan perifer menurun. Progesteron plasenta juga berperan selaku substrat bagi produksi glukokortikoid dan mineralokortikoid oleh adrenal janin .

Pengukuran kadar progesteron untuk menilai keadaan janin secara klinik umumnya tidak begitu bermanfaat. Pada kematian janin dalam rahim, kelainan congenital (anensefal) dan defisiensi sulfatase plasenta, kadar progesteron tidak berubah sama sekali, namun demikian pengukuran kadar progesteron dapat digunakan sebagai prediktor yang reliabel untuk menentukan viabililitas kehamilan bila terjadi ancaman abortus pada usia kehamilan ≤ 77 hari.

**2. Estrogen**

Janin dan plasenta terlibat dalam sintesis estron, estradiol dan estriol. Estrogen ang dihasilkan oleh plasenta sebagian besar berasal dari konversi prekursor androgen 88 maternal maupun adrenal janin. Di plasenta, kolesterol dikonversi menjadi regnenolon sulfat yang kemudian dikonversi lagi menjadi dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S). DHEA-S ini kemudian mengalami metabolisme lebih lanjut menjadi estron (E1) dan melalui testosteron menjadi estradiol (E2). Estriol (E3), bentuk terbesar estrogen dalam kehamilan, disintesis oleh plasenta dari 16α-hidroksi-DHEA-S yang diproduksi oleh hepar janin dari DHEA-S adrenal. Proses dekonjugasi 16α-hidroksi-DHEA-S memerlukan ensim sulfatase. Aktifitas enzim sulfatase ini pada plasenta sangat tinggi kecuali pada keadaan defisiensi (gambar 1). Plasenta pada kehamilan a term mensekresi baik estron, estradiol dan estriol ke dalam sirkulasi maternal dan janin. *Total blood production rate* estradiol ± 10 sampai 25 mg / hari sedangkan estriol 40 sampai 50 mg / hari. Estron sebagian besar dalam bentuk sulfat dan mempunyai MCR yang rendah. Kadar estron dalam serum berkisar antara 2 sampai 30 ng / mL pada kehamilan a term. Kadar estradiol meningkat sampai 6 – 40 ng / mL pada usia kehamilan 36 minggu dan terus meningkat sampai a term. Estriol dalam serum maternal meningkat sejak usia kehamilan 9 minggu sampai 1000 kali lipat kadar pada wanita tidak hamil. Peningkatan kadar estriol ini kemudian mendatar (*plateau*) pada usia kehamilan 31 – 35 minggu dan meningkat lagi pada usia kehamilan 35 – 36 minggu. Sembilan puluh persen ekskresi estriol berasal dari produksi DHEA-S adrenal janin. Dari semua bentuk steroid estrogenik *unconjugated* dalam serum, estradiol mempunyai konsentrasi yang paling tinggi dengan *half-life* dalam darah yang singkat (20 menit), sedangkan estriol sebagian besar dalam bentuk konjugasi dan hanya ± 10% dalam bentuk *unconjugated*. Estrogen dimetabolisir oleh hepar dan kemudian dieksresikan lewat urin.

Berdasarkan pada konsep tersebut di atas, dapat diketahui bahwa pada disfungsi atau tidak berfungsinya adrenal janin maka menyebabkan pembentukan estriol akan terganggu. Sebagai contoh pada kelainan janin berupa anensefal yang sering disertai dengan tidak terbentuknya korteks adrenal akan menyebabkan penurunan precursor androgen adrenal janin sehingga produksi estriol plasenta juga akan menurun. Keadaan serupa juga dapat terjadi jika prekursor LDL janin berkurang misalnya pada kasus hipobetalipoproteinemia dan defisiensi enzim sulfatase plasenta. Pemberian glukokortikoid pada ibu, seperti yang sering dilakukan untuk akselerasi maturasi paru janin, dapat pula menurunkan kadar estriol akibat penekanan pada prekursor adrenal maternal dan janin.

Dalam hubungannya dengan kehamilan, estrogen berfungsi untuk meningkatkansintesis progesteron melalui peningkatan *uptake* LDL dan aktifitas P450scc sinsisiotrofoblas. Estrogen juga berpengaruh terhadap sitem kardiovaskuler maternal yaitu menyebabkan vasodilatasi sirkulasi uteroplasenter, stimulasi sistem reninangiotensin- aldosteron dan (kemungkinan) neovaskularisasi plasenta. Estrogen juga meningkatkan kontraktilitas uterus dan mempunyai efek mitogenik terhadap pertumbuhan dan perkembangan glandula mammae.

Dahulu pengukuran kadar estriol umumnya digunakan untuk memonitor kesejahteraan janin tetapi saat ini sudah jarang atau tidak dilakukan lagi dikarenakan rentang nilai normal yang lebar serta kadarnya bervariasi tergantung dari usia kehamilan sehingga interpretasi hasil pengukuran menjadi sulit. Terlebih lagi disamping dipengaruhi oleh keadaan janin seperti yang telah disebutkan di atas, kadar estriol juga dipengaruhi 89 oleh penggunaan obat-obatan (sebagai contoh : antibiotik, steroid) dan keadaan / gangguan klinik pada ibu (kelainan ginjal, hepar dan traktus digestivus).

**SINTESIS HORMON POLIPEPTIDA**

Hormon-hormon polipeptida plasenta mempunyai karakteristik yang mirip dengan hormon yang dihasilkan organ endokrin lain. *Human chorionic gonadotropin* (hCG) mempunyai aktifitas biologik yang sama dengan *luteinizing hormone* (LH), demikian juga terdapat kesamaan antara *human placental lactogen* (hPL) dengan prolaktin (PRL) dan *growth hormon* (GH). Walaupun mempunyai kesamaan, baik hCG maupun hPL mempunyai determinan antigenik yang berbeda dengan hormon-hormon yang dihasilkan hipofisis sehingga karena adanya perbedaan ini kadar keduanya dapat diukur secara *radioimmunoassay*.

Hormon-hormon peptida lain seperti *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), somatostatin, *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), gastrin, *vasoactive intestinal polypetida* (VIP) dan *nerve growth factor* (NGF) juga ditemukan pada plasenta ersamasama dengan *pituitary-like polypeptides* seperti *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH).

**1. *Human chorionic gonadotropin* (hCG)**

Plasenta merupakan tempat utama sintesis dan sekresi hCG. Sama dengan gonadotropin yang lain, hCG adalah suatu glikoprotein dan mempunyai berat molekul 39.000 dalton, terdiri atas 2 sub unit α dan β yang masing-masing tidak mempunyai aktifitas biologic kecuali bila dikombinasikan. hCG-α hampir mirip dengan LH-α dan FSH-α sedangkan hCG-β hampir identik dengan LH-β. Tiga puluh persen komponen hCG adalah karbohidrat.

Lapisan luar sinsisium merupakan tempat biosintesis hCG. Di Dalam sinsisium ini terdapat struktur untuk sintesis dan sekresi protein seperti misalnya reticulum endoplasma, kompleks Golgi dan mitokondria. Prehormon disintesis dari asam amino maternal di dalam retikulum endoplasma dan diubah menjadi granula sekresi di kompleks Golgi yang kemudian dikonversi menjadi granula matur saat berfusi dengan membrane sel.

Regulasi produksi hCG plasenta melibatkan interaksi antara sistem autokrin dan parakrin. Sinsiotrofoblas dapat diumpamakan sebagai hipofisis yang mensekresi hCG, hPL dan ACTH sedangkan sitotrofoblas bertindak sebagai hipotalamus yang mensekresi GnRH dan CRH (*corticotropine releasing hormone*). GnRH yang disinstesis oleh plasenta terbukti meningkatkan pelepasan hCG pada kultur plasenta. Efek ini lebih tampak nyata pada kultur plasenta dari kehamilan trimester pertama bila disbanding dengan plasenta dari kehamilan a term. Pelepasan hCG juga dipacu oleh estradiol, faktorfaktor pertumbuhan (*growth factor*) seperti : FGF (*fibroblast growth factor*), EGF (*epidermal growth factor)*, IGF-1 (*insulin-like growth factor*-1*)*, IGF-2 dan interleukin-1, sedangkan pelepasan hCG dihambat oleh GnRH antagonis, progestron serta opiod. hCG Mulai dapat dideteksi 1 hari setelah implantasi. Sekresi hormon ini akan memperpanjang hidup korpus luteum dan menstimulasi produksi progesteron melalui sistem adenilatsiklase. Keadaan ini terus dipertahankan sampai ± usia kehamilan 11 minggu saat plasenta sudah mampu mensintesis progesteron. Fungsi hCG yang lain 90 diantaranya adalah merangsang proses diferensiasi sitotrofoblas menjadi sinsisiotrofoblas, stimulasi produksi testosteron testis janin dan diduga juga mempunyai efek immunosupresif selama kehamilan. Secara klinik, pengukuran kadar hCG umumnya digunakan untuk menunjang diagnosis kehamilan, evaluasi setelah terapi penyakit trofoblas dan evaluasi abnormalitas kehamilan (misal : kehamilan ektopik). Kadar hCG yang lebih tinggi dari pada kadar normal pada trimester ke dua sering kali dihubungkan dengan trisomi 21, trisomi 13, trisomi 20, sindroma Turner dan Klinefelter, sebaliknya kadar yang lebih rendah sering ditemukan pada janin dengan trisomi 18. Atas dasar ini pulalah hCG digunakan sebagai salah satu cara skrining adanya aneuploidi pada janin.

**2. *Human placental lactogen* (hPL)**

hPL merupakan polipeptida rantai tungal dengan berat molekul 22.300 dalton. Struktur kimia hPL mirip dengan prolaktin (PRL) dan *growth hormon* (GH) hipofisis. hPL disintesis di sinsiotrofoblas dan dapat dideteksi mulai hari ke 12 setelah fertilisasi atau segera setelah implantasi. Kadar hPL dalam plasma maternal meningkat seiring dengan peningkatan berat plasenta dan berat badan janin. Peningkatan ini mulai tampak sejak usia kehamilan 5 minggu dan mencapai puncaknya pada 4 minggu terakhir kehamilan (± 35 minggu) yaitu dari 0.3 μg/mL pada trimester pertama sampai 5.4 μg/mL pada trimester ke tiga. Selama 24 jam, kurang lebih 300 μg hPL diekskresikan lewat urin. Pada plasenta sendiri didapatkan 10 sampai 20 mg/100 g berat plasenta. hPL juga dapat dideteksi dalam sirkulasi janin tetapi dengan kadar yang rendah (15.5 ng/mL dalam darah tali pusat) dan dalam cairan amnion (0.5 ng/mL pada kehamilan a term). Efek utama hPL adalah terhadap insulin dan metabolisme glukosa tetapi bagaimana mekanisme kerjanya sampai sekarang belum diketahui dengan jelas. Pemberian hPL terbukti dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas, menurunkan sensitivitas terhadap insulin, meningkatkan kadar insulin dalam sirkulasi dan menurunkan toleransi glukosa. Efek hPL terhadap lipolisis dan *glucose-sparing* terutama pada wanita hamil yang sedang berpuasa menunjukkan bahwa hPL mempunyai efek proteksi / melindungi janin. Keadaan puasa akan merangsang sekresi hPL sehingga penggunaan glukose oleh ibu akan menurun hal ini akan menjamin tercukupinya sumber energi bagi janin. Pengukuran kadar hPL sangat jarang digunakan untuk kepentingan evaluasi abnormalitas kehamilan. Umumnya disepakati bahwa kadar hPL < 4 μg/mL pada usia kehamilan lebih dari 30 minggu merupakan batas bahwa janin dalam keadaan bahaya (*fetal danger zone*). Pada plasenta yang besar seperi misalnya pada kehamilan ganda dan kehamilan dengan diabetes melitus, akan didapatkan kadar hPL yang lebih tinggi sebaliknya kadar hPL yang rendah ditemukan pada pertumbuhan janin terhambat, preeklampsia dan neoplasma trofoblas. Pada kasus abortus imminens, kadar hPL yang rendah menunjukkan bahwa kehamilan sulit untuk dapat terus dipertahankan.

**HORMON-HORMON PLASENTA LAIN**

**A. HORMON-HORMON PROTEIN**

***1. Chorionoic adrenocorticotropin* (CACTH)**

Protein yang mirip dengan ACTH telah pernah berhasil diidentifikasi pada plasenta yang kemudian disebut dengan *Chorionoic adrenocorticotropin* (CACTH). Peranan fisiologis 91 dari CACTH ini sampai sekarang belum jelas. ACTH dalam kehamilan kadarnya lebih rendah dari pada laki-laki atau wanita yang tidak hamil tetapi kadarnya meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Plasenta menghasilkan ACTH yang kemudian disekresikan ke dalam sirkulasi maternal dan janin tetapi ACTH dari maternal tidak masuk ke dalam sirkulasi janin. Pemberian deksametason pada wanita hamil tidak juga menyebabkan supresi kadar kortisol bebas dalam urin seperti halnya yang terjadi pada laki-laki dan wanita yang tidak dalam keadaan hamil.

**2. *Chorionic thyrotropin* (CT)**

Terdapat bukti bahwa plasenta menghasilkan hormon *Chorionic thyrotropin* (CT) tetapi sama seperti CACTH, fungsinya dalam kehamilan juga belum jelas diketahui.

**3. *Relaxin***

Adanya *relaxin* dalam korpus luteum, desidua dan plasenta telah lama diketahui. *Relaxin* mempunyai struktur kimia yang mirip dengan insulin dan *nerve growth factor*. Hormon ini bekerja pada miometrium untuk merangsang *adenylyl cyclase* dan juga menyebabkan relaksasi uterus. Mekanisme sintesis dan kerjanya secara rinci sampai sekarang masih dalam roses penelitian.

**4. *Parathyroid hormone-related protein* (PTH-rP)**

*Parathyroid hormone-related protein* (PTH-rP) telah dapat diidentifikasi pada jaringan normal orang dewasa khususnya pada organ reproduksi baik laki-laki maupun wanita (uterus, korpus luteum dan payudara). Hal ini menunjukkan bahwa pada orang dewasa PTH-rP tidak dihasilkan oleh kelenjar paratiroid.

Beberapa organ janin juga menghasilkan PTH-rP diantaranya kelenjar paratiroid, ginjal dan plasenta.Sekresi hormon paratiroid pada orang dewasa dipengaruhi oleh kadar kalsium plasma, sedangkan PTH-rP sekresinya tidak dipengaruhi oleh kadar kalsium kecuali pada plasenta.

**5. *Growth hormone-variant* (hGH-V)**

*Growth hormone-variant* (hGH-V) disintesis oleh plasenta, kemungkinan dalam sinsisium. hGH-V dapat diukur kadarnya dalam sirkulasi maternal mulai pada usia kehamilan 21 – 26 minggu, kadarnya terus meningkat sampai usia kehamilan 36 minggu. Sekresi hGH-V oleh trofoblas dipengaruhi oleh glukosa sedangkan aktifitas biologisnya sama dengan hPL

.

**B. HORMON-HORMON PEPTIDA**

**1. *Neuropeptide-Y* (NPY)**

*Neuropeptide-Y* (NPY) adalah hormon yang secara luas ditemukan di otak. NPY juga ditemukan pada saraf-saraf simpatik yang mensarafi sistem kardiovaskuler, respirasi, gastrointestinal dan urogenital. NPY juga dapat ditemukan pada plasenta, khususnya sitotrofoblas. Pada beberapa percobaan menunjukkan bahwa pemberian NPY pada sel-sel plasenta akan menyebabkan pengeluaran *corticotropin releasing hormone* (CRH).

**2. *Inhibin* dan *Activin***

Inhibin merupakan hormon glikoprotein yang dihasilkan oleh testis, sel-sel granulose ovarium dan korpus luteum yang berperan dalam menghambat pengeluaran FSH oleh hipofisis. Inhibin adalah hormon heterodimer dengan sub unit α dan β. Sub unit β terdiri atas dua peptida yang berbeda yaitu βA dan βB. *Activin* mirip dengan inhibin tetapi tersusun dari 2 sub unit β. Plasenta menghasilkan sub unit α, βA dan βB inhibin dengan kadar puncak saat kehamilan a term. Inhibin yang dihasilkan plasenta ini bersama-sama dengan hormone seks steroid yang meningkat selama kehamilan akan menghambat sekresi FSH sehingga ovulasi tidak terjadi. Selain itu, inhibin juga berperanan dalam sintesis dan sekresi hCG oleh plasenta.

**C. *HYPOTHALAMIC-LIKE RELEASING HORMONE***

**1. *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH)**

Banyak bukti yang menunjukkan bahwa GnRH juga ditemukan pada plasenta dan menariknya imunoreaktivitas terhadap GnRH ini hanya ditemukan pada sitotrofoblas. Disebutkan bahwa GnRH korionik ini berperan sebagai *hCG-releasing hormone*.

**2. *Corticotropin releasing hormone* (CRH)**

Gen CRH yang ditemukan pada hipotalamus ternyata juga ditemukan pada trofoblas, amnion, korion dan desidua, tetapi fungsi dari CRH yang dihasilkan oleh plasenta ini sampai sekarang belum diketahui dengan jelas. Bukti yang menunjukkan bahwa hanya sedikit CRH plasental yang masuk ke dalam sirkulasi janin menimbulkan dugaan kurangnya peran CRH plasental terhadap steroidogenesis adrenal janin. Peran CRH plasental yang lain diduga berhubungan dengan relaksasi otot polos (baik miometrium maupun pembuluh darah), immunosupresi dan merangsang pembentukan prostaglandin palsenta.

Pada hipotalamus, glukokortikoid akan menghambat sekresi CRH tetapi sebaliknya pada plasenta glukokortikoid justru merangsang sekresi CRH 2 sampai 5 kali lipat sehingga kemungkinan terjadi *feedback* positif pada plasenta yaitu CRH akan merangsang sekresi ACTH, kemudian ACTH yang dihasilkan akan merangsang pula pembentukan glukokortikoid yang pada akhirnya juga akan memacu sekresi CRH plasental.

**3. *Thyrotropin-releasing hormone* (cTRH) dan *Growth hormone- releasinghormone* (GHRH).**

Baik cTRH dan GHRH (yang juga dikenal sebagai *somatocrinin*) dapat dideteksi pada plasenta tetapi bagaimana sintesis dan aktifitas biologis keduanya sampai saat ini belum diketahui.

***NUTRISI JANIN DAN TRANSFER PLASENTA***

Dalam 2 bulan pertama kehamilan, mudigah mengandung terutama air. Karena kandungan *yolk sac* sedikit, maka pertumbuhannya tergantung pada pasokan ibu. Pada awalnya setelah implantasi blastokis mendapat pasokan dari cairan interstitial endometrium dan jaringan ibu sekitarnya. Minggu berikutnya terbentuk lakuna yang berisi darah dan pada minggu ketiga terbentuk pembuluh darah janin tampak di villi khoriales. Pada minggu ke 4 sistem kardiovaskuler janin terbentuk dan oleh karena itu terdapat hubungan sirkulasi antara mudigah dan villi khorales.

Pada dasarnya ibu merupakan sumber nutrisi bagi janin, namun apa yang dimakan akan disimpan, sehingga akan dipakai secara kontinu manakala diperlukan dalam hal energi, perbaikan jaringan dan pertumbuhan baru. Ada 3 depot makanan – hati, otot, dan lemak, dan hormon insulin yang berperan dalam metabolisme nutrisi yang diserap oleh usus ibu. Pada pokoknya cadangan glukosa sebagai glikogen disimpan di hati dan otot, menyimpan protein untuk asam amino, dan lemak. Cadangan lemak terakumulasi pada trimeser dua dan cadangan ini menyusut pada saat janin membutuhkannya pada akhir kehamilan (Pipe dkk, 1979). Dalam kondisi puasa, dibuat glukosa dari glikogen, namun cadangan glikogen tidaklah banyak serta tak akan mampu memenuhi glukosa yang dibutuhkan untuk energidan pertumbuhan. Pemecahan triacyl glycerols, tersimpan dalam jaringan adiposa, sebagai cadangan energi dalam bentuk asam lemak. Proses lipolisis dipacu oleh sejumlah hormon langsung maupun tidak, termasuk glukagon, norepinephrin, hPL, glukokortisteroid, dan thiroxin.

***Glukosa***

Pasokan D-glukosa melewati plasenta dicapai penengah, sterophilik, setereospecific, non concentrating yang dapat tersaturasi – disebtu Facilitated idffusion – Protein pembawa D-glukosa telah dapat diisolasi dari membran mikrovilli trofoblas (Morris dan Boyd, 1988).

Sebaliknya penggunaan glukosa dan pembatasan pasokan oleh ibu dihindari, karena glukosa merupakan bahan nutrisi terbesar bagi janin. Kerja metabolik hPL, yang banyak di dalam darah dan tidak pada janin, merupakan penghambat pengambilan (uptake) perifer, dan penggunaan glukosa oleh ibu ; sementara mendorong mobilisasi dan pemakain asam lemak. Sementara itu hPL dianggap tidak mutlak diperlukan untuk kehamilan normal. Sebenarnya janin tidak memerlukan pasokan konstan glukosa, dan dapat menerima perbedaan 75% dan fetus bukan pasif sebaliknya berusaha memenuhi 95 kebutuhan nutrisinya. Pada kehamilan kadar glukosa janin bersifat indenpenden dan pada 20 minggu dapat melebihi kadar ibu (Boztti dkk, 1988). Laktat disalurkan melalui plasenta melalui mekanisme difusi aktif. Dengan bantuan ion hidrogen, laktat dibawa dalam bentuk asam laktat. Janin manusia memsperti juga mamalia lain, mengandung banyak lemak (16%), ini artinya cukup banyak lemak yang dipasok.

**Asam Lemak dan Trigliserida**

Lemak (triacylglycerols) tidak melewati plasenta namun glycerol melewati banyaknya asam lemak bebas yang melalui plasenta belum diketahui, namun asam palmitat telah dilaporkan oleh Szabo dkk, 1969. Enzim lipoprotein lipase ada dipermukaan maternal plasenta namun tidak pada permukaan janin. Pengaturan tersebut memungkinkan hidrolisis tricyglycerol pada ruang intervilli sementara menjaga lemak alam ini dalam darah janin. Plasenta sebenarnya mampu mengambil LDL dan terjadinya asimilasi asam lemak esensial dan asam amino esensial. Partikel LDL dari plasma maternal menempel pada reseptor pada mikrovilli trofoblas. Kemudian partikel ini masuk secara endositosis ke dalam peredaran darah janin. Ester apoprotein dan kolesterol dari LDL mengalami hidrolisa oleh enzim lisosom pada trofoblas, yang akan digunakan dalam 1. Sintesa progesteron 2. Asam amino 3. Asam lemak esensial, asam linoleik. Memang kadar arakhidonat dalam plasma janin lebih tinggi dari kadar darah ibu; kebanyakan asam arachidonat berasal dari asam linoleic yang di dapat dari makanan.

***Asam Amino***

Disamping menggunakan LDL, plasenta juga mampu mengumpulkan asam amino di intraseluler (Lemons, 1979) asam amino dari ibu diambil oleh trofoblas melalui difusi.

***Protein dan Molekul besar***

Umumnya transfer protein besar ke plasenta sangat terbatas, kecuali IgG. Pada manusia IgG masuk dalam jumlah besar. Menjelang aterm kadar IgG dalam janin hampir sama dengan kadar maternal, namun kadar IgA dan IgM janin lebih endah.

Reseptor Fc ditemukan dalam trofoblas dan transpor IgG dimungkinkan dengan adanya reseptor ini melalui proses endositosis.

***Ion dan Mineral Langka***

Transpor jodium ke plasenta dilakukan dengan prosen aktif, plasenta menimbun iodium. Demikian pula besi ditimbun melalui proses membutuhkan energi. Kadar seng pada plasma janin lebih tinggi dari plasma ibu.

***Kalsium***

Kalsium dan fosfor dimasukkan plasenta melalui proses aktif, ditemukan protein pengikat kalsium pada plasenta. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) mempunyai kerja seperti hormon parathyroid pada berbagai sistem, termasuk mengaktifkan adenylate cyclase dan pergerakan ion kalsium (Ca++). Pada dewasa PTHrP tidak ada, ditemukan hanya pada parathyroid janin dan plasenta serta jaringan janin. 96 Sebaliknya PTH tak ditemukan pada janin. Hormon PTHrP dikenal pula sebagai parathormone janin (Abbas dkk, 1990). Hormon ini merangsang transpor Ca++ melalui plasenta pada domba. Demikian pula ditemukan reseptor Ca++ pada trofoblas, sebagaimana terdapat pula pada kelenjar parathyroid. Konsentrasi Ca++ akan mempengaruhi pembentukan PTHrP pada sitrofoblas.

***Vitamin***

Vitamin A (retinol) pada janin lebih tinggi dibandingkan pada plasma ibu. Pada janin vitamin ini beruikatan dengan protein pengikta dan prealbumin. Vitamin C dibawa melalui plasenta melalui proses yang membutuhkab energi. Vitamin D (cholecalcierol). Kadar vitamin D termasuk 1.25 dihydroxycalciferol lebih tinggi pada plasma ibu dibandingkan pada janin. Proses la-hydroxylation dari 25- ydroxy vitamin D3 berlangsung di plasenta dan desidua.

***DINAMIKA CAIRAN AMNION***

Cairan amnion diproduksi oleh sel amnion, difusi tali pusat, kulit janin yaitu pada awal kehamilan dan kemudian setelah janin berkembang akan dihasilkan dari urin dan cairan paru. (1) Amnion tidak mempunyai vaskularisasi dan berfungsi sebagai tameng terhadap trauma. Amnion juga resisten terhadap penetrasi lekosit, mikroorganisme, dan sel neoplasma. Didalam cairan amnion terdapat prostaglandin, endothelin-1, disamping : prolaktin, EGF, PTH-rp, IL-6, IL-8. Platelet Activation Factor (PAF) terdapat di dalam amnion dan meningkat pada waktu partus, sebagaimana diketahui PAF merupakan uterotonin dan meningkatkan Ca pada miometrium. PAF sendiri di produksi oleh PMN. Pada akhir kehamilan dimana kepala menurun, ruang amnion terbagi dua: kantong zepan (didepan presentasi) dan ruang atas. Di dalam kantong depan di hasilkan banyak prostaglandin. Agaknya rangsang peradangan pada kantong depan penting dalam mulainya partus. .

Cairan amnion mempunyai peran :

1. memungkinkan janin bergerak dan perkembangan system otot-rangka

2. membantu perkembangan traktus digestivus

3. cairan dan makanan janin

4. memberikan tekanan sehingga mencegah kehilangan cairan paru –penting untuk perkembangan paru- (2).

5. melindungi janin dari trauma

6. mencegah kompresi tali pusat

7. menjaga suhu janin

8. sebagai bakteriostatik mencegah infeksi

**Regulasi**

Pada aterm jumlah cairan yang diambil oleh janin ialah :

a. diminum oleh janin = 500-1000 ml

b. masuk ke dalam paru = 170 ml

c. dari tali pusat dan amnion = 200-500 ml

Sedangkan jumlah cairan yang dikeluarkan oleh janin ke rongga amnion ialah :

a. sekresi oral = 25 ml

b. sekresi dari traktus respiratorius = 170 ml

c. urin = 800-1200 ml

d. transmembran dari amnion = 10 ml

Dengan demikian tampak bahwa urin janin menjadi dominan dalam produksi cairan amnion.

**Jumlah cairan amnion**

Brace dan Wolf (1989) menelaah laporan/artikel sebanyak 705 buah yaitu pengukuran cairan amnion antara 8 sampai 43 minggu kehamilan baik secara pewarnaan maupun pada saat histerotomi.2 Rata rata jumlah cairan amnion antara 22-39 minggu ialah 777 ml (302-901 ml); sementara pada usia kehamilan 12 minggu jumlah cairan amnion hanyalah 50 ml, meningkat menjadi 400 ml pada 20 minggu. Secara singkat dapat dikatakan bila ada gangguan pada produksi urin maka akan terjadi oligohidramnion, sebaliknya gangguan pada menelan akan mengakibatkan polihidramnion. Gambar 1. Indeks cairan amnion selama kehamilan. Dikutip dari : Hallak dkk, 1993.

**Aplikasi klinik**

Dengan adanya data jumlah cairan amnion normal, maka dapat dibuat batasan dari

jumlah yang abnormal. Disebut sebagai polyhidramnios bila jumlah melebihi 2000 ml.

Dengan teknik ultrasonografi dapat diperkirakan kantong amnion yang terbesar, secara subyektif –intra-antar pengamat-.4 (Goldstein dan Filly, 1988). Namun pengukuran kantong amnion 2 cm ternyata mempunyai sensitifitas rendah, sehingga dianjurkan pengukuran Indeks cairan amnion – ICA- dimana diukur kantong terbesar pada 4 kuadran uterus (Phelan dkk, 1987). Dianggap olihydramnion bila AFI <5 cm.5

Penyebab oligohydramnion ialah :

1. Pertumbuhan janin terhambat

2. Postterm

3. Ketuban pecah

4. Anomali janin – aneuploidi

5. iatrojenik

Setelah 41 minggu indeks cairan amnion akan berkurang 25%/minggu. Flack dkk, (1995) melakukan intervensi hidrasi cepat 2L/2 jam pada kasus dengan olihidramnion (ICA <5cm) ternyata mampu meningkatkan indeks dengan 3.2 cm dan indeks pulsatilitas a.umbilikal, sementara tak ada pengaruh pada kelompok yang normal.6 99 Penggunaan obat penghambat (inhibitor) prostaglandin sintase dapat menghambat arus darah ginjal. Sementara itu jumlah cairan amnion yang berlebihan (>26 cm) disebut sebagai polihidramnion. Penyebabnya umumnya tak diketahui, namun sebagian kecil ditemukan berkaitan dengan diabetes, atau berkaitan dengan kelainan/obstruksi gastrointestinal.

**BAB IV**

**FISIOLOGI MATERNAL**

***FISIOLOGI KARDIOVASKULER IBU***

Perubahan fisiologi dan anatomi berkembang pada banyak system organ dengan terjadinya kehamilan dan persalinan. Perubahan awal terjadi pada perubahan metabolic oleh karena adanya janin, plasenta dan uterus dan terutama kenaikan hormon keamilan seperti progesteron dan estrogen. Perubahan selanjutnya, pada kehamilan *mid trimester* adalah perubahan anatomi disebabkan oleh tekanan akibat berkembangnya uterus.

**Sistema Kardiovaskuler**

Kehamilan akan menyebabkan perubahan sistem kardiovaskuler terutama peningkatan metabolisme ibu dan janin.

**Volume darah**

Volume darah Ibu akan meningkat secara progresif pada kehamilan 6 – 8 minggu dan akan mencapai maksimum pada kehamilan mendekati 32 – 34 minggu.. Peningkatan volume darah meliputi volume plasma, sel darah merah dan sel darah putih. Volume plasma meningkat 40 – 50 %, sedangkan sel darah merah meningkat 15 – 20 % yang menyebabkan terjadinya anemia fisiologis ( keadaan normal Hb 12 gr% dan hematokrit 35 %). Oleh karena adanya hemodilusi, viskositas darah menurun kurang lebih 20%. Mekanisme yang pasti peningkatan volume darah ini belum diketahui, tetapi beberapa hormon seperti rennin-angiotensin-aldosteron, atrial natriuretic peptide, estrogen, progresteron mungkin berperan dalam mekanisme tersebut. Volume darah, factor I, VII, X, XII dan fibrinogen meningkat. Pada proses kehamilan, dengan bertambahnya umur kehamilan, jumlah trombosit menurun. Perubahan perubahan ini adalah untuk perlindungan terhadap perdarahan katastropik tetapi juga akan merupakan predisposisi terhadap fenomena tromboemboli. Karena plasenta kaya akan tromboplastin, maka bila terjadi Solusio plasentae terdapat risiko terjadinya DIC.

Peningkatan volume darah mempunyai beberapa fungsi penting :

1. Untuk memelihara kebutuhan peningkatan sirkulasi karena ada pembesaran uterus dan unit foeto-plasenta.
2. Mengisi peningkatan resevoir vena.
3. Melindungi ibu terhadap perdarahan pada saat melahirkan.
4. Selama kehamilan ibu menjadi hiperkoagulopati. Delapan minggu setelah melahirkan, volume darah kembali normal.

**Perubahan sistem Kardiovaskuler**

*Cardiac output* meningkat sebesar 30 – 40 % dan peningkatan maksimal dicapai pada kehamilan 24 minggu. Pada awalnya peningkatan denyut jantung ketinggalan dibelakang peningkatan *cardiac output* dan kemudian meningkat 10 – 15 kali permenit pada kehamilan 28 – 32 minggu. Peningkatan *cardiac output* mula-mula tergantung kepada penginkatan *stroke volume* dan kemudian dengan peningkatan denyut jantung, tetapi lebih besar perubahan *stroke volume* dari pada perubahan denyut jantung. Dengan ekhokardiografi terlihat adanya peningkatan ukuran ruangan pada end diastolic dan ada penebalan dinding ventrikel kiri. *Cardiac output* bervariasi tergantung kepada besarnya uterus dan posisi Ibu saat pengukuran dilakukan. Pembesaran uterus yang gravid dapat menyebabkan kompresi aortocaval ketika wanita hamil tersebut berada pada posisi *supine* dan hal ini akan menyebabkan penurunan venous return dan maternal hipotensi, menimbulkan keadaan yang disebut *supine hipotensive syndrome,* 10% wanita hamil mengalami hipotensi dan diaphoretic bila berada dalam posisi terlentang yang bila tidak dikoreksi dapat menimbulkan penurunan uterine blood flow dan foetal asfiksia. Efek ini akan lebih hebat lagi pada pasien dengan polihidramnion atau kehamilan kembar. *Cardiac output* meningkat selama persalinan dan lebih tinggi 50 % dibanding dengan saat sebelum persalinan. Segera pada periode psot partum, *cardiac output* meningkat secara maksimal dan dapat mencapai 80 % diatas periode pra persalinan dan kira kira 100 % diatas nilai ketika wanita tersebut tidak hamil. Hal ini disebabkan karena pada saat kontraksi uterus aterjadi placental autotransfusi sebanyak 300 – 500 ml. CVP meningkat 4-6 cm H2O karena ada peningkatan volume darah ibu. Peningkatan *stroke volume* dan denyut jantung adalah untuk mempertahankan peningkatan *cardiac output*. Peningkatan *cardiac output* ini tidak bisa ditoleransi dengan baik pada pasien dengan kelainan katup jantung ( misal : aorta stenosis, mitral stenosis ) atau apenyakit jantung koroner. Decompensatio cordis yang berat dapat terjadi pada kehamilan 24 minggu, selama persalinan dan segera setelah persalinan. *Cardiac output*, denyut jantung, *stroke volume* menurun sampai kenilai sebelum persalainan pada 24 – 72 jam post partum dan kembali kelevel saat tidak hamil pada 6 – 8 minggu setelah melahirkan. Kecuali peningkatan *cardiac output*, tekanan darah sistolik tidak berubah selama kehamilan, tetapi tekanan darah diastolic turun 1 – 15 mmHg. Ada penurunan MAP sebab ada penurunan resistensi vaskuler sistemik. Hormon hormone kehamilan seperti estradiol 17-B dan progesterone mungkin berperan dalam perubahan vaskuler Ibu. Turunnya pengaturan a dan b reseptor juga memegang peranan penting. Selama kehamilan jantung tergeser kekiri dan atas karena diafragma tertekan ke atas oleh uterus yang membesar. Gambaran EKG yang normal pada parturien adalah sebagai berikut : - disritmia benigna. - gelombang ST, T dan Q terbalik - *left axis deviation.* 109 Fig 3. Effect of uterine contraction on cardiac output, *stroke volume* and heart rate du ring abor. Values represent percent increases from control measurements in late pregnancy. Dikutip dari : Bisri T. Obstetri anestesia. Edisi 1. FK Unpad / RSUP dr. Hasan Sadikin. Bandung.

**Tekanan darah.**

Tekanan darah arteriil tidak meningkat selama kehamilan normal. Tetapi pada trimester II terjadi sedikit penurunan tekanan diastolic. Tekanan arterial pulmonal juga relatif konstan. Bagaimanapun tonus vaskuler lebih tergantung pada pengaruh simpatik disbanding pada wanita tidak hamil. Sehingga hipotensi sering terjadi sebagai akibat blokade simfatik pada spina maupun ekstradural anaestesi. Tekanan vena sentral dan tekanan vena brachial tidak berubah selama kehamilan tetapi tekanan venous femoralis meingkat secara progressive oleh karena factor mekanik.

**Kompresi aortokaval.**

Pada kehamilan trimester II, pembesaran uterus akan menekan vena kava inferior dan aorta distal ketika Ibu hamil dalam posisi telentang. Bendungan pada vena kava akan mengurangi *venous return* ke jantung sehingga *cardiac output* juga akan menurun sampai 24 %. Pada keadaan ibu tidak dalam keadaan anestesi maka penurunan ini akan dikompensasi dengan peningkatan resistensi vaskuler sistemik dan kenaikan frekuensi denyut jantung. Pada keadaan Ibu dilakukan anestesi, maka mekanisme tersbut tidak begitu baik, sehingga tekanan darah berkembang menjadi hipotensi. Obstruksi pada aorta distal dan cabang cabangnya akan menyebabkan aliran darah ke ginjal, unit uteroplasenta dan ekstremitas inferior menurun. Pada kehamilan trimester akhir, fungsi ginjal Ibu akan menurun pada keadaan ibu telentang dibanding pada posisi lateral.. Selanjutnya janin juga akan kurang suplai darahnya.

**Implikasi klinik.**

Meskipun terjadi peningkatan kerja jantung selama kehamilan dan persalinan, kesehatan wanita tidak terganggu oleh karena adanya *reserve* jantung. Pada keadaan dimana ibu hamil dengan penyakit jantung dan rendahnya *reserve* jantung, peningkatan kerja jantung akan menyebabkan kelemahan ventrikel dan edema paru. Pada wanita ini, selanjutnya peningkatan kerja jantung dicegah dengan pemberian analgetika untuk menekan sakit terutama dengan pemberian ekstradural atau spinal anaestesi. Sejak *cardiac output* meningkat segera setelah post partum, blokade simpatik akan dipertahankan beberapa jam sesudah persalinan dan secara perlahan lahan akan berkurang.

***FISIOLOGI KONTRAKSI MIOMETRIUM***

Kehamilan pada umumnya ditandai dengan aktivitas otot polos miometrium yang relative tenang (quiscence), yang memungkinkan pertumbuhan dan perkembangan janin intra uterin, sampai dengan kehamilan aterm. Menjelang persalinan otot polos uterus mulai menunjukkan aktivitas kontraksi yang secara terkoordinasi, diselingi dengan suatu periode relaksasi, mencapai puncaknya menjelang persalinan, dan secara berangsur menghilang pada preriode post partum. Mekanisme regulasi yang mengatur aktivitas kontraksi miometrium selama kehamilan, persalinan dan kelahiran; sampai dengan saat ini, masih belum jelas benar. Transformasi keadaan miometrium yang relatif tenang selama kehamilan yang kemudian menjadi aktif berkontraksi menjelang persalinan, secara berurutan, disebut sebagai periode aktivasi, periode stimulasi dan periode involusi segera sesudah bayi lahir (Challis dan Lye). Transformasi ini berhubungan erat dengan aktivitas dari beberapa protein intraseluler yang disebut sebagai ***contraction associated proteins*** pada sel otot polos miometrium yang terdiri dari, *membrane cell receptors, ionic channels, gap junction proteins dan contractile proteins.* Protein-protein ini, nampaknya segera terbentuk secara gradual meningkat pada akhir kehamilan, umumnya setelah kehamilan 37minggu- 39 minggu.

***Hubungan Kontraksi Miometrium Dengan Aktivitas Elektrik.***

Dasar mekanisme kontraksi-relaksasi kontraksi uterus adalah perubahan aktivitas elektrik. Membran plasma sel menyusun suatu barier permiabilitas terhadap beberapa molekul biologis. Perbedaan potensial elektrik diantara membran plasma (disebut sebagai membrane potential) dapat terjadi kerena distribusi yang relatif tidak sama beberapa ion yang terletak intra dan ekstra sel. Hal ini disebabkan oleh karena adanya suatu biomolekul yang bermuatan negatif intraseluler dalam jumlah **besar yang tidak dapat** keluar, dan adanya suatu kanal membran plasma yang selektif yang meregulasi influx dan efluks beberapa ion seperti sodium (Na+), potassium (K+), Calsium (Ca2+) dan chloride (Cl-). Permiabilitas kanal ion tersebut diregulasi oleh beberapa macam variasi signal. Ion- ion bergerak melalui kanal tersebut dengan suatu arah yang ditentukan oleh perbedaan konsentrasi diantara kedua sisi barier, dan oleh potential membrane. Membrane potential ditentukan terutama oleh permiabilitas dan konsentrasi relatif Na+, K+, dan Cl-. Konsentrasi Na+, Ca2+ dan Cl- relatif lebih tinggi ekstraseluler, sementara konsentrasi K+ relatif lebih tinggi intraseluler. Resting membrane potential di miometrium pada umumnya adalah –40mV s/d –50mV. Hal ini akan menjadi lebih negatif (-60 mV) selama kehamilan, dan meningkat sampai -45 mV pada kehamilan near term. Miometium menunjukkan perubahan ritmik membrane potential, yang disebut sebagai slow waves. Pada threshold potential, terdapat suatu depolarisasi cepat yang dapat membangkitkan suatu action potential pada puncak dari slow waves. Action potential ditandai dengan masuknya Ca 2+ melewati membran plasma, melalui suatu voltage – sensitive Ca2+ channels, dan mungkin pada akhir kehamilan juga melalui suatu Na+ channels. Selama kehamilan, pola pola aktivitas elektrik pada miometrium dari pola irregular spikes menjadi suatu regular activity. Mendekati kehamilan aterm, action potential yang terjadi pada puncak slow wave berhubungan dengan suatu kontraksi. Frekuensi kontraksi berhubungan dengan frekuensi dari action potential, tenaga kontraksi dengan jumlah spikes pada action potential dan jumlah sel yang teraktivasi secara bersamaan dan durasi kontraksi dengan durasi dari rentetan action potensial. Bersamaan dengan progresivitas persalinan, aktivitas elektrik ini akan lebih terorganisiasi dan meningkat dalam amplitudo dan durasinya.

***Komunikasi Interaseluler Melalui Gap Junction****.*

Koordinasi kontraksi merupakan hal kritis yang tergantung pada pembentukan gap junction. Gap junction adalah kanal intraseluler dimana, bila terbuka, memfasilitasi komunikasi elektrik dan metabolic diantara sel miometrium. Gap junction terdiri dari porus yang komposisinya terdiri dari suatu protein yang dikenal sebagai connexins, yang menghubungkan interior dua sel dan memungkinkan arus dan molekul daitas 1.000 dalton, melewati membran sel. Paling tidak ada 3 anggota keluarga protein connexins (Ca 43, Cx45 dan Cx26) yang diduga berhubungan dengan berbagai fase kehamilan, pada miometrium hewan coba tikus. Adanya Cx 43 pada miometrium bersammaan dengan onset persalinan telah terbukti ditemukan pada beberapa spesies, termasuk manusia. Protein Cx26 didapatkan pada semua jaringan miometrium, kecuali pada bagian segmen atas rahim, sedangkan prtein Cx43 didapatkan merata pada semua bagian uterus. Adanya Connexins (Cx 43), suatu protein 42-kD, merupakan komponen utama dari myometrial gap junctions. Setipa gap junction mungkin terdiri dari sejumlah sampai dengan ribuan kanal dan setiap kanal terbentuk dari suatu group dari 6 protein connexin yang simetris segaris dengan 6 protein connexin pasangannya pada sel yang saling berhubungan. Fungsi gap juntion diregulasi oleh jumlah gap junction (structural coupling), permiabilitasnya (functional coupling), dan kecepatan degradasinya. Onset dan kemajuan persalinan, baik pada kehamilan aterm maupun prematur, didahului oleh suatu peningkatan cepat dan dramatis jumlah dan ukuran gap junction,pada mammalia rendah. Pada miometrium manusia, gap junction meningkat jumlahnya pada persalinan spontan dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, atau wanita hamil yang tidak inpartu.

Walaupun begitu, belum jelas, apakah gap junction juga meningkat jumlahnya pada akhir kehamilan atau selama fase aktif persalinan. Pada sejumlah species , progesterone nampaknya menekan jumlah dan permiabilitas gap junction. Gap junction channels secara cepat mengalami transformasi dari open dan closed stateyang berhubungan dengan fosforilasi protein connexins, sedangkan penelitian lain menunjukkan bahwa cyclic adenosine monophosphate (cAMP)- dependent protein kinase berperan meregulasi fosforilasi protein connexindan menghasilkan penutupan gap junction. Penelitian lain menunjukkan bahwa cAMP meningkatkan ekspresi gap junction dan komunikasi interseluler pada suatu immortalized myometrial cell line yang diderivasi dari wanita hamil aterm.

Gap junction akan secara cepat menghilang sesudah persalinan sebagai akibat dari proses internalisasi, endositosis dan digestion, yang diiringi dengan penurunan eksitabilitas dan kontraktilitas otot polos miometrium.

***Hubungan Antara Ca2+ Dengan Kontraksi dan Protein Kontraktil.***

Peningkatan Ca2+ intraseluler akan memicu kontraksi otot. Basis structural kontraksi adalah pergerakan relatif dari molekul thick and thin filaments pada aparatus kontraktil. Walaupun pergerakan ini serupa pada semua jaringan otot, namun beberapa gambaran dan regulasinya adalah spesifik pada sel otot polos, seperti halnya miometrium. Pada otot polos, gambaran sarcomere arrangement yang secara ekstensif terlihat pada otot bergaris, nampak hanya dalam skala kecil.

Kontribusi intermdiate filaments pada cytosceletal network nampaknya untuk mempertahankan stabilitas integritas structural dari “mini sarcomere” intraseluler. Thin filaments menyusup kedalam suatu pita padat yang berhubungan dengan cytosceletal network, memudahkan pembangkitan tenaga pada setiap arah dalam sel. Otot polos pada umumnya menjaga suatu “high force” dengan kebutuhan energi yang relatif kecil, dan menunjukkan pemendekan yang lebih besar dibandingkan otot bergaris.

Myosin merupakan protein thick filaments dari aparatus kontraktil intraseluler. Myosin otot polos merupakan suatu protein hexamer yang terdiri dari 2 heavy chain subunits (200kD) dan 2 pasang protein, masing-masing 20 kD dan 17 kD light chain.(gambar 4). Setiap heavy chain mempunyai suatu kepala globuler yang berisi actin binding sites dan adenosine triphosphate (ATP) hydrolysis activity (ATP-ase). Suatu neck region yang menghubungkan globuler head kepada setiap molekul myosin lain, yang terdiri dari suatu long α-helical tail yang berinteraksi dengan tail dari heavy chain subunit. Multiple myosin molecules berinteraksi melalui suatu α-helical tail dalam suatu coiled coil rod, membentuk thick filament darimana globuler head menonjol. Thin filament disusun oleh actin terpolimerisasi menjadi suatu double helical strand, dan suatu asociate protein. Ketika myosin head berinteraksi dengan actin, aktivitas ATP-ase pada myosin head akan terkativasi. Energi yang dibangkitkan sebagai hasil hidrolisis dikonservasi sebagai conformational energy yang memungkinkan myosin head bergerak pada neck region, merubah posisi relatif dari thick dan thin filaments. Myosin head kemudian terlepas dan dapat melekat kembali pada sisi yang lain pada actin filament apabila kembali mengalami reaktivasi. Interaksi actin myosin diregulasi oleh Ca2+. Pada miometrium, seperti juga otot olos yang lain, efek dari Ca2+ dimediasi oleh suatu Ca2+ binding protein calmodulin (CaM).(fig 6.3)Kompleks Ca2+ -CaM berikatan dan meningkatkan aktivitas dari myosin light chain kinase (MLCK) dengan suatu mekanisme yang menurunkan aliran outoinhibitory region dari kinase tersebut. MLCK memfosforilasi myosin 20-kD light chain pada suatu residu serine yang spesifik didekat terminal N. Fosforilasi myosin berhubungan dengan suatu peningkatan aktivitas acto-myosin ATP-ase dan memfasilitasi interaksi actin-myosin dengan meningkatkan fleksibilitas dari head/neck region.

Sejumlah protein lain, mungkin ikut serta dalam regulasi pada level actin filament, seperti halnya tropomyosin, caldesmon dan calponin. Tropomyosin dan caldesmon meningkatkan ikatan actin terhadap myosin dan ikatan actin-myosin terhadap Ca2+-CaM. Interaksi dengan Ca2+ -CaM mengurangi efek caldesmon dan calponin terhadap interaksi actin-myosin. Keduanya, caldesmondan calponin menghambat aktivitas acto-myosin- ATP-ase; hambatan ini akan berbalik oleh kompleks Ca2+ -CaM atau oleh fosforilasi suatu Ca2+-sensitive kinase. Jadi, protein-protein ini melengkapi suatu arti regulasi interaksi actin-myosin dan aktivitas associated ATP-ase dan berimplikasi pada regulasi dari cross bridge cycling. Pada miometrium manusia, peningkatan tension adalah berhubungan dengan suatu peningkatan Ca2+ dan fosforilasi myosin light cahian. Peningkatan Ca2+ mendahului fosforilasi myosin light chain dan fosforilasi maksimal terjadi sebelum tenaga maksimal tercapai. Untuk jumlah yang sama dari tenaga yang dibangkitkan, fosforilasi yang terjadi lebih sedikit pada miometrium pada kehamilan akhir, dibandingkan dengan miometrium tanpa kehamilan. Ratio stress/ light chain phosphorilation adalah 2,2 kali lebih besar pada miometrium wanita hamil. Sampai saat ini, basis fisiologis terjadinya fenomena ini, dimana terjadi peningkatan efisiensi seperti diatas belum jelas diketahui. 117 Meskipun jumlah actin dan myosin meningkat persel selama kehamilan, tidak terdapat peningkatan pergram jaringan atau per-miligram protein, dan tidak ada perbedaan pada aktivitas spesifik dari myosin light chain kinase atau phosphatase yang melepaskan gugus fosfat. Menariknya miometrium domba hamil juga mampu menghasilkan tenaga yang lebih besar per-stimulus tanpa perbedaan pada fosforilasi myosin light chain, dibandingkan dengan miometrium tidak hamil, meskipun didapatkan peningkatan isi dari myosin dan actin pergram berat basah jaringan miometrium. Meskipun regulasi fosforilasi myosin oleh Ca2+ mempunyai efek utama pada kontraksi otot polos, mekanisme yang lain juga penting, sebagai contoh adalah tension increases pada miometrium, dan otot polos yang lain, dapat terjadi sebagai respon terhadap signal eksternal tanpa suatu perubahan membrane potential atau perubahan level Ca2+. Sensitisasi Ca2+, sebagai contoh, dengan suatu peningkatan ratio tenaga/Ca2+ sebagai respon terhadap bahan contractant, mungkin melibatkan peran dari intracellular signaling pathways yang meregulasi aktivitas phosphatases. Mekanisme multiple yang berperan pada proses relaksasi meliputi, pengurangan Ca2+, inhibisi MLCK, aktivasi phosphatases dan perubahan membrane potential. Pada miometrium manusia siklus kontraksi/ relaksasi spontan, berhubungan dengan proses fosforilasi/ defosforilasi dari myosin light chain dan perubahan aktivitas MLCK.(gambar6). Selama suatu stretch induced contraction pada miometrium manusia, tenaga dan fosforilasi light chain menurun, sedangkan Ca2+ tetap meningkat secara bermakna. Peningkatan Ca2+ menghasilkan suatu aktivasi dari Ca2+ -CaM –dependent kinase II, enzim yang memfosforilasi MLCK, menghasilkan penurunan aktivitas MLCK dan menghasilkan penurunan afinitas dari Ca2+ -CaM. Jadi, fosforilasi dari MLCK akan menurunkan sensitivitas Ca2+ (desensitisasi) dari fosforilasi myosin light chain. Phosphatase memainkan peran penting dalam menentukan sensitivitas dari contractile apparatus terhadap stimuli dan perubahan Ca2+. Sejumlah phosphatase aktif melepaskan gugus phosphate dari myosin light chain, dari MLCK, dari calponin, dan dari caldesmon. Phosphatase dapat diregulasi oleh efek langsung pada catalytic subunit-nya atau efek pada targeting atau regulating subunit-nya.(5). *Kontrol dari Ca2+ Intraseluler Pada Miometrium.* Konsentrasi Ca2+ ekstra seluler adalah dalam kisaran mM, sedangkan reting Ca2+ pada miometrium adalah sekitar 100 nM – 140 nM dan dapat meningkat sampai dengan 300 nM – 800 nM selama periode stimulasi. Suatu variasi dari kanal ion terbukti mengontrol Ca2+ entry kedalam miometrium. Suatu L–type voltage–activated Ca2+ channels (LVOCs) telah ditemukan pada miometrium manusia dan aktif pada membrane potential yang fisiologis. Penelitian pada mammalia rendah menunjukkan bahwa, densitas LVOCs meningkat selama periode kehamilan. Kanal ini sensitive terhadap kerja dihydro pyridine 118 dan seringkali merupakan target dari terapi tokolitik dengan agen-agen seperti ifedipine dan ritrodrine.(5). Depolarisasi yang menyertai suatu action potential ditandai dengan Ca2+ entry alam jumlah besar melalui kanal ini. Depolarisasi pada saat yang sama, merangsang L-VOCs, walaupun Ca2+ meng-inaktifasikan mereka. Terdapat bukti luas bahwa, kontraksi miometrium secara spontan atau oleh suatu rangsangan, memerlukan adanya fungsi LVOCs. Meskipun demikian terdapat data yang menimbulkan konflik yang berhubungan dengan kemampuan contractants seperti, oksitosin, untuk merangsang L-VOCs current.(5). Aktivitas dari L-VOCs dapat berkurang oleh adanya membrane hyper-polarization. Ca2+ -activated K+ channels, teraktivasi sebagai respon terhadap peningkatan Ca2+, atau oleh rangsangan suatu agen relaksan, dapat menggambarkan peran ini. Stimulasi tipe lain dari K+ channels akan memberikan efek yang sama. Ca2+ dapat pula memasuki sel melalui kanal-kanal yang terbuka sebagai respon terhadap suatu signal yang dibangkitkan oleh pelepasan Ca2+ dari intracellular stores. Intracellular Ca2+ release –activated channels (ICRACs)telah dapat dilakukan klonisasi pada mammalia rendah, tetapi bukti-bukri bahwa mereka berfungsi pada miometrium nmanusia adalah secara indirek. Blokade dari pelepasan Ca2+ intraseluler akan menghambat masuknya oxytocin-stimulated Ca2+ pada sel miometrium. Sejak kanal-kanal ini dapat diidentifikasi dan dikarakterisasi, maka memungkinkan untuk mentarget mereka untuk inhibisi pada kontrol kontraksi miometrium yang tidak dikehendaki. Tipe lain dari kanal Ca2+, meliputi T (transient) –type Ca2+ channels dan non- elective cation channels pada miometrium sudah pernah dilaporkan sebelumnya. Apakah kanalkanal ini penting artinya dalam hal peningkatan Ca2+ atau perubahan membrane potential, belum jelas benar. Pelepasan Ca2+ dari intrcellular stores adalah mekanisme utama dalam hal mana Ca2+ dapat meningkat.(gambar 5). Beberapa agen stimulator bekerja meningkatkan Ca2+ melalui reseptor spesifik mereka. Reseptor ini akan mengaktivasi phospholipase C (PLC) baik secara langsung maupun tak langsung. PLC menghidrolisis phosphatidyl inositol biphosphate untuk membangkitkan inositol 1,4,5 triphosphate (IP3) dan diacyl glycerol (DAG). Inositol triphosphate, menstimulasi pelepasan Ca2+ dari intracellular stores dan diacyl glycerol mengaktivasi protein kinase C. Ada beberapa bentuk PLC , masingmasing merangsang signal transduction pathway yang berbeda. PLCγ diaktivasi oleh reseptor yang mempunyai aktivitas tyrosine kinase dab responsible terhadap kerja

beberapa agonis seperti, epidermal growth factor (EGF) pada miometrium. Sedangkan PLCβ isoform, diaktivasi oleh beberapa agonis seperti oksitosin yang menstimulasi suatu heterotrimerik guanosine triphosphate (GTP)-binding protein dari keluarga G-αq. Selain itu PLC-β juga distimulasi oleh subunit βγ yang dilepas dari suatu heterotrimeric G proteins. 119 Regulasi dari suatu myometrial phospho-inositide turn over, nampaknya merupakan sesuatu yang spesifik untuk species, agonis dan status hormonal. Phospho-inositide turn over dihambat oleh aktivitas adenyl cyclase, cAMP generation dan aktivasi protein kinase A (fig. 6-3). Mekanisme ini distimulasi oleh suatu GTP –binding protein, G-α3dan dhambat oleh G-α1. Inhibisi protein kinase A pada phospho inositide turn over melibatkan fosforilasi beberapa komponen dari phospholipase C- GTP binding protein pathway. Selama kehamilan, ekspresi Gα3 meningkat pada miometrium dan functional coupling dari Gα3 terhadap adenyl cyclase meningkat, mungkin berhubungan dengan uterine quiescence selama kehamilan; walupun demikian akan menurun pada akhir kehamilan. Energy -dependent system dari transport Ca2+ melawan gradien konsentrasi memberikan kontribusi pada relaksasi sel miometrium.(fig. 6-3), suatu plasma membrane ATP-driven Ca2+ pump, yang dihambat oleh oksitosin dan sedangkan relaksan akan merangsang efluks Ca2+. Suatu Na+ -Ca2+ exchanger, juga didapatkan pada membrane plasma. Tetapi mempunyai afinitas yang lebih rendah terhadap Ca2+ dan oleh karenanya mungkin memainkan peran yang lebih kecil pada regulasi konsentrasi Ca2+. Ca2+ pumps juga terdapat pada endoplasmic reticulum dan mitokondria dari sel otot polos uterus, yang mungkin ikut berperan pada refilling inositol triphosphste –sensitive intracellular Ca2+ stores, dan pada akhirnya mampu mencegah suatu Ca2+ overload.(5). Protein kinase C, suatu keluarga dari serine-threonine protein kinases, berperan penting pada berbagai respon seluler terhadap various agonists, dan mempunyai distribusi yang luas pada bermacam jaringan hewan mammalia. Terdapat 11 isoforms dari protein kinase C yang pernah dilaporkan, terbagi menjadi 3 kelompok menurut cara kerjanya. Kelompok pertama, meliputi 4 isoform konvensional ( PKCα, β1, β11, dan γ) teraktivasi sebagai respon terhadap phosphatidylserine, diacylglycerol, dan calcium. Kelompok kedua, terdiri dari 5 isoform (PKCδ, ε, θ, η, μ), teraktivasi sebagai respon terhadap phosphatidylserine dan diacylglycerol, tetapi tidak memerlukan calcium. Kelompok ketiga, meliputi 2 atipikal- isoform yaitu PKCζ dan PKCλ, untuk aktivasinya hanya memerlukan phosphatidylserine. Pada miometrium wanita tidak hamil terdapat berbagai protein kinase C isozymes seperti halnya, PKC-α, γ, δ, μ, ί dan ζ; dan tetapi tidak didapatkan isozymes sepertihalnya, PKC-β1, β2, θ, atau ε. Pada miometrium wanita hamil terdapat keduanya, yang baik sebelum dan selama persalinan menunjukkan peningkatan jumlah yang bermakna.(7). Salah satu aspek penting pada regulasi kontraksi miometrium adalah suatu osforilasi / defosforilasi selektif protein kontraktil intraselular miometrium, yang mengakibatkan aktivasi dan inaktivasi protein tersebut. Fosforilasi ini dilakukan oleh suatu keluarga besar proteinkinase, yang diantaranya adalah proteinkinase C (PKC). PKC berperan penting pada proses trans-membrane signal transduction pada beberapa sel mammalia. Pada beberapa reseptor dan G-protein-mediated pathways, PKC diaktivasi oleh suatu second messenger, bisa diacylglycerol maupun calcium ion. 120 Peranan PKC pada pada kontraksi miometrium belum jelas sepenuhnya. Pada miometrium tikus, aktivasi PKC akan menghambat oxytocin-induced myometrial contractility. Pada miometrium manusia, aktivasi PKC akan meningkatkan oxytocinmediated myometrial contractility, dan secara hipotetik diduga berperan pada suatu sustained stimulation dari aktivitas miometrium selama preiode persalinan. Belum jelas benar mengenai berbagai jenis PKC isozymes yang mana, yang terdapat pada miometrium manusia, yang jelas terdapat perbedaan distribusi jenis PKC isozyme pada berbagai jaringan yang berbeda. Hal ini penting karena terdapat berbagai PKC isozyme yang mempunyai sensitivitas yang berbeda terhadap second messenger diacylglycerol dan calcium ion. Pada penelitian dengan menggunakan teknik western immonoblot analysis, telah dapat diidentifikasi keduanya yaitu; calcium ion-dependent PKC dan calcium ion-independent PKC isozymes pada jaringan miometrium. Redistribusi dari calcium ion-dependent dan calcium ino-independent PKC isozymes dapat dideteksi setelah suatu eksposur dengan 12-0-tetra decanoyl phorbol-13-acetate (TPA), atau oksitosin. Oxytocin-stimulated translocation dari PKC-α, telah dapat diidentifikasi pada kultur miometrium dengan menggunakan teknik immunohistochemical. Diacylglycerol dan inositol 1,4,5-triphosphate merupakan dua second messengers yang teraktivasi dalam jumlah equimolar sesudah adanya ikatan suatu uterotonic agonists (contohnya oksitosin) dengan suatu heptahelical G-protein coupled membrane receptors. Ketika fungsi diacylglyerol sebagai protein kinase C activator diperlukan, suatu agonistinduced meningkatkan level diacylglycerol akan menimbulkan efek paradoksal, bukan suatu rangsangan, melainkan suatu inhibisi kontraksi miometrium. Keadaan ini dapat terjadi karena suatu rapid removal dari diacylglycerol oleh berbagai enzim miometrium menurunkan availability diacylglycerol sebagai suatu protein kinase C activator. Diacylglycerol didegradasi oleh dua macam enzim yaitu, diacylglycerol lipase dan diacylglycerolkinase, menghasilkan generasi monoacylglycerol dan phosphatidic acid. Berdasarkan konversi enzimatik dari diacylglycerol menjadi monoacylglycerol and arachidonic acid, Schrey et al, telah berhasil menunjukkan bahwa diacylglycerol lipase terdapat pada miometrium manusia. Inhibisi degradasi diacylglycerol terbukti menghasilkan inhibitory effect yang signifikan pada oxytocin-stimulated uterine contraction pada tikus coba yang hamil maupun tidak hamil, menunjukkan pentingnya peran katabolisme diacylglycerol dalam pengaturan kontraksi miometrium. Pada miometrium tikus tidak hamil, diacylglycerol kinase nampaknya berperan penting pada degradasi diacylglycerol, yang diproduksi sebagai respon terhadap rangsangan oksitosin; sedangkan pada miometrium tikus hamil, keduanya diacylglycerol kinase dan lipase nampak efektif mendegradasi diacylglycerol. Pada keadaan normal, diacylglycerol diproduksi sebagai respon terhadap rangsangan oksitosin terhadap phosphatidyl-inositol-signaling pathways secara efisien dikatabolisme oleh diacylglycerol kinase (dan diacylglycerol lipase pada tikus hamil), mencegah feedback inhibition oleh activated protein kinase C pada kontraksi miometrium. Apabila 121 degradasi diacylglycerol ini dicegah, maka rangsangan oksitosin pada jaringan miometrium akan menghasilkan akumulasi diacylglycerol, dan terjadinya suatu concentration –related inhibition dari aktivitas kontraksi secara keseluruhan.

***PERUBAHAN MAMMA DAN LAKTASI***

Dalam proses reproduksi, payudara, mamma (didalamnya ada kelenjar susu, *glandula mammae*) berperan sebagai kelenjar asesori sekunder yang tidak ikut dalam proses fertilisasi, implantasi dan pertumbuhan dan perkembangan janin dalam rahim. *Glandula mammae* berperan sangat penting untuk produksi air susu, nutrisi terpenting bagi bayi baru lahir dan bulan bulan pertama kehidupannya. Mamma ikut tumbuh dan berkembang dan sebagian menjadi penanda proses bertambah matangnya perempuan. Pertumbuhan dan perkembangan mamma yang pesat saat pubertas (*Telarche*) malah dianggap sebagai tanda bahwa seorang gadis mulai akil balig, yang juga bersamaan dengan datangnya *menarche,* menstruasi yang pertama. Untuk sebagian kelompok masyarakat tertentu, mamma dipakai sebagai simbol *sex-appeal* yang mempunyai daya tarik terhadap lawan jenis yang merupakan awal dari peristiwa kopulasi yang, bila saatnya sudah tepat, akan membuahkan kehamilan. Disamping fungsi utama sekresi nutrisi utama bagi bayi serta peran estetika, maka *glandula mammae* pada masa laktasi, dengan persyaratan tertentu, juga dapat memberikan efek kontrasepsi alami ANATOMI MAMMA Mamma (dan *glandula mammae*) pertumbuhannya sudah dimulai saat kehidupan embrio. Pada saat embrio sudah terbentuk putik primer (*primary bud)* dibagian ventrolateral antara tonjolan ektremitas depan dan belakang yang dalam perkembangan selanjutnya akan menghilang dan hanya tersisa sepasang didaerah dada. Pada saat umur pertengahan kehamilan putik primer tersebut akan berkembang menjadi 15 – 25 putik sekunder (*secondary bud*) yang nantinya akan menjadi cikal bakal sistem saluran kelenjar *glandula mammae* di kemudian hari. Tiap putik sekunder akan tumbuh memanjang dan bercabang cabang dan mengalami difrensiasi menjadi lapisan sel – sel kubis yang konsentris dan membentuk lumen sentral. Lapisan yang lebih dalam akan berkembang menjadi epitil sekretoris yang akan memproduksi susu dan lapisan sel yang diluar akan membentuk mioepitil yang berguna untuk kontraksi mengeluarkan air susu ke sistem saluran sir susu. *Glandula mammae* yang matang terdiri atas 15 – 25 lobus yang berkembang dari pertumbuhan *secondary buds*. Lobus lobus itu tersusun radier dan dipisahkan satu sama lain oleh jaringan lemak. Tiap lobus terdiri dari banyak lobulus yang selanjutnya akan membentuk alveoli. Produksi susu oleh epitil sekretoris di alveoli akan dikumpulkan dalam duktulus dan selanjutnya mengumpul pada saluran yang lebih besar dan masuk mengumpul di sinus laktiferus yang selanjutnya akan keluar melalui duktus laktiferus yang bermuara di puting susu. Masing masing lobus mempunyai duktulus, duktus dan sinus laktiferus sendiri sendiri. Orientasi lokasi payudara setelah wanita dewasa adalah di sebelah lateral linea mediana diantara kosta II dan VI dan melebar kesamping dari pinggir sternum sampai linea aksilaris medialis. *Glandula mamma* berada dijaringan 123 subkutan menutupi otot pektoralis mayor dan sebagian otot serratus anterior dan otot oblikus eksterna. Pada puncak payudara ada bagian yang menonjol dengan warna lebih gelap yaitu puting susu (*mammilia*) dan kalang susu (*areola mammae*) yang berisi 20–24 kelenjar Montgomery yang bermuara di kalang susu tersebut untuk kepentingan lubrikasi. Bentuk dan ukuran mamma bervariasi tergantung saat pertumbuhannya seperti misalnya, masa sebelum pubertas, pubertas, adolesen, dewasa, saat menyusui dan pada ibu multipara. Mamma akan berkembang menjadi besar saat hamil dan masa laktasi dan akan mengecil dan kisut menjelang masa menopause. Faktor yang berperan untuk memperbesar ukuran mamma adalah hipertropi pembuluh darah, sel mioepitil, jaringan ikat dan deposit lemak serta retensi cairan dan elektrolit. Saat kehamilan, aliran darah ke mamma dua kali lebih banyak dibandingkan sebelum kehamilan.

**PEMBENTUKAN AIR SUSU**

*Glandula mammae* juga dapat dianggap sebagai “cermin” kinerja organ endokrin sebab pada saat laktasi kelenjar ini sangat dipengaruhi oleh hasil interaksi kerja beberapa hormon. Hubungan yang baik poros hipothalamus dan hipofise merupakan persyaratan yang penting. Sebelum dapat berfungsi untuk menghasilkan air susu maka mamma sesungguhnya tumbuh dan berkembang dalam tiga tahapan . • Tahap *mammogenesis* : tahap pertumbuhan dan perkembangan mamma. Sangat dipengaruhi oleh hormon estrogen, progesteron, prolaktin*, growth hormone*, glukokortikoid dan *epithelial growth factor*.

* Tahap *laktogenesis* : awal terbentuknya air susu ibu. Hal ini sangat dipengaruhi oleh hormon prolaktin, menurunnya kadar estrogen dan progesteron serta hPL (*human placental lactogen*), serta peran glukokortikoid dan insulin.
* Tahap *galaktopoesis* : tahap mempertahankan produksi air susu tetap ada.yang dipengaruhi oleh : turunnya hormon gonad, isapan puting susu saat menyusui, disamping juga peran *growth hormone,* glukokortikoid, insulin dan hormone thiroksin dan hormon parathiroid. Estrogen berperan pada pertumbuhan duktus dan duktulus serta pembentukan alveoli sedangkan progesteron dibutuhkan untuk pematangan secara optimal epitil sekresi alveoli. Perkembangan difrensiasi sel kelenjar menjadi bagian sekresi dan bagian mioepitel ada dibawah pengaruh hormon prolaktin, *growth hormone,* insulin, kortisol dan *epithelial growth factor.* Meskipun sel sekretoris alveoli aktif membentuk lemak susu dan protein akan tetapi hanya sedikit saja yang masuk ke lumen duktus. Prolaktin merupakan hormon terpenting untuk inisiasi produksi air susu tetapi tetap membutuhkan suasana rendah estrogen. Estrogen dan progesteron plasenta memblok pengaruh prolaktin terhadap fungsi sekresi epitel kelenjar susu. Itulah sebabnya laktasi belum bisa dimulai kecuali sudah adanya penurunan plasma estrogen, progesteron dan hPL segera setelah persalinan.

Untuk mempertahankan produksi air susu dibutuhkan mekanisme pengisapan puting susu dan proses pengosongan saluran dan alveoli kelenjar susu.. *Growth hormone*, kortisol, tiroksin serta insulin menyebabkan hal itu mudah terjadi. Prolaktin dibutuhkan saat galaktopoesis akan tetapi bila ibu itu tidak menyusui maka konsentrasinya akan menurun sampai mencapai konsentrasi seperti wanita tidak hamil dalam tiga minggu. pasca kelahiran . Oleh karena itu dengan terus menerus melakukan 124 menyusui akan merangsang keluarnya perolaktin (*prolactin reflex*) yang mungkin melakukan inhibisi terhadap dopamine yang diduga sebagai *hipothalamic prolactin inhibiting factor* (PIF). Kecupan bayi terhadap puting susu juga akan menimbulkan refleks pelepasan oksitosin yang akan menyebabkan kontraksi uterus dan juga kontraksi sel mioepitil yang terdapat disekitar alveoli dan duktuli sehingga air susu akan muncrat ke luar (*let down reflex/milk ejection reflex*).

**PROSES MENYUSUI DAN RAWAT GABUNG**

Untuk kepentingan kesehatan reproduksi maka proses menyusui (laktasi) bayi oleh ibu yang baru melahirkan sangat dianjurkan. Manajemen rawat gabung telah menjadi persyaratan bagi rumah sakit sayang ibu. Hanya dengan menyusui bayi maka *prolactin reflex* dan *milk ejection reflex* akan tetap terjaga dan akan menunjang suksesnya masa laktasi. Sebaliknya bayi yang sehat untuk proses menyusuinya telah mempunyai tiga refleks intrinsic yang diperlukan untuk berhasilnya menyusui yaitu : refleks mencari (*rooting reflex*), refleks mengisap (*sucking reflex*) dan refleks menelan (*swallowing reflex*). Ada banyak keuntungan yang didapatkan oleh ibu dan bayi serta rumah sakit yang melaksanakannya. Prinsip rawat gabung adalah pemahaman dan pelaksanaan tentang hal hal sebagai berikut :

* Bila tak ada kontra indikasi maka sesegera mungkin ibu menyusui bayi yang baru dilahirkan.
* Menyusui tanpa jadwal tertentu tetapi sesuai dengan kebutuhan bayi, makin sering dan makin lama menyusui makin baik
* Membersihkan dan merawat payudara dan menyusukan bergantian kanan dan kiri
* Tidak memakai susu pengganti / susu botol
* Melakukannya terus menerus secara eksklusif selama empat bulan

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan *let down / milk ejection reflex* adalah dengan :

ibu melihat bayi, ibu mendengarkan suara bayi, ibu mendekap dan mencium bayi serta ibu memikirkan untuk menyusui bayi. Sebaliknya ada faktor-faktor yang dapat menghambatnya adalah : ibu yang kacau pikiran, takut atau cemas yang berlebihan.

**PENGGUNAAN OBAT SAAT LAKTASI**

Sebagian besar obat yang diberikan pada ibu akan masuk ke air susu ibu. Banyak factor yang mempengaruhi ekskresinya antara lain : konsentrasinya dalam plasma, derajat ikatan protein, derajat keasamanplasma, ionisasi, kelarutan lipid dan berat molekul. Secara umum jumlah konsentrasi obat yang masuk ke air susu dan diminum bayi sangat sedikit dan efeknya diabaikan. Akan tetapi ada juga golongan obat obat yang di kontraindikasikan untuk diminum ibu yang sedang laktasi yaitu : bromokriptin, kokain, siklofospamid, siklosporin, doksorubisin, lithium, methotreksat, pensiklidin, fenindion dan yodium radioaktif. Oleh karena itu setiap memberikan obat kepada ibu yang sedang laktasi harus dipertimbangkan dengan sangat cermat antara keperlua, keuntungan serta dampak buruknya.

**KEUNTUNGAN LAKTASI BAGI IBU DAN BAYI**

Disamping sangat ekonomis maka peristiwa menyusui mempunyai keuntungan :

* Meningkatkan kontraksi uterus sehingga mempercepat involusi uterus
* Meningkatkan jumlah produksi air susu
* Meningkatkan hubungan emosional ibu anak secara lebih sempurna
* Secara epidemiologis, ibu menyusui lebih terlindung dari kanker payudara
* Bila dilakukan secara eksklusif selama empat bulan, akan dapat berfungsi sebagai kontrasepsi alamiah.

Sejauh ini tidak dijumpai kerugian menyusui bagi ibu, Cuma diberikan kontra indikasi menyusui untuk ibu yang :

* Mempunyai TBC infeksius
* Mastitis yang berat
* Menderita HIV / AIDS
* Kanker payudara
* Keadaan umum / gizi yang sangat buruk
* Menderita cytomegalo virus dan hepatitis B, kecuali sudah mendapatkan iminisasi untuk kedua hal tersebut.
* Mengalami psikosis berat

Keuntungan laktasi bagi bayi adalah jelas berupa :

* Mendapatkan makanan dengan komponen nutrisi terbaik
* Mendapatkan kekebalan pasif non spesifik (berupa : faktor pertumbuhan laktobasilus bifidus, laktoferin, lisozim dan laktoperoksidase) dan kekebalan non spesifik (berupa : sistem komplemen, sitem seluler dan immunoglobulin) dari ibu.
* Siap pakai dengan tempratur yang sesuai dan tidak repot.
* Secara emosional lebih menguntungkan bayi
* Secara epidemiologis merangsang lebih aktif sistem kekebalan aktif bayi yang sedang tumbuh.

Kontra indikasi bayi untuk rawat gabung bila :

* Lahir asfiksia berat sehingga perlu perawatan intensif
* Ada kelainan bawaan daerah mulut yang tak mungkin melakukan laktasi
* Bayi kejang atau kesadarannya menurun
* Bayi dengan kelainan jantung dan paru

Segera melakukan rawat gabung untuk ibu dan anak merupakan kebijakan nasional yang harus dilakukan pada setiap rumah sakit / tempat bersalin yang menyatakan dirinya : sayang bayi. Oleh karena sudah diketahui manfaatnya untuk ibu dan bayinya rawat gabung dapat dilakukan secara temporer maupun kontinyu dan diatur dengan berbagai model sesuai fasilitas yang dipunyai masing masing rumah sakit. Komunikasi , informasi dan edukasi tentang hal ini harus dipahami oleh seluruh petugas kesehatan dan segera diberikan mulai saat awal pemeriksaan ante-natal

***IMMUNOLOGI DALAM KEHAMILAN***

Sistem imun dan reproduksi saling berkaitan pada berbagai tingkatan. Mulai dari saat pembuahan sampai saat laktasi. Peranan utama dari sistem imun adalah untuk memberikan perlindungan tubuh terhadap pengaruh benda asing dan hasil toksiknya untuk itu diperlukan kemampuan tubuh dalam membedakan antara *self dan nonself antigen.* Dalam ilmu kebidanan, dipandang dari sudut imunologi, adanya janin dalam tubuh ibu sampai usia kehamilan a term merupakan suatu keajaiban sehingga pasti ada adaptasi imun selama kehamilan untuk menyelamatkan janin sementara tubuh ibu sendiri tetap mempunyai kemampuan untuk melawan infeksi yang mungkin terjadi. Di lain pihak, beberapa penyakit yang dialami ibu ternyata memberikan kekebalan yang dapat diteruskan kepada janin selama kehamilan maupun laktasi. Bab ini akan membicarakan perihal peristiwa imunologi pada ibu hamil, pengaruh imunologi ibu terhadap janin dan beberapa teori yang dapat menerangkan peristiwa imunologi dalam kehamilan.

**PENGERTIAN DASAR DASAR IMUNOLOGI**

Tubuh manusia dilengkapi dengan mekanisme faali imunitas yaitu kemampuan untuk mengenal suatu zat sebagai benda asing terhadap dirinya yang selanjutnya akan mengadakan tindakan dalam bentuk netralisasi, melenyapkan atau memasukkan ke dalam proses metabolisme dengan akibat yang akan menguntungkan atau menimbulkan kerusakan jaringan. Sel dan molekul yang bertanggung jawab atas imunitas disebut sistem imun dan respons komponennya secara bersama dan terkoordinasi disebut respons imun. Bila sistem imun terpapar pada zat yang dianggap asing, maka ada dua jenis respons imun yang mungkin terjadi, yaitu : respons imun nonspesifik dan respons imun spesifik. respons imun nonspesifik umumnya merupakan imunitas bawaan ( *innate immunity* ) dalam arti bahwa respons terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar pada zat tersebut. Respons imun spesifik merupakan respons imun didapat ( *acquired* ) yang timbul terhadap antigen tertentu. Dibanding respons imun nonspesifik, respons imun spesifik mempunyai kelebihan berupa diversitas sangat besar, tingkat spesialisasi tinggi dan memiliki *memory*. Kedua jenis respons di atas saling meningkatkan efektivitas dan menunjukkan bahwa respons imun yang terjadi sebenarnya merupakan interaksi antara satu komponen dengan komponen lain yang terdapat dalam sistem imun. Respons imun spesifik dibagi dalam 3 golongan, yaitu :

1. Sistem imunitas humoral : dilaksanakan oleh sel B dan produknya, yaitu antibodi dan berfungsi dalam pertahanan terhadap mikroba ekstraseluler
2. Sistem imunitas seluler : dilaksanakan oleh limfosit T, berfungsi untuk melawan mikroorganisme intraseluler 128
3. Interaksi antara respons imun selular dengan respons imun humoral : salah satunya disebut *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC).

Dalam hal ini antibodi berfungsi melapisi antigen sasaran (opsonisasi), sehingga sel NK ( *natural killer*) yang mempunyai reseptor terhadap fragmen Fc antibodi tersebut dapat melekat pada sel atau antigen sasaran. Pengikatan sel NK melalui reseptornya pada kompleks antigen-antibodi mengakibatkan sel NK dapat menghancurkan sel sasaran melalui penglepasan berbagai enzim, sitolisin, *reactive oxygen intermediates* dan sitokin, langsung pada sasaran. Sistem imunitas dibentuk dari sistem *hemopoetic stem cell,* suatu sumber yang sama seperti untuk sel-sel darah merah. Dalam perkembangan dan deferensiasi *stem cell* akan menjadi sel-sel limfoid dan atas pengaruh *gut associated lymphoid tissues* ( GALT) sel tersebut akan menjadi sel-sel limfosit yang kompeten sebagai mediator imunitas humoral. Sel semacam ini dikenal dengan nama limfosit B ( sel B). Sel ini umumnya berukuran medium dan ada pula yang besar. Sebaliknya pada *stem cell* tersebut dipengaruhi oleh kelenjar timus atau cairan sekresinya, timosin, maka sel-sel limfoid akan berkembang dan berdeferensiasi menjadi sel limfosit yang kompeten sebagai mediator imunitas selular. Sel semacam ini dikenal dengan nama limfosit T (sel T). Sel ini pada umumnya berukuran kecil. Walaupun sistem limfosit B dan T dapat melakukan tugasnya secara terpisah, yang satu memproduksi antibodi sedangkan yang lain melepaskan zat limfokin, namun mereka seringkali bekerjasama dalam menghadapi antigen asing. Apalagi sel monosit atau makrofag telah memfagosit suatu antigen asing, sebagai manifestasi proses imunitas nonspesifik, maka pada waktu terjadi penghancuran intraselular oleh enzim-enzim proteolitik, antigen tersebut sekaligus dipersiapkan untuk menjadi suatu super antigen, yaitu suatu antigen yang sifat imunogeniknya bertambah besar. Langkah berikutnya kemudian terjadi kontak antara makrofag dengan limfosit T maupun limfosit B. Pada pertemuan ini terjadi presentasi super antigen, sehingga antigen itu segera dikenal oleh sistem imunitas yang spesifik sebagai *non-self antigen*. Limfosit jenis T *helper* akan membantu limfosit B sehingga lebih efektif dalam proses pengenalan zat antigen tersebut. Limfosit B kemudian berkembang menjadi sel plasma yang akan mensintesis dan mensekresi antibodi. Limfosit T jenis sitotoksik akan berdeferensiasi menjadi sel yang mampu mengadakan penyerangan ke organ target sedangkan limfosit T lainnya akan berubah menjadi s*pecifically sensitized lymphocyte cell* ( SSLC ) yang secara spesifik akan menghasilkan berbagai zat mediator imunitas selular, yaitu zat limfokin. Di dalam tubuh, dikenal empat jenis limfosit T dengan fungsi yang berbeda-beda, yaitu : limfosit *T helper*, limfosit *T suppressor*, limfosit *T cytotoxic* dan limfosit T yang melepaskan mediator limfokin.

**BEBERAPA ASPEK IMUNOLOGI IBU**

**1. Peristiwa imunologi pada masa pembuahan**

Spermatozoa telah diketahui mengandung berbagai macam antigen yang merupakan benda asing bagi fihak wanita. Setiap kali bersetubuh, seorang wanita akan menerima berjuta – juta sperma dan berbagai macam protein plasma semen. Pada binatang percobaan telah dibuktikan bahwa respons imun terhadap antigen sperma dan plasma semen dapat ditimbulkan dan sekaligus akan menurunkan derajat kesuburan hewan betina tersebut. Pada manusia, sejumlah makrofag dan sel – sel fagosit lainnya dapat ditemukan 129 di daerah mukosa traktus reproduksi. Belum ada bukti yang pasti tentang hubungan antara respons imun tubuh, baik lokal maupun sistemik, dengan status infertilitas wanita. Antibodi imobilisasi sperma, baik di serum maupun di cairan traktus reproduksi, terutama dibawakan oleh kelas IgG. Seringkali antibodi antisperma ditemukan lebih dahulu di dalam serum dan kemudian baru terdapat di daerah traktus reproduksi wanita, kemudian diproses dan di bawa ke daerah kelenjar limfe untuk dipresentasikan kepada limfosit T maupun B, sehingga terjadi antibodi antisperma, di dalam sirkulasi darah maupun dalam getah serviks. Adanya antibodi aglutinasi sprema di dalam serum wanita normal telah dilaporkan dapat menyebabkan wanita tersebut infertil. Sperma motil akan teraglutinasi dalam berbagai corak / tipe, baik tipe *head to head*, *tail to tail* maupun *tail to head agglutination* sehingga spermatozoa tidak dapat lagi melanjutkan perjalanan ke tuba falopii. Walaupun ada spermatozoa yang lolos namun tidak akan mampu menembus ovum oleh karena akrosomnya terhalang antibodi tersebut. Antibodi lain yang menyebabkan imobilisasi sperma akan mengakibatkan sperma motil tidak lagi bebas bergerak secara lincah, bahkan bisa diam di tempat /mati. Menarik untuk dipertanyakan bahwa mengapa masih bisa terjadi kehamilan dan berakhir dengan persalinan yang selamat. Pada keadaan normal, mungkin sperma tidak cukup untuk membangkitkan respons imun tubuh, atau mungkin sperma telah difagosit oleh makrofag sehingga tidak ada lagi antigen yang dapat dipresentasikan kepada sel-sel limfosit yang matang. Agaknya respons imun di daerah ini baru akan bangkit apabila terdapat lesi-lesi patologis akibat kuman-kuman penyakit. Pada keadaan normal, wanita-wanita seharusnya tetap toleran terhadap spermatozoa dan plasma sperma akibat sifat-sifat imunosupresif plasma sperma itu sendiri. Disamping itu di dalam plasma sperma ditemukan juga faktor-faktor anti-komplemen yang dapat menghambat aktivasi sistem komplemen. Dengan demikian proses imobilisasi sperma oleh antibodi tidak terjadi. Sejak masuk dalam kanalis servikalis uteri, spermatozoon harus lolos dari perondaan imunologi yang terdapat pada mukus kanalis servikalis. Spermatozoon sebagai alloantigen dapat membangkitkan terjadinya antibodi sehingga pada keadaan-keadaan tertentu dapat menimbulkan peristiwa-peristiwa berikut : a. Infertilitas karena tingginya titer antibodi terhadap spermatozoon, maupun kegagalan terjadinya kehamilan setelah rekonstruksi pasca vasektomi b. Allergi sampai reaksi anafilaksis c. Syok anafilaksis tidak pernah terjadi pada inseminasi intravaginal akan tetapi dapat terjadi pada inseminasi intrauterine Setelah terjadi konsepsi, zigot yang terjadi juga mempunyai HLA yang berbeda dengan HLA ibu, namun perbedaan tadi tidak terlalu jauh sehingga seperti pada peristiwa transplantasi jaringan maka komptabilitas antara keduanya masih dapat diupayakan keberhasilannya. Pada zigot juga bekerja paparan zalir peritoneum, namun diimbangi dengan pengaruh tingginya hormon progesteron yang dapat menghambat reaksi imunologi terutama segi respons imun selulernya

**2. Peristiwa imunologi pada masa kehamilan**

Janin seringkali disamakan dengan transplantasi antigen asing kepada ibu dan dapat pula disamakan dengan suatu allograft, meskipun bukan persamaan yang tepat. Keberhasilan hasil pembuahan mencangkokkan diri pada endometrium dapat dipandang sebagai keberhasilan suatu cangkok alograft. Pada cangkok alograft seringkali terjadi 130 peristiwa imunologi berupa penolakan dan reaksi *host versus graft* dimana donor mengalami reaksi hebat akibat inkomtabilitas transplantasi. Janin yang terjadi akibat pertemuan dua gamet yang berlainan, satu dari fihak ayah dan yang lain dari fihak ibu, sebenarnya benda asing bagi ibunya sehingga secara imunologis penolakan plasenta dan janin oleh sistem imunitas ibu merupakan keadaan yang seharusnya terjadi. Atas pengaruh zat limfokin yang dilepaskan SSLC akan datang berbagai macam sel fagosit, termasuk makrofag dan leukosit. Daya penolakan ini dapat ditingkatkan lagi pada waktu sel K, yang termasuk sel-sel limfosit, turut menyerang alograft tersebut. Ternyata, janin dapat diterima oleh sistem imunitas tubuh wanita, walaupun antigen-antigen tersebut tidak pernah menimbulkan *forbiden clone* selama perkembangan sistem tersebut. Menjadi pertanyaan adalah bagaimana pertumbuhan janin, mampu bertahan dan tumbuh di dalam uterus. Pasti ada adaptasi imun dalam kehamilan sehingga janin dapat tetap selamat dalam tubuh ibu selama 9 bulan tanpa terganggu. Adaptasi ini harus mencegah penolakan imun dari janin sementara ibu masih tetap mempunyai kemampuan untuk melawan infeksi. Kemungkinan besar dalam keadaan yang istimewa ini, dalam tubuh ibu timbul sesuatu mekanisme *immune depression*, yaitu suatu mekanisme tubuh yang menekan sistem imun atau menahan respons imun yang telah bangkit. Timbul juga pemikiran adanya mekanisme *blocking factor* yang disebabkan oleh suatu faktor plasma yang spesifik. Diduga kalau faktor ini akan memblok antigen paternal pada plasenta dan janin. Analisis faktor ini lebih lanjut menunjukkan bahwa sistem imunitas humoral ibu pada kehamilan juga terangsang dan antibodi yang diproduksi ialah jenis *blocking antibody* yang termasuk kelas IgG. Oleh karena itu adanya reaksi antigen-antibodi justru akan melindungi alograf plasenta dari serangan sistem imunitas selular.

**REGULASI RESPONS IMUN IBU-JANIN**

Walaupun ibu terpajan oleh banyak antigen janin dan plasenta, namun tidak terjadi sensitisasi atau bila ada, respons yang timbul tidak sampai mengakibatkan kerusakan pada plasenta. Blokade respons imun diperkirakan terjadi pada :

1. Fase pengenalan ( aferen )

2. Fase generasi ( sentral )

3. Fase eferen ( efektor )

**a. Blokade respons pada fase aferen**

Kegagalan pengenalan imunologis ibu terhadap plasenta dapat terjadi melalui 2 cara, yaitu :

1. Plasenta tidak mengekspresikan antigen yang dapat menstimuli respons imun.

2. Sistem Imun ibu tidak dapat menekan secara spesifik.

Trofoblas mempunyai kemampuan untuk menyembunyikan diri dibelakang antigen ibu yang ditempatkan pada permukaannya, karena trofoblast ini mempunyai reseptor terhadap Fc bagi Imunoglobulin, uteroglobulin dan transferrin. Sifat antigenik asli dari trofoblast ini mungkin merupakan hambatan utama terhadap timbulnya respons imun ibu. Karena sinsitiotrofoblast sedikit sekali mengandung antigen MHC dan *nonvillous trophoblast* tidak mengekspresikan antigen MHC kelas II, maka tidak ada rangsangan imunologis langsung terhadap ibu. Belum jelas diketahui apakah ibu memberikan respons terhadap antigen *HLA-G like class I* yang ada pada *nonvillous trophoblast*, tetapi secara in vivo imunogenitasnya rendah karena kurangnya HLA-A dan B spesifik. MHC kelas II ( terdapat pada sel Imunokompeten ) tidak didapati pada trofoblast selama kehamilan. Keadaan ini mungkin dapat menerangkan peristiwa abortus habitualis yang dapat diobati dengan sensitisasi lekosit suami. Demikian juga fungsi limfosit ibu menurun terlihat dari penurunan transformasi oleh Fitohemaglutinin.

**Immunosupresi nonspesifik :**

Dari observasi klinis terbukti bahwa wanita yang mengandung tidak menderita *immunocomprimised* secara luas. Namun demikian mereka lebih peka terhadap infeksi tertentu seperti virus hepatitis, herpes simplex dan virus Epstein-Barr. Penurunan dalam aktivitas sel NK mungkin terjadi dalam kehamilan normal. Fungsi limfosit T ibu juga tertekan. Dilaporkan pula bahwa secara invitro terjadi penurunan respons terhadap mikroba dan antigen virus serta mitogen. Hal ini telah mendasari banyaknya penelitian terhadap populasi sel imun dari darah wanita hamil.

**Sel *Natural Killer* (NK) :**

Selama siklus haid, aktivitas NK menurun pada periode periovulatoir, hal ini lebih disebabkan karena perubahan gonadotropin daripada karena steroid hormon; LH dan HCG menghambat aktivitas NK invitro, sedangkan estradiol, progesteron dan testosterone tidak berpengaruh. Aktivitas sel NK menurun selama kehamilan sejak trimester pertama sampai kehamilan aterm, dan kembali ke tingkat normal 9 sampai 40 minggu setelah kelahiran. Terdapat penurunan baik dalam jumlah sel NK maupun kemampuan lisisnya.

***Antibody Dependent Cellular Cytoto*xicity (ADCC)**

Berlawanan dengan aktivitas NK, tidak ada perubahan ADCC selama kehamilan. Karena itu, NK dan ADCC kelihatannya mempunyai peranan yang terpisah dalam kehamilan. Walaupun masih terdapat kebutuhan untuk mengatur penurunan aktivitas NK, ADCC masih tersedia untuk menangani sel-sel yang terinfeksi virus.

**Sel -T, Sel-B dan Monosit :**

Secara umum dijumpai kenaikan monosit dan sedikit perubahan jumlah sel B selama kehamilan, didapatkan penurunan proporsi sel T *helper* ( CD4+ve) yang menyebabkan terjadinya imunosupresi selama kehamilan. Konsisten dengan ini adalah laporan bahwa sel-sel CD4+ve tidak berkurang pada ibu dengan berat bayi lahir rendah atau dengan riwayat abortus berulang. Hal ini mengesankan bahwa kegagalan mekanisme immunosupresif mengakibatkan janin rentan terhadap serangan immunologik.

**Faktor supresi plasenta**

Plasenta akan melepaskan faktor yang mensupresi aktivitas limfosit. Aktivitas supresi mungkin dijumpai sejak awal kehamilan. Faktor supresi dari trofoblast tersebut sampai saat ini belum jelas, namun laporan terakhir menyatakan bahwa mungkin berhubungan dengan *Transforming Growth Factor β* (TGFβ)

**Faktor supresi serum**

Faktor Imunosupresi dari plasenta akan masuk ke dalam sirkulasi ibu, sehingga serum wanita hamil menunjukkan supresi terhadap respons limfosit dengan cara nonspesifik. Beberapa penulis menyatakan bahwa hormon plasenta memegang peranan penting. hCG pada tingkat fisiologis menghambat *mitogen-induced proliferation* dari limfosit, berikatan dengan sel asesori dan melepaskan prostaglandin. Demikian pula progesterone menghambat respons limfosit. Aktivitas progesteron berkaitan dengan prostaglandin, yang disintesis oleh plasenta, amniokorion dan desidua. Limfosit yang dipengaruh progesteron akan melepaskan faktor yang akan menghambat produksi PGF2 dimana aktivitas supresi sel NK dan sel T maternal terpengaruh oleh perubahan produksi IL-2. Antara mudigah-janin dengan tubuh ibu terdapat pelindung trofoblast. Trofoblast ini menghasilkan banyak hormon hCG dan estrogen serta progesteron. Akhir-akhir ini hormon tersebut diketahui mengadakan imunosupresi yang berefek lokal sehingga jaringan disekitarnya tidak banyak mengalami tekanan respons imun tubuh. hCG bahkan disebut sebagai “ *Hormone of Life, Hormon of Death* “ karena kemampuannya melindungi kehidupan in-utero, akan tetapi juga melindungi jaringan neoplasma dari respons imun. Progesteron diduga mempunyai sifat imunosupresif sehingga dianggap sebagai suatu hormon nidasi baik lokal maupun sistemik. Endometrium yang sudah berubah menjadi desidua menunjukkan adanya penekanan respons imun yang terlihat dari penurunan *mix lymphocyte reaction* ( MLR ) serta menghambat aktivitas IL-2. Beberapa protein yang berkaitan dengan kehamilan seperti misalnya PP12, PP14, PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein A*) dihasilkan oleh sel epitel kelenjar dan sel stroma desidua atas pengaruh progesteron mempunyai sifat imunosupresif serta mengurangi aktivitas sel NK. Hormon progesteron ternyata juga menurunkan respons imun sesuai dengan osisnya. Hal ini disokong oleh penemuan yang membuktikan bahwa hormon-hormon pada kehamilan, seperti hCG dapat menekan proses-proses transformasi sel limfosit-T yang dirangsang oleh antigen nonspesifik phytohaem-agglutini (PHA). Pada keadaan yang sebenarnya kadar hCG selama kehamilan memang tinggi dan mulai menurun di akhir kehamilan, saat itu sistem imunitas selular mulai bangkit dan persalinan pun terjadi.

***Faktor supresi desidua***

Faktor supresi yang dilepaskan plasenta secara sistematik menghambat respons limfosit terhadap sinsitiotrofoblas. Mekanisme lain, mungkin secara lokal, ikut berperan dalam mencegah pengenalan alloimun dari sitotrofoblas yang menginvasi desidua. Pada percobaan binatang didapatkan bahwa sel *decidual suppresor* sangat penting bagi keberhasilan suatu kehamilan. Dikenal dua tipe sel yang secara nonspesifik menghambat respons limfosit invitro. Pertama adalah *large cell* yang dijumpai pada endometrium awal kehamilan. Kedua, sel kecil, granulated lymphocyte dengan sedikit T-cell, yang terlokalisir pada tempat implantasi dan atau dipengaruhi oleh trofoblas. Dari penelitian ternyata kedua sel ini tidak ditemukan pada penderita dengan abortus berulang.

**b. Blokade sentral**

Berbeda dengan mekanisme supresi nonspesifik yang berlangsung dengan menghambat pengenalan antigen atau mencegah proliferasi limfosit, pengaturan sentral membutuhkan limfosit untuk mengenal antigen dalam memberikan respons *blocking antibody* atau sel supresor. Mekanisme supresor spesifik ini hanya diarahkan kepada antigen yang dituju dan tidak merusak respons imun yang lain.

***Blocking antibodies***

respons yang ditimbulkan oleh sel dapat dihalangi oleh antibodi yang mengikat limfosit dari ibu atau antigen yang menstimuli. Produksi antibodi semacam ini tergantung pengenalan antigen janin.

**Serum kehamilan dapat menghalangi respons yang disebabkan oleh sel dengan cara yang nonspesifik**

Antibodi HLA antifetal menghalangi MLR antara sel ibu dengan janin atau ayah. Antibodi lain yang timbul dalam kehamilan mungkin mempunyai fungsi pengaturan imunologis. Serum kehamilan mengandung antibodi yang menghalangi reseptor Fc dari sel B. Serum ini diarahkan pada determinan HLA yang tak teridentifikasi dan terutama terdapat pada kehamilan triwulan pertama. *Blocking antibody* sangat penting bagi keberhasilan suatu kehamilan. Tapi bila antibody tersebut didefinisikan dengan perannya terhadap MLR ibu-janin/ayah maka antibodi ini hanya terdapat pada separuh dari serum wanita hamil. Banyak peneliti beranggapan bahwa *blocking antibody* penting bagi kehamilan normal dan bahwa ketidakhadirannya akan menyebabkan keguguran berulang.

**Supressor T cells :**

Pengaktifan limfosit T tidak hanya menghasilkan *T -cell Helper* dan sitotoksik, tetapi juga T sel supresor yang secara spesifik dapat melepaskan pengaturan respons pada *immunizing antigen.* T-sel spesifik dari ayah yang secara total menekan MLR ibu-ayah dapat ditemui pada ibu multiparitas. Aktifitas sel supressor tidak tampak pada wanita primipara, sehingga relevansinya terhadap keberhasilan suatu kehamilan tidak jelas

**Peranan uterus**

Uterus dikenal bukan sebagai suatu *previleged site* karena uterus dipenuhi dengan vaskularisasi dan drainage limfatik. Uterus sendiri merupakan organ yang mampu menghasilkan imunoglobulin seperti SpIgA, SpIgM dan SpIgG namun tetap sangat peka 134 terhadap infeksi. Sedangkan di dalam desidua uterus ditemukan 20% mengandung makrofag, 10% mengandung limfosit sel T, 40% sel NK, CD56+ dan TCR. Yang sangat penting dalam kehamilan, uterus diketahui mengandung sel limfosit T yaitu *T-helper* terdiri atas *T-helper 1* (Th-1) dan *T-helper 2* (Th-2)*.* Th-1 mengeluarkan sitokin IFN-γ, IL-2 dan TNF-α yang secara normal tidak mempunyai peran sama selama kehamilan, namun dapat membahayakan bila beraktivitas. Th-2 sangat potensial untuk menjaga kehamilan meliputi sitokin IL-4 dan IL-10. Dengan demikian peranan Th-2 lebih dominan daripada Th-1 untuk menjaga kelangsungan kehamilan, namun di sisi lain dengan pasifnya fungsi Th-1, seorang ibu hamil rentan terhadap infeksi bakteri, virus maupun toksoplasma karena peran Th-1 sebagai sitokin pro inflamasi sangat rendah.

**c. Blokade eferen ( efektor )**

Pada beberapa kehamilan, sensitasi sel ibu terhadap HLA janin/ayah memang terjadi. Walau demikian kehamilan tetap berhasil baik. Penjelasan sederhana terhadap keberhasilan kehamilan adalah adanya fungsi plasenta sebagai barier antigen antara ibu dan janin. Sel *T-cytotoxic* tidak dapat melisis sel-sel yang menpunyai antigen HLA-A atau -B, jadi trofoblas tidak akan menjadi sasaran yang cocok.

**Peranan plasenta :**

Plasenta merupakan jaringan yang berfungsi sebagai barier anatomis maupun imunologis. Plasenta juga dianggap merupakan suatu *privileged tissue* sehingga lebih bertahan pada pencangkokan d tempat biasa yang mempunyai ekspresi FasL berkemampuan memicu apoptosis Fas + (antigen yang diaktifkan oleh sel T resipien). Deposisi fibrinoid pada plasenta berperan sebagai barier polisakarid mekanis transplantasi antigen janin ke ibu maupun limfosit ibu yang akan memasuki janin. Plasenta juga memainkan peranan dalam blokade eferen. Hormon plasenta, kultur supernatan dari sel trofoblas dan mikrovilous dari sinsitiotrofoblas dapat menghambat aktivitas sitolitik dari sel *T- cytotoxic* dan sel NK terhadap limfoblast dan K562. Ini mungkin disebabkan oleh peranan transferin yang berasal dari sinsitiotrofoblas yang memblokir reseptor transferin yang ada pada limfosit sitotoksik maupun sasarannya dan dengan demikian menghalangi interaksi membran di antara sel-sel atau menutupi struktur target dalam proses pengenalan. Kemungkinan lain mengapa janin tersebut tidak di tolak pada kehamilan normal, ialah antigen plasenta dan janin itu kurang bersifat imunogenis sehingga sistem imun selular ibu tidak bangkit sama sekali. Penelitian tentang antigen HLA pada sel-sel trofoblas membuktikan keadaan yang sebaliknya; trofoblas ternyata mengandung antigen yang kompeten. Terbukti bahwa zat limfokin dapat dilepaskan oleh sel-sel limfosit apabila dirangsang secara in vitro oleh antigen plasenta. Penemuan ini membuktikan secara jelas bahwa transformasi sel limfosit tidak dihambat, bahkan dapat diperlihatkan efek inhibisi zat tersebut terhadap migrasi sel-sel makrofag. Beberapa penelitian berhasil membuktikan kalau respons imun selular terhadap antigen plasenta mulai bangkit pada kehamilan trisemester kedua yang makin lama makin meningkat sesuai dengan usia kehamilan. 135

**Sistem imunitas janin :**

Sel alloreaktif akan menimbulkan masalah bila menembus batas janin dan memasuki kompartemen janin. Walau sel ibu belum secara meyakinkan ditemukan dalam sirkulasi janin, darah tali pusat mengandung antibodi IgM berasal dari janin yang diarahkan untuk melawan T-sel alloreaktif ibu. Antibodi-antibodi ini secara khusus menghambat respons MLR ibu dan limfosit sitotoksik terhadap sel janin. Limfosit darah tali pusat dengan kuat menekan proliferasi limfosit dewasa dengan cara yang nonspesifik. Secara singkat peristiwa adaptasi imunobiologi selama masa kehamilan dapat digambarkan sebagai berikut : Adaptasi imun yang mengatur respons imun maternal terhadap janin :

**Blokade Aferen**

1. Tidak ada sensitasi antigen pada trofoblas

2. Imunosupresi nonspesifik :

Perubahan populasi sel imun

Faktor supresi ( plasenta, serum, desidua)

**Blokade sentral**

1. *Blocking antibody* (anti-fetal HLA, anti-Fc reseptor, antiidiotiopik}

*2. Fetal-specific T-supressor cell*

3. Peran Th-2 uterus

**Blokade eferen**

1. Tidak ada antigen target pada trofoblas

*2. Blocking antibodies mask fetal antigens*

3. Faktor supresi nonspesifik (plasenta, serum, desidua)

4. Antibodi sitotoksik anti-fetal diserap oleh plasenta

5. Faktor supresor janin

Setiap kali seorang ibu hamil, maka di dalam tubuhnya pasti timbul respons imun terhadap janin yang dikandungnya. Hanya alam, agaknya telah pula mempersiapkan tubuh ibu untuk mempunyai cara-cara tertentu guna menghindari terjadinya abortus akibat respons penolakan secara imunologis.

1. **Imunitas maternal**

Imunisasi pasif pada janin dapat terjadi melalui transfer antibodi atau sel imun dari ibu yang imun kepada janin atau neonatus. Hal ini dapat terjadi melalui :

1. Komunitas maternal melalui plasenta Adanya antibodi dalam darah ibu merupakan proteksi pasif terhadap fetus. IgG dapat berfungsi antitoksik, antivirus dan antibakteri. Imunisasi aktif dari ibu akan memberikan proteksi pasif kepada fetus dan bayi. 136 Selama dalam uterus, mulai umur kehamilan 6 bulan janin baru membuat antibodi IgM kemudian disusul IgA pada waktu kehamilan genap bulan. Mulai umur kehamilan 2 bulan IgG ibu sudah masuk ke dalam janin dan melindunginya.
2. Imunitas maternal melalui kolostrum Air susu ibu ( ASI ) mengandung berbagai komponen sistem imun. Beberapa diantaranya berupa *enchancement growth factor* untuk bakteri yang diperlukan dalam usus atau factor yang justru dapat menghambat tumbuhnya kuman tertentu (lisozim, laktoferin, interferon, makrofag, sel T, sel B, granulosit). Antibodi ditemukan dalam ASI dan kadarnya lebih tinggi dalam kolostrum. Proteksi antibodi dalam kelenjar susu tergantung dari antigen yang masuk ke dalam usus ibu dan gerakan sel yang dirangsang antigen dari lamina propria usus ke payudara. Jadi antibodi terhadap mikroorganisme yang menempati usus ibu dapat ditemukan dalam kolostrum, sehingga selanjutnya bayi memperoleh proteksi terhadap mikroorganisme yang masuk saluran cerna. Adanya antibodi terhadap enteropatogen ( E. coli, S. tiphy murium, shigella, vurus polio, coscakie) dalam ASI telah dibuktikan. Antibodi terhadap patogen non saluran cerna seperti antitoksin tetanus, difteri dan hemolisis antistreptokokus telah pula ditemukan dalam kolostrum. Limfosit yang *tuberculin sensitive* dapat juga ditransfer ke bayi melalui kolostrum, tetapi peranan sel ini dalam transfer *Cell mediated immunity* (CMI) belum diketahui.

***NUTRISI PADA KEHAMILAN***

Perawatan nutrisi yang baik dan sehat selama hamil tergantung pada beberapa hal yang umum, yakni bahwa seorang ibu hamil harus 1) mendapatkan berbagai macam makanan yang sehat, 2) mencapai pertambahan berat badan ang optimal selama hamil dengan bertolak dari BMI sebelum hamil dan 3) merencanakan untuk menyusui anaknya setelah lahir. Pada tahun 1970 *National Academy of Science,* menegaskan tentang risiko terhadap bayi bagi ibu yang membatasi pertambahan berat badan dan diet selama hamil dan menganjurkan untuk tidak membatasi diet selama hamil dan mencapai pertambahan berat badan yang optimal yakni 11 kg (24 pounds) selama hamil (NRC-1970).

**Pengaruh nutrisi pada kehamilan dan persalinan**

Peningkatan berat badan yang optimal dan sehat selama hamil diharapkan akan mencapai usia hamil yang cukup bulan (aterm), tumbuh kembang janin yang baik, komplikasi selama hamil dan persalinan yang minimal dan pada akhirnya akan menunjang kondisi ibu selama masa laktasi dan sesudahnya. NAS 1990 menekankan pentingnya peningkatan berat badan ibu hamil dengan bertolak dari BMI sebelum hamil. Ibu hamil yang *underweight ( BMI < 19,8 )* dengan peningkatan berat badan selama hamil tidak adekuat akan melahirkan bayi dengan berat lahir rendah (< 2500 g ), sebaliknya ibu hamil yang *overweight ( BMI > 26,0 )* dengan peningkatan berat badan selama hamil berlebihan akan melahirkan bayi dengan berat lahir yang tinggi melebihi yang seharusnya ( makrosomi).

Kecepatan rata-rata pertambahan berat badan ibu hamil yang dianjurkan berdasarkan BMI sebelum hamil adalah 0,5 kg/minggu pada ibu yang underweight, 0,4 kg/minggu untuk normal weight dan 0,3 kg./minggu untuk ibu dengan overweight. Bagi ibu-ibu yang tergolong pada kelompok obesitas harus ditentukan secara individual. Tabel 1. Pertambahan berat badan selama hamil yang dianjurkan bagi ibu hamil berdasarkan BMI sebelum hamil, Institute of Medicine tahun 1990 menentukan kenaikan berat badan yang dianggap kurang bagi ibu dengan obesitas adalah bila kurang dari 0,5 kg./bln dan untuk ibu hamil dengan BMI normal adalah apabila kurang dari 1 kg./bln. Kenaikan berat badan ibu yang dianggap berlebihan adalah bila melebihi 3 kg./bln. ( Scholl et al. 1995; Luke et al., 1996). Akan tetapi pada kenyataannya hanya 30-40% saja yang berhasil mencapai kenaikan berat badan yang dianjurkan (Abrams et al., 1999 ). Lebih lanjut dikemukakan pula bahwa pada 3000 kasus wanita yang tidak obesitas di San Francisco, tiap kilogram kenaikan berat badan ibu hamil pada trimester 1 dan trimester 3 akan meningkatkan berat janin 17 gram akan tetapi pada trimester 2 akan meningkatkan berat janin 33 gram (Abrams and Selvin, 1995). Sehingga ditekankan pentingnya kenaikan berat badan ibu hamil pada trimester 2. Meskipun kenaikan total berat badan ibu selama hamil tidak adekuat akan tetapi berat lahir akan tetap ditentukan oleh kenaikan beratn badan ibu selama trimester 2 yang adekuat.

**Kebutuhan gizi ibu selama masa kehamilan dan menyusui.**

Seperti diketahui bahwa nutrisi ibu hamil saat konsepsi sangat mempengaruhi kesehatan janin yang dikandungnya. Secara garis besar kebutuhan kalori, protein, vitamin dan mineral rata-rata meningkatselama hamil, meskipun adapula kebutuhan yang tidak berbeda antara saat hamil dan normal seperti kebutuhan akan kalsium dan fosfor misalnya. Rata-rata kebutuhan kalorimakan meningkat sampai dengan 17 %, protein 25% dan kebutuhan vitamin dan mineral akan meningkat antara 20-100%. Kebutuhan gizi yang dianjurkan menurut National Research Council ( NRC ) untuk ibu hamil dan menyusui, ditujukan tidak saja untuk perorangan akan tetapi lebih sebagai petunjuk bagi semua populasi yang lebih luas. Pada saat ini sering ditemui adanya ketidak sesuaian antara kebutuhan gizi yang dianjurkan dengan kenyataan yang diperoleh oleh ibu selama hamil. Hal ini disebabkan oleh karena label yang dicantumkan dalam kemasan vitamin sebagian berbeda untuk beberapa jenis nutrient didalamnya ( menurut FDA-USRecommended Dietary and Daily Allowances ) ( Institue of Medicine, 1990).

Lebih jauh ditemukan juga penggunaan yang amat berlebihan ( lebih dari 10 kali yang dianjurkan oleh RDA ) yang seringkali memberikan gejala keracunan makanan selama hamil. Nutrient yang potensiel membahayakan bila diberikan secara berlebihan ( lebih dari 10 kali dari yang dianjurkan ) antara lain Fe, Zn,. Se,. Vitamin A, B6 , C, dan D. Keadaan ini harus dihindari selama hamil ( Am.Academy of Pediatrik and Am. Royal college of Obstetrie and Gynecology, 1997 ).

American Academic of Pediatrics and American College of Obstetric and Gynecology tidak mengajurkan untuk memberikan suplementasi multivitamin apapun juga pada ibu hamil kecuali pada wanita mempunyai risiko dibidang nutrisi seperti kehamilan ganda, penyalahgunaan obat, vegetarian, epilepsi dan pasien dengan hemoglobinopati ( ACOG- 1997 ). Pada mereka yang termasuk kelompok risiko ini, suplementasi multivitamin dan mineral dianjurkan sejak trimester 2. 140 Tabel 3. Komposisi suplementasi multivitamin dan mineral kelompok wanita dengan risiko dibidang nutrisi vitamin C - 50 mg vitamin B12 - 2 μg Fe 30 – 60 mgvitamin B6 - 2 mg vitamin D -10 μg Zn 15 mg folate - 300 mg Copper 2 mg Calcium 250 m Faktor risiko nutrisi saat hamil antara lain :

1. Berat badan ibu sebelum hamil yang abnormal (underweight atau overweight ).
2. Kenaikan berat badan selama hamil tidak adekuat atau berlebihan.
3. Kehamilan remaja (Adolescence Pregnancy).
4. Faktor sos-ek., budaya, agama, kejiwaan yang membatasi atau mempengaruhi diet.
5. Pernah mengalami persalinan preterm atau pertumbuhan janin terhambat.
6. Penyakit kronis atau tirah baring yang lama
7. Kehamilan ganda
8. Hasil pemeriksaan lab. Yang abnormal
9. Gangguan nafsu makan
10. Gangguan toleransi makanan atau alergi.

**Kebutuhan kalori dan protein selama hamil.**

***Kalori.***

Selama hamil ada kenaikan kebutuhan akan kalori sampai dengan 80.000 kcal. Terutama pada 20 minggu terakhir. National Research Council 1989 menganjurkan untuk memberikan kalori tambahan pada ibu hamil 300 kcal / hari selama hamil. Bila kebutuhan ini tidak tercukupi maka kebutuhan energi ini akan diambil dari persediaan protein tubuh yang seharusnya disediakan untuk keperluan pertumbuhan janin (Hytten, 1991).

***Lemak.***

Penambahan kebutuhan untuk lemak dalam diet ibu hamil diperlukan sebagai sumber kalori selama hamil untuk menyimpan lemak sejak timester awal dan pertumbuhan kehamilan yang lain pada trimester selanjutnya. Pada Trimester 1, untuk perkembangan embryo dan tidak kalah pentingnya adalah cadangan lemak ibu, pertumbuhan uterus, payudara memerlukan tambahan asam lemak esensial. Pada trimester 2 dan terutama trimester 3, penambahan volume darah, plasenta dan tumbuh kembang janin dalam rahim juga sangat membutuhkan bahan ini. Kebutuhan total selama hamil kurang lebih 600 g asam lemak esensial ( kira-kira 2,2 g/hari) akan dibutuhkan selama hamil normal dan pada ibu dengan gizi yang normal. Hal ini sesuai dengan yang direkomendasikan oleh WHO (1985) dimana keseimbangan bahan linoleat dan linolenat diperlukan dalam ratio 1 : 5 sampai 1 : 10. Rekomendasi ini kira-kira sesuai dengan konversi kedua bahan tersebut menjadi derivat LCPUFAs ( Long Chain Poli Unsaturated Fatty Acids). Beberapa penelitian mengemukakan adanya defisiensi relatif untuk bahan LCPU n-3 FA ( Omega –3 ) selama hamil ( Holman et al., 1991). Juga ada korelasi yang positif antara 141 kebutuhan asam arakhidonat (ARA / Omega-6) dengan berat lahir serta asam docosahexanoat (DHA / Omega-3) dengan usia hamil (Leaf et al., 1992). Ditemukan pula bukti-bukti bahwa mengkonsumsi ikan laut berkaitan dengan penurunan kejadian kelahiran preterm, berat lahir rendah dan hipertensi dalam kehamilan. Pada semua keadaan tersebut ternyata diperkirakan oleh karena peran dari LCPU n-3 FAs (DHA)(WHO-1992). Kebutuhan tambahan asam lemak esensial selama laktasi diperkirakan 3 – 5 g/hari ( Koletzko et al. 1999).

***Protein.***

Dibanding dengan kebutuhan protein pada wanita normal maka kenaikan kebutuhan protein pada ibu hamil dipakai untuk pertumbuhan janin, plasenta, uterus, payudara dan penambahan volume darah. Pada serum ibu kadar asam amino yang ditemukan menurun antara lain Ornithine, Glycine, Taurine dan Proline, sedangkan kadar Alanine dan Asam Glutamat ditemukan meningkat (Hamosh, 1998). Sebagian besar protein yang dibutuhkan didapat dari protein hewani seperti daging, telur, keju, ikan laut yang diketahui mengandung kombinasi asam amino yang diperlukan saat hamil. Adapun jumlah kebutuhan protein selama hamil 60 g/hari, ini 15 gr lebih tinggi dari kebutuhan saat tidak hamil (NRC-1989). Akan tetapi tetap harus diwaspadai bahwa elebihan intake protein dalam diet saat hamil juga tidak sepenuhnya aman ( Rush- 1982).

**Kebutuhan mineral selama hamil.**

***Fe.***

Hemoglobin dan hematokrit akan menurun sedikit selama hamil, sehingga kekentalan darah secara keseluruhan akan berkurang. Kadar hemoglobin yang diharapkan pada usia hamil cukup bulan (aterm) adalah 12,5 g% dan pada kenyataan yang ada ditemukan 6% wanita hamil kadar hemoglobinnya hanya mencapai kurang dari 11 g%. Pada sebagian besar ibu hamil kadar Hb. < 11 g% terutama pada kehamilan lanjut merupakan keadaan yang abnormal atau anemia dalam kehamilan. Pada umumya anemia pada kehamilan ini disebabkan oleh kekurang Fe . Kebutuhan zat besi ( Fe) selama hamil normal sekitar 1000 mg, dimana 300 mg secara aktif ditrasfer ke janin dan plasenta sedangkan 200 mg hilang dalam sirkulasi. Peningkatan rata-rata volume sel darah merah ( *erythrocyte* ) selama hamil 450 ml., dimana 1 ml sel darah merah yang normal berisi 1,1 mg zat besi (Fe) sehingga 500 mg kenaikan zat besi yang dibutuhkan digunakan untuk pembentukan sel darah merah. Dengan demikian kebutuhan zat besi rata-rata selama hamil normal antara 6 – 7 mg / hari. Dalam memenuhi kebutuhan zat besi ini biasanya dipakai preparat besi dalam bentuk ferous sulfat, gluconat atau fumarat. Untuk ibu hamil dengan berat badan yang berlebih, kehamilan ganda, yang tidak mengkonsumsi zat besi sebelumnya sampai dengan kehamilan lanjut memerlukan 60 – 100 mg / hari preparat besi tersebut. Akan tetapi bila dalam keadaan anemia diperlukan sampai 200 mg/hari untuk mengatasi keadaan aneminya. Pada trimester 1 kebutuhan zat besi ini minimal sehingga tidak memerlukan suplemen. Hal ini justru menguntungkan oleh karena pada trimester 1 sering disertai mual dan muntah yang akan lebih berat bila ditambah dengan preparat Fe tersebut.

***Kalsium, Magnesium dan fosfor.***

Kebutuhan kalsium selama kehamilan 2,5% dari seluruh kalsium dalam tubuh, yang sebagian besar disimpan dalam tulang dan siap dilepaskan untuk keperluan pertumbuhan janin. Meskipun beberapa laporan dikemukakan bahwa kalsium dapat mencegah kejadian preeklamsia akan tetapi sampai saat ini belum jelas benar bahwa pemberian suplemen kalsium dalam diet ibu selama hamil akan memperbaiki outcome perinatal ( Levine et al. 1997). Terakhir dianjurkan bahwa kebutuhan kalsium dalam diet 1300mg/hari untuk wanita-wanita uisia 18 tahun kebawah dan 1000 mg/ hari untuk kelompok 19-50 tahun ( Allen, 1998). Kadar kalsium dan magnesium dalam plasma selama hamil menurun oleh karena menurunnya kadar protein plasma (Bardicef et al., 1995). Kebutuhan fosfor selama hamil sama dengan kebutuhan ibu yang tidak hamil.

***Zinc****.*

Kekurangan Zn yang berat akan menyebabkan gangguan pertumbuhan dan hambatan penyembuhan luka. Selain itu kekurangan Zn juga akan menyebabkan dwarfisme, hipogonadisme, dan juga kelainan pada kulit (acrodermatitis enteropathica ) dan ini merupakan kelainan bawaan akibat kekurangan Zn yang berat.Akan tetapi meskipun pada binatang coba ditemukan terjadinya kelainan bawaan pada susunan syaraf akan tetapi pada manusia belum pernah terbukti secara meyakinkan ( Goldenberg et al.,1995). Kadar Zn dalam plasma kurang lebih hanya 1%dari total Zn dalam tubuh. Dalam plasma Zn terikat pada beberapa jenis protein dan asam amino. Akhir-akhir ini beberapa penelitian menyebutkan terjadinya KPP akibat kekurangan Zn dalam tubuh ibu hamil ( Fauzi dkk, 2002). Selama hamil intake Zn dianjurkan kurang lebih 15 mg/hari. Ibu hamil dengan diet cukup Zn akan memberikan janin yang rata-rata lebih besar dari normal ( 125 gr) dan mempunyai lingkar kepala yang lebih besar pula ( 4 mm )( Cunningham et al., 2001).

***Iodine***

Intake iodine di Amerika pada 15 tahun terakhir ini menunjukkan penurunan drastic (Utiger, 1999). Kekurangan iodine ini ditandai dengan peningkatan kejadian hipothiroidisme pada ibu dan retardasi mental pada anak ( Haddow et al., 1999). Juga ditemukan kejadian kretinisme dan kelainan syarafyang multipel bila terjadi kekurangan iodine.

***Copper, Selenium, Chromium dan Mangaan****.*

Selama hamil tidak pernah dipantau adanya kekurangan maupun perlunya suplemen bahan-bahan tersebut diatas.

***Kalium dan Natrium.***

Selama hamil hampir tidak pernah terjadi kekurangan kalium dan natrium kecuali ada hal-hal yang menyebabkan kehilangan yang terlalu berlebihan bahan-bahan tersebut. Keadaan muntah-muntah pada trimester 1 atau mengkonsumsi diuretika pada kehamilan akan merupakan keadaan yang memungkinkan seorang ibu hamil kehilangan kalium dan natrium yang berlebihan. Saat ini penggunaan diuretika pada preeklamsia atau eklamsia sudajh ditinggalkan kecuali hanya atas indikasi yang kuat misalnya adanya oedema paru, atau gagal ginjal.

***Fluoride***

Pernah dilaporkan adanya penurunan kejadian karies gigi pada aanak-anak bila ibunya selama hamil mengkonsumsi 2,2 mg sodium fluoride / hari dibanding dengan pemberian fluoride kedalam air minum. Akan tetapi American dental Association belum membenarkan suplementasi fluoride tersebut selama hamil. Juga selama laktasi pemberian suplemen fluoride tidak meningkatkan konsentrasinya dalam ASI )(Ekstrand, 1981; Glenn et al., 1982).

**Kebutuhan vitamin selama hamil.**

***Folic Acid.***

Di USA, 4000 kehamilan kehamilan berisiko terjadinya kelainan bawaan pada susunan syaraf (neural tube defect) setiap tahun. Lebih dari 50% bisa dicegah dengan memberikan suplementasi 0,4 mg / hari asam folat selama periode perikonsepsional ( Center for Desease Control and Prevention, 1999; Honein et al., 2001). Meskipun demikian masih ada kontroversi tentang seberapa dosis terendah yang dibutuhkan agar mempunyai efek mencegah kelainan tersebut (Mills, 2000). Dilaporkan bahwa diet dengan 240 μg/hari akan berisiko terjadinya defek susunan syaraf, kelahiran prematur dan berat lahir rendah (Scoll et al. 1996). Akan tetapi Daly dan kawan-kawan (1997), memberikan suplemen 200 μg / hari folat dikatakan efektif untuk mencegah kelainan bawaan tersebut dan aman untuk populasi secara umum. Pada wanita dengan risiko tinggi untuk terjadinya kelainan bawaan pada susunan syaraf (spina bifida), dianjurkan untuk memberikan 4 mg (4000 μg ) per hari dimulai 1 bulan sebelum kehamilan sampai dengan trimester 1 (CDC-1992).

***Vitamin A.***

American College of Obstetric and Gynecology (1990) tidak menganjurkan memberikan suplemen vitamin A pada ibu hamil. Vitamin A hanya diberikan bila dinilai ada tandatanda kekurangan selama hamil dan diberikan dalam bentuk β-Caroten yang merupakan bahan dasar vitamin A yang ada pada buah-buahan dan sayur-sayuran karena sudah jelastidak memberikan efek samping kelebihan vitamin A. Beberapa laporan pemberian vitamin A yang berlebihan sampai dengan 15.000 IU atau lebih ( Rothman et al., 1995) per hari akan berisiko terjadinya kecacatan pada bayi karena dilaporkan pemberian derivat vitamin A Isotretinoin ( Accutane ) mempunyai efek teratogenik.

***Vitamin B12.***

Konsentrasi vitamin B12 dalam plasma ibu menurun pada kehamilan normal. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh penurunan konsentrasi transcobalamin dan hanya bias diatasi sebagian dengan suplementasi selama hamil. Vitamin B12 hanya bisa didapat pada makanan yang berasal dari hewan. Oleh karena itu pada vegetarian konsentrasi vitamin B12 dalam darahnya sangat rendah demikian pula dalam ASI ibu yang sedang menyusui. Pemakaian vitamin C yang berlebihan juga bisa menurunkan konsentrasi dalam darah.

***Vitamin B6.***

Institute of Medicine 1990, mengemukakan bahwa suplementasi vitamin B6 belum menunjukkan keuntungannya. Dianjurkan untuk memberikan suplemen vitamin B6 2 mg/hari pada wanita-wanita dengan risiko tinggi misalnya pada penyalahgunaan obat, kehamilan ganda serta kehamilan remaja.

***Vitamin C.***

Kebutuhan vitamin C yang dianjurkan selama hamil 70 mg/hari. Jumlah ini 20% lebih tinggi dari kebutuhan normal. Seringkali pada *water soluble vitamine* ditemukan konsentrasi yang menurun pada darah ibu akan tetapi justru meningkat pada darah umbilikus.

**Petunjuk gizi secara umum.**

Petunjuk dasar untuk memperkirakan kebutuhan gizi ibu haruslah diberikan pada setiap pusat pelayanan kesehatan primer, kepada ibu-ibu sebelum, selama hamil dan setelah persalinan (selama menyusui).Bila masalah nutrisi telah diidentifikasikan maka petunjuk gizi harus diberikan oleh tenaga yang ahli dalam bidang gizi. Oleh karena aspek gizi ini hanya salah satu aspek yang berpengaruh terhadap outcome kehamilan dan persalinan maka rekomendasi gizi selama antenatal haruslah menunjang semua aspek yag berkaitan dengan kehamilan, persalinan dan laktasi.

*Petunjuk umum untuk perawatan nutrisi maternal.*

I. Prakonsepsi.

1. Perkirakan status berat badan, Hb., PCV, makanan dan parameter gizi yang lain.
2. Petunjuk dasar untuk diet yang sehat, kegiatan fisik dan hindari bahan-bahan yang berbahaya.
3. dentifikasikan faktor risiko untuk tiap individu termasuk obesitas, anemia dan riwayat kelainan bawaan pada kelahiran yang lalu.

II. Selama hamil.

1. Perkirakan makanan sehari-hari.
2. Pemantauan kenaikan berat badan.
3. Olahraga seperlunya.
4. Hindari bahan-bahan kimia dan obat-obatan yang berbahaya.
5. Suplementasi nutrisi, vitamin dan mineral yang diperlukan.
6. K.I.E. tentang gizi, kenaikan berat badan dan persiapan laktasi.

III. Pasca persalinan.

1. Petunjuk dan pendampingan dalam hal mengawali dan pemeliharaan selama laktasi termasuk rekomendasi untuk kebutuhan gizi selama laktasi.
2. Hindari bahan-bahan kimia dan obat-obatan yang membahayakan.

***TERATOLOGI***

Sebanyak 1% dari bayi baru lahir mungkin menderitaa kelainan bawaan yang membutuhkan penanganan khusus. Kelainan bawaan merupakan faktor penyumbang kematian perinatal sesudah preterm dan asfiksia. Kelainan bayi hanya dapat diterangkan oleh kelainan kromosom dan defek gen tunggal pada sebagian kecil saja. Pada dasarnya morfogenesis dikendalaikan secara genetik, namun lingkungan mempunyai pengaruh yang bermacam-macam terhadap potensi gen.

**Ada 3 jenis mekanisme morfogenesis abnormal**

***1. Imbalans genetik***

Yang umum ditemukan ialah kelainan kromosom dan kelainan ini meliputi 4% dari seluruh kehamilan, pada umumnya berakhir dengan abortus, dan hanya 0,5% yang berakhir dengan kelahiran bayi cacat. Kelainan kromosom yang banyak ditemukan ialah trisomi 21, kemudian kelainan yang lebih jarang ialah trisomi 13 dan 18. Kelainan sex ( X0,XXY,XYY) biasanya tidak segera dikenal. Imbalans genetik dapat terjadi akibat pecahnya kromosom dan translokasi pada saat konsepsi. Translokasi seimbang *(balanced)* terjadi pada saat pengaturan bagian kromosom yang tak normal namun jumlahnya masih normal. Duplikasi kromosom atau delesi terjadi pada orang tua dengan translokasi menurunkan hasil

konsepsi dengan delesi atau duplikasi kromosom. Sebagai contoh ialah penyakit *cridu chat*. Sekalipun imbalans kromosom jarang, perlu diidentifikasi karena sering berulang. Diagnosis kelainan kromosom dapat dilakukan melalui amniosentesis atau biopsi villi atau kordosentesis, atas indikasi riwayat kelainan kromosom, atau risiko tinggi, misalnya usia >40 tahun. Pengulangan kelainan tergantung dari translokasi pada satu (risiko 50%) atau abnormalitas pada saat meiosis seperti pada usia tua.

***2. Mutasi gen individual***

Kelaian yang terjadi pada golongan ini mengakibatkan kelainan multipel. Gen manusia selalu berpasangan, kecuali pada kromosom abnormal. Jadi tiap orang tua menyumbang pada satu pasang kromosom, dan pada saat terjadi konsepsi gen mutasi diturunkan. Telah dilaporkan 1500 gen tunggal bermutasi dengan kelainan yang jarang.

***a. Gen autosomal dominan***

Kelainan ini terjadi karena gen mutan mengakibatkan ekspresi kelainan fisik Orang tuanya mungkin normal, namun anaknya mengalami mutasi baru; dalam hal ini pengulangan mungkin kecil. Sebaliknya mungkin salah satu orang tuanya

mempunyai kelainan maka anaknya mungkin mengalami risiko 50%. 147 Contoh yang dapat diajukan pada kondisi ini ialah akhondroplasia dan neurofibromatosis.

**b**. ***Kelainan gen autosomal resesif***

Terjadi pada seseorang karena menerima dua gen mutan resesif dari kedua orang

tuanya (kedua orang tuanya tidak sakit). Risiko untuk menjadi sakit ialah 25%; contoh penyakit ini ialah fibrosis sistik *(cystic fibrosis/CF*). Kebanyakan penyakit metabolic (kelainan enzim) termasuk kelainan gen resesif autosomal.

**3. Kelainan x-linked**

Pada kelainan ini yang terkena ialah laki-laki karena mereka hanya mempunyai satu X kromosom. Wanita tak dapat sakit, sebagai pembawa ia akan menurunkan. Penyakit yang termasuk kelompok ini ialah: hemofilia, *Duchenne muscular dystrophy.* Penyebab utama dismorfogenesis genetik ialah multifaktor atau *polygenic inheritance*, yang dapat mempunyai dampak pada 5% dari populasi. Kelainan ini merupakan manifestasi dari kerja berbagai gen dan interaksinya dengan lingkungan. Variasi poligenik dianggap mekanisme yang menimbulkan malformasi struktur (misalnya , bibir sumbing) dan penyakit keluarga, seperti diabetes. Faktor lingkungan berperan utama dalam ekspresi malformasi potensial yang berkaitan dengan kelainan poligenik. Kelaian tersebut tak dapat dideteksi dengan analisa kromosom.. Dalam keluarga dengan kelainan poligenik, ada kemungkinan risiko berulang banyak 3-5%. Bayi dengan kelainan multipel dapat dibagi dalam 2 kelompok :

**1. Kelainan yang diakibatkan satu defek**, misalnya agenesis ginjal berdampak hipoplasia paru

**2. Sindrom malformasi multipel**.

Pembedaan ini penting karena pada kelompok dengan malformasi harus dianalisa penyebabnya dan kemungkinan berulang. Sedangkan sindrom malformasi dibagi dalam kelompok: penyebab genetik, penyebab teratogenik dan yang tak diketahui penyebabnya.

Kemajuan dalam diagnosis pranatal seperti amniosentesis, α-fetoprotein, dan ultrasonografi akan mengurangi kelahiran bayi dengan kelainan, karena dilakukan terminasi pada waktunya.

**Diagnosis**

Langkah pertama dalam evaluasi bayi dengan cacat bawaan ialah memeriksa fisik

bayi secara teliti termasuk mengukur badan, kemudian identifikasi kkelainan apakah tunggal atau multipel.

Ada 3 pengertian mengenai kelainan :

1. Malformasi ialah kelainan struktur karena primer berasal dari genetik
2. Disrupsi ialah gangguan struktur pada tubuh yang semula normal, misalnya pada pita amnion.
3. Deformasi ialah kelainan akibat mekanik pada badan janin yang semula normal, misalnya pada oligo hidramnion terjadi kaki yang pengkor atau kepala yang gepeng.

**Riwayat Kehamilan dan Keluarga**

Riwayat keluarga penting digali pada kasus dengan kelainan untuk menelusuri kemungkinan penyebab. Berkaitan dengan kehamilan ialah: usia gestasi, dan pola perkembangan janin. Informasi mengenai faktor lain: penyakit sebelum dan selama hamil, obat yang dimakan, merokok, jumlah alkohol yang diminum, obat teratojenik. Radioterapi dan demam tinggi pada binatang terbukti berpotensi untuk menimbulkan dismorfogenesis. Tanyakan kepada ibu tersebut gerakan janin, mungkin ada bedanya dengan kehamilan sebelumnya, janin yang cacat mungkin gerakannya lemah. Cara persalinan juga penting, presentasi dan komplikasi hidramnion dan oligohidramnion. Skor Apgar pada bayi merupakan informasi apakah lahir dengan asfiksia; bila tidak ada asfiksia tetapi bayi mengalami sindrom gawat nafas, biasanya ada susunan syaraf atau miopati primer/neuropati.

Riwayat keluarga seperti abortus, usia ibu, ayah dan kelainan keluarga seperti kromosom dan genetik. Kelainan bawaan pada keluarga mungkin diturunkan baik yang kelainan tunggal atau multipel karena ada kemungkinan 5-10% untuk diturunkan. Contoh kelainan itu ialah: bibir sumbing, kelainan syaraf pusat, penyakit jantung, *clubfoot*, dislokasi pangkal paha, stenosis pilorik. Data pemeriksaan USG juga harus dicatat demikian pula hasil pemeriksaan amniosentesis untuk kromosom.

**Pemeriksaan Fisik**

Evaluasi fisik bayi dengan kelainan bawaan bertujuan untuk identifikasi apakah pola kelainan sehingga dapat ditentukan sebabnya. Malformasi harus ditentukan minor atau mayor. Kelainan minor disebabkan variasi normal, namun bila banyak kelainan minor biasanya ada kelainan mayor. Diperkirakan 2% bayi mempunyai kelainan minor, sedangkan kelainan mayor hanya 1 %. 149 Usia gestasi harus diperkirakan pada bayi tersebut, baik dari perhitungan kehamilan maupun dari kondisi fisik dan nerologik. Bila bayi mengalami pertumbuhan terhambat, tentukan apakah simetrik atau asimetrik. Pada yang asimetrik berat badan kurang namun kepala tidak terlalu kecil, berlainan dengan yang simetrik dimana kepala dan perut hampir sama. Kondisi yang simetrik merupakan manifestasi insufisiensi plasenta yang awal atau kelainan intrinsik: infeksi janin atau kelainan genetik.

***Kepala***

Pemeriksaan kepala meliputi : lingkaran kepala, fontanel. Makrosefali mungkin karena hidrosfalus atau kelainan lain: akhondrodroplasia, atau sekeluarga kepalanya agak besar. Mirosefali mungkin familial, namun sering berkaitan dengan kelainan nerologik atau infeksi kongenital: rubella, CMV. Kelainan yang terbanyak di Indonesia ialah anesefali dan hidrosefali. Fontanel yang besar mungkin berkaitan dengan trisomi, atau hidrosefalus kongenital. Sebaliknya sutura yang rapat yaitu kraniostosis. Defek pada kranium dapat berupa ensefalokel. Meningokel masih mempunyai prognosis lebih baik setelah koreksi. Distribusi rambut pada kepala penting untuk diagnosis, hirsutisme pada alis sesuai dengan sindrom *de Lange*, juga sindrom bayi alkohol. Kelaninan rambut kepala mungkin berkaitan dengan malformasi otak.

***Muka***

Struktur kepala berkaitan dengan embriogenesis atau mulase pada saat partus. Struktur muka terdiri dari pembentukan prosesus nasalis juga pada arkus brakialis. Defek fasial garis tengah meliputi mata dan hiduang berkaitan dengan anomali syaraf pusat. Sebaliknya kelainan arkus brakialis merupakan kelainan yang lokal.

***Telinga***

Telingan luar dapat mengalami perubahan akibat tekanan mekanik dalam uterus,

namun malformasi telinga (agenesis, letak yang rendah) dapat berkaitan dengan kelainan bawaan lain dan ketulian. Kelainan pada bagian preaurikular harus dibuktikan adanya kelainan penutupan celah brakial atau kista.

***Hidung***

Hidung seharusnya simetrik, dengan dua lubang. Sebagaimana telinga hidung mempunyai variasi dan cenderung mengalami perubahan akibat tekanan in utero.

***Mulut***

Pemeriksaan mulut meliputi bagian luar dan struktur dalam. Kelainan yang nyata meliputi mulut ialah tidak sempurnanya penutupan celah brakial yang mengakibatkan sumbing dan palatoskisis; mulut yang kecil sering ditemukan pada trisomi 18. Makroglosia berkaitan dengan sindrom *Pierre Robin*, yang sebenarnya lidah normal namun mandibula-nya kecil. Bisa juga kelainan itu ditemukan pada hipotiroidi kongenital dan penyakit metabolik: mukopolisakarida. 150 Pemeriksaan dalam mulut meliputi bagian keras dan lunak; palatum yang tinggi merupakan indikasi kelainan motor oral dan disfungsi syaraf, yang berakibat kelainan menelan dan menghisap.

***Mata***

Pengukuran interorbita/ interpupil penting dalam pemeriksaan baku pada mata, ini akan menentukan apakah bayi menderita hipertelorism yang terdapat pada anomali SSP seperti pada holoprosoensefali dan trisomi 13. Hipertelorism atau mata yang berjauhan terjadi juga pada sindrom lain. Namun tak berkaitan dengan malformasi otak. Adanya kelaian lipatan kantus mata (lipatan epikantal) merupakan kelainan yang dapat ditemukan trisomi 21, juga pada kelainan lain seperti sindrom bayi alkohol. Mata luar perlu diperhatikan apakah ada koloboma yaitu kelainan fusi pada retina dan klopak mata. Koloboma mungkin kelainan sendiri, naumn dapat ditemukan pada sindrom seperti Goldenhar dan CHARGE.

Sklera biru dapat ditemukan pada osteogenensis imperfekta, namun pada bayi prematur mungkin dapat ditemukan sebagai gejala normal. Kornea: perhatikan akan perkabutan dan pembesaran dan simetrik. Perkabutan dan pembesaran merupakan indikasi glaukoma, hal penting pada pemeriksaan mata.

***Leher***

Leher bayi normal agak pendek dan agak sukar diperiksa. Lipat kulit yang tebal dapat ditemukan pada trisomi 21 dan sindrom Turner (X0).

***Dada***

Pemeriksaan rongga dada meliputi juga jantung dan paru. Pada inspeksi perhatikan apakah ada puting yang banyak, kelainan yang mungkin berkaitan dengan dominan autosom. Hipoplasia rongga torak terdapat pada displasia skelet dan berakibat pada hipoplasia paru. Displasia paru dapat terjadi sekunder pada hernia diafragma, demikian pula dapat terjadi pada oligihidramnion. Murmur jantung dapat terdengar normal pada 48 jam postpartum, namun kelainan jantung bawaan terjadi pada trisomi.

***Abdomen***

Kelainan dinding depan abdomen berupa: gastroskisis atau omfalokel. Omfalokel

terdapat di garis tengah, sedangkan gastroskisis di lateral dengan insersi tali pusat yang normal. Kelainan organ dalam terdapat pada 2/3 dari kasus kasus dengan omfalokel. Perhatikan pembuluh darah tali pusat yang seharusnya ada tiga. Arteri tunggal dapat ditemukan pada 1 %, juga ditemukan pada kelainan traktus urinarius dan sindrom VATER. Kelemahan dinding perut terdapat pada sindrom perut *prune* pada obstruksi urethra.

***Anus***

Secara rutin anus diperiksa dengan termometer sekaligus mengukur suhu bayi. Anus imperforata terdapat pada sindrom VATER juga pada sindrom regresi (pada pasien DM).

***Genitalia***

Genitalia bayi wanita perlu diperiksa untuk kemungkinan himen imperforata atau adakah massa (tumor). Massa di inguinal mungkin hernia kongenital, atau sekunder pada kelenjar gonad. Lubang urethra sukar dilihat kecuali pada waktu kencing. Pada bayi wanita pretrem <32 minggu, relatif lemak di labia lebih banyak. Pada bayi pria perlu dilihat lubang urethra, kalau ada hipospadia. Hipospadia derajat satu yaitu meatus berada diujung glans penis namun preputium menutupinya; derajat dua ialah lubang urethra berada di ventral penis; derajat tiga ialah muara urethra di basis penis. Periksalah skrotum, apakah ada testes; bila tidak maka terdapat kriptorhismus. Genitalia yang tidak jelas *(ambiguos)*, harus segera diberitahukan pada orang tuanya. Termasuk dalam kategori ini ialah hipospadia derajat 3, kriptorhismus, mikropenis, bayi wanita yang mempunyai tumor di inguinal (testis ?) dan fusi labia posterior dengan klitoromegali.

***Tulang/skelet***

Kelainan tulang yang paling banyak terdapat yaitu: anensefalus, spina bifida dan meningokel tertutup. Vertebra bagian bawah harus dilihat apakah terdapat benjolan atau lubang. Ekstremitas bawah diperhatikan akan simetri, mobilitas sendi dan jumlah jari-jari. Jari-jari yang kurang mungkin sebagai akibat terpotong pita amnion. Tulang yang pendek terdapat pada dispalsia skelet. Pemeriksaan sendi paha meliputi identifikasi dislokasi kongenital yang banyak terdapat pada kulit putih. Perhatikan kaki untuk kemungkinan kaki pengkor *(clubfoot*). Pada trisomi 18 dapat ditemukan kaki yang terlipat *(rockerbottom feet).* Lengan dianggap pendek bila ujung jari tidak mencapai pangkal paha. Ekstremitas atas juga diperhatikan simetri, gerakan sendi. Bila terdapat asimetri mungkin berkaitan dengan sindrom nerofibromatosis, sindrom Beckwith Wiedermann atau tumor Wilm. Pembesaran tangan dan kaki dapat terjadi akibat limfedema yang ada pada sindrom Turner dan sindrom Noonan. Tangan yang hipoplastik terdapat pada sindrom bayi alkohol atau pemakainan antikonvulsan. Jari-jari yang tidak terbentuk dapat terjadi pada sindrom *TAR (thrombocytopenia absent radius*) atau Cornellia de Lange. Polidaktili lebih banyak ditemukan sebagai kelainan tangan. Polidaktili postaksial/ ulnar adalah bentuk yang banyak ditemukan sebagai cacat akibat gen autosomal dominan dan banyak ditemukan pada kulit hitam. Polidaktili dapat juga ditemukan pada sindrom multipel. Sindaktili juga akibat diturunkan autosomal dominan yang sering menyertai sindrom multipel, contohnya sindrom Appert. Brakidaktili (jari pendek) sering ditemukan bersamaan dengan akondroplasia juga mikromelia. Araknmodaktili (jari panjang) ditemukan pada sindrom Marfan atau homosistinuria. Deformitas sendi mungkin hanya sendiri/ tunggal seperti pada kaki pengkor, namun dapat juga bersifat umum seperti pada artrogriposis (kontraktur sendi multiple kongenital). Penyakit itu timbul akibat defek nerologik baik sentral maupun perifer, atau pada kelainan otot primer, atau sekunder akibat oligohidramnion atau defek multipel. *Kulit* Lesi kulit dapat dibagi dalam hiperpigmentasi atau vaskuler. Hiperpigmentasi meliputi bercak mongoli (abu-abu biru pada lumbosakral atau tungkai) pada yang berkulit gelap. Bercak coklat yang kecil mungkin tidak serius namun bila lebih dari 6 cm dan banyak, dapat berkaitan dengan nerofibromatosis. Tahi lalat yang besar dan hitam mungkin bakat untuk melanoma di kemudian hari. Lesi hipopigmen (abu abu) salah satu manifestasi skeloris tuber. Lesi eritematosis (hemangioma) pada daerah n. trigeminal merupakan tanda sindrom Sturge-Weber dan berkaitan dengan kelainan vaskuler intrakranial. Hemangoma yang/dalam (*strawberry hemangioma)* bisa timbul kemudian setelah sebulan. Hemangioma yang kecil/ kapiler pada muka sering ditemukan dan tak berkaitan dengan suatu sindrom.

***Syaraf***

Informasi penting mengenai keadaan syaraf ialah kesadaran bayi dan tonus otot.

Bayi yang letargik dan tak bereaksi atau mudah terangsang bahkan kejang, kemungkinan menderita ensefalopati atau kelainan metabolik. Bayi dengan hipotonia mempunyai kelainan syaraf seperti neropati atau sindrom multipel atau trisomi 21.

**Manajemen**

Penanganan bayi dengan kelainan yang gawat harus agresif, kecuali memang diagnosis memastikan bahwa fatal. Perlu diperhatikan pula pendapat orang tua; pada situasi yang tidak disangka, maka upaya yang biasa saja adalah cukup. Pada kondisi dimana tidak ada harapan seperti: anensefali, holoprosensefali, trisomi 13 dan 18, maka upaya medis dihentikan. Sebaliknya bayi dengan harapan untuk koreksi struktur seperti talipes equinovarus, sumbing, polidaktili, defek jantung ringan, harus diinformasikan bahwa kelainan itu tidak membahayakan. Perlu dijaga bahwa reaksi orang tua sangat individual sehingga teknik konseling harus bertahap dan hati hati. Kelainan yang kecil bagi seorang dokter dapat dianggap masalah besar oleh orang tua. Jadi konseling harus berulang dan multidisiplin: dokter anak, dokter spesialis genetik, perawat dan dokter bedah.

**BAB V**

**CARA-CARA DIAGNOSIS DASAR KLINIK**

***ULTRASONOGRAFI OBSTETRI***

Meskipun di Indonesia pemeriksaan ultrasonografi (USG) telah dikenal dan dilakukan sejak tahun 1970-an, namun hingga saat ini belum ada pengaturan yang jelas mengenai tata-cara pemakaiannya, termasuk juga dalam hal indikasi dari pemeriksaan ultrasonografi di bidang obstetri. Bahan tulisan mengenai standar pemeriksaan ultrasonografi obstetri antenatalberikut ini diambil dari publikasi yang dikeluarkan oleh *the Amercan Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)* pada tahun 1994.

***Peralatan***

Pemeriksaan ultrasonografi obtstetri sebaiknya dilakukan dengan peralatan *USG real-time*, dapat menggunakan cara transabdominal dan/atau transvaginal. Frekuensi gelombang ultrasonik yang digunakan pada transduser *(probe)* sebaiknya disesuaikan dengan keperluan. Pemeriksaan ultrasonografi terhadap janin hanya dilakukan bilamana ada alasan medik yang jelas. Informasi diagnostik yang diperlukan sebaiknya diperoleh melalui pemaparan ultrasonik yang serendah mungkin. Pemeriksaan dengan *USG real-time* diperlukan untuk menentukan adanya tanda kehidupan pada janin, seperti aktivitas jantung dan gerakan janin.

Pilihan atas frekuensi transduser yang digunakan didasarkan atas suatu pertimbangan akan kedalaman penetrasi gelombang ultrasonik dan resolusi yang diinginkan. Pada transduser abdominal, frekuensi 3 – 5 MHz memberikan kedalaman penetrasi dan resolusi yang cukup memadai pada sebagian besar pasien. Pada pasien yang gemuk dapat digunakan transduser dengan frekuensi yang lebih rendah agar diperolah kedalaman penetrasi yang mencukupi.

Pemeriksaan transvaginal biasanya dilakukan dengan menggunakan frekuensi 5 – 7,5 MHz.

***Dokumentasi***

Agar dapat memberikan pelayanan yang bermutu kepada pasien, maka setiappemeriksaan ultrasonografi harus disertai dengan dokumentasi yang memadai. Dokumentasi tersebut sebaiknya merupakan bentuk rekaman permanen (cetakan, foto, video, dsb.) mengenai gambaran ultarsonografi, mencakup parameter-parameter ukuran dan hasil-hasil temuan anatomi. Pada dokumentasi gambaran ultrasonografi sebaiknya dicantumkan tanggal pemeriksaan, identitas pasien, dan jika ada, dicantumkan juga orientasi dari gambaran ultrasonografi. Laporan hasil pemeriksaan ultrasonografi sebaiknya dimasukkan ke dalam catatan medik pasien. Penyimpanan hasil pemeriksaan ultrasonografi harus konsisten dengan keperluan klinik dan berkaitan dengan kebutuhan fasilitas pelayanan kesehatan setempat yang berlaku.

***Standard pemeriksaan USG pada kehamilan trimester*** *I*

Pemeriksaan ultrasonografi pada kehamilan trimester I dapat dilakukan dengan cara transabdominal, transvaginal, atau keduanya. Jika dengan pemeriksaan transabdominal tidak berhasil mendapatkan informasi diagnostik, maka jika mungkin pemeriksaan dilanjutkan dengan cara transvaginal. Begitu pula, jika pemeriksaan transvaginal tidak dapat menjangkau seluruh daerah yang diperlukan untuk diagnosis, maka pemeriksaan harus dilanjutkan denganm cara transabdominal.

1. Evaluasi uterus dan adneksa untuk melihat adanya kantung gestasi. Jika terlihat kantung gestasi, maka lokasinya harus dicatat. Pencatatan juga dilakukan terhadap ada-tidaknya mudigah, dan *CRL (crown-rump length).*

*CRL* merupakan indikator yang lebih akurat dari diameter kantung gestasi untuk menentukan usia gestasi. Jika mudigah tidak terdeteksi, evaluasi adanya *yolk sac* di dalam kantung gestasi. Dalam keadaan demikian, penentuan usia gestasi didasarkan atas ukuran diameter rata-rata kantung gestasi, atau morfologi dan isi dari kantung gestasi. Gambaran difinitif kantung gestasi didasarkan atas terlihatnya *yolk sac* danmudigah. Jika struktur embrionik tersebut tidak terlihat, maka diagnosis definitive kantung gestasi harus dilakukan hati-hati. Pada kehamilan ektopik, kadang-kadang terlihat cairan yang terkumpul di dalam kavum uteri dan memberikan gambaran kantung gestasi palsu *(pseudogestational sac).* Pada akhir trimester I, diameter biparietal dan ukuran-ukuran janin lainnya dapat digunakan untuk menentukan usia gestasi.

**2. Ada-tidaknya aktivitas jantung** mudigah/janin harus dilaporkan. Diagnosis aktivitas jantung hanya bisa ditentukan dengan *USG real-time*. Dengan pemeriksaan transvaginal, denyut jantung harus bisa dilihat bila *CRL* sudah mencapai 5 mm atau lebih. Jika terlihat mudigah kurang dari 5 mm yang belum menunjukkan aktivitas jantung, harus dilakukan *follow-up* untuk mengevaluasi tanda kehidupan.

**3. Jumlah janin harus dicatat**. Kehamilan multipel dilaporkan hanya atas dasar jumlah mudigah yang lebih dari satu. Kadang-kadang pada awal masa kehamilan terlihat struktur menyerupai kantung yang jumlahnya lebih dari satu dan secara keliru dianggap sebagai kehamilan multipel, padahal sebenarnya berasal dari fusi selaput amnion dan korion yang tidak sempurna, atau perdarahan subkorionik.

**4. Evaluasi uterus**, struktur adneksa, dan kavum Douglasi. Pemeriksaan ini berguna untuk memperoleh temuan tambahan yang mempunyai arti klinis penting. Jika terlihat suatu mioma uteri atau massa di adneksa, maka lokasi dan ukurannya harus dicatat. Kavum Douglasi harus dievaluasi untuk melihat ada-tidaknya cairan. Jika terlihat cairan di daerah kavum Douglasi, cari kemungkinan adanya cairan di tempat lain, seperti di daerah abdomen dan rongga subhepatik. Kadang-kadang sulit membedakan kehamilan normal dari kehamilan abnormal an kehamilan ektopik. Pada keadaan ini pemeriksaan kadar hormon (misalnya HCG)

di dalam serum ibu serta hubungannya dengan gambaran ultrasonografi bias membantu diagnosis.

***Standard pemeriksaan USG pada kehamilan trimester II dan III***

**1. Kehidupan janin**, jumlah, presentasi, dan aktivitas janin harus dicatat. Adanya frekuensi dan irama jantung yang abnormal harus dilaporkan. Pada kehamilan multipel perlu dilaporkan informasi tambahan mengenai jumlah kantung gestasi, jumlah plasenta, ada-tidaknya sekat pemisah, genitalia janin (jika terlihat), perbandingan ukuran-ukuran janin, dan perbandingan volume cairan amnion pada masing-masing kantung amnion.

**2. Prakiraan volume cairan amnion** (normal, banyak, sedikit) harus dilaporkan. Variasi fisiologik volume cairan amnion harus dipertimbangkan di dalam penilaian volume cairan amnion pada usia kehamilan tertentu.

**3. Lokasi plasenta, gambaran**, dan hubungannya dengan ostium uteri internum harus dicatat. Tali pusat juga harus diperiksa. Lokasi plasenta pada kehamilan muda seringkali berbeda dengan lokasi pada saatpersalinan. Kandung kemih yang terlampau penuh atau kontraksi segmen bawah uterus dapat memberikan gambaran yang salah dari plasenta previa. Pemeriksaan transabdominal, transperineal, atau transvaginal dapat membantu dalam mengidentifikasi ostium uteri internum dan hubungannya dengan letak plasenta.

**4. Penentuan usia gestasi** harus dilakukan pada saat pemeriksaan ultrasonografi ertama kali, dengan menggunakan kombinasi ukuran kepala seperti DBP atau lingkar kepala, dan ukuran ekstremitas seperti panjang femur. Pengukuran pada kehamilan trimester III tidak akurat untuk menetukan usia gestasi. Jika sebelumnya sudah dilakukan 1 kali atau lebih pemeriksaan ultrasonografi, maka usia gestasi pada pemeriksaan sekarang harus didasarkan atas hasil pemeriksaan CRL, DBP, lingkar kepala, dan/atau panjang femur yang paling awal dilakukan sebelumnya, oleh karena hasilnya akan lebih akurat. Dengan demikian usia gestasi sekarang = usia gestasi pada pemeriksaan pertama + interval waktu (minggu) sampai pemeriksaan sekarang. Pengukuran bagian-bagian struktur tubuh janin yang abnormal (seperti kepala pada janin hidrosefalus atau ekstremitas pada janin dengan displasia skeletal) tidak boleh digunakan untuk penghitungan usia kehamilan. A. Standard pengukuran DBP dilakukan pada bidang aksial kepala melalui thalamus (transthalamik). Jika bentuk kepala dolikosefalus atau brakhisefalus, pengukuran DBP akan tidak akurat. Bentuk kepala yang demikian dapat diketahui melalui pengukuran indeks sefalik, yaitu rasio DBP dengan diameter fronto-oksipital. Pada keadaan tersebut ukuran kepala yang digunakan sebaiknya adalah lingkar kepala. B. Pengukuran lingkar kepala dilakukan pada bidang yang sama seperti padapengukuran DBP. Pengukuran dilakukan melalui permukaan luar tulang kepala. C. Panjang femur harus diukur dan dicatat secara rutin setelah kehamil-an 14 minggu. 168 Seperti halnya ukuran kepala, panjang femur juga mempunyai variasi biologic tertentu pada kehamilan lanjut.

**5. Perkiraan berat janin** harus ditentukan pada akhir trimester II dan trimester III, dan memerlukan pengkuran lingkar abdomen. A. Pengukuran lingkar abdomen dilakukan melalui bidang transversal abdomen pada daerah pertemuan vena porta kiri dan kanan. Pengukuran lingkar abdomen diperlukan untuk memprakirakan berat janin, dan untuk mendeteksi pertumbuhan janin terhambat dan makrosomia. jika sebelumnya sudah dilakukan pengukuran biometri janin, maka prakiraanlaju pertumbuhan janin harus ditentukan.

**6. Evaluasi uterus** (termasuk serviks) dan struktur adneksa harus dilakukan. Pemeriksaan ini berguna untuk memperoleh temuan tambahan yang mempunyai arti klinis penting. Jika terlihat suatu mioma uteri atau massa adneksa, catat lokasi dan ukurannya. Ovarium ibu seringkali tidak bisa ditemukan dalam pemeriksaan ultrasonografi pada trimester II dan III. Pemeriksaan cara transvaginal atau transperineal berguna untuk mengevaluasi serviks, bila pada cara pemeriksaan transabdominal letak kepala janin menghalangi pemeriksaan serviks.

7. Meskipun tidak perlu dibatasi, pemeriksaan ultrasonografi paling tidak harus meliputi penilaian anatomi janin seperti: ventrikel serebri, fossa posterior (termasuk hemisfer serebri dan sisterna magna), *four-chamber view* jantung (termasuk posisinya di dalam toraks), spina, lambung, ginjal, kandung kemih, insersi tali pusat janin dan keutuhan dinding depan abdomen. Jika posisi janin memungkinkan, lakukan juga pemeriksaan terhadap bagian-bagian janin lainnya. Dalam prakteknya tidak semua kelainan sistem organ tersebut di atas dapat dideteksi melalui pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan tersebut di atas dianjurkan sebagai standar minimal untuk mempelajari anatomi janin. Kadang-kadang beberapa bagian struktur janin tidak bisa dilihat, karena posisi janin, volume cairan amnion yang berkurang, dan habitus tubuh ibu akan membatasi pemeriksaan ultrasonografi. Jika hal ini terjadi, maka struktur janin yang tidak bisa terlihat dengan baik harus dicantumkan di dalam laporan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan yang lebih seksama harus dilakukan terhadap suatu organ yang diduga mempunyai kelainan.

***Indikasi pemeriksaan USG obstetri***

Meskipun pemeriksaan ultrasonografi dipandang sebagai prosedur yang aman, namun pemeriksaan tersebut tidak boleh dilakukan tanpa didasari oleh indikasi medic yang jelas. Di Indonesia belum ada kesepakatan dalam menentukan indikasi pemeriksaan ultrasonografi obstetri. Pada tahun 1983 – 1984 *the National Institutes of Health* di Amerika Serikat, setelah mendapatkan asupan dari sejumlah ahli ultrasonografi yang berpengalaman, membuat suatu daftar berbagai indikasi pemeriksaan ultrasonografi di bidang obstetri dan ginekologi.

***Indikasi pemeriksaan ultrasonografi di bidang obstetri adalah :***

1. Prakiraan usia gestasi dengan pemeriksaan ultrasonografi untuk memastikan saat yang tepat melakukan tindakan seksio sesarea elektif, induksi partus, atau terminasi kehamilan elektif.
2. Evaluasi pertumbuhan janin pada pasien yang mengalami insufisiensi utero-plasenta (seperti pada preeklampsia berat, hipertensi kronik, penyakit ginjal kronik, atau diabetes melitus berat) atau komplikasi kehamilan lainnya yang menyebabkan malnutrisi janin (pertumbuhan janin terhambat, makrosomia).
3. Kehamilan yang mengalami perdarahan per vaginam yang tidak diketahui sebabnya.
4. Penentuan presentasi janin, jika bagian terendah janin pada masa persalinan tidak dapat dipastikan.
5. Suspek kehamilan multipel.
6. Untuk membantu tindakan amniosentesis atau biopsi villi khorionik.
7. Terdapat perbedaan antara besar uterus dan usia kehamilan secara klinis.
8. Suspek kehamilan mola.
9. Adanya massa pelvik yang terdeteksi secara klinis.
10. Untuk membantu tindakan pengikatan serviks *(cervical cerclage).*
11. Suspek kehamilan ektopik.
12. Untuk membantu prosedur khusus dalam kehamilan dan persalinan.
13. Memperlajari perkembangan folikel pada ovarium.
14. Suspek kematian janin.
15. Suspek kelainan uterus.
16. Untuk menetukan letak IUD.
17. Pemeriksaan profil biofisik janin (setelah kehamilan 28 minggu).
18. Mengawasi tindakan intrapartum (misalnya versi-ekstraksi janin kedua pada gemellus, plasenta manual).
19. Suspek polihidramnion atau oligohidramnion.
20. Suspek solusio plasenta.
21. Untuk membantu tindakan versi luar pada janin sungsang.
22. Prakiraan berat janin dan/atau presentasi janin pada ketuban pecah atau persalinan prematur.
23. Jika terdapat kadar alfa-fetoprotein yang abnormal di dalam serum ibu.
24. Follow-up kelainan janin yang sudah diketahui sebelumnya.
25. Riwayat kelainan kongenital pada kehamilan sebelumnya.
26. Pemeriksaan serial pertumbuhan janin pada kehamilan multipel.
27. Prakiraan usia gestasi pada pasien yang terlambat melakukan pemeriksaan antenatal.

***KARDIOTOKOGRAFI JANIN***

Salah satu upaya untuk menurunkan angka kematian perinatal yang disebabkan oleh penyulit-penyulit hipoksi janin dalam rahim antara lain dengan melakukan pemantauan kesejahteraan janin dalam rahim. Pada dasarnya pemantauan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya gangguan yang berkaitan hipoksi janin dalam rahim, seberapa jauh gangguan tersebut dan akhirnya menentukan tindak lanjut dari hasil pemantauan tersebut. Kardiotokografi (KTG) merupakan salah satu alat elektronik yang digunakan untuk tujuan diatas, melalui penilaian pola denyut jantung janin (denyut jantung janin) dalam hubungannya dengan adanya kontraksi ataupun aktifitas janin dalam rahim. Cara pemantauan ini bisa dilakukan secara langsung (invasif/internal) yakni dengan alat pemantau yang dimasukkan dalam rongga rahim atau secara tidak langsung (non invasif/eksternal) yakni dengan alat yang dipasang pada dinding perut ibu. Pada saat ini cara eksternal yang lebih populer karena bisa dilakukan selama antenatal ataupun intranatal, praktis, aman, dengan nilai prediksi positip yang kurang lebih sama dengan cara internal yang lebih invasif

.

**MEKANISME PENGATURAN DENYUT JANTUNG JANIN**

Frekuensi denyut jantung janin rata-rata sekitar 140 denyut permenit (dpm) dengan variasi normal 20 dpm diatas atau dibawah nilai rata-rata. Sehingga harga normal denyut jantung janin antara 120-160 dpm (beberapa penulis menganut harga normal denyut jantung janin antara 120-150 dpm). Seperti telah diketahui bahwa mekanisme pengaturan denyut jantung janin dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain melalui:

1. Sistim syaraf simpatis, yang sebagian besar berada didalam miokardium. Rangsangan syaraf simpatis, misalnya dengan obat beta-adrenergic akan meningkatkan frekuensi denyut jantung janin, menambah kekuatan kontraksijantung dan meningkatkan volume curah jantung. Dalam keadaan stres, sistim syaraf simpatis ini berfungsi mempertahankan aktivitas jantung. Hambatan pada syaraf simpatis, misalnya dengan obat propanolol, akan menurunkan frekuensi dan sedikit mengurangi variabilitas denyut jantung janin.
2. Sistim syaraf parasimpatis, yang terutama terdiri dari serabut n. vagus yang berasal dari batang otak. Sistim syaraf ini akan mengatur nodus SA, VA dan neuron yang terletak diantara atrium dan ventrikel jantung. Rangsangan n. vagus, misalnya dengan asetilkolin, akan menurunkan frekuensi denyut jantung janin, sedangkan hambatan n. vagus, misalnya dengan atropin, akan meningkatkan frekuensi denyut jantung janin.
3. Baroreseptor, yang letaknya pada arkus aorta dan sinus karotid. Bila tekanan meningkat maka reseptor ini akan merangsang n. vagusdan n. glosofaringeus, yang 171 akibatnya akan terjadi penekanan aktivitas jantung yang berupa penurunan frekuensi denyut jantung janin.
4. Kemoreseptor, yang terdiri dari 2 bagian, yakni bagian perifer yang terletak di daerah karotid dan korpus aorta serta bagian sentral yang terletak pada batang otak. Reseptor ini berfungsi mengatur perubahan kadar O2 dan CO2 dalam darah serta cairan otak. Bila kadar O2 menurun dan CO2 meningkat, akan terjadi reflek dari reseptor sentral yang berupa takhicardi dan peningkatan tekanan darah untuk memperlancar aliran darah meningkatkan kadar O2 dan menurunkan kadar CO2. Keadaan hipoksia atau hiperkapnea akan mempengaruhi reseptor perifer dan menimbulkan reflek bradikardi. Hasil interaksi dari kedua macam reseptor tersebut akan menyebabkan bradikardi dan hipertensi.
5. Susunan syaraf pusat. Variabilitas denyut jantung janin akan meningkat sesuai dengan aktivitas otak dan gerakan janin. Pada keadaan janin tidur , aktivitas otak menurun maka variabilitas denyut jantung janin juga akan menurun. Rangsangan hipothalamus akan menyebabkan takhikardi.
6. Sistim hormonal juga berperan dalam pengaturan denyut jantung janin. Pada keadaan stres, misalnya asfiksia, maka medula adrenal akan mengeluarkan epinefrin dan norepinefrin dengan akibat takhikardi, peningkatan kekuatan kontraksi jantung dan tekanan darah.

**KARAKTERISTIK GAMBARAN DENYUT JANTUNG JANIN**

Gambaran denyut jantung janin dalam pemeriksaan kardiotokografi ada dua

macam :

1. **Denyut jantung janin basal** (*Basal fetal heart rate*), yakni frekuansi dasar (*baseline rate*) dan variabilitas (*variability*) denyut jantung janin saat uterus dalam keadaan istirahat (relaksasi).
2. **Perubahan periodik** (*reactivity*), merupakan perubahan denyut jantung janin yang terjadi saat ada gerakan janin atau kontraksi uterus.

***FREKUENSI DASAR DENYUT JANTUNG JANIN (BASE LINE RATE)***

Dalam keadaan normal , frekuensi dasar denyut jantung janin berkisar antara 120-

160 dpm. Beberapa penulis menyatakan frekuensi dasar yang normal antara 120-150 dpm. Disebut takhikardi apabila frekuensi dasar > 160 dpm. Bila terjadi peningkatan frekuensi yang berlangsung cepat (< 1-2 menit) disebut suatu akselerasi (*acceleration*). Peningkatan denyut jantung janin pada keadaan akselerasi ini paling sedikit 15 dpm diatas frekuensi dasar dalam waktu 15 detik. Bradi kardi bila frekuensi dasar < 120 dpm. Bila terjadi penurunan frekuensi yang berlangsung cepat (<1-2 menit) disebut deselerasi (*deceleration*). ***Takhikardi***

Takhikardi dapat terjadi pada keadaan :

1. Hipoksia janin (ringan / kronik).
2. Kehamilan preterm (<30 minggu).
3. Infeksi ibu atau janin. 4. Ibu febris atau gelisah. 5. Ibu hipertiroid. 6. Takhiaritmia janin 172
4. Obat-obatan (mis. Atropin, Betamimetik.). Biasanya gambaran takhikardi tidak berdiri sendiri. Bila takhikardi disertai gambaran variabilitas denyut jantung janin yang masih normal biasanya janin masih dalam kondisi baik.

***Bradikardi***

Bradikardi dapat terjadi pada keadaan:

Hipoksia janin (berat / akut).

Hipotermi janin.

Bradiaritmia janin.

Obat-obatan (propanolol, abat anesthesia lokal).

Janin dengan kelainan jantung bawaan

Gambaran bradikardi inipun biasanya tidak berdiri sendiri, sering disertai dengan gejala yang lain. Bila bradikardi antara 100-120 disertai dengan variabilitas yang masih normal biasanya menunjukkan keadaan hipoksia ringan dimana janin masih mampu mengadakan kompensasi terhadap keadaan hipoksia tersebut. Bila hipoksia janin menjadi lebih berat lagi akan terjadi penurunan frekuensi yang makin rendah (< 100 dpm) disertai dengan perubahan variabilitas yang jelas (penurunan variabilitas yang abnormal).

***VARIABILITAS DENYUT JANTUNG JANIN (VARIABILITY)***

Variabilitas denyut jantung janin adalah gambaran osilasi yang tak teratur, yang tampak pada rekaman denyut jantung janin. Variabilitas denyut jantung janin diduga terjadi akibat keseimbangan interaksi dari sistim simpatis ( kardioakselerator) dan parasimpatis (kardiodeselerator). Akan tetapi ada pendapat yang lain mengatakan bahwa varabilitas terjadi akibat rangsangan di daerah kortek otak besar (serebri) yang diteruskan ke pusat pengatur denyut jantung dibagian batang otak dengan perantaraan n. vagus. Variabilitas denyut jantung janin yang normal menunjukkan sistim persyarafan janin mulai dari korteks-batang otak - n.vagus dan sistim konduksi jantung semua dalam keadaan baik. Pada keadaan hipoksi otak (asidosis/asfiksia janin), akan menyebabkan gangguan mekanisme kompensasi hemodinamik untuk mempertahankan oksigenasi otak, dalam rekaman kardiotokografi akan tampak adanya perubahan variabilitas yang makin lama akan makin rendah sampai menghilang (bila janin tidak mampu lagi mempertahankan mekanisme hemodinamik diatas). Variabilitas denyut jantung janin dapat dibedakan atas 2 bagian :

**1. Variabilitas jangka pendek (*short term variability*)**

Variabilitas ini merupakan perbedaan interval antar denyut yang terlihat pada gambaran kardiotokografi yang juga menunjukkan variasi dari frekuensi antar denyut pada denyut jantung janin. Rata-rata variabilitas jangka pendek denyut jantung janin yang normal antara 2-3 dpm. Arti klinis dari variabilitas jangka pendek masih belum banyak diketahui, akan tetapi biasanya tampak menghilang pada janin yang akan mengalami kematian dalam rahim.

**2. Variabilitas jangka panjang (*long term variability*)**

Variabilitas ini merupakan gambaran osilasi yang lebih kasar dan lebih jelas tampak pada rekaman kardiotokografi dibanding dengan variabilitas jangka pendek diatas. Rata-rata mempunyai siklus 3-6 kali permenit. Berdasarkan amplituo kluktusi osilasi tersebut, variabilitas jangka panjang dibedakan menjadi :

* Normal : bila amplitudo antara 6-25 dpm.
* Berkurang : bila amplitudo antara 2-5 dpm.
* Menghilang : bila amplitudo kurang dari 2 dpm.
* *Saltatory* : bila amplitudo lebih dari 25 dpm.

Pada umumnya variabilitas jangka panjang lebih sering digunakan dalam penilaian kesejahteraan janin. Bila terjadi hipoksia otak maka akan terjadi perubahan variabilitas jangka panjang ini, tergantung derajat hipoksianya, variabilitas ini akan berkurang atau menghilang sama sekali. Sebaliknya bila gambaran variabilitas ini masih normal biasanya janin masih belum terkena dampak dari hipoksia tersebut. Berkurangnya variabilitas denyut jantung janin dapat juga disebabkan oleh beberapa keadaan yang bukan karena hipoksia, misalnya :

1. Janin tidur (keadaan fisiologik dimana aktivitas otak berkurang).
2. Kehamilan preterm (SSP belum sempurna).
3. Janin anencephalus (korteks serebri tak sempurna).
4. Blokade vagal.
5. Kelainan jantung bawaan.
6. Pengaruh abat-obat narkotik, diasepam, MgSO4 dsb.

Suatu keadaan dimana variabilitas jangka pendek menghilang sedangkan variabilitas jangka panjang tampak dominan sehingga gambaran *sinusiodal.* Hal ini sering ditemukan pada :

1. Hipoksia janin yang berat.

2. Anemia kronik.

*3. Fetal Erythroblastosis*

*4. Rh-sensitized.*

5. Pengaruh obat-obat Nisentil, Alpha prodine.

**Gb. 1. Sinusoidal**

**PERUBAHAN PERIODIK DENYUT JANTUNG JANIN**

Perubahan periodik denyut jantung janin ini merupakan perubahan frekuensi dasar yang biasanya terjadi oleh pengaruh rangsangan gerakan janin atau kontraksi uterus. Ada 2 jenis perubahan frekuensi dasar, yakni :

1. Akselerasi Merupakan respon simpatetik, dimana terjadi peningkatan frekuensi denyut jantung janin, suatu respon fisiologik yang baik (reaktif) dan lebih sering ditemukan pada janin letak sungsang. Ciri-ciri akselerasi yang normal adalah dengan amplitudo > 15 dpm, lamanya sekitar 15 detik dan terjadi paling tidak 2 kali dalam waktu rekaman 20 menit. Yang penting dibedakan antara akselerasi oleh karena kontraksi dan gerakan janin.
2. Akselerasi yang seragam (*Uniform Acceleration*).

Terjadinya akselerasi sesuai dengan kontraksi uterus.

1. Akselerasi yang bervariasi (*Variable Acceleration*).

Terjadinya akselerasi sesuai dengan gerakan atau rangsangan pada janin.

**Gb. 2. Akselerasi**

**Deselerasi**

Merupakan respon parasimpatis ( n. vagus ) melalui reseptor-reseptor (baroreseptor / kemoreseptor) sehingga menyebabkan penurunan frekuensi denyut jantung janin.

1. ***Deselerasi dini.***

Ciri-ciri deselerasi dini adalah :

* Timbul dan menghilangnya bersamaan / sesuai dengan kontraksi uterus. Gambaran deselerasi ini seolah merupakan cermin kontraksi uterus. 175
* Penurunan amplitudo tidak lebioh dari 20 dpm.
* Lamanya deselerasi kurang dari 90 detik.
* Frekuensi dasar dan variabilitas masih normal.
* Deselerasi dini sering terjadi pada persalinan normal / fisiologis dimana terjadi kontraksi uterus yang periodik dan normal. Deselerasi saat ini disebabkan oleh penekanan kepala janin oleh jalan lahir yang mengakibatkan hipoksia dan merangsang refleks vagal

***b. Deselerasi variabel.***

Ciri-ciri deselerasi variabel ini adalah :

* Gambaran deselerasi yang bervariasi, baik saat timbulnya, lamanya, amplitudo dan bentuknya.
* Saat dimulai dan berakhirnya deselerasi terjadi dengan cepat dan penurunan frekuensi dasar denyut jantung janin (amplitudo) bisa sampai 60 dpm. 176
* Biasanya terjadi akselerasi sebelum (akselerasi pra deselerasi) atau sesudah (akselerasi pasca deselerasi) terjadinya deselerasi.
* Deselerasi variabel dianggap berat apabila memenuhi *rule of sixty* yaitu deselerasi mencapai 60 dpm atau lebih dibawah frekuensi dasar denyut jantung janin dan lamanya deselerasi lebih dari 60 detik.
* Bila terjadi deselerasi variabel yang berulang terlalu sering atau deselerasi variabel yang memanjang (*prolonged*) harus waspada terhadap kemungkinan terjadinya hipoksia janin yang berlanjut. Deselerasi variabel ini sering terjadi akibat penekanan tali pusat pada masa hamil atau kala I. Penekanan tali pusat ini bisa oleh karena lilitan tali pusat, tali pusat tumbung atau jumlah air ketuban berkurang (oligohidramnion). Selamavariabilitas denyut jantung janin masih baik, biasanya janin tidak mengalamihipoksia yang berarti.

Penanganan yang dianjurkan pada keadaan ini adalah perubahan posisi ibu, reposisi tali pusat bila ditemukan adanya tali pusat terkemuka atau menumbung, pemberian oksigen pada ibu, *amnio-infusion* untuk mengatasi oligohidramnion bila memungkinkan dan terminasi persalinan bila diperlukan. Kontraksi Uterus Penekanan arteri tali pusat Hipertensi janin Hipoksia janin Baroreseptor Kemoreseptor Rangsangan vagus Hipoksi miokard Deselerasi variable Skema 2. Mekanisme terjadinya deselerasi variabel akibat penekanan tali pusat.

***c. Deselerasi lambat.***

Ciri-ciri deselerasi lambat adalah :

* Timbulnya sekitar 20-30 detik setelah kontraksi uterus dimulai.
* Berakhirnya sekitar 20-30 detik setelah kontraksi uterus menghilang.
* Lamanya kurang dari 90 detik (rata-rata 40-60 detik).
* Timbul berulang pada setiap kontraksi, dan beratnya sesuai dengan intensitas kontraksi uterus.
* Frekuensi dasar denyut jantung janin biasanya normal atau takhikardi ringan. Akan tetapi pada keadaan hipoksia yang berat bisa bradikardi. Adapun deselerasi lambat dapat terjadi pada beberapa keadaan yang pada dasarnya semuanya bersifat patologis.

Penurunan aliran darah pada sirkulasi ibu akan menyebabkan janin mengalami hipoksia. Apabila janin masih mempunyai cadangan O2 yang mencukupi dan masih mampu mengadakan kompensasi keadaan tersebut maka tidak tampak adanya gangguan pada gambaran kardiotokografi selama tidak ada stres yang lain. Bila terjadi kontraksi uterus , maka aliran darah ke plasenta akan semakin berkurang dan akan memperberat keadaan hipoksia janin. Keadaan terakhir ini akan menyebabkan rangsangan pada kemoreseptor dan n. vagus dan terjadilah deselerasi lambat tersebut. Jarak waktu antara timbulnya kontraksi dan terjadinya deselerasi sesuai dengan waktu yang diperlukan untuk rangsangan kemoreseptor dan n. vagus. Pada fase awal, dimana tingkat hipoksia belum sampai menyebabkan hipoksia otak dan tubuh masih mampu mengadakan kompensasi untuk mempertahankan sirkulasi otak, variabilitas denyut jantung janin biasanya masih normal. Akan tetapi bila keadaan hipoksia makin berat atau berlangsung lebih lama maka jaringan otak akan mengalami hipoksia dan otot jantungpun mengalami depresi oleh karena hipoksia, sebagai akibatnya adalah variabilitas denyut jantung janin akan menurun dan akhirnya menghilang sebelum janin akhirnya mati dalam rahim. Penanganan apabila ditemukan suatu deselerasi lambat adalah memberikan infuse, ibu tidur miring, berikan oksigen, menghentikan 178 kontraksi uterus dengan obat-obat tokolitik, segera direncanakan terminasi kehamilan dengan SC. Kontraksi uterus Insufisiensi utero-plasenta Kemoreseptor A A S Respon adrenergik S I I D Depresi D O miokard Hipertensi janin O S S I I S Baroreseptor S (+) (-) Respon parasimpatis Deselerasi lambat Skema 3. Mekanisme terjadinya deselerasi lambat oleh karena insufisiensi utero-plasental. Hasil rekaman kardiotokografi yang normal pada umumnya memberikan gambaran sebagai berikut:

1. Frekuensi dasar denyut jantung janin sekitar 120-160 dpm.
2. Variabilitas denyut jantung janin antara 6-25 dpm
3. Terdapat akselerasi
4. Tidak terdapat deselerasi atau kalaupun ada hanya suatu deselerasi dini.

Dalam praktek sehari-hari sering dijumpai gambaran kardiotokografi yang menyimpang dari normal, namun saat lahir bayi dalam kondisi baik, sebaliknya juga ditemukan keadaan dimana hasil kardiotokografi normal akan tetapi ternyata bayi lahir dalam kondisi asfiksia. Hal ini menunjukkan bahwa kesalahan dalam memberikan kesimpulan pada hasil kardiotokografi sering terjadi. Oleh karena itu diperlukan kemampuan yang memadai untuk dapat menyimpulkan hasil pemeriksaan kardiotokografi, sehingga pemeriksaan kardiotokografi mempunyai nilai ketepatan yang cukup memadai dalam menentukan diagnosa.

**PEMERIKSAAN KARDIOTOKOGRAFI PADA MASA KEHAMILAN**

Pada awalnya pemeriksaan kardiotokografi dikerjakan saat persalinan (inpartu), namun kemudian terbukti bahwa pemeriksaan kardiotokografi ini banyak manfaatnya pada masa kehamilan khususnya pada kasus-kasus dengan faktor risiko untuk terjadinya gangguan kesejahteraan janin ( hipoksia ) dalam rahim seperti :

1. Hipertensi dalam kehamilan / gestosis.
2. Kehamilan dengan DM.
3. Kehamilan post-term.
4. Pertumbuhan janin dalam rahim terhambat.
5. Ketuban pecah prematur (KPP).
6. Gerakan janin berkurang
7. Kehamilan dengan anemia
8. Kehamilan ganda
9. Oligohidramnion
10. . Polihidramnion
11. . Riwayat obstetrik buruk
12. . Kehamilan dengan penyakit ibu..

**NON STRESS TEST (NST)**

Pemeriksaan NST dilakukan untuk menilai gambaran denyut jantung janin dalam hubungannya dengan gerakan / aktivitas janin. Adapun penilaian NST dilakukan terhadap frekuensi dasar denyut jantung janin (*baseline*), variabilitas (*variability*) dan timbulnya akselerasi yang sesuai dengan gerakan / akktivitas janin (Fetal Activity Determination / FAD).

Interpretasi dari NST.

1. Reaktif.
2. Terdapat paling sedikit 2 kali gerakan janin dalam waktu 20 menit pemeriksaan yang disertai dengan adanya akselerasi paling sedikit 10-15 dpm.
3. Frekuensi dasar denyut jantung janin diluar gerakan janin antara 120-160.
4. Variabilitas denyut jantung janin antara 6-25dpm.
5. Non reaktif
6. Tidak didapatkan gerakan janin selama 20 menit pemeriksaan atau tidak ditemukan adanya akselerasi pada setiap gerakan janin.
7. Variabilitas denyut jantung janin mungkin masih normal atau berkurang sampai menghilang.
8. Meragukan.
9. Terdapat gerakan janin akan tetapi kurang dari 2 kali selama 20 menit pemeriksaan atau terdapat akselerasi yang kurang dari 10 dpm.
10. Frekuensi dasar denyut jantung janin normal.
11. Variabilitas denyut jantung janin normal.

Pada hasil yang meragukan pemeriksaan hendaknya diulangi dalam waktu 24 jam atau dilanjutkan dengan pemeriksaan CST (Contraction Stress Test).

1. Hasil pemeriksaan NST disebut abnormal (baik reaktif ataupun non reaktif) apabila ditemukan :
2. Bradikardi
3. Deselerasi 40 atau lebih dibawah frekuensi dasar (baseline), atau denyut jantung janin mencapai 90 dpm, yang lamanya 60 detik atau lebih.

Pada keadaan ini sebaiknya dilakukan terminasi kehamilan bila janin sudah viabel atau pemeriksaan ulang setiap 12-24 jam bila janin belum viabel. Hasil NST yang reaktif biasanya diikuti oleh keadaan janin yang masih baik sampai 1 minggu kemudian (dengan spesifitas sekitar 90%), sehingga pemeriksaan ulang dianjurkan 1 minggu kemudian. Namun bila ada faktor risiko seperti hipertesi/gestosis, DM, perdarahan atau oligohidramnion hasil NST yang reaktif tidak menjamin bahwa keadaan janin akan masih tetap baik sampai 1 minggu kemudian, sehingga pemeriksaan ulang harus lebih sering (1 minggu). Hasil NST non reaktif mempunyai nilai prediksi positip yang rendah < 30%, sehingga perlu dilakukan peneriksaan lanjutan dengan CST atau pemeriksaan lain yang mempunyai nilai prediksi positip yang lebih tinggi (Doppler-USG). Sebaiknya NST tidak dipakai sebagai parameter tunggal untuk menentukan intervensi atau terminasi kehamilan oleh karena tingginya angka positip palsu tersebut (dianjurkan untuk menilai profil biofisik janin yang lainnya). Gb. 8. Variabel deselerasi memanjang.

**CONTRACTION STRESS TEST (CST)**

Pemeriksaan CST dimaksudkan untuk menilai gambaran denyut jantung janin dalam hubungannya dengan kontraksi uterus. Seperti halnya NST pada pemeriksaan CST juga dilakukan penilaian terhadap frekuensi dasar denyut jantung janin, variabilitas denyut jantung janin dan perubahan periodik (akselerasi ataupun deselerasi) dalam kaitannya dengan kontraksi uterus. Interpretasi CST.

1. Negatip.
2. Frekuensi dasar denyut jantung janin normal.
3. Variabilitas denyut jantung janin normal
4. Tidak didapatkan adanya deselerasi lambat.
5. Mungkin ditemukan akselerasi atau deselerasi dini.
6. Positip.
7. Terdapat deselerasi lambat yang berulang pada sedikitnya 50% dari jumlah kontraksi.
8. Terdapat deselerasi lambat yang berulang, meskipun kontraksi tidak adekuat.
9. Variabilitas denyut jantung janin berkurang atau memnghilang. 3. Mencurigakan.a. Terdapat deselerasi lambat yang kurang dari 50% dari jumlah kontraksi.
10. Terdapat deselerasi variabel.
11. Frekuensi dasar denyut jantung janin abnormal. Bila hasil CST yang mencurigakan maka pemeriksaan harus diulangi dalam 24 jam.4. Tidak memuaskan (unsatisfactory).
12. Hasil rekaman tidak representatif misalnya oleh karena ibu gemuk, gelisah atau gerakan janin berlebihan.
13. Tidak terjadi kontraksi uterus yang adekuat.

Dalam keadaan ini pemeriksaan harus diulangi dalam 24 jam.

Hiperstimulasi.

a. Kontraksi uterus lebih dari 5 kali dalam 10 menit.

b. Kontraksi uterus lamanya lebih dari 90 detik (tetania uteri).

c. Seringkali terjadi deselerasi lambat atau bradikardi.

Dalam keadaan ini, harus waspada kemungkinan terjadinya hipoksia janin yang berlanjut sehingga bukan tidak mungkin terjadi asfiksia janin. Hal yang perlu dilakukan adalah segera menghentikan pemeriksaan dan berikan obat-obat penghilang kontraksi uterus (tokolitik), diberikan oksigen pada ibu dan tidur miring untuk memperbaiki sirkulasi utero-plasenta. Hasil CST yang negatip menggambarkan keadaan janin yang masih baik sampai 1 minggu kemudian (spesifitas 99%). Sedangkan hasil CST yang positip biasanya disertai outcome perinatal yang tidak baik dengan nilai prediksi positip ± 50%. Kontra indikasi CST:

1. Absolut.

1. Adanya risiko ruptura uteri misalnya pada bekas SC, miomektomi
2. Perdarahan antepartum
3. Tali pusat terkemuka

2. Relatif.

1. Ketuban pecah prematur.
2. Kehamilan kurang bulan
3. Kehamilan ganda
4. Inkompetensia servik
5. Disproporsi sefalo-pelvik.

***KARDIOTOKOGRAFI INTRAPARTUM***

Dalam masa persalinan stres pada janin timbul karena adanya kontraksi rahim. Unsurunsur penting yang dipakai dalam penilaian sistem kardiovaskuler adalah :

1. Frekuensi denyut jantung basal antara 2 kontraksi rahim atau selama tidak ada kontraksi.
2. Variabilitas Ditunjukkan dengan adanya osilasi atau frekuensi basa yang tidak teratur
3. Deselerasi denyut jantung janin secara periodik yaitu, penurunan frekuensi denyut jantung yang berhubungan dengan kontraksi rahim (uniform) dan yang tidak beraturan (non uniform).

Pemantauan janin intrapartum dapat dipakai 2 cara :

1. Secara eksternal

2. Secara Internal

**Aktivitas Uterus**

Penilaian kesehatan janin tidak terlepas dari pengaruh kontraksi uterus. Kontraksi uterus merupakan beban yang berulang secara alamiah. Kontraksi uterus menyebabkan :

1. Transpor nutrien berkurang

2. Menekan kepala dan tali pusat

Intensitas kontraksi uterus dalam persalinan normal berkisar antara 40-60 mmHg. Lama kontraksi uterus pada fase terjadi selama 50-70 detik. Takisistole adalah aktivitas uterus yang berlebihan, terjadi 5 kali atau lebih kontraksi uterus dalam 10 menit.

**TERAPAN KLINIK**

**FREKUENSI**

Evaluasi klinik frekuensi denyut jantung basal tidak saja atas dasar 120-160 denyut per menit tetapi perlu diperhatikan pula hal-hal lain. Umumnya frekuensi bunyi jantung basal dibawah 150 denyut per menit, sehingga apabila frekuensi melebihi nilai itu, maka kita harus berhati-hati akan kemungkinan adanya kelainan. Keadaan lain misalnya, pada kasus postmaturitas mungkin saja ditemukan frekuensi antara 100-120 denyut per menit, janin masih dalam keadaan normal. Karena itu perlu diperhatikan umur kehamilan dalam menilai frekuensi denyut jantung basal.

**TAKIKARDIA**

Takikardia terjadi karena adanya kenaikan relatif frekuensi denyut jantung basal. Hal ini terjadi karena adanya kompensasi janin terhadap stres. Deselerasi lambat yang timbul secara periodik, deselerasi variabel dan takisistole dapat meningkatkan frekuensi bunyi jantung basal (takikardia). Diagnosis banding takikardia janin adalah :

1. Imaturitas

2. Prematuritas

3. Ibu demam

4. Hipoksia ringan

5. Takisistole

6. Obat-obatan : atropin, Scopolamin

7. Aritmia, Hipertiroidisme

**BRADIKARDIA**

Umumnya bradikardia timbul pada asfiksia lanjut, tetapi bradikardia tanpa disertai deselerasi patologis tidak selalu gawat janin, keadaan ini ditemukan pada serotinus dan kelainan jantung kongenital. Bradikardia dan takikardia saja bukan indikasi untuk mengakhiri kehamilan. Jadi bradikardia dengan variabilitas dalam batas normal tanpa disertai deselerasi patologis, mungkin janin dapat bertahan lama. Untuk penilaian selanjutnya dapat dilanjutkan pemeriksaan mikroanalisis darah janin *(fetal blood samping).*

**VARIABILITAS**

Variabilitas adalah indikator untuk menilai cadangan kerja jantung dan system sirkulasi fetoplasenter. Hilangnya variabilitas merupakan tanda bahaya bagi janin (0-5 denyut per menit/*silent pattern* dari Hon atau osilasi 0 dari Hammacher). Variabilitas normal berkisar antara 6-15 denyut per menit. *Saltatory* atau osilasi III dari Hammacher merupakan tanda peningkatan kebutuhan sirkulasi darah janin, misalnya awal kompresi tali pusat. Selama pemantauan perlu dicatat secara cermat obat-obat yang diberikan, karena beberapa obat dapat menurunkan variabilitas. Penurunan variabilitas perlu dibedakan pula dengan gambaran janin tidur. Dengan merangsang dengan suara atau menggerak-gerakan uterus, selama 60 detik, pada janin tidur variabilitas denyut jantung janin akan kembali normal. Pada insufisiensi uteroplasenter akut (hipotensi postural, hiperstimulasi oksitosin) tampak gambaran deselerasi lambat mendahului terjadinya penurunan variabilitas. Tetapi pada insufisiensi uteroplasenter khronis (preeklamsia, diabetes melitus) terjadi penurunan variabilitas mendahului terjadinya deselerasi lambat. Pada dasarnya penilaian kardiotokografi perlu dikombinasi dengan data-data klinis. Misalnya secara klinis apakah janin dalam keadaan prematur atau pertumbuhan janin terhambat (PJT). Selain itu kemampuan janin menghadapi stres berbeda-beda. Misalnya pada kasus dengan gambaran deselerasi variabel berat dan lama mungkin variabilitas dalam batas normal, tetapi pada kasus lain adanya deselerasi ringan saja sudah disertai gambaran takikardia dan penurunan variabilitas. Dari sini dapat dilihat bahwa janin mempunyai kemampuan melakukan kompensasi terhadap stres secara individual. Yang paling penting dari semua gambaran patologis adalah penilaian variabilitas, karena variabilitas mencerminkan kemampuan cadangan instrinsik janin. Diagnosis banding penurunan variabilitas adalah :

1. Hipoksia(dini) 186
2. Obat-obatan : tranquillizer (diazepam), narkotika, atropin, scopolamin, barbiturat, anestesi lokal, magnesium sulfat.
3. Prematuritas atau imaturitas
4. Takikardia
5. Janin dalam keadaan tidur
6. Takisistole uterus
7. Kelainan jantung dan kelainan susunan saraf pusat
8. Aritmia

**DESELERASI VARIABEL**

Deselerasi variabel dapat timbul bersamaan atau tanpa takisistole. Bila deselerasi variabel timbul disertai peningkatan frekuensi denyut jantung basal dan penurunan variabilitas maka janin dalam keadaan gawat.

**Resusitasi intra uterin**

Pada keadaan gawat janin, persalinan harus segera diakhiri. Sambil menunggu tindakan yang sesuai terhadap janin maka dilakukan resusitasi intra uterin.

***Pengeloaan secara umum***

*Memperbaiki sirkulasi darah di dalam rahim* Deselerasi lambat biasanya berhubungan dengan gangguan sirkulasi darah intervili.

1. Posisi ibu Semua pasien dengan dugaan gawat janin harus diletakkan pada posisi miring.
2. Pemberian cairan Tidak jarang wanita dalam persalinan kurang intake per oral dalam waktu lama. Keadaan ini mengakibatkan kekurangan cairan badan secara total. Walaupun demikian keadaan pasien masih dapat dalam keadaan baik, nadi dan tekanan darah stabil. Stabilnya fungsi alat vital ibu ini mungkin dengan mengorbankan sirkulasi darah arteria uterina yang mengakibatkan gangguan sirkulasi janin. Bila ada tanda-tanda gawat janin, ibu perlu diberi cairan melalui infus. Bila infus sudah diberikan, perlu tetesan dipercepat. Pada janin dengan gambaran deselerasi lambat perlu diberi cairan subsitusi seperti, Ringer Laktat atau NaCI fisiologis untuk mengganti cairan intravaskuler yang hilang. Kadang-kadang cara ini dapat membantu memperbaiki sirkulasi uteroplasenter.
3. Relaksasi rahim Bila sedang dalam pemberian oksitosin drip, tindakannya adalah hentikan oksitosin drip, kemudian berikan obat-obat tokolitik seperti : Ritodrin intravena atau Terbutalin subkutan. Dengan mengurangi atau menghilangkan stres yang mungkin ditimbulkan oleh kontraksi rahim, diharapkan janin akan kembali ke keadaan normal.

Kadang-kadang frekuensi kontraksi rahim terlalu banyak (lebih dari 5 kalikontraksi per 10 menit) sehingga sedikit waktu untuk janin mendapatkan oksigen dari sirkulasi uteroplasenter. Selanjutnya bila keadaan janin membaik dan kegawat daruratan janin tidak terlalu berat, persalinan dapat diteruskan untuk lahir pervaginam. Bila tidak mungkin persalinan pervaginam maka dipersiapkan untuk seksio sesarea.

***Memperbaiki sirkulasi darah tali pusat***

Untuk memperbaiki deselerasi variabel yang berat perlu dikerjakan seluruh tindakan resusitasi pada kasus seperti gangguan sirkulasi darah uterus. Perlu perhatikan khusus pada masalah :

1. Posisi ibu

Merubah posisi ibu dari tidur miring menjadi posisi Trendelenburg atau *kneechest*

1. Posisi kepala janin

Bila sudah terjadi prolaps tali pusat, dapat diperbaiki dengan menekan kepala janin agar tidak menekan tali pusat, sampai saat operasi dilakukan. Beberapa kepustakaan tidak menganjurkannya, selain tali pusat dan kepala itu licin sehingga hasilnya diragukan, juga tidak etis.

***Memperbaiki oksigenasi janin***

Meningkatkan oksigen yang dihisap ibu akan meningkatkan sedikit tekanan O2 darah janin. Mungkin hal ini menguntungkan bagi janin karena dengan sedikit peningkatan oksigen akan menghasilkan kadar oksigen darah janin yang relatif tinggi karena daya afinitas darah janin tinggi terhadap oksigen.

***Memberikan infus cairan amnion***

Dengan memberikan infus cairan melalui kanalis servikalis akan mengembangkan rongga rahim, dan akan mengurangi kompresi rahim terhadap tali pusat. Pengelolaan Kasus dengan Deselerasi Variabel

Tindakan Efek

1. Merubah posisi ibu - Dekompresi tali pusat
2. Menurunkan kontraksi uterus dengan - Meningkatkan aliran darah mengurangi dosis oksitosin atau uteroplasenter pemberian beta bloker seperti MgSO4
3. Pemberian oksigen kepada ibu - Meningkatkan oksigen ibu dan janin
4. Persiapan untuk tindakan - Memperpendek waktu antara putusan dengan tindakan
5. Meninggikan bagian terendah ibu - Mengurangi efek tekanan tali (posisi semi Fowler) pusat.

**DESELERASI LAMBAT**

Deselerasi lambat merupakan petunjuk adanya gangguan transport nutrisi fetomaternal. Deselerasi lambat timbul bersamaan dengan penurunan variabilitas pada insufisiensi kronis seperti preeklamsia, diabetes melitus dan PJT. 188 Deselerasi lambat tanpa disertai penurunan variabilitas dapat terjadi pada janin normal, atau pada persalinan yang menggunakan obat-obat anestesi seperti blok paraservikal, anestesi lumbal, hipotensi dan hiperstimulasi. Berat ringannya deselerasi lambat didasarkan pula atas jauh turunnya amplitudo bunyi jantung janin. Dikatakan ringan bila turunnya amplitudo kurang dari 15 denyut per menit. Bila turunnya amplitudo melebihi 45 denyut per menit dikatakan berat dan bila terjadi diantaranya dikatakan sedang. Pengelolaan Kasus dengan Deselerasi Lambat Tindakan Efek

1. Menurunkan frekuensi kontraksi - Meningkatkan waktu pemulihan uterus.
2. Merubah posisi ibu menjadi posisi - Meningkatkan aliran darah miring uteroplasenter
3. Pemberian oksigen 5-7 liter per menit - Meningkatkan kadar oksigen darah ibu dan janin
4. Meningkatkan volume darah - Memperbaiki hipotensi, meningkatkan aliran darah uteroplasenter

5.Persiapan operasi - Mempersingkat waktu antara

putusan dengan tindakan

**AKTIVITAS UTERUS**

Penerimaan janin terhadap stres yang terjadi karena kontraksi uterus berbeda satu

dengan lainnya misalnya, untuk janin PJT atau prematur kontraksi uterus normal akan memberikan beban yang berat. Umumnya kontraksi uterus yang berlebihan dapat dikoreksi Pengelolaan Kasus dengan Kontraksi Uterus yang Berlebih Sebab ) Tindakan

1. Dosis oksitosin berlebih - Turunkan dosis oksitosin dan pergunakan infusion pump
2. Anestesi epidural - Pemberian cairan sebelum tindakan . Hindarkan hipotensi karena posisi ibu terlentang
3. Blok paraservikal - Pemberian dosis ringan dan tindakan ini jangan diberikan pada janin dengan asidosis
4. Kontraksi uterus dobel - Merubah posisi ibu menjadi atau tripel posisi miring dan pemberian cairan. Bila berat dapat diberi obat beta bloker seperti Mg SO4, dll. ) Faktor-faktor tersebut tidak selalu menyebabkan kontraksi uterus berlebih.

**Tanda-tanda Normal Selama Pemantauan dengan Kardiotokografi**

Kardiotokografi berperan dalam pemantauan kesehatan janin secara cermat. Pegangan untuk mengetahui bahwa janin dalam keadaan baik dan tidak perlu tindakan adalah :

* Frekuensi bunyi jantung janin dalam batas normal
* Variabilitas dalam batas normal
* Tampak adanya akselerasi yang berhubungan dengan gerakan janin
* Gambaran deselerasi dini

**Petunjuk dalam mengambil keputusan untuk tindakan**

Dalam mengambil keputusan untuk mengakhiri persalinan dapat dicapai dengan beberapa kriteria.

**Penilaian Kasar**

Bila didapat deselerasi variabel berat (frekuensi bunyi jantung janin di bawah 70 per menit dengan masa 30-60 detik) atau ditemukan deselerasi lambat dari segala tingkat yang tidak dapat dikoreksi dengan resusitasi intra uterin, maka persalinan harus dilakukan 30 menit sejak ditemukannya tanda-tanda tersebut. Sebaliknya bila pada pemantauan tampak gambaran abnormal seperti deselerasi lambat, deselerasi variabel, takikardia atau penurunan variabilitas (variabilitas 0-5 denyut per menit) tetapi tidak menetap, cukup dilakukan tindakan resusitasi intra uterin saja. Dalam mengambil kesimpulan adanya gawat janin serta bagaimana pengelolaan selanjutnya, perlu dipertimbangkan macam-macam faktor serta data klinik hingga tindakan yang akan diambil benar-benar merupakan tindakan yang diperlukan.

***Macam-macam faktor yang perlu dipertimbangkan adalah :***

1. Stres karena kehamilan dan lama kontraksi, obat-obatan : epidural, paraservikal, oksitosin
2. Cadangan tenaga janin dalam sirkulasi fetoplasenter yang masih baik dapat diketahui dari variabilitas normal dan adanya gerakan janin yang disertai gambaran akselerasi denyut jantung janin.
3. Reaksi terhadap stres dapat dilihat macamnya :

* Deselerasi variabel dinilai lamanya dan dalamnya
* Deselerasi lambat dilihat dalamnya dan variabilitasnya

1. Efek sekunder: penurunan variabilitas (janin tidur), takikardia relatif (demam), deselerasi variabel (pemberian atropin)
2. Lain-lain : prematuritas dan PJT

**KLASIFIKASI GAMBARAN DENYUT JANTUNG JANIN PADA**

**PEMERIKSAAN KARDIOTOKOGRAFI**

**(Menurut FIGO, 1987)**

***Antepartum***

1. ***Normal :***

* Denyut jantung basal : 110-150 denyut per menit (dpm)
* Variabilitas : 5-25 dpm
* Adanya > 2 akselerasi dalam waktu 10 menit
* Tidak ada deselerasi (terkecuali bila deselerasi dini yang sporadik, ringan dan singkat).

1. ***Mencurigakan* :** Bila ditemukan salah satu dari tanda-tanda dibwah ini :

* Denyut jantung basal : 150-170 dpm atau 110-100 dpm.
* Variabilitas : 5-10 dpm selama > 40 menit atau > 25 dpm atau < 25 dpm.
* Tidak ada akselerasi dalam waktu > 40 menit
* Deselerasi sporadic

1. ***Tidak Normal* :** Bila ditemukan salah satu dari tanda-tanda di bawah ini :

* Denyut jantung basal : < 100 dpm atau 170 dpm
* Variabilitas : 5 dpm dalam waktu > 40 menit
* Deselerasi yang berulang
* Deselerasi lambat, variabel atau prolonget deceleration
* Gambaran sinusoidal (frekuensi < 6 siklus/menit)
* amplitudo > 10 dpm, lamanya > 20 menit

***Intrapartum***

1. ***Normal* :**

* Denyut jantung basal : 110-150 dpm
* Variabilitas : 5-25 dpm

1. ***Mencurigakan* :**

* Denyut jantung basal : 150-170 dpm atau 110-150 dpm
* Variabilitas : 5-10 dpm selama > 40 menit
* Deselerasi variabel

1. ***Tidak Normal :***

* Denyut jantung basal : < 100 dpm atau 170 dpm
* Variabilitas : 5 dpm selam > 40 menit
* Deselerasi dini yang berulang dan berat atau deselerasi variable
* Prolonged deceleration
* Deselerasi lambat
* Gambaran sinusoidal

***DOPPLER VELOSIMETRI***

Dalam beberapa tahun yang lalu perlindungan terhadap janin di dalam kandungan masih dianggap cukup aman. Ibu adalah penderita yang harus dirawat, sedangkan janin dianggap sebagai organ tubuh ibu sekalipun hanya sementara. Sehingga perawatan yang baik terhadap ibu akan secara otomatis memberikan keadaan yang terbaik untuk buah kehamilannya.1Dalam kurun dua dekade ini pengetahuan terhadap janin dan keadaan lingkungan di sekitarnya makin berkembang. Seperti halnya kesehatan ibu, kesehatan janin dalam hal ini kesejahteraan janin di dalam kandungan telah menarik minat yang besar untuk dipelajari, sehingga janin tidak lagi dianggap sebagai bagian dari organ ibu. Janin telah dianggap sebagai penderita kedua setelah ibu, yakni penderita yang seringkali menghadapi resiko yang lebih besar untuk sakit bahkan meninggal dibandingkan dengan ibu.1Telah dikembangkan berbagai macam cara untuk mengevaluasi keadaan janin salah satunya adalah dengan menggunakan *Doppler velocimetry. Doppler velocimetry* adalah suatu alat diagnostik yang bersifat non invasif, sehingga dinilai aman dalam penggunaanya untuk mengetahui kesejahteraan janin.

**Sarah perkembangan Doppler Velocimetry**

Prinsip doppler pertama kali diperkenalkan oleh Cristian Andreas Doppler dari Austria pada tahun 1842. Penggunaan dibidang kedokteran dengan menggunakan tehnik doppler ultrasound pertama kali dilakukan oleh Shigeo Satomura dan Yosuhara Nimura yang menggunakannya untuk mengetahui pergerakkan katup jantung pada tahun 1955.17 Kato dan I. Izumi pada tahun 1966 adalah yang pertama menggunakan *osciloscope* pada penggunaan doppler ultrasound sehingga pergerakan pembuluh darah dapat didokumentasikan.17 Pada tahun 1968 H. Takemura dan Y. Ashitaka dari Jepang memperkenalkan pengunaan *doppler velocimetry* di bidang kebidanan dengan menggambarkan tentang spektrum doppler dari arteri umbilikalis. Sedangkan di Barat penggunan *Doppler velocimetry* di bidang kebidanan baru dilakukan pada tahun 1977.17 Pada tahun 1974 L. Porcelot memperkenalkan Resistensi Indeks di Perancis. Pada tahun yang sama Gosling dan King memperkenalkan *Pulsating Index*.17 Pada awalnya penggunaan doppler ultrasound difokuskan pada arteri umbilikalis, tetapi pada perkembangannya banyak dipergunakan pembuluh darah lainnya.

Sturla Eik-Nes dari Norwegia mendokumentasikan mengenai aliran darah aorta janin pada tahun 1983. Pada tahun yang sama Stuart Campbell melaporkan tentang penggunaan *doppler velocimetry* pada preeklampsia. Pada tahun 1986 Wladimiroff dan kawan-kawan melaporkan tentang pergerakan aliran darah arteri cerebralis media. Sanjay Vyas pada tahun 1989 di Inggris melaporkan tentang pergerakan aliran darah arteri renalis. 193 Tronheim dan kaean-kaean melaporkan pada tahun 1991 aliran darah duktus venosus janin.17 Ultrasonografi pada mulanya dimulai dengan gambar B-scan yang relatif kasar pada tahun 1950 an, yang kemudian berkembang pada dengan penemuan tehnik “real time” dan peningkatan kontas gambar (grey scale) pada sekitar tahun 1970. Kombinasi pemeriksaan doppler dengan tehnik imajing sebelumnya, pada dekade 1980 lebih meningkatkan kemampuan modalitas ini sebagai alat imaging diagnostik. *Spectral doppler* dapat merupakan *continous wave* (CW) dan *pulsed wave* (PW). Pada CW kita menggunakan signal frekuensi tinggi yang tidak menimbulkan gambaran aliasing, tetapi tidak mampu menentukan lokasi, kedalaman jarak tertentu. Sedangkan PW menggunakan frekuensi terbatas sehingga dapat menentukan jarak, tetapi menimbulkan aliasing. Dalam perkembangannya kemudian muncul doppler bewarna yang merupakan PW. Frank Barber memperkenalkan *duplex doppler* yaitu dengan kombinasi pemeriksaan Bscan dan spektral doppler pada tahun 1974. Pada tahun 1978 diperkenalkan oleh M.Brandestini dan F.Foster *2D color flow imaging*.3,17 Dengan *Color Doppler Imaging* aliran diberi tanda dengan simbol warna dimana bila mengalir ke arah tranduser akan memberikan warna merah dan jika menjauhi akan memberikan warna biru, bila terjadi pencampuran maka menunjukkan adanya turbulensi. Dengan demikian kita akan mengetahui :

- adanya aliran

- arah aliran

- apakah ada turbulensi

Pada perkembangan selanjutnya dikenal doppler angiografi dimana merupakan perkembangan selanjutnya dari *Color Doppler* dimana dengan alat ini kelemahan *Doppler velocimetry* yang tidak dapat digunakan untuk mengetahui diameter pembuluh darah, dengan alat ini kelemahan itu bisa diatasi karena alat ini dapat ditunjukan gambaran vaskuler dan alirannya. Dengan dapat diukurnya diameter pembuluh darah akan bermanfaat untuk mendiagnosa terjadinya kelainan kongenital pada jantung seperti Marfan sindrom, atresia aorta dan pulmonal dan beberapa kasus tetralogi Fallot. *Power Doppler Angiografi* memberikan paparan energi yang lebih rendah pada jaringan janin daripada penggunaan pencitraan dengan menggunakan doppler bewarna konvensional.

**Diagnostik *Doppler Velocimetry***

Pemeriksaan dengan menggunakan *Doppler velocimetry* adalah suatu pemeriksaan dengan menggunakan efek ultrasonografi dan efek doppler. Tehnik pencitraan pada Ultrasonografi menggunakan gelombang suara dengan frekuensi tinggi yang terputus-putus (intermitten) yang ditimbulkan dari tranduser yang dibuat dari bahan yang mengandung kristal yang kemudian mengubah energi listrik menjadi gelombang suara dengan frekuensi tinggi dan mengubah gelombang pantulannya (echo) menjadi energi listrik. Jadi tiap kristal pada tranduser selain sebagai pengirim gelombang juga sebagai penerima gelombang pantulannya. Gambaran yang diperoleh adalah gambaran dua demensi yang dihasilkan ketika gelombang pantulan ultrasound ditampilkan pada layar *oscilloscope*. Signal yang dipantulkan dirubah dari gelombang suara menjadi energi listrik. Pada *oscilloscope* gelombang suara yang dipantulkan akan 194 memberikan gambaran dimana tulang akan memberikan gambaran yang lebih terang daripada jaringan yang kurang padat seperti otot, otak, lemak.1 Efek Doppler ditemukan pertama kali oleh Christian Johann Doppler seorang ahli fisika dari Austria pada tahun 1848 dari pengamatannya bahwa suara yang dihasilkan dari peluit kereta api terdengar makin keras ketika datang dan makin lemah ketika menjauh. Kemudian tehnik ini disempurnakan oleh Nippa pada tahun 1976 sehingga tehnik ini dapat memberikan informasi dari struktur yang bergerak.2,3 Pada dekade ini ahli kebidanan berusaha untuk dapat mengukur aliran darah pada janin dan aliran darah uteroplasenta. Untuk mengetahuinya dahulu dipergunakan tehnik yang bersifat invasif dengan cara mengikuti jejak radioaktif. Pada saat ini dengan berkembangnya tehnik *doppler velocimetry* maka untuk mengukur aliran darah pada janin dan aliran darah uteroplasenta menjadi lebih mudah dan lebih aman karena tidak bersifat invasif. Efek doppler yang dijelaskan oleh Frank A. Chervenak dan Steven G. Gabbe didasarkan pada pengamatan bahwa frekuensi sirene dari sebuah ambulans akan berubah ketika datang dan menjauh. Tinggi rendahnya nada dari suara sirine akan berubah makin tinggi ketika ambulans mendekat dan makin rendah ketika ambulans menjauh. Hal yang sama akan terjadi pada aliran darah yang memantulkan gelombang suara yang dipancarkan dan kemudian ditangkap lagi oleh tranduser ultrasonografi, dimana akan terjadi pergeseran frekuensi yang proporsional terhadap kecepatan aliran darah. Dengan kata lain frekuensi dari suara yang dipantulkan sesuai dengan kecepatan gerakan sel darah merah.1 Kecepatan aliran darah dapat diperhitungkan dengan persamaan (gamb. II-1) fd = 2 f0 V cos θ c fd : perubahan frekuensi ultrasound atau perubahan Doppler f0 : frekuensi yang dikirimkan oleh alat ultrasound V : Kecepatan aliran sel darah merah (kecepatan aliran yang memeantulkan) θ : Sudut antara tranduser dengan arah pergerakan aliran darah c : Kecepatan suara pada medium (1,540 m/detik) 195 Gambar II-1 . Persamaan Doppler : gelombang ultrasound yang berasal dari tranduser dengan frekuensi awal fo membentur aliran darah yang sedang bergerak dengan suatu kecepatan. Frekuensi yang dipantulkan tergantung pada sudut θ antara sinyal suara dan pembuluh darah. Kecepatan suara pada jaringan adalah konstan, frekuensi tranduser diketahui, jika sudut antara pembuluh darah diperkirakan konstan maka perbedaan frekuensi doppler akan sama proporsinya dengan kecepatan aliran darah. Frekuensi yang dipergunakan pada doppler velocimetry adalah 3-5 MHz.1,2,4,5 Pada penggunaan *doppler velocimetry* beberapa hal yang perlu diketahui dan diperhatikan, sudut yang ideal antara tranduser dengan pembuluh darah adalah antara 30o – 60o, sehingga kesalahan penghitungan dapat dibuat seminimal mungkin, karena bila sudut kurang dari 30o signal akan hilang oleh karena dibiaskan, sedangkan bila lebih dari 60o signal akan hilang karena perbedaan frekuensi doppler sangat kecil. Bila sudut doppler 100o maka beda frekuensi adalah 0 karena cos 100o adalah 0.(gamb. II-2)1,2 Disamping itu *doppler velocimetry* mempunyai keterbatasan karena bervariasinya diameter pembuluh darah sehingga menimbulkan suatu problem dalam penggunaannya dibidang obsetri dan ginekologi, karena doppler velocimetry bewarna yang konvensional dimana masih menggunakan tranduser dengan frekuensi rendah tidak dapat secara akurat menentukan diameter pembuluh darah .1,6,7 Pada penggunaan *doppler velocimetry* beberapa indeks yang digunakan adalah (gamb. II – 3) :1,5,6,8 1. Rasio puncak sistolik (S) / diastolik (D) (A/B ratio) Jika tahanan pembuluh darah meningkat maka aliran diastolik akan menurun sehingga rasio S/D akan meningkat (gamb. II-4) 2. *Pulsating Index* (S-D / mean) 196 Berguna bila gambaran aliran darah diastolik tidak ada atau terbalik . Resistensi Indeks (rasio dari Pourcelot) S-D / S Maulik dan kawan-kawan mendapatkan bahwa RI berguna untuk memperkirakan kesejahteraan janin.

**Gambaran doppler velocimetry pada kehamilan normal :**

**1. Pada trisemester pertama**

Gambarannya adalah puncak sistolik tinggi dengan diikuti penurunan aliran diastolik. Ini menunjukkan bahwa tahanan pembuluh darah uterina masih tinggi. Pada awal kehamilan bisa ditemukan akhir *diastolik notch*

**2. Pada akhir trisemester kedua**

Puncak sistolik yang kemudian diikuti dengan komponen diastolik yang melebar. Ini menunjukkan menurunnya hambatan pada *plasental bed.* Peningkatan hambatan pada *plasental bed* berhubungan dengan adanya hambatan pertumbuhan pada janin, pada *doppler velocimetry* didapatkan gambaran menghilangnya gambaran akhir diastolik atau pada keadaan yang ekstrem terdapat gambaran terbaliknya akhir diastolik. Karena informasi ultrasound dihasilkan oleh spektrum analisis dari gelombang echo (gelombang pantul) ketika organ target dibombardir dengan energi suara, maka ultrasound harus dianggap sebagai prosedur yang invasif jika berdasarkan teori tentang resiko terjadinya kerusakan jaringan. Energi suara dalam jaringan akan diubah menjadi bentuk energi yang lain. Kebanyakan energi suara akan diubah menjadi energi panas yang akan berubah secara proposional sesuai dengan energi yang dipancarkan. Dengan frekuensi yang rendah akan diubah menjadi energi gerak yang disebut dengan *resonance*. Pada pemakaian ultrasound untuk diagnostik tidak terdapat *resonance* dan kebanyakan energi ultrasound diubah menjadi energi panas.8,10 Dalam penggunaan klinik batas keamanan bagi jaringan untuk mendapatkan paparan ultrasound adalah < 110 mW/cm2. Kebanyakan instrumen yang dipergunakan sekarang tenaga maksimum yang dihasilkan kurang dari 50 mW/cm2.

**Penggunaan *Doppler Velocimetry* di bidang Obstetri.**

Banyak penelitian yang dilakukan yang menggunakan *doppler velocimetry* sebagai alat untuk membantu menegakkan diagnosa, ada yang melakukannya untuk screening pada kehamilan normal ada juga yang melakukannya pada wanita hamil yang mempunyai resiko tinggi.

Di bidang ilmu kebidanan *color doppler velocimetry* dipergunakan untuk menilai kesejahteraan janin. Secara umum dapat dikatakan bahwa perfusi uterus dan janin dapat dinilai pada setiap tahap kehamilan. Evaluasi perubahan aliran darah fetal dengan adanya perubahan pada pola gelombang v. umbilikalis dan aorta, arteri umbilikalis, a.carotid interna yang mempunyai korelasi dengan pertumbuhan janin terhambat.3 Pada penggunaan *color doppler velocimetry* melibatkan pembuluh darah yang dapat digolongkan .

**Pembuluh darah ibu**

Dapat dilihat dengan jelas aliran arah dalam arteri uterina, arkuata, radialis dan spiralis disekitar jaringan trofoblast. Sehingga dapat dilakukan pengukuran berbagai indeks yang diperlukan. 200 Pada kehamilan yang normal, maka rasio S/D, PI dan RI akan menurun setelah kehamilan 24-26 minggu, sampai tercapai gambaran yang menetap, yaitu gambaran velositas diastolik yang tinggi dan hampir mendatar. Gambaran gelombang a. uterina pada trisemester pertama kehamilan mempunyai puncak diastolik yang berlekuk (diastolik notch) yang menghilang setelah kehamilan 24 minggu. Bila gambaran lekukan ini menetap dan harga S/D, PI dan RI tetap tinggi setelah kehamilan 24-26 minggu berarti tahanan di ujung a.uterina meninggi yang biasanya menyertai terjadinya pre eklampsia atau pertumbuhan janin terhambat.

**Pembuluh darah janin:12**

Biasa dilakukan pada :

***Duktus Venosus***

Aliran darah pada duktus venosus sudah dapat diidentifikasi pada minggu ke 10-13 kehamilan tapi masih belum mempunyai arti klinis. Yaman dan kawan-kawan melaporkan ada hubungan antara terjadinya peningkatan angka kematian perinatal dengan terjadinya penurunan aliran darah pada duktus venosus. Ozen dan kawan-kawan melaporkan bila terjadi ketidaknormalan aliran adrah pada duktus venosus ada hubungannya dengan terjadinya kematian perinatal dan Apgar Skore 5 menit pertama yang rendah. Tchirikov dan kawan-kawan mengevaluasi rasio antara vena umbilikalis dengan aliran darah duktus venosus dengan terjadinya

pertumbuhan janin yang terhambat.

***Pembuluh darah Pulmonal***

Cynober melaporkan bahwa PI stabil selama kehamilan tetapi akan menampakkan terjadinya peningkatan yang signifikan bila terjadi hambatan pertumbuhan pada janin. Mitchell menunjukkan bahwa adanya gambaran peningkatan tahanan aliran darah pulmonal bagian tepi, tetapi tidak terjadi pada aliran darah pulmonal yang ada di tengah pada 10 janin menunjukkan adanya hipoplasia pulmo yang ada hubungannya dengan penyakit multikistik displasia ginjal bilateral.

***Pembuluh darah otak***

Pemeriksaan pembuluh darah otak pertama kali dilaporkan oleh Lingmann pada tahun 1984 yang melaporkan adanya meningkatnya aliran darah arteri karotis ada hubungannya dengan ketidak normalan doppler dari arteri umbilikalis. Pembuluh darah arteri cerebri media mempunyai tahanan yang rendah selama kehamilan dan menerima 7% *cardiac output fetal*. Perbandingan antara rasio dari arteri cerebri media dengan arteri umbilikais (rasio cerebriplasenta) mempunyai nilai diagnostik yang lebih baik untuk memprediksikan kesejahteraan janin daripada bila dipergunakan tersendiri. 201 Meningkatnya tahanan arteri cerebri media menunjukkan terjadinya kegawatan pada janin. Penggunaan lain dari pemeriksaan arteri cerebri media adalah untuk menentukan terjadinya isoimunisasi rhesus pada janin.

***Pembuluh darah Ginjal***

Pertama kali dilaporkan oleh Sanjay Vyas di Inggris pada tahun 1989. Curah jantung yang mengalir ke ginjal janin adalah 6% yang kemudian setelah masa neonatal darah yang mengalir akan meningkat menjadi 17-18%. Yasuhi melaporkan menurunnya indeks aliran darah pada pembuluh darah ginjal kemungkinan hubungannya dengan meningkatnya produksi urin janin.

**Pembuluh darah utero-plasenta**

Pada *a. umbilikalis* pemeriksaan doppler sudah dapat dimulai sejak minggu ke 17. Secara fisiologis gelombang akhir diastolik tidak ditemukan pada umur kehamilan kurang dari 18 minggu dan mulai terlihat pada kehamilan 18 minggu atau lebih. Hal ini disebabkan oleh karena menurunnya resistensi pembuluh darah plasenta pada kehamilan normal. Pada pertumbuhan janin terhambat dan pada pre eklampsia terjadi peningkatan rasio S/D dan PI dan pada gambaran *doppler velocimetry* tampak sebagai menghilangnya gambaran akhir diastolik bahkan gambaran akhir diastolik yang terbalik. Pada *v. umbilikalis* biasanya alirannya kontinyu. Tetapi bila terjadi kelainanakan tampak gambaran pulsasi. Pada pertubuhan janin terhambat bila disertai dengan adanya pulsasi v. umbilikalis memiliki kemungkinan 5 kali lebih besar untuk mengalami kematian perinatal dibandingkan dengan janin dengan pertumbuhan terhambat tanpa pulsasi pada v. umbilikalis. 202 GambarIII-1. Gambar skematis penggunaan Doppler Velocimetry di bidang Obstetri Yong W. Park dan kawan-kawan menyatakan bahwa insiden terjadinya keluaran kehamilan yang buruk yang ditandai dengan Apgar skor 5 menit < 7, dilahirkannya bayi dengan Seksio Saesaria karena terjadinya fetal disstres, dirawatnya bayi dalam ruang intensif, terjadinya hambatan pertumbuhan janin atau terjadinya kematian janin ketika diadakan pemeriksaan dengan menggunakan *doppler velocimetry* pada trisemester 3 adalah 90,5% bila S/D rasio < 0,70.6 Antonio Barbera dan kawan-kawan mengadakan penelitian mengenai diameter vena dan kecepatan rata-rata aliran darah vena umbilikalis dihubungkan dengan pertambahan berat janin dengan usia kehamilan yang ternyata tidak ada perbedaan yang signifikan. Dikatakan pula bahwa penelitian menggunakan *doppler velocimetry* masih rumit dan memerlukan biaya yang mahal, alatnya tidak selalu tersedia di setiap pusat pelayanan dengan akibat tehnik ini tidak mudah untuk dilakukan secara klinik.13 Anne-Mieke dan kawan-kawan yang mengadakan penelitian mengenai nilai dari kegunaan *doppler velocimetry* menyatakan bahwa penggunaan secara selektif pada kehamilan dengan resiko tinggi mungkin mempunyai kegunaan dalam mengurangi kematian perinatal.14 Martin J. Whittle dan kawan kawan menggunakan *doppler velocimetry* untuk melakukan skreening terhadap wanita hamil dan menyatakan bahwa tehnik dengan menggunakan doppler velocimetry adalah mudah dan cepat dalam penggunaannya serta peralatannya relatif tidak mahal. Karena hasilnya berupa angka maka pengambilan kesimpulannya 203 menjadi mudah. Sehingga dengan demikian *doppler velocimetry* potensial dan berguna untuk tes skreening pada kehamilan. Michael Y. Divon dalam artikelnya menyatakan bahwa tehnik doppler telah menjadi fokus yang menarik dan banyak penelitian tentang *doppler velocimetry* sejak terekamnya untuk pertama kali signal aliran darah dari arteri umbilikalis oleh Fitzgerald dan Drumm. Hal ini dapat memperkirakan sebelumnya bahwa insufisiensi uteri, plasenta dan sirkulasi pada janin menyebabkan terjadinya hasil kehamilan yang buruk dan terjadinya keabnormalan tersebut dapat dikenali dengan *doppler velocimetry*. Sebetulnya, studi observasional secara jelas membuktikan hubungan antara gambaran aliran velocity yang abnormal dan hasil kehamilan yang yang buruk seperti IUGR, asfiksia pada bayi, dan kematian perinatal. Pada keadaan fisiologis plasenta adalah daerah dengan hambatan vaskuler yang rendah, sehingga mengikuti aliran darah sesuai dengan siklus dari jantung. Karena aliran diastole adalah secara pasif, maka jika terjadi peningkatan hambatan pada plasenta aliran darah arteri umbilikalis juga akan berkurang. Oleh karenanya peningkatan hambatan pada plasenta berhubungan dengan rendahnya, atau hilangnya bahkan sampai terjadinya aliran darah akhir diastolik yang terbalik.

Banyak dipublikasikan tentang studi dengan menggunakan tehnik dopler pada arteri umbilikalis sebagai suatu tes untuk mengetahui hasil suatu kehamilan. Banyak studi yang memfokuskan terhadap perkiraan terjadinya IUGR, HT yang disebabkan kehamilan, asfiksia pada janin serta kematian perinatal. Meskipun sudah dapat dijelaskan bahwa penyakit pada plasenta dapat menyebabkan hasil kehamilan yang buruk, tetapi mekanisme kompensasi pada janin, yang kemudian dapat menyebabkan memburuknya keadaan janin adalah sangat kompleks dan tidak dapat diramalkan serta sedikit diketahui sebabnya, karena itu perlu diketahui tentang tehnik baru pada penggunaan klinik :16 1. Suatu hasil yang abnormal dari studi doppler menggambarkan adanya lesi pada plasenta dan tidak menunjukan tingkat adaptasi pada janin, Hal ini menerangkan tentang perkiraan keabnormalan plasenta akan meningkatkan keadaan janin yang memburuk. Tiga hal yang menjelaskan tentang hal ini. Pertama beberapa studi menunjukan abnormalitas doppler yang ditandai dengan tidak adanya bahkan terjadinya akhir diastolik yang terbalik menunjukan hasil yang signifikan dengan tidak optimalnya keadaan janin. Kedua ditemukannya adanya korelasi langsung antara makin tidak normalnya aliran darah dengan asfiksia yang dapat dikenali dengan mengukur kadar gas pembuluh darah tali pusat dengan cara kordosintesis. Ketiga studi menggunakan doppler, pada arteri umbilikalis menunjukan bahwa meningkatnya indeks hambatan menunjukan hubungan yang kuat dengan keadaan janin yang tidak optimal. 2. Respon dari janin terhadap meningkatnya hambatan vaskuler tidak dapat diperkirakan. Ini menunjukkan bahwa penelitian dengan doppler tentang ketidak normalan aliran darah tali pusat sering dapat memperkirakan terjadinya hambatan pertumbuhan pada janin. Selain itu, beberapa janin akan lahir spontan sebelum terjadi gangguan dan akan tampak sehat, sedangkan yang lainnya akan terjadi gangguan yang lama sebelum persalinan spontan sehingga akan terjadi hasil kelahiran yang buruk. 3. Banyak penelitian tentang penggunaan secara klinik *doppler velocimetry* arteri umbilikalis untuk mengevaluasi pasien dengan kehamilan resiko tinggi. Pada 204 penelitian tentang keluaran janin yang buruk, ternyata tidak semuanya berhubungan dengan peningkatan hambatan pada plasenta. Oleh karena itu keluaran janin yang buruk mungkin tidak terdeteksi karena dalam penelitian dengan doppler menunjukkan keadaan yang normal. Selain itu, kematian janin yang tiba-tiba bisa disebabkan kelainan metabolik seperti pada wanita hamil dengan diabetes melitus yang tergantung pada insulin atau pada janin yang mengalami hidrops karena ketidak cocokan Rhesus atau oleh wanita hamil dengan hipertensi yang menunjukkan perubahan ketidak normalan kecepatan aliran darah karena adanya lesi pada plasenta. Demikian juga banyak peneliti yang setuju bahwa terdapat hubungan antara perubahan yang akut pada aliran darah dan perubahan kecepatan aliran darah adalah hal yang buruk, dan keadaan ini dapat menunjukkan awal terjadinya asfiksia yang akut pada janin.

4. Seperti halnya usia janin kemajuan dan jumlah dari villi plasenta akan bertambah. Hubungan antara usia kehamilan, hambatan plasenta, serta kecepatan aliran darah umbilikalis belum diketahui sampai saat ini. Yang diketahui saat ini adalah nilai resisten indeks pada kecepatan aliran darah umbilikalis akan menurun secara bertahap sesuai dengan usia kehamilan pada saat kehamilan tersebut mendekati aterm. Penelitian ini berguna untuk menentukan keadaan janin pada kehamilan yang melebihi waktu. 5. Karena membuktikan dengan *doppler velocimetry* tentang kematian perinatal pada kehamilan yang mempunyai resiko kematian janin yang rendah, maka banyak yang tidak menganjurkan penggunaannya secara rutin untuk screening pada kehamilan tetapi berguna untuk digunakan pada kehamilan dengan resiko tinggi.

**Ringkasan**

*Doppler velocimetry* adalah pemeriksaan dimana kita menggunakan gelombang suara dengan frekuensi tinggi yang dikirimkan oleh tranduser yang kemudian gelombang suara tersebut akan dipantulkan dan kemudian ditangkap kembali oleh tranduser kembali, jadi tranduser berfungsi sebagai pengirim gelombang suara dan penerima gelombang pantulnya. Dengan alat ini energi listrik dirubah menjadi energi suara yang kemudian energi suara yang dipantulkan akan diubah kembali menjadi energi listrik yang kemudian ditampilkan pada layar *oscilloscope*. Dalam penggunaanna dikenal beberapa indeks doppler yaitu :

1. rasio S/D

2. Pulsating Index

3. Resistensi Indeks

Meskipun dikatakan bahwa pemeriksaan dengan menggunakan *doppler velocimetry* bersifat non invasif sehingga tidak membehayakan janin, tetapi perlu diingat bahwa pada pemakaiannya kita menggunakan gelombang energi suara yang kemudian dalam jaringan akan diubah sebagian menjadi energi yang lain, terutama energi panas. Oleh karena dalam penggunaan klinis batas keamanan bagi jaringan untuk mendapatkan paparan adalah < 110 mW/cm2. Banyak pendapat mengenai penggunaan *doppler velocimetry*, ada yang mengatakan berguna untuk skreening pada kehamilan, ada pula yang menyatakan tidak berguna untuk skreening karena secara klinis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikans 205

dengan apabila tidak dilakukan pemeriksaan *doppler velocimetry* dan memerlukan

biaya yang tidak murah untuk pemeriksaan tersebut. Tetapi banyak penelitian yang menghubungkan antara penggunaan *doppler velocimetry* dengan kehamilan dengan resiko tinggi terutama pada kehamilan dengan penyakit darah tinggi dan pada pertumbuhan janin terhambat. Pada perkembangannya ultrasonografi dimulai dengan gambar b-scan yang relative kasar, kemudian berkembang dengan ditemukannya tehnik real time yang kemudian digabungkannya tehnik ultrasound dengan pemeriksaan doppler. Pada perkembangan selanjutnya muncul *Color Doppler Imaging*. Perkembangan terbaru adalah dengan adanya doppler angiografi.

**BAB VI**

**PATOFISIOLOGI FETOMATERNAL**

***1 ABORTUS SPONTAN BERULANG***

Mempelajari tentang kejadian abortus spontan berulang maka kita harus mengerti tentang batasan-batasan abortus pada umumnya. Saat ini masih banyak pendapat tentang batasan kejadian abortus ini, tetapi sesuai dengan batasan Abortus yang diakui oleh WHO dan batasan yang tertera dalam buku ICD revisi X, kiranya bijaksana kalau kita memilih batasan tersebut. Suatu kehamilan dikatakan mengalami abortus bila kehamilan tersebut terhenti atau gagal dipertahankan pada usia kehamilan kurang dari 22 minggu atau berat badan janin kurang dari 500 gram. Selanjutnya bila kita menyebut abortus jangan lupa terdapat abortus yang jalannya tidak per vaginam tetapi per andominam yang kita kenal dengan kehamilan ekstra uterin yang kemudian gagal tumbuh dan terjadilah perdarahan intra abdominal yang memerlukan tindakan operasi untuk menghentikaan terjadinya perdarahan atau menutup sumber perdarahan. Abortus imminens (*Threatened Abortion*) merupakan ancaman terjadinya abortus yang ditandai dengan rasa mules/sakit pada daerah perut bawah atau terdapat fluksus sedikit dengan keadaan mulut rahim masih tertutup. Besar rahim masih sesuai dengan umur kehamilan. Kejadian ini dapat berlangsung antara 30 sampai 40 % dari seluruh kehamilan. Abortus inkompletus terjadi apabila abortus ini telah mengeluarkan sebagian dari hasil konsepsi sedangkan sisanya masih berada intraauterin. Abortus insipiens (*Inevitable abortion*) terjadi apabila telah ada pembukaan serviks uterus tetapi jaringan fetus maupun jaringan plasenta masih intrauterin. Abortus spontan berulang apabila terjadi abortus berturut-turut sebanyak 3 kali atau lebih pada umur kehamilan kurang dari 22 minggu. Beberapa penulis menyebutnya dengan *Abortus habitualis*. Abortus spontan berulang ini selalu menjadi masalah didunia praktek ilmu kebidanan karena seorang ibu yang sudah pernah mengalami abortus yang berulang biasanya selalu panik dan berupaya agar tidak terjadi abortus lagi untuk kehamilan berikutnya. Angka kejadiannya adalah satu diantara 300 kehamilan. Masyarakat luas sebenarnya banyak yang tahu tentang pentingnya masalah pencegahan terjadinya abortus berulang ini tetapi sebagian besar mereka tidak dapat memenuhi harapan tersebut, mengingat faktor yang berpengaruh sangat banyak. Pada umumnya masyarakat baru terfikir untuk mencari penyebab atau berobat dengan sungguh-sungguh setelah kejadian abortus dialami sebanyak 2 kali secara berurutan atau usianya sudah menginjak 35 tahun serta pasangan tersebut sulit dalam upayaa untuk meenjadi hamil (“conceiving“). Secara epidemiologis pernah dilaporkan bahwa bila sudah mengalami 4 kali abortus, maka risiko tidak punya anak mencapai 40 sampai 50 %. Usia seorang ibu nampaknya memiliki peranan yang penting dalam terjadinya abortus. Semakin tinggi usia maka risiko terjadinya abortus semakin tinggi pula ( table 327 1). Hal ini seiring dengan naiknya kejadian kelainan kromosom pada ibu yang berusia diatas 35 tahun. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah kejadian tumor leiomioma uteri pada ibu dengan usia lebih tinggi dan lebih banyak sehingga dapat menambah risiko terjadinya abortus. Tabel 1 : Risiko kejadian abortus dan usia ibu

UMUR IBU RISIKO ABORTUS (%)

---------------------------------------------------------------

15 - 19 9.9

20 - 24 9.5

25 - 29 10.0

30 - 34 11.7

35 - 39 17.7

40 - 44 33.8

> 44 53.2

--------------------------------------------------------------

**ETIOLOGI DAN PATOGENESIS**

Penyebab abortus spontan berulang seperti pada penyebab abortus pada umumnya, nampaknya faktor kromosom yang semula cukup menonjol kemudian bergeser urutan penyebabnya oleh faktor immunologi. Dengan melakukan anamnesis yang lengkap tentang riwayat abortus pada keluarga, hal ini mendasari perlunya pemeriksaan kromosom. Pengenalan perubahan struktur kromosom termasuk “mosaicism”, defek gen tunggal dan inversi dapat merupakan dasar terjadinya abortus. Faktor ginetik antara suami dan istri dapat menimbulkan gangguan pertumbuhan janin atau embrio yang kemudian dapat menyebabkan terjadinya abortus. Aberasi kromosum janin dan adanya kelainan kromosum yang tumbuh pada janin misalnya pada trisomi 16 atau trisomi 21 (sindroma Down) merupakan penyebab terjadinya abortus. Pada kelainan monosomi X (45 X atau sindroma Turner) juga dapat memberikan kegagalan janin yang berakhir dengan abortus. Pada kelainan anatomi jelas dapat menyebabkan abortus spontan, Kelainan ini dapat kongenital maupun akuisita (didapat). Kelainan kongenital yang sering didapat ialah kegagalan fusi duktus Mulleri atau terjadinya septum transversum atau septum longitudinal uterus dan defek akibat pemakaian lama. DiEtil Stilbestrol maupun kelainan kongenital rahim, Ibu dengan septum uterus mempunyai angka kejadian abortus sebanyak 60 % karena buah kehamilan yang terinplantasi disana akan mengalami gangguan dalam perkembangannya.

Ibu yang mendapat DIETIL STILBESTROL akan menyebabkan hipoplasia endometri pada trimester pertama dan kedua sehingga menyebabkan inkompetntia serviks sehingga mudah terjadi abortus atau persalinan prematur.

Terjadinya anomali pada arteria uterina perlu dicari karena hal ini akan mengganggu peredaran darah ke daerah inplantasi buah kehamilan sehingga mudah abortus. Patogenesis yang sama bila terjadi gangguan anatomis yang didapat seperti pada keadaan leiomioma terutama yang submukosa dan endometriosis. Pada endometriosis selain faktor anatomis juga terjadi faktor immunologi. Faktor endokrinologi dihubungkan dengan abortus berulang karena terjadinya insufisiensi fase luteal dengan atau tanpa terjadinya hipersekresi hormon LH (luteinizing hormone), Diabetes Mellitus atau kelainan kelenjar tiroid. Sebagai mana kita ketahui pada kehamilan muda, dengan terbentuknya korpus luteum maka akan dipoduksi hormon progesteron untuk mempertahankan kehamilan. Bila terjadi gangguan produksi ini oleh corpus luteum maka dapat terjadi abortus. Biasanya hal ini akan terjadi pada umur kehamilan kurang dari 10 minggu. Teori lain menyebutkan bila terjadi sekresi LH yang abnormal maka akan terjadi efek langsung pada pertumbuhan oocyte dimana selanjutnya akan terjadi pematangan dini endometrium sehingga mudah terjadi abortus. Salah satu poros hormonal yang mungkin terjadi disini ialah terjadinya kenaikan hormone testosteron, hal ini juga dapat menyebabkan abortus. Pada Diabetes Mellitus maka penyebab abortus disebabkan oleh adanya gangguan aliran darah di uterus terutama pada DM yang sudah lanjut, selain itu bisa terjadi kenaikan haemoglobin A1 yang dapat menyebabkan abortus spontan. Kejadiaan hipotiroidea juga dapat berpengaruh dalam produksi hormon dari corpus luteum sehingga dapat menimbulkan abortus. Adanya reaksi antibodi antitiroid juga dapat menyebabkan abortus karena secara umum proses imunologi secara umum juga terganggu. Kehamilan yang sebenarnya harus disertai kenaikan hormon tiroid dan disini hal itu tidak terjadi. Faktor infeksi dapat menyebabkan abortus masih banyak kontroversial. Infeksi traktes reproduksi oleh karena bakteri, virus, zoonetik dan jamur banyak dibicarakan tetapi mikoplasma, ureaplasma chlamydia dan β-streptokokus banyak dilaporkan cukup patogin untuk menyebabkan terjadinya kelainan pada vagina yang dapat menyebabkan reaksi imunologi dan mudah terjadinya abortus. Pada pengamatan lebih lanjut faktor ini dapat menyebabkan pertumbuhan janin, ketuban pecah dini dan mengakibatkan terjadinya partus prematurus. Faktor Imunologi sering dihubungkan dengan abortus ibu dan janin di dalam uterus yang mungkin banyak dipengaruhi oleh faktor imunologi. Dimana sering disebutkan ada beberapa paradoks imunologi pada kehamilan mamalia, antara lain :

1. Konsepsi alogenetik tidak diterima secara normal oleh ibu .
2. Reaksi imunitas ibu terhadap konsepsi sangat menentukan keberhasilan dalam kehamilan.

Selanjutnya faktor imunologi ini berkembang dengan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti terlihat pada tabel 3. Disini komponen hubungan ibu dan konsepsi dibagi menjadi dua mekanisme yaitu : mekanisme aferen dan mekanisme eferen. Pada mekanisme aferen kita kenal adanya peran dari sel supresi desidual dan factor imunomodulator dari desidual yang terdiri dari interleukin maternal, “embrio-derived messages” dan sitokin lokal. Sedangkan pada mekanisme eferen ada beberapa factor yang bekerja yaitu : antibodi “blocking”, faktor bloking yang lain, hormon dan factor supresi yang lain.

Mekanisme Aferen

1. Sel supresor desidual

2. Faktor imunomodulator dari desidual embrio dan trofoblast :

- Interleukin internal

- “Embrio-derived “messages”

- Sitokin lokal

Mekanisme eferen :

- Antibodi “blocking” ,

- Faktor blocking yang lain,

- Hormon

- Faktor supresi yang lain

Faktor imunologi ini berkembang dengan pesat sehingga masih menjadi

fenomena karena disini sering dihubungkan faktor gens yang menyebabkan terjadinya histokompatilitas komplek mayor ( MHC : Major Histocompatility complex ). Terdapatnya kromosom enam, MHC, Anti gens kelas I ( Hla : Human leokocyte antigens, HLA- A, HLA-B, dan HLA-C ) dan MHC kelas II antigens ( HLA-DR, HLA-DP, HLADQ ) sebagai terminologi ( determine imonologic compatibility ) dari jaringan Imonologi dari MHC klasik antigens dan alograf dapat terjadi rejeksi. Antigens kelas I mempunyai peran yang penting dalam respon rejeksi oleh limfosit T. Antigens rejeksi kelas II menyebabkan timbulnya antigens untuk limfosit T dan memacu terjadinya imunitas. Gens MHS klas II disebut gens respon imun yang merupakan regulasi genetik yang dipercaya sebagai efek terjadinya suatu penyakit. Karenanya sekarang anti gens MHC kelas I non klasikal disebut dengan HLA-G yang dapat merubah bentuk sitotrofoblast

manusia dan jaringan sel trofoblast JEG-3 dan Be-Wo tetapi tidak pada Jar. Keadaan ini menyebabkan perubahan trofoblast yang merupakan hipotesis nyata dari HLA-G dapat menyebabkan respon terjadinya abortus.

Kelainan Imunitas seluler yaitu Imunitas yang secara spesifik diatur oleh CD4(+)T CELLS yang mana dapat dibagi menjadi TH-1 dan TH-2 dalam kemampuannya dalam membentuk sitokin. Sel TH-1 akan mensekresi inter feron (IFN)- γ. Sebagus-bagusnya interleukin (IL)-2, dan tumor necrosis factor (TNF)-ß: TH2 cells secrete primarily IL-10, IL-4, IL-5 and IL-6. Walaupun TNF-α dapat disekresi oleh TH- 1 dan TH-2 dan ini merupakan suatu respon dari TH-1. Ini suatu hubungan pengaturan resiprokal antara sel TH-1 dan TH-2 dengan sitokins.

Endometrium manusia dan desidual merupakan suatu reaksi imun dan inflamasisel yang dapat merekresi sitokins. Suatu keadaan respon imun selular TH-1 yang abnormal akan termasuk dalam IFN–γ dan TNF yang merupakan hipotesis terbaru untuk kegagalan imunologi reproduksi. Pada keadaan ini hasil konsepsi merupakan target dari respon imun sel media lokal yang dapat menyebabkan abortus. Pada wanita yang dapat menerima antigens trofoblast dapat mengaktifkan makrofag dan limfosit sehingga membentuk respon imun selular melewati sitokin TH-1, IFN –γ dan TNF yang mana dapat menghambat pertumbuhan embrio dan pertumbuhan serta fungsi trofoblast secara in vitro. Kadar yang tinggi dari TNF dan INF-2 dilaporkan pada serum wanita yang sedang abortus dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil. Dengan demikian penyebab dan efek mekanisme tadi merupakan asosiasi yang tidak elucidate. Tergantung pada masing – masing individu, 60 sampai 80% wanita tidak hamil dengan riwayat abortus spontan berulang dapat dijumpai kadar sel TH-1 yang abnormal menjadi antigens trofoblast, dan kurang dari 3% wanita reproduksi normal mempunyai imunitas selular yang sama dengan trofoblast. Satu hal yang berlawanan bahwa imunitas TH-1 untuk trofoblast pada wanita yang mengalami abortus dan tidak jelas penyebabnya, merupakan indikasi bahwa wanita dengan kehamilan normal mempunyai respon imun TH-2 terhadap antigens trofoblast. Data ini menunjukan adanya hubungan antara mekanisme suatu non MHC-relaktid dengan kegagalan reproduksi dalam melibatkan imunitas TH-1 kepada trofoblast. Sitokin dapat memberikan efek kegagalan reproduksi secara langsung maupun tidak langsung tergantung pada sitokin spesifik yang disekresi, dengan konsentrasi dan tahapan diferensiasi dari jaringan target reproduksi potensial. Mekanisme imun seluler yang lain dapat menyebabkan terjadinya abortus berulang yakni adanya defisiensi sel supresor dan aktivasi makrofag yang dapat dihubungkan dengan kematian janin, walaupun hal ini masih belum jelas. Abnormalitas Imunitas Humoral. Pada mekanisme imunitas humoral ini sering dihubungkan dengan kejadian abortus berulang, meliputi Antibodi “antiphospholipide” yang menyangkut tentang kardiolipin atau “phosphatydilserine”. Disini termasuk imunoglobulin G (IgG) dan IgM yang berkaitan dengan phospholipid. Dimana antibody antiphospholipids akan menimbulkan pemanjangan test koagulasi phospholipid secara in vitro dengan adanya perpanjangan “activated thromboplastin time”, “Russell Viper Venum Time” dan “thrombosis invivo”. Keadaan ini dapat menimbulkan abortus spontan, partus prematurus, ketuban pecah dini, “stillbirth”, pertumbuhan janin terhambat dan preeklamsia yang disebut dengan sindroma anti phospholipid (APS). Insiden APS ini sekitar 3 sampai 5%. Mekanisme yang terjadi ialah antibodi antiphospholipids dapat menyebabkan penambahan thromboxan dan pengurangan sintesis prostasiklin yang menyebabkan penempelan trombosit pada pembuluh darah yang ada di plasenta. Dengan adanya peristiwa ini maka karakteristik kelainan pada plasenta ialah terjadinya infark, solusio plasenta dan perdarahan.

Mekanisme antibodi humoral yang dapat menyebabkan abortus berulang dapat pula disebabkan oleh antisperm dan anti trofoblast dan “blocking antibody defisiency“ tetapi hal ini masih banyak perdebatan. Perlu diingat bahwa kehamilan tidak sepenuhnya tergantung pada sistim imun maternal yang ada karena agammaglobulin binatang dan pada wanita dapat direproduksi dan kemudian dapat dipakai sebagai dasar pengelolaan pencegahan terjadinya abortus berulang. Faktor - faktor lain yang dapat dikaitkan dengan abortus spontan berulang ialah adanya faktor lingkungan yang terkena keracunan logam berat dan terkontaminasinya makanan dengan bahan pengawet dalam jangka panjang. Obat-obatan yang sering disebut ialah golongan anti progestogen, antineoplastik, obat - obat anestesia inhalasi, nikotin, dan etanol radiasi ion dan penyakit kronik dapat menyebabkan gangguan peredaran darah uterus, Thrombositosis dengan trombosit > 1 juta juga dapat menyebabkan abortus spontan. Minum kopi bila jumlahnya banyak atau melebihi 300 gram perhari dapat dihubungkan dengan kejadian abortus spontan. Kalau pun bertahan hal ini dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat. Hubungan seksual tidak disebutkan berkaitan dengan abortus tetapi sering dihubungkaan dengan terjadinya partus prematurus yang tentunya angka kematiannya dapat meningkat.

**MANAJEMEN KELOLA ABORTUS SPONTAN BERULANG.**

Bila kita menghadapi seorang ibu dengan riwayat abortus berulang maka kita harus mempelajari kasus ini dengan baik dengan melakukan pendataan tentang riwayat suami istri dan pemeriksaan fisik ibu baik secara anatomis maupun laboratorik Perhatikan apakah abortus terjadi pada trimester pertama atau trimester ke dua. Bila terjadi pada trimester pertama maka banyak faktor yang harus dicari sesuai kemungkinan etiologi atau mekanisme terjadinya abortus berulang. Bila terjadi pada trimester kedua maka faktor – faktor penyebab lebih cenderung pada faktor anatomis terjadinya inkompetensia serviks dan adanya tumor mioma uteri serta infeksi yang berat pada uterus atau serviks. Ikutilah langkah – langkah investigasi untuk mencari faktor – faktor yang potensial menyebabkan terjadinya abortus spontan yang berulang sebagai berikut :

**Riwayat penyakit terdahulu**

1. Kapan abortus terjadi. Apakah pada trimester pertama atau pada trimester

berikutnya adakah penyebab mekanis yang menonjol.

2. Mencari kemungkinan adanya toksin, lingkungan dan pecandu obat (naza).

3. Infeksi ginekologi dan obstetri.

4. Gambaran asosiasi terjadinya “antiphospholipid syndrome ( thrombosis,

autoimmune phenomena, false-positive tests untuk syphilis )

5. Faktor genitika antara suami istri ( consanguinity ).

6. Riwayat keluarga yang pernah mengalami terjadinya abortus berulang dan sindroma yang berkaitan dengan kejadian abortus ataupun partus prematurus yang kemudian meninggal.

7. Pemeriksaan diagnostik yang terkait dan pengobatan yang pernah didapat.

***Pemeriksaan fisik***

1. Pemeriksaan fisik secara umum

2. Pemeriksaan ginekologi

***Pemeriksaan laboratorium***

1. Kariotik darah tepi kedua orang tua

2. Histerosangografi diikuti dengan histeroscopi atau laparoskopi bila ada indikasi

3. Biopsi endometrium pada fase luteal

4. Pemeriksaan hormon TSH dan antibodi anti tiroid

5. Antibodi antiphospholipid ( cardiolphin, phosphatidylserine )

6. Lukpus antilogulan ( “a partial thromboplastin time or Russell Viper Venom “ )

7. Pemeriksaan darah lengkap termasuk trombosit

8. Kultur cairan serviks ( mycoplasma, ureaplasma,chlamdia) bila diperlukan.

**PENGOBATAN**

Setelah dilakukan investigasi maksimal, bila sudah terjadi konsepsi baru pada ibu dengan riwayat abortus berulang maka kita perlu memberikan support psikologik untuk mendapatkan pertumbuhan embrio intra uterin yang baik. Kenali kemungkinan terjadinya anti phospholipid sindroma atau mencegah terjadinya infeksi intra uterin. Pemeriksaan kadar β-HCG secara periodik pada awal kehamilan dapat membantu pemantauan kelangsungan kehamilan sampai pemeriksaan USG dapat dikerjakan. Gold standart untuk memonitoring kehamilan dini adalah pemeriksaan USG, dikerjakan setiap dua minggu sampai kehamilan ini tidak mengalami kegagalan ( abortus ). Pada keadaan embrio tidak terdapat gerakan jantung janin maka perlu segera dilakukan evakuasi serta pemeriksaan kariotip jaringan hasil konsepsi tersebut. Pemeriksaan serum α – fetoprotein perlu dilakukan pada usia kehamilan 16 – 18 minggu. Pemeriksaan kariotip dari buah kehamilan dapat dilakukan dengan melakukan amniosintesis air ketuban untuk menilai bagus atau tidaknya buah kehamilan. Bila belum terjadi kehamilan pengobatan dilakukan sesuai dengan hasil investigasi yang ada. Pengobatan disini termasuk memperbaiki kualitas sel telur atau spermatozoa, kelainan anatomi, kelainan indukrin, infeksi dan berbagai variasi hasil pemeriksaan reaksi imunologi. Pengobatan pada penderita yang mengidap pecandu obat ( naza ) perlu dilakukan juga. Konsultasi psikologi ( counseling ) juga akan sangat membantu.

Bila kehamilan kemudian berakhir dengan kegagalan lagi maka pengobatan secara intensif harus dikerjakan secara bertahap baik perbaikan kromosom, anomaly anatomi, kelainan endokrin, infeksi, faktor imunologi, anti phospholipid sindroma, terapi imunoglobulin atau imunomodulator perlu diberikan secara berurutan. Hal ini merupakan suatu pekerjaan yang besar dan memerlukan pengamatan yang memadai untuk mendapatkan hasil yang maksimal.

***2 KEHAMILAN EKTOPIK***

Kehamilan ektopik sebagai salah satu bentuk komplikasi kehamilan dalam trimester pertama dan yang merupakan problema besar kesehatan pada golongan wanita usia reproduksi tidak jarang dijumpai di Indonesia. Di negara-negara maju kejadian kehamilan ektopik terlihat meningkat karena meningkatnya faktor-faktor risiko tinggi bagi kehamilan ektopik, disamping teknologi diagnosis yang lebih canggih yang dapat mendeteksi kehamilan ektopik lebih dini yang pada tahun-tahun yang silam tidak terdeteksi berkat tes kehamilan yang jauh lebih peka dan penggunaan ultrasound transvaginal.1 Di Amerika kehamilan ektopik merupakan penyebab utama kematian maternal dalam trimester pertama kehamilan.2 Kehamilan ektopik sering keliru disebut sebagai kehamilan luar rahim atau kehamilan di luar kandungan. Sebenarnya kehamilan ektopik berbeda dengan kehamilam di luar rahim atau di luar kandungan. Kehamilan ektopik adalah kehamilan yang terjadi dari implantasi blastokista dan berkembangnya embrio diluar lokasi yang biasa. Biasanya peristiwa implantasi terjadi di endometrium dalam rongga rahim tetapi bukan pada serviks dan kornu. Dengan kata lain kehamilan yang berkembang di dalam serviks dan atau di dalam kornu atau bagian interstisial dari uterus adalah kehamilan ektopik walaupun itu adalah kehamilan intrauterin. Sebutan kehamilan di luar kandungan malah jauh menyimpang karena tuba Fallopii, ovarium, dan uterus semuanya adalah alat kandungan atau genitalia interna, padahal kehamilan ektopik yang terbanyak adalah kehamilan yang terjadi di dalam tuba. Satu-satunya kehamilan yang bisa disebut kehamilan di luar kandungan adalah kehamilan abdominal. Berdasarkan lokasi dimana implantasi dan perkembangan embrio berlangsung maka kehamilan ektopik yang paling sering terjadi yaitu dalam tuba Fallopii dibicarakan lebih dulu. Dibicarakan juga perlakuan terhadap golongan risiko tinggi akan kehamilan ektopik serta kontroversi etiologi disamping orientasi sikap dalam penanganan yang sekarang lebih cenderung dilakukan secara medik dan mengutamakan kelestarian keutuhan fungsi reproduksi dengan menyelamatkan lokasi kehamilan ektopik.

**A. KEHAMILAN EKTOPIK DI DALAM SALURAN TELUR**

***EPIDEMIOLOGI***

Sama halnya dengan abortus yang sangat dini yang terjadi beberapa hari setelah implantasi, demikian juga kehamilan ektopik bisa mengalami kemusnahan dan diresorbsi serta tidak menimbulkan gejala yang sampai membuat pasien datang mencari pertolongan medik. Dengan demikian insiden penyakit ini sesungguhnya bisa lebih tinggi dari pada yang dilaporkan karena yang dilaporkan adalah pasien-pasien yang jelas menderita secara klinis. Dalam kepustakaan dilaporkan insiden yang berbeda dari 1 dalam 28 kehamilan sampai 1 dalam 329 kehamilan. Insiden pada populasi umum 1 dalam 200, tetapi pada populasi yang berisiko tiggi insidennya 1 dalam 30 kehamilan.10 Di negara-negara maju insidennya kelihatan meningkat sampai 6 kali lipat dalam 20 tahun terakhir, dan terdapat pada 2% dari total kelahiran.3 Di amerika Serikat insidennya meningkat dari 4,5 per 1000 kehamilan ditahun 1970 menjadi 16,8 per 1000 kehamilan di tahun 1989. Sekurangnya ada dua sebab yang dapat menerangkan kenaikan insiden kehamilan ektopik, yaitu karena meningkatnya faktor risiko dan karena kemajuan dalam menegakkan diagnosis dini yang sebelumnya diagnosis tidak dapat ditegakkan.1 Insiden pada kehamilan dari wanita usia 35-44 tahun tiga kali lipat dari pada kehamilan pada wanita usia 15-24 tahun.4 Insiden pada kehamilan dari ibu usia 35 - 44 tahun 27,2 per 1000 kehamilan. Insiden juga meningkat 7 sampai 13 kali lipat pada mereka yang pernah menderita kehamilan ektopik sebelumnya, dan peluang untuk terjadi kehamilan ektopik di dalam tuba pada mereka ini diperkirakan 10 - 25%, kehamilan intrauterin 50 - 80%, dan yang selebihnya mengalami infertilitas.5 Menurut lokasinya insiden kehamilan ektopik pada kehamilan alamiah 98,3% terjadi dalam saluran telur, 1,4% dalam rongga abdomen, 0,15% pada ovarium, dan 0,15% pada serviks. Kehamilan pada saluran telur menurut lokasinya 79,6% pada ampulla, 12,3% pada bagian isthmus, 6,2% pada fimbriae, dan 1,9% pada interstisial (kornu). Pada kehamilan dengan bantuan teknologi moderen (assisted reproductive technology) insiden kehamilan ektopik dalam saluran telur 82,2%, ovarium dan abdominal 4,6%, heterotopik 11,7%, dan serviks 1,5%. Kehamilan ektopik dalam tuba menurut lokasinya 92,7% pada ampulla, 7,3% pada interstisial (kornu).1 Insiden kehamilan ektopik pada IVF-ET (in-vitro fertilization & embryo transfer) dilaporkan berkisar 2,1% sampai 9,4%. Pemakaian progesteron dan klomifen sitras yang keduanya bisa mempengaruhi motilitas tuba berperan dalam meningkatkan insiden kehamilan ektopik pada IVF-ET.

**ETIOLOGI**

Pada umumnya diyakini kehamilan ektopik disebabkan oleh kerusakan endotelium dari tuba akibat dari salpingitis yang menyebabkan desiliasi atau kerusakan histologi lain, walaupun sering riwayat infeksi pada tuba tidak didapati. Kerusakan pada saluran telur menjadi sebab utama kehamilan ektopik. 3 Kerusakan pada saluran telur dapat terjadi sebagai akibat peradangan, infeksi, atau pembedahan. Peradangan dan infeksi bisa menyebabkan kerusakan dengan obstruksi parsial pada tuba. Obstruksi komplit terjadi akibat salpingitis, ligasi tuba yang tidak sempurna, pembedahan pada tuba dalam penanganan fertilitas, salpingektomi parsial, atau kelainan kongenita berupa atresia pada bagian tengah tuba. Kerusakan pada mukosa atau fimbriae berperan pada kurang lebih separuh dari kehamilan dalam tuba. Divertikel pada tuba bisa menyebabkan blastokista terperangkap atau transportasinya terhalang. Kehamilan dalam saluran telur bisa terjadi pada saluran telur yang tumpat disertai migrasi eksternal dari spermatozoa yang masuk dari pihak kontralateral dimana tuba dalam keadaan baik untuk memfertilisasi ovum yang dilepaskan oleh ovarium dari pihak tuba yang tumpat. Kegiatan mioelektris berperan dalam kegiatan propulsiv dari tuba Fallopii. Arah kegiatan mioelektris dari tuba berbeda-beda menurut fase yang berlainan dari siklus haid. Pada waktu haid arah kegiatannya menuju ke rahim, pada fase folikuler dini mempunyai dua arah dari dan ke (campuran) sehingga tidak terdapat gerakan propulsive, pada tengah siklus (waktu ovulasi) kegiatan mioelektris di ampulla berarah ke uterus sampai dengan batas ampulla-isthmus dan yang berasal dari ujung uterus dari tuba berarah ke batas ampulla-isthmus (jadi kebalikan dari arah kegiatan di ampulla). Kegiatan yang berlawanan ini mendorong gerakan spermatozoa dan ovum kearah saling bertemu untuk fertilisasi. Pasca ovulasi kegiatan mioelektris pada tuba kembali campuran selama 3 hari dalam waktu mana zigot berdomisili di dalam tuba. Setelah itu gerakan mioelektris dalam tuba seluruhnya mengarah ke uterus dan menggerakkan zigot kearah rongga rahim.

Estrogen meningkatkan aktivitas otot-otot polos dan progesteron mengurangi tonus otototot polos. Usia yang bertambah menyebabkan kegiatan mioelektris secara progresiv berkurang sepanjang saluran telur, dan oleh sebab itu dapat dimengerti kenapa insiden kehamilan ektopik meningkat pada kehamilan dari wanita yang berada dalam usia perimenopause.5 Kendali hormonal terhadap kegiatan otot saluran telur bisa menerangkan kenaikan insiden kehamilan ektopik dalam saluran telur yang terjadi pada kegagalan pemakaian morning-after-pill, pil mini, AKDR yang mengandung progesteron, dan induksi ovulasi. Blighted ovum juga sering terdapat pada kehamilan dalam tuba dari pada kehamilan intrauterin walaupun kelainan kromosom tidak bertambah.5 Kehamilaan ektopik sering sekali disertai adanya faktor risiko yang menyebabkan kerusakan pada tuba dan menghalangi transportasi embrio.Hasil suatu meta-analisis dari faktor-faktor risiko memperlihatkan faktor-faktor risiko kehamilan ektopik menurut yang paling sering dari atas kebawah adalah sbb :

1. pernah mengalami kehamilan ektopik sebelumnya (insiden menjadi 6-8 kali lipat)
2. pembedahan pada saluran telur/sterilisasi (insiden menjadi 21 kali lipat)
3. proses patologi pada tuba jelas (insiden menjadi 3,5 kali lipat)
4. pemaparan oleh/terkena pengaruh DES dalam kehidupan intrauterin (insiden menjadi 5 x lipat)
5. pemakaian alat kontrasepsi dalam rahim
6. pernah terkena infeksi genitalia/pelvis ( insiden 2-4 x lipat)
7. infertilitas
8. mitra kencan lebih dari pada seorang
9. pernah mengalami pembedahan dalam pelvis dan atau abdomen
10. merokok
11. pembilasan vagina
12. pada usia dini (<18 tahun) terjadi hubungan seksual pertama

**Infeksi dalam rongga panggul**

Penyakit radang atau infeksi dalam pelvis dapat menyebabkan obstruksi pada saluran telur. Makin sering episoda infeksi pelvis makin tinggi prevalensi obstruksi tuba; 13% setelah satu episoda, 35% setelah dua episoda, 75% setelah tiga episoda. Setelah satu episoda infeksi pelvis terjadi kehamilan tuba 6 kali lipat lebih sering dari pada tidak ada infeksi panggul. Telah lama diketahui hubungan antara penyakit infeksi dalam rongga panggul, obstruksi tuba, dan kehamilan ektopik. Chlamydia diketahui sebagai infeksi yang penting yang menyebabkan kerusakan pada tuba. Terdapat hubungan yang kuat antara infeksi chlamydia dengan kehamilan ektopik dalam tuba. Pada titer antichlamydia trachomatis ≥ 1 : 64 terdapat kehamilan ektopik pada tuba 3 kali lipat lebih sering dari pada wanita yang titernya negativ.

**Akseptor kontrasepsi**

AKDR (alat kontrasepsi dalam rahim) yang mengandung Cu dan yang inert mencegah kehamilan intrauterin dan juga ekstrauterin. Namun, karena AKDR dapat mencegah lebih efektiv kejadian implantasi pada uterus dari pada di tuba, seorang wanita akseptor AKDR yang menjadi hamil berpeluang 6 sampai 10 kali lebih besar kehamilannya terjadi di tuba dari pada kalau terjadi kehamilan tanpa AKDR. Dengan AKDR Cu, 4% dari kegagalan kontrasepsi adalah kehamilan ektopik dalam tuba.5 AKDR dapat mencegah kehamilan dengan efektiv, tetapi jika terjadi kehamilan pada wanita yang sedang memakai AKDR, terdapat risiko yang meningkat akan terjadi kehamilan ektopik.1 Dengan AKDR yang mengandung progesteron, 17% kegagalan kontrasepsi adalah kehamilan ektopik dalam tuba. Risiko kehamilan ektopik pada pemakaian kontrasepsi kombinasi oral dikalkulasi sebesar 0,5 - 4%. Pada pemakai pil mini yang menjadi hamil peluang kejadian kehamilan ektopik 4% - 10%, dan untuk pemakai norplant sampai 30%.

**Sterilisasi dan pembedahan lain pada tuba dan abdomen**

Risiko terbesar untuk menjadi hamil, termasuk kehamilan ektopik, terjadi dalam 2 tahun pertama setelah sterilisasi. Pembedahan-pembedahan lain pada tuba juga meninggikan risiko kehamilan ektopik. Tidak jelas apakah ini sebagai akibat prosedur operasi sendiri atau ada hal lain yang menjadi latar belakangnya.5 Kehamilan ektopik setelah ligasi tuba mengikuti pola akseptor AKDR. Ligasi tuba dapat mencegah kehamilan dengan efektiv, tetapi bila terjadi kehamilan, kemungkinan terjadi kehamilan ektopik itu 9,3 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hamil. Risiko kehamilan ektopik lebih besar setelah elektrokoagulasi dari pada bentuk sterilisasi lain pada tuba, mungkin sebagai akibat terbentuknya rekanalisasi spontan atau fistula uteroperitoneal. Dilaporkan terdapat 75% fistula uteroperitoneal pada 42 spesimen histerektomi dari wanita yang sebelumnya telah dilakukan elektrokoagulasi pada tuba.1 Banyak pasien yang menderita kehamilan ektopik mempunyai riwayat pernah mengalami pembedahan pada abdomen. Peran pembedahan itu dalam kejadian kehamilan ektopik tidak jelas, mungkin sebagai akibat pembentukan parut sekitar tuba.

**Teknologi reproduksi bantuan**

Insiden kehamilan ektopik setelah IVF-ET (in-vitro fertilization & embryo transfer) dilaporkan berkisar 2,1% sampai 9,4%. Hal ini diyakini sebabnya karena pemakaian bahan pendukung dalam proses tersebut yang mengganggu motilitas tuba yaitu klomifen dan progesteron sehingga memudahkan terjadi kehamilan ektopik. Pada penelitian dari 849 kehamilan ektopik didapati induksi ovulasi merupakan faktor risiko untuk kehamilan ektopik yang pecah dengan risiko relativ 2,5. Menurut laporan penelitian lain risiko kehamilan ektopik naik 3,88 kali lipat setelah pemindahan embrio yang sulit pada mana manipulasi tuba terpaksa dilakukan, dan naik 5,41 kali lipat bila mana sebelumnya pernah kehamilan ektopik. Teknologi reproduksi bantuan juga meningkatkan kejadian kehamilan interstisial, abdominal dan heterotopik.3 Pada kehamilan yang terjadi lewat teknologi reproduksi bantuan atau IVF terdapat kehamilan ektopik pada saluran telur 2% sampai 8%. Faktor infertilitas dari tuba menambah risiko kehamilan ektopik menjadi 17%. Faktor predisposisinya belum jelas, mungkin sekali terkait dengan penempatan kembali embrio yang terlalu tinggi di dalam uterus, refluks cairan ke dalam tuba, dan faktor tuba sendiri yang mencegah embrio yang terdorong oleh refluks untuk kembali ke dalam rongga rahim.

**Sebab-sebab lain**

Pasca *abortus ilegal* terdapat kehamilan ektopik 10 kali lipat lebih besar. Mungkin sebabnya sebagai akibat infeksi sekunder pasca prosedur dan prosedur yang tidak benar. Tidak ada kaitan antara abortus spontan dengan kejadian kehamilan ektopik. *Infertilitas* sedikit meniggikan risiko kehamilan ektopik. Risiko tambahan pada infertilitas adalah berkaitan dengan penanganan khusus seperti prosedur rekanalisasi, tuboplasti, induksi ovulasi, dan IVF. *Induksi ovulasi* dengan klomifen dan gonadotropin berpengaruh kepada keseimbangan hormonal yang membuat kemudahan terjadi implantasi pada tuba. Sekitar 1,1% sampai 4,6% dari konsepsi yang terjadi melalui induksi ovulasi mengalami kehamilan ektopik. Hiperstimulasi, dengan kadar estrogen tinggi, berperan dalam kejadian kehamilan dalam saluran telur. *Salpingitis isthmica nodosa* suatu keadaan patologi non-inflamasi pada tuba dimana epitelium tuba meluas masuk kedalam miosalping dan membentuk divertikel. Keadaan ini meninggikan insiden kehamilan ektopik 52% dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pemaparan *diethylstilbestrol (DES)* dalam kehidupan intrauterin dapat merobah morfologi tuba, jaringan fimbriae tidak ada atau minimal, ostium yang kecil, panjang dan diameter tuba berkurang. Anatomi yang abnormal ini berperan pada kejadian kehamilan ektopik yang meningkat sampai 5 kali lipat,1 dan kehamilan pada tuba dua kali lipat.5 *Kebiasaan merokok* menyebabkan gangguan pada motilitas tuba, kegiatan bulu getar, dan implantasi balstokista atas pengaruh nikotin. Merokok sampai 10 batang sehari berisiko relativ 1,3 untuk kehamilan tuba, merokok lebih dari pada 20 batang sehari risiko relative naik .

**PATOLOGI**

Setelah terjadi implantasi pada mukosa tuba, trofoblast dengan cepat meneroboslamina propria dan otot-otot polos saluran telur. Pertumbuhan ekstraperitoneal antara dinding luar tuba dengan lapisan peritoneum di atasnya selanjutnya berkembang parallel dengan sumbu tuba begitu pula pertumbuhan melingkarnya. Robekan pada tuba menyebabkan peritoneum yang mengelilingi tuba juga ikut robek. Oleh karena peritoneum pada bagian isthmus lebih melekat pada tuba dari pada yang di ampulla, maka bagian isthmus lebih cenderung mengalami robekan. Kehamilan dalam saluran telur bisa terjadi di ampulla atau di bagian isthmus, dan pertumbuhan trofoblast bias ekstraluminal, intraluminal, dan campuran intraluminal bersama ekstraluminal. Pada satu laporan penelitian dari 84 kehamilan di ampulla terdapat pertumbuhan trofoblast intraluminal 47/84, intraluminal 6/84, dan campuan 31/84; dan pada 7 kehamilan di isthmus terdapat pertumbuhan trofoblast intraluminal 1/7, ekstraluminal 3/7, dan campuran 3/7. Kerusakan tuba paling berat terdapat pada pertumbuhan campuran dan paling ringan pada pertumbuhan ekstraluminal.4 Tanda patognomonik kehamilan ektopik dalam tuba adalah terdapatnya villi khoriales di lumen dari tuba. Tanda-tanda mikroskopik dan makroskopik dari embrio hanya terdapat pada dua pertiga jumlah kasus. Kehamilan ektopik pada tuba yang belum pecah menyebabkan tuba melebar tidak teratur dan bewarna biru karena hematosalpinx. Perdarahan terutama pada kehamilan ekstralumen tapi bisa juga di dalam lumen dan keluar melalui ujung fimbrae. Hematoma sering meliputi bagian distal tuba. Pada kehamilan dalam saluran telur yang membaik spontan atau yang mendapat terapi methotrexate sering ada pembesaran massa ektopik disertai gumpalan darah dan jaringan keluar melalui ujung fimbriae. Hemoperitoneum hampir selalu ada tetapi terbatas ke dalam cavum Douglas kecuali kalau tuba telah pecah. Perjalanan nasib kehamilan dalam saluran telur bisa terjadi abortus tubae yang keluar melalui ujung fimbriae, konseptus mengalami involusi, atau menjadi pecah yang biasanya terjadi sekitar kehamilan berumur 8 minggu.Pada beberapa kejadian terbentuk massa radang kronik yang kemudian mengalami involusi sehingga sukar mendiagnosanya.

**DIAGNOSA**

Diagnosis kehamilan ektopik tidak selalu mudah karena spektrum gejalanya yang luas dari bentuk asimtomatik sampai bentuk yang jelas gawat acute abdomen dan disertai syok. Oleh karena itu pada sebagian kasus sering kali diagnosis keliru dibuat pada pertemuan pertama. Sesungguhnya diagnosis dini sangat penting karena dengan demikian bisa dipelihara keutuhan tuba dan dicegah terjadinya perdarahan intraperitoneum. Perdarahan yang banyak merupakan sebab kematian pada 88% dari 165 kasus fatal sehubungan dengan kehamilan ektopik.3 Oleh karena itu dianjurkan agar lebih berhatihati pada kelompok wanita hamil risiko tinggi kejadian kehamilan ektopik seperti pernah mengalami operasi pada tuba atau dalam panggul/abdomen, penyakit radang rongga panggul, penyakit pada saluran telur, kehamilan ektopik yang pecah, induksi ovulasi, pada proses IVF-ET, dsb. Kepada mereka sangat dianjurkan sejak dini (sebelum kehamilan ektopik biasanya pecah yaitu dibawah 6 minggu usia kehamilan) dalam trimester pertama telah melakukan pemeriksaan rutin, dan dokter sendiri seharusnya menaruh curiga sampai terbukti bukan kehamilan ektopik melalui suatu algoritme diagnostik yang terdiri dari modalitas-modalitas pemeriksaan progesteron serum, β-hCG serial, ultrasonografi transvaginal, dan kuretase,1,6 sebagai kunci keberhasilan penanganan secara medik, walaupun dalam banyak kasus syarat-syarat untuk pengobatan secara medik tidak terpenuhi dan tindakan pembedahan diperlukan. Pada anamnesa gejala klasik yang merupakan *trias kehamilan ektopik* adalah nyeri tiba-tiba, amenorea, dan perdarahan melalui vagina. Kelompok gejala ini terdapat hanya pada kurang dari pada 50% penderita, dan khas terdapat pada kehamilan ektopik yang telah pecah. Rasa nyeri dalam abdomen merupakan keluhan yang paling sering yang mendesak penderita datang mencari bantuan medik, tetapi berat dan sifat nyeri beragam sekali. Sayangnya tidak ada rasa nyeri yang patognomonik untuk kehamilan ektopik. Rasa nyeri bisa sebelah pihak bisa pada kedua belah pihak, bisa pada kuadrant atas atau bawah. Sifat nyeri bisa tumpul atau tidak jelas, seperti tersayat, atau mengejang yang bisa terus-menerus atau berulang. Dengan robeknya lokasi kehamilan ektopik, pasien merasa seperti nyerinya berkurang tak lain karena regangan serosa dilokasi itu berkurang atau menjadi hilang.5 Pada pemeriksaan fisik terdapat tanda-tanda kehamilan biasa kecuali bila telah terjadi perdarahan internal akibat robekan pada lokasi kehamilan ektopik dimana akan terdapat gejala-gejala takhikardia dan hipotensi, bising usus berkurang atau hilang, perut kembung, disertai rasa nyeri pada waktu palpasi dilepaskan tiba-tiba (rebound tenderness), dan nyeri bila porsio digoyang. Sering kali periksa dalam kurang jelas berhubung penderita kesakitan sehingga secara refleks menegangkan bagian tubuh yang diperiksa. Anamnesa dan pemeriksaan fisik bisa atau bisa tidak berguna sebagai informasi diagnostik, dan ketepatan pemeriksaan pendahuluan ini hanya tidak sampai 50%. Karenanya pemeriksaan-pemeriksaan lain diperlukan untuk membedakan kehamilan intrauterin yang masih baik dengan kehamilan ektopik terutama yang masih belum pecah yang berguna untuk menetapkan penanganan terapi medik atau bedah 5 Namun berhubung masih banyak pasien datang pada waktu kecelakaan robekan telah terjadi dianjurkan tetap memperhatikan tanda-tanda klinis sekalipun β-hCG serial dan ultrasonografi transvaginal berada dibawah kadar ambang seperti tersebut dalam algoritma diagnostik.3 Jika pemeriksaan *laparoskopi* dibutuhkan untuk menegakkan diagnosa pada pasien yang secara hemodinamik masih stabil, sebaiknya sekaligus juga dilakukan salpingostomi atau salpingektomi sesuai kebutuhan. Tetapi jika dalam menegakkan diagnosis tidak diperlukan melalui laparoskopi atau ada kontra-indikasi laparoskopi, terapi medik adalah pada tempatnya diberikan pada kasus yang tidak memerlukan laparotomi.Diagnosis dini kehamilan ektopik memberi peluang bagi terapi konservativ, baik medik maupun bedah.

**Modalitas diagnostik kontemporer**

Bagi wanita hamil risiko tinggi dimana sangkaan terhadap kehamilan ektopik beralasan dan belum ada tanda-tanda ruptur pada lokasi kehamilan diterapkan suatu algoritma diagnostik yang terdiri dari pemeriksaan progesteron serum, β-hCG serial, ultrasonografi transvaginal, dan kuretase sebagai berikut.

***Progesteron serum***

Kadar progesteron di dalam serum mencerminkan produksi progesteron oleh korpus luteum graviditatis pada kehamilan yang viabel. Dalam masa 8 sampai 10 minggu pertama dari kehamilan kadar progesteron hampir tidak berobah, tetapi bila terjadi kegagalan pada kehamilan, produksinya menurun. Sebagai pedoman dalam menentukan keadaan kehamilan telah ditetapkan kadar progesteron serum antara ≤ 5 ng/ml untuk kehamilan yang tidak baik lagi (non-viable) dengan sensitivitas uji-coba 100% dan ≥ 25 ng/ml untuk kehamilan yang masih baik (viable) dengan sensitivitas uji-coba 97,5%. Pada kadar progesteron <25 ng/ml tetapi >5 ng/ml viabilitas kehamilan perlu ditetapkan dengan pemeriksaan ultrasound transvaginal. Pada kadar progesteron serum ≤ 5 ng/ml kehamilan yang non-viabel bisa berarti abortus spontan atau kehamilan ektopik. Untuk membedakan antara keduanya dilakukan kuretase. Jika pada kuretase terdapat villi berarti abortus inkomplit, tetapi bila tidak dijumpai villi bisa berarti abortus komplit atau kehamilan ektopik. Langkah berikut adalah menetapkan ada atau tidak ada kehamilan ektopik dengan pemeriksaan β-hCG. Pada kehamilan ektopik pemeriksaan serial β-hCG menunjukkan kadar yang menetap atau meningkat karena sel-sel trofoblast penghasilnya masih berfungsi, tetapi pada abortus komplit titernya menurun karena penghasilannya menurun dan akhirnya berhenti. Penentuan kadar progesteron serum untuk diagnosis cukup sekali saja dibuat.

β***-human chorionic gonadotropin serial***

Pada kehamilan normal gonadotropin dapat terdeteksi sedini hari ke 7 sampai hari ke 8 setelah ovulasi, yakni pada hari setelah implantasi blastokista terjadi. Sel-sel trofoblast dari kehamilan ektopik tetap menghasilkan β-hCG. Pada lebih dari pada 95% 343 kehamilan ektopik secara kualitativ β-hCG positiv. Hasil negativ pada pemeriksaan β- hCG secara kuantitativ meniadakan diagnosa hamil. Pemeriksaan berulang kadar β-hCG berguna dalam diagnosa pada pasien yang secara klinis stabil tapi terduga kehamilan ektopik. Pada 85% kehamilan intrauterin terdapat kenaikan kadar β-hCG sebanyak lebih dari pada 66% dari pada kadar yang didapati permulaan yang dilakukan sekitar 48 jam sebelumnya. Bila kenaikan kadarnya kurang dari pada 66%, mungkin suatu missed abortion atau kehamilan ektopik. Kehamilan ektopik pada masa dini dan belum ada gejala pecah pada mulanya masih menghasilkan β-hCG dalam jumlah yang sesuai karena vaskularisasi plasenta yang masih baik. Tetapi lama waktu untuk mencapai hasil sebanyak lipat dua dari hasil semula (doubling time) dan persentase kenaikan akan berbias dari normal pada pemeriksaan berulang.7 Pada kehamilan normal, kadar β-hCG berlipat dua jumlahnya dalam waktu kurang lebih 2 hari. Pada kehamilan abnormal, baik intrauterin maupun ektopik, produksi β-hCG menjadi terganggu sehingga waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar dua kali lipat kadar semula menjadi lebih lama dari pada 2 hari. Penentuan kadar β-hCG secara berulang/serial dengan demikian bias dipergunakan untuk menentukan viabilitas kehamilan, mengisyaratkan waktu yang tepat untuk pemeriksaan ultrasound, dan mencatat kebaikan kuretase diagnostik yang dilakukan. 6

**Ultrasonografi transvaginal**

Peran utama ultrasound dalam memeriksa dugaan terhadap kehamilan ektopik umumnya masih dengan cara lebih dulu menetapkan adanya kehamilan intrauterin dengan melihat adanya kantong gestasi benaran. Dengan USG resolusi tinggi kantong gestasi sudah terlihat 3 minggu setelah konsepsi ( minggu ke 5 dari haid terakhir) yang pada waktu itu berdiameter 2 mm. Kantong gestasi benaran lingkarannya berlapis dua disebabkan eko desidua kapsularis dan desidua vera, sedangkan kantong gestasi palsu (pseudogestational sac) merupakan sebuah tumpukan kecil cairan dan lingkarannya tidak berlapis dan hanya sebagai akibat reaksi desidua saja. Kegiatan jantung embrio biasanya sudah terlihat pada kehamilan 6-7 minggu dari haid terakhir. Diagnosa kehamilan ektopik ditegakkan bila kantong gestasi dengan kegiatan jantung embrio di dalamnya terlihat berada diluar uterus. Tapi ini hanya terlihat pada 5% dari kehamilan ektopik. Lagi pula yang tersangka kantong gestasi diluar uterus bisa juga adalah suatu kista sederhana pada ovarium, korpus luteum yang mengalami perdarahan, endometrioma, leiomioma, hidrosalping atau piosalping. Pada waktu pemeriksaan jangan lupa melihat cul-de-sac dan rongga abdomen dimana pada kehamilan ektopik sering terdapat cairan atau darah di dalam kedua rongga itu. Namun hati-hati karena darah dalam cul-de-sac bisa juga terdapat dalam waktu haid, abortus imminen atau inkomplit atau setelah kuretase.

Hemoperitoneum bisa terjadi akibat korpus luteum yang pecah, limpa yang robek, atau endometrioma pada hepar. Gambaran atau dapatan ultrasonografi pada evaluasi kehamilan ektopik dengan demikian bisa terbagi kepada tanda-tanda diagnostik dan tanda-tanda mungkin. Tanda-tanda yang dianggap diagnostik adalah :

1. Tidak ada kantong gestasi yang berdinding dua lapisan desidua intrauterin
2. Massa ekstrauterin dan ekstraovarium pada adneksa; dan
3. Denyut dan gerakan jantung embrio

Adapun tanda-tanda mungkin (suggestive features) kehamilan ektopik adalah :

1. Pembesaran uterus dengan eko endometrium yang tebal; dan
2. Darah atau gumpalan yang terorganisir di dalam cul-de-sac atau ruang-ruang sekitar kolon (pericolic recesses)

Oleh karena mempunyai resolusi yang tinggi yang diperoleh melalui pemakaian tranduser vaginal yang berfrekuensi tinggi menjadikan ultrasonografi transvaginal sebagai pilihan utama alat pemeriksa kehamilan ektopik. Ultrasonografi transvaginal dapat membedakan lebih baik antara kantong gestasi benaran dengan yang palsu, dan dapat mendeteksi kehamilan ektopik lebih awal setelah 4 minggu terlambat haid bila dibandingkan dengan ultrasonografi transabdominal.7 Pada kadar β-hCG serum antara 1000 dan 2000 mIU/ml (First International Reference Preparation) USG transvaginal resolusi tinggi dapat mendeteksi kehamilan intrauterin sedini 1 minggu terlambat haid.1 Pada kasus-kasus kehamilan ektopik yang telah dikonfirmasi, adanya massa yang kompleks pada adneksa adalah gambaran yang paling umum terlihat pada ultrasonografi transvaginal dan kemampuan ramalannya diperkuat dengan terdapatnya pada waktu bersamaan uterus yang kosong (95%) atau cairan bebas dalam cul-de-sac (94%) pada keadaan tes hCG positiv. Ultrasonografi transvaginal dan teknik Doppler telah menjadi modalitas diagnostik untuk mengevaluasi pasien-pasien yang terduga menderita kehamilan ektopik. Color Doppler telah menambah kemampuan diagnostik dari ultrasonografi, terutama bilamana terjadi keadaan darurat dan non-spesifik. Disamping morfologi yang lebih jelas berkat probe transvaginal, dapat pula diperoleh informasi tentang ukuran dari kehamilan ektopik, perfusi dan perobahan-perobahan patofisiologi yang menyertai implantasi ektopik dari trofoblast. Color Doppler mampu memperlihatkan pembuluh-pembuluh darah halus yang tersebar secara acak yang dengan teknik real-time tidak terlihat, dan pulsed Doppler telah muncul sebagai alat diagnostik yang penting untuk mengamati volume (to quantify) dan membanding pengaliran darah yang tidak sama yang trdeteksi oleh color Doppler. Kemajuan pada ultrasound transvaginal yang mempunyai resolusi tinggi bersama pemeriksaan dengan color Doppler telah meningkatkan sensitivitas deteksi kehamilan ektopik. Pada gilirannya dewasa ini , semua kemajuan itu telah memberi kemampuan dalam memilih pasien yang optimal untuk pengobatan medic terhadap keadaan yang satu dekade yang lalu senantiasa harus melalui pembedahan. Operator yang terlatih kunci keberhasilan diagnosis.

***Marker***

β-hCG, progesteron dan estradiol dapat merupakan marker atau petanda dari keadaan kehamilan ektopik. Produksi β-hCG yang lambat (doubling time yang lama) dan kadar estradiol yang menurun serta kadar progesteron ≤ 5 ng/ml memberi petunjuk bahwa penanganan ekspektativ dapat diterima.3 Marker lain yang pernah dicoba pakai sebagai alat bantu diagnostik kehamilan ektopik adalah cervical fetal fibronectin, vascular endothelial growth factor, serum creatine kinase, dan vascular cell adhesion molecule-1. Cervical fetal fibronectin adalah satu glikoprotein yang dihasilkan oleh jaringan tertentu dari fetus dan oleh trofoblast dalam jumlah yang terus meningkat, tetapi tidak baik nilai diagnostiknya karena sensitivitas dan spesifitas yang rendah. Vascular endothelial growth factor meningkat kadarnya pada kehamilan ektopik. Jika sebagai batas dipakai kadar 200 pg/mL, maka sensitivitas bisa mencapai 60%, dan spesifitas mencapai 90% dalam diagnosis kehamilan ektopik, merupakan sesuatu yang menjanjikan sebagai alat bantu diagnostik. Serum creatine kinase adalah enzim yang terdapat dalam sel-sel otot dan bila terdapat kerusakan pada otot kadarnya akan meningkat, tetapi tidak spesifik untuk kehamilan ektopik saja. Vascular cell adhesion molecule-1 suatu glikoprotein dari keluarga immunoglobulin dikatakan terlibat dalam genesis interaksi normal dan abnormal antara trofoblast dan endometrium. Sayangnya tidak terdapat kadar yang berbeda pada kehamilan ektopik sehingga tidak terpakai membantu diagnostik. Progesteron serum & β-hCG kuantitativ Algoritma diagnosis kehamilan ektopik belum pecah tanpa laparoskopi .

***Kuretase***

Dilatasi dan kuretase, yang boleh dilakukan di poliklinik, perlu dikerjakan bilaultrasound tidak cukup untuk diagnosis. Kuretase baru boleh dilakukan setelah terbukdi bahwa kehamilan itu non-viabel atas dasar hasil pemeriksaan kadar progesteron ≤ 5 ng/ml atau β-hCG yang mendatar. Terdapatnya villi pada spesimen kerokan berarti telah Progesteron ≥ 25 ng/ml atau β-hCG ≥100 000 Progesteron ≤ 5 ng/ml atau β-hCG meningkat 5 ng/ml ≤ Progesteron ≤ 25 / l Hamil intrauterine hidup USG transvaginal Hamil intrauterine hidup **Hamil** Dilatasi & Kuretase Terdapat villi Tidak terdapat Abortus **Hamil** β-hCG tetap atau β-hCG Abortus terjadi abortus spontan dari kehamilan intrauterin. Villi terapung dalam larutan garam fisiologi bila spesimen dimasukkan kedalamnya. Bila tidak terdapat villi, penurunan kadar β-hCG sebanyak ≥ 15% 8 sampai 12 jam setelah kerokan berarti telah terjadi abortus komplit. Bila kadar β-hCG mendatar atau naik, berarti masih terdapat trofoblast yang tidak bisa dikeluarkan oleh kerokan, yang berarti ada kehamilan ektopik.

**Modalitas diagnostik lama**

Terhadap kasus-kasus yang datang dalam keadaan klinis yang berat seperti umumnya terjadi pada masa lalu terutama yang berasal dari desa-desa luar kota besar, diagnosa perlu segera dapat ditegakkan demi keselamatan jiwa pasien sekalipun harus mengorbankan alat reproduksinya. Lagi pula belum banyak rumah sakit kabupaten diperlengkapi sarana pendukung untuk mengikuti algoritma diagnostik tersebut diatas.

***Tanda-tanda fisik***

Dalam keadaan yang berat keadaan umum penderita bergantung kepada cepat dan banyaknya perdarahan yang terjadi di dalam rongga peritoneum. Keadaan penderita bias hanya sedikit pucat sampai dengan syok yang berat. Oleh karena perdarahan bisa terjadi berulang dan bekuan darah yang terjadi bisa terlepas berulang kali, maka perlu sekali diperhatikan ciri-ciri nadi dan tensi berulang kali, kalau perlu setiap 15 menit frekuensi nadi dihitung dan volumenya dipalpasi apakah halus atau tidak, dan tensi diukur untuk memantau tanda-tanda hipotensi atau syok. Pada waktu bersamaan kadar hemoglobin diperiksa setiap setengah jam. Apabila dalam masa pengamatan nadi menjadi cepat dan halus, tensi dan kadar hemoglobin menurun, pastilah ada perdarahan yang masih aktiv di dalam tubuh, dalam hal ini di dalam rongga peritoneum. Pernapasan menjadi cepat dan dangkal terutama pada perdarahan yang banyak dan nyeri perut yang kuat. Rasa nyeri di perut bervariasi dari ringan sampai berat. Terkadang terjadi defance musculaire yaitu dinding perut menegang karena menahan nyeri terutama ketika ada gerakan tubuh atau palpasi. Tanda Cullen yaitu warna kebiruan sekitar pusat yang disebabkan longgokan darah yang banyak di dalam perut sering dijumpai. Umumnya tanda ini baru terlihat ketika lapisan serosa dibuka pada waktu laparotomi dilakukan. Pada periksa dalam bisa ditemukan massa dengan ukuran besar sampai kecil, dan bias juga tidak dijumpai massa sama sekali. Massa yang teraba bukan saja disebabkan pembesaran tuba karena hamil tetapi dibantu oleh omentum, usus, dan bekuan darah yang semuanya melekat menjadi satu. Dengan demikian batas massa sukar ditentukan. Kavum Douglas atau cul-de-sac menonjol jika telah banyak darah di dalamnya. Pada waktu periksa dalam terasa nyeri lebih-lebih kalau porsio digerakkan terasa amat nyeri terutama pada lokasi yang robek karena sentuhan palpasi merangsang serabut-serabut syaraf sensoris yang banyak terdapat pada peritoneum. Rasa nyeri yang kuat sering membuat periksa dalam menjadi tidak jelas karena pasien menegangkan tubuhnya.

***Tes kehamilan***

Uji-coba inhibisi aglutinasi pada kaca obyek baru memberikan reaksi positiv padaumur di atas 6 minggu pada kehamilan biasa. Oleh karena pada kehamilan ektopik, produksi β-hCG jauh lebih rendah dari pada kehamilan biasa terutama jika pemeriksaan dilakukan pada kehamilan sebelum 6 minggu, maka pemakaian tes kehamilan pada diagnosis kehamilan ektopik harus memperhatikan hal ini. Lagi pula reaksi kehamilan positiv tidak memastikan adanya kehamilan ektopik. Reaksi kehamilan positiv dengan tes inhibisi aglutinasi pada kaca obyek artinya di dalam satu milimeter serum atau urin terdapat 1000 mili unit internasional gonadotropin yang dihasilkan oleh sel-sel trofoblast. Pada kadar β-hCG yang lebih rendah tes kehamilan seperti ini tentunya tidak peka untuk menetapkan adanya hormon gonadotropin secara kualitativ. Oleh sebab itu diperlukan tes yang lebih peka terutama pada kehamilan dibawah 6 minggu. Pada umur kehamilan 4 sampai 6 minggu tes kehamilan yang peka adalah tes yang bekerja atas dasar radioreceptor assay (RRA) yang bisa bereaksi positip pada kadar β-hCG 200 mSI/ml serum. EVENT test strip hCG produksi Boehringer Mannheim yaitu suatu gold adsorbed Immuno Assay umpamanya dapat memberikan tes positip pada kadar hCG 150 mU/liter urin. Tes celup urin produksi Eurodiag-Sces-France positip pada kadar hCG 25 mSI/mL urin. Untuk kehamilan yang lebih muda diperlukan tes yang lebih peka yaitu yang berdasarkan radioimmunoassay (RIA) yang dapat mendeteksi hCG pada kadar 1,5 sampai 15 mSI/ml serum.

***Ultrasonografi***

Jika terlihat uterus yang membesar dengan kantong gestasi berada intrauterin, kehamilan ektopik hampir pasti dapat disingkirkan karena kehamilan heterotopik amat jarang terjadi. Pada kehamilan ektopik terlihat uterus yang agak membesar dan didalamnya terlihat eko desidua yang tebal tanpa kantong gestasi. Beruntung jika pada tuba atau bagian lain dari adneksa terlihat kantong gestasi dan kegiatan jantung embrio. Di dalam cavum Douglas biasanya terlihat cairan yang sebenarnya adalah darah. Satu keadaan yang menyerupai kehamilan ektopik yang pecah adalah pecahnya korpus luteum graviditatum pada umur kehamilan sekitar 6 minggu. Pada waktu ini eko dari kantong kehamilan belum jelas sehingga yang terlihat hanyalah eko desidua dengan uterus yang agak membesar disertai cairan dalam kavum Douglas, sedangkan kehamilannya intrauterin. Kegagalan memperlihatkan pembesaran adneksa tidak dengan sendirinya meniadakan kemungkinan kehamilan ektopik, dan karenanya diagnosis dengan bantuan ultrasonografi bisa tidak selalu tepat. Dalam hal ini ultrsonografi transvaginal dengan resolusi tinggi lebih baik dan lebih dini dapat mendeteksi kehamilan ektopik dari pada ultrasonografi transabdominal.

***Dilatasi dan Kuretase***

Pada tempat yang ketiadaan fasilitas ultrasonografi, kuretase umumnya dikerjakan

jika pada mulanya tidak disangka ada kehamilan ektopik berhubung perdarahan sedikitsedikit yang berlangsung beberapa hari ataupun perdarahan yang agak banyak mengikuti keterlambatan haid sering dipikirkan karena abortus inkomplit atau perdarahan uterus disfungsional. Apabila pada spesimen kerokan tidak dijumpai adanya villi korealis sekalipun terdapat desidua dengan atau tanpa reaksi Aris-Stella pada endometriumnya, maka diagnosa kehamilan ektopik atau abortus komplit harus diklarifikasikan. Biasanya dalam keadaan begini kuldosentesis dapat memberi jawaban.

***Kuldosentesis***

Untuk melakukan kuldosentesis penderita ditidurkan pada meja ginekologi dengan posisi litotomi dan pinggangnya lebih rendah sedikit dari pada dadanya, dengan demikian darah mengalir ke dalam kavum Douglas. Sepasang spekulum Sim dimasukkan 348 kedalam vagina agar serviks terlihat jelas. Serviks dipegang dengan tenakulum lalu dipungsi dengan jarum no.18 pada forniks posterior tanpa anestesia. Jika darah yang dihisap dengan semprit membeku, kemungkinan kehamilan ektopik yang pecah dapat disingkirkan. Darah yang mmbeku tersebut berasal dari salah satu pembuluh darah yang tertusuk tanpa sengaja. Jika pada aspirasi tidak keluar darah, kemungkinan jarum tidak masuk ke dalam kavum Douglas , ataupun kehamilan ektopik tersebut belum pecah, atau darah belum keluar melalui ostium abdominale tubae. Pada kehamilan ektopik yang pecah, darah yang berada di dalam rongga peritoneum mula-mula mengalami pembekuan kemudian terjadi fibrinolisis sehingga pada akhirnya darah tersebut cair kembali. Oleh karena itu jika pada aspirasi keluar darah cair, segera lakukan laparotomi karena darah cair itu berasal dari perdarahan di rongga peritoneum. Jika dengan kuldosentesis terdapat hasil yang meragukan lakukan pemeriksaan lain untuk kepastian diagnosis.

***Laparoskopi & Laparotomi***

Laparoskopi mempunyai peran penting dalam penanganan kehamilan ektopik. Laparoskopi dikerjakan apabila pada pemeriksaan klinik tidak dijumpai tanda klasik dari kehamilan ektopik yang pecah, ataupun hasil kuldosentesis tidak positip. Laparoskopi amat bermanfaat terutama pada kehamilan yang terduga ektopik tetapi belum pecah. Juga dapat dipergunakan untuk menetapkan diagnosis dari diagnosis diferensial nyeri akut dalam pelvis,9 sekaligus sebagai alat terapi pembedahan salpingotomi terutama pada kasus yang secara hemodinamik masih dalam keadaan stabil, tapi juga pada kasus dengan hemoperitoneum.2 Kehamilan ektopik pada tuba terlihat sebagai bagian yang membengkak atau melebar dan berwarna kebiruan, atau ada robekan dan perdarahan bila telah pecah. Sayangnya adakalanya laparoskopi tidak dapat dilakukan, misalnya karena ada adhesi yang luas atau sukar, ketiadaan laparoskop atau operator tidak terlatih dalam laparoskopi, atau keadaan pasien tidak stabil. Dalam keadaan yang demikian pilihan akhir adalah ***laparotomi***.

**TERAPI**

Tergantung kepada cepat atau lambatnya diagnosis dapat ditegakkan, atau dengan

kata lain tergantung kepada beratnya gejala yang telah terjadi, maka tindakan terapeutik yang diberikan bisa radikal atau konservativ.

***Radikal***

Tindakan radikal berarti mengutamakan keselamatan jiwa pasien dan tidak begitu menghiraukan kemampuan reproduksi kembali dikemudian hari. Umumnya dilakukan melalui laparotomi pada pasien dengan gejala yang berat dan secara hemodinamik keadaannya tidak stabil. Tindakan pembedahan radikal adalah *salpingektomi* untuk kehamilan dalam saluran telur, *histerektomi* pada kehamilan servikal dan interstisial atau kornual, dan pada kehamilan di ovarium dilakukan *ooforektomi*. Salpingektomi bias dikerjakan melalui laparotomi atau laparoskopi. Kehamilan heterotopik 50% dating dalam keadaan tidak stabil, karenanya termasuk kasus darurat dan ditangani dengan laparotomi. Terapi MTX atau ekspektativ dilarang diberikan pada kehamilan heterotopik. Kehamilan heterotopik adalah kehamilan kombinasi intrauterin dan ektrauterin.1 Pada keadaan yang berat atau gawat diperlukan keterpaduan tiga komponen tindakan yaitu mengatasi kegawatan (emergency treatment), menghentikan perdarahan dengan menutup robekan (surgical treatment), dan membantu penyembuhan (supportive treatment).

**Mengatasi kegawatan**

Syok merupakan keadaan darurat yang disebabkan perdarahan internal yang banyak. Pasien perlu segera diberi transfusi darah sejumlah yang diperkirakan telah hilang atau pada tahap pertama perlu diberi infus dengan plasma ekspander atau larutan garam fisiologis dalam jumlah yang banyak untuk mempertahankan volume. Selanjutnya pasien dirujuk ke rumah sakit terdekat. Donor darah harus secepatnya dihubungi oleh karena yang diperlukan adalah whole blood transfusion dengan darah segar yang adalah juga plasma ekspander terbaik. Tidak jarang diperlukan transfusi darah dalam umlah yang banyak dan apabila perdarahan cukup berat pindah tuang darah perlu dilakukan dibawah tekanan. Dalam keadaan tidak ada donor yang sesuai dapat dilakukan autotransfusi dengan mempergunakan darah penderita sendiri yang telah dilarutkan dalam 200 ml larutan sitras natrikus untuk tiap liter darah dan disaring. Bersamaan dengan itu tindakan anti syok lain perlu diberikan seperti posisi penderita dengan kepala lebih rendah, rasa dingin dan menggigil diatasi dengan memberi kehangatan, pemberian oksigen, dan kalau perlu pemasangan tourniquet dengan tekanan sedang pada paha. Dalam keadaan syok pemberian dopamin sebaiknya perlu dipertimbangkan. Tindakan ini perlu segera diteruskan dengan tindakan pembedahan untuk menghentikan perdarahan atau menutup perlukaan.

**Tindakan pembedahan**

Laparotomi dengan insisi median lebih menguntungkan dari pada insisi Pfannenstiel yang melintang terutama dalam keadaan hemodinamik yang tidak stabil, terlebih bila disertai perlengketan dan sebagainya. Anestesia umum yang diberikan hendaknya tidak menimbulkan depresi, melainkan dianjurkan memakai stimulant general anesthesia. Hindari pemakaian block anesthesia dan thiopental. Laparotomi perlu dikerjakan dengan cepat terlebih bila berhadapan dengan penderita yang masih dalam keadaan syok oleh perdarahan yang masih berlangsung. Setelah insisi dan rongga abdomen terbuka segera pasang alat pengisap untuk menyedot darah dan bekuan darah yang telah membanjiri rongga abdomen sehingga lapangan operasi terlihat jelas dan pengamatan dapat dilakukan dengan seksama. Sekarang lakukan eksplorasi untuk mendapatkan lokasi ruptur. Secepatnya bagian yang ruptur diklem untuk mencapai keadaan hemostatis dengan segera. Langkah selanjutnya adalah menentukan operasi apa yang akan dilakukan. Operasi-operasi pilihan adalah salpingektomi total atau segmental, salpingostomi, salpingotomi, reseksi kornu, ooforektomi atau wegde resection pada ovarium, atau histerektomi. Semua ini bergantung kepada faktor-faktor antara lain keadaan klinis penderita, keinginan untuk mendapatkan anak lagi, usia penderita, lokasi kehamilan ektopik, dan sebagainya.

**Tindakan yang membantu penyembuhan**

Untuk mencegah atau mengatasi infeksi diberikan antibiotika spektrum luas. Antianemia dalam bentuk suntikan atau oral diberikan untuk mengatasi anemia disamping transfusi darah yang diberikan dalam keadaan akut. Setelah bisa makan pasien 350 diberikan makanan kaya protein dan kalori dan suplementasi vitamin-vitamin dan mineral demi mempercepat penyembuhan luka dan pemulihan kesehatan.

**Konservativ**

Konservative berarti mengutamakan pemeliharaan kemampuan atau keselamatan fertilitas dengan memelihara keutuhan saluran telur atau tempat kehamilan ektopik bersarang. Tindakan konservativ bisa *bedah* atau *medik*, dan dilakukan terhadap pasien yang stabil atau pada kehamilan ektopik yang belum pecah. Tindakan bedah umumnya dikerjakan melalui laparoskopi dan tindakan konservativ medik dilakukan dengan pemberian methotrexate (MTX). Dengan identifikasi dini dan perhatian yang lebih intensiv yang diberikan terhadap wanita hamil risiko tinggi untuk kehamilan ektopik disertai kemampuan diagnostik dini yang lebih baik, jumlah pasien yang dapat diberikan rawatan konservativ secara medik makin meningkat jumlahnya dewasa ini terutama dinegara maju, dan menjadi pilihan utama pananganan kontemporer. Apakah tindakan konservativ itu cukup dengan memberikan methotrexate atau harus melalui pembedahan konservativ, ditetapkan berdasarkan ukuran diameter kantong gestasi dari kehamilan ektopik. Pada kehamilan ektopik yang berukuran ≤ 4 cm bisa diberikan MTX, dan pada yang berukuran > 4 cm dilakukan pembedahan.6

**Kriteria terapi dengan MTX pada kehamilan ektopik 10**

*Indikasi absolut*

Secara hemodinamik stabil dan tidak ada tanda robekan dari tuba Diagnosis ditegakkan tanpa memerlukan laparoskopi Tidak terdapat kontra-indikasi pemakaian MTX

Diameter massa ektopik ≤ 3,5 cm Tidak ada kegiatan jantung fetus

Kadar tetinggi β-hCG < 15.000 mIU/ml Harus ada informed consent dan mampu mengikuti follow-up *Kontra-indikasi* : Absolut :

Secara hemodinamik tidak stabil Penyakit medik seperti penyakit hepar, ganstro-intestinal, ginjal, paru, atau pada pasien dengan kelainan hematologi (anemia, diskrasias darah, dsb.), riwayat alkoholisme, immunodefisiensi berat Menolak terapi medic Relativ : Kantong gestasi > 3,5 cm Kegiatan jantung embrio positive

**Konservativ bedah**

Pada *salpingotomi linear* dibuat insisi memanjang ditempat yang menonjol pada tuba dibagian antimesenterium. Insisi bisa dibuat dengan gunting, elektrokauter, atau laser. Kemudian hasil konsepsi diangkat dengan cunam kecil atau dengan pengisap (suction). 6 Pada kehamilan di ampulla dilakukan salpingostomi linear, pada kehamilan di isthmus dilakukan *eksisi segmental* diikuti *reanastomosis* segera waktu itu atau dilakukan kemudian hari, pada abortus tubae dilakukan *fimbrial expression* (milking), pada kehamilan servikal dilakukan *dilatasi & kuretase* plus tamponade atau diberi methotrexate (medik), pada kehamilan interstisial dilakukan *reseksi kornu* atau diberi 351 methotrexate (medik), pada kehamilan di ovarium dilakukan *kistektomi* atau *wedge resection*.

**Konservativ medik**

Methotrexate, suatu antagonist dari asam folat, menekan sintesa de novo dari purin dan pirimidin, menganggu sintesa DNA dan multiplikasi atau pembelahan perbanyakan dari sel. Sel-sel trofoblast yang aktiv berproliferasi adalah yang paling mudah mengalami pengrusakan oleh MTX. Pasien calon yang bagus untuk diberi terapi MTX adalah yang secara hemodinamik stabil atau tidak bergejala, kehamilan ektopik belum pecah, patuh pada pengobatan, kadar hCG serum < 5000 mIU/ml, ukuran tuba < 4 cm, dan pada ultrasonografi tidak terdapat aktivitas jantung.1,2 Kadar hCG yang tinggi dalam serum merupakan faktor penting kegagalan terapi MTX.2 Pasien dengan kehamilan ektopik yang lebih besar atau terdapat tanda perdarahan intra-abdomen akut tidak boleh dipilih untuk terapi MTX. Terdapat dua regim pemberian MTX intramuskuler yaitu pemberian dosis variabel dan pemberian dosis tunggal. Juga boleh diberikan dengan menyuntik langsung kedalam lokasi kehamilan ektopik dengan tuntunan ultrasound, atau melalui kanula yang dimasukkan lewat serviks dengan bantuan histeroskopi 1,6

**Dosis variabel**

MTX disuntik intramuskuler dengan dosis 1mg/kg berat badan selang seling pada hari 1, 3, 5, dan 7. Leukovorin kalsium dengan dosis 0,1 mg/kg berat badan disuntik intramuskuler pada hari ke 2, 4, 6, dan 8. Suntikan MTX dibeikan sampai kadar β-hCG serum turun l5% atau lebih dalam 48 jam atau telah diberikan 4 dosis. Dimonitor kadar β- hCG serum tiap minggu sampai tidak terdeteksi lagi.

**Dosis tunggal**

MTX disuntik intramuskuler dengan dosis 50 mg/m2 . Dimonitor kadar β-hCG serum pada hari ke 4 dan ke 7, kemudian setiap minggu sampai tidak terdeteksi lagi. Diulang suntik jika kadar β-hCG serum hari ke 7 ≥ kadar β-hCG serum hari ke 4.

**Follow-up**

Perlu diperiksa tanda-tanda kelebihan dosis atau keracunan MTX dengan melakukan pemeriksaan hitung darah dan trombosit dan pemeriksaan fungsi hati.

Pada pemberian MTX pasien akan merasakan nyeri dalam rongga panggul yang biasanya terjadi antara hari ke 3 dengan hari ke 7 setelah terapi dimulai. Rasa nyeri ini disebabkan oleh abortus tuba yang menandakan keberhasilan terapi MTX dan biasanya berlangsung selama 4-12 jam. Penting dibedakan nyeri yang disebabkan abortus tuba dengan nyeri yang disebabkan kehamilan ektopik sendiri yang pecah. Kriteria nyeri yang disebabkan kehamilan ektopik yang pecah ialah disertai takhikardia dan hipotensi ortostatik dan nilai hematokrit makin turun. Jika kriteria ini ada segera lakukan laparotomi untuk mengatasi keadaan yang disebabkan oleh perdarahan internal. Kombinasi pengobatan MTX dengan mifepristone dilaporkan mempunyai waktu penyembuhan yang lebih cepat dan kebutuhan suntikan MTX kedua atau laparotomi kurang banyak diperlukan dibandingkan dengan terapi MTX saja.2 Secara ringkas diulang tentang algoritma perlakuan untuk pasien yang berisiko tinggi terhadap kehamilan ektopik sebagai berikut : 352 1. Apabila terlambat haid 4,5 sampai 6 minggu dihitung sejak hari pertama haid terakhir, periksalah kadar progesteron dan β-hCG serum. 2. Jika kadar progesteron ≥ 25 ng/ml atau kadar β-hCG ≥ 100.000 mIU/ml berarti kehamilan intrauterin viabel. 3. Jika terdapat kadar progesteron > 5 ng/ml tetapi < 25 ng/ml, lakukan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal untuk menetapkan apakah kehamilan itu intrauterine atau ektopik. 4. Jika ternyata kehamilan ektopik, ukur diameter kantong gestasinya. Kantong gestasi utuh dan diameter ≤ 4 cm, berikan terapi MTX. Jika diameter > 4 cm lakukan laparoskopi untuk salpingstomi. 5. Jika kadar progesteron ≤ 5 ng/ml atau kadar β-hCG naik abnormal, lakukan dilatasi & kuretase. 6. Jika terdapat villi berarti abortus. 7. Jika tidak terdapat villi, periksa kembali kadar β-hCG serum. 8. Kadar β-hCG serum menurun berarti abortus. 9. Kadar β-hCG serum menetap atau menaik berarti kehamilan ektopik. Bila demikian ikuti kembali langkah 4 diatas.

**PROGNOSA**

Prognosa lebih baik bagi pasien yang terpilih untuk mendapatkan terapi konservativ. Prognosa yang lebih baik ditandai dari tingginya persentase keberhasilan terapi yang bersangkutan menangani kehamilan ektopik tanpa keperluan tindakan kedua setelahnya, tingginya persentase patensi tuba setelah terapi, tingginya persentase pasien kehamilan ektopik yang bisa hamil intrauterin kembali, dan rendahnya kejadian kehamilan ektopik ulangan.

***B. KEHAMILAN EKTOPIK DI LUAR SALURAN TELUR***

**KEHAMILAN ABDOMINAL**

Insiden diperkirakan satu dalam 8000 kehamilan sampai 1 dalam 10.000 kelahiran hidup dan mengambil bagian 1,4% dari semua kehamilan ektopik. Insidennya tergantung kepada frekuensi kehamilan ektopik dari populasi yang bersangkutan, adanya pemeriksaan dini kehamilan, penggunaan tehnik-tehnik reproduksi bantuan, dan kejelian pemeriksa kehamilan. Kehamilan abdominal meningkat pada GIFT (gamete intrafallopian transfer), IVF-ET, jika ada endometriosis, dan pada pemakai AKDR.11 Pada kehamilan abdominal sekunder, plasenta yang sedang bertumbuh setelah trofoblastnya menembusi dinding tuba, masih mempertahankan hubungannya dengan tuba tetapi lambat laun merambah dan berpindah implantasinya keserosa atau organ lain disekitarnya. Sementara itu fetus yang terlepas keluar tuba melalui ruptur tuba atau melalui ostium abdominale tubae pada kejadian abortus tubae berkembang terus dalam rongga peritoneum. Dalam keadaan demikian plasenta bertempat didaerah tuba dan pada bagian belakang dari ligamentum latum dan uterus. Kehamilan abdominal primer amat jarang. Biasanya terjadi abortus dini karena kerusakan pada tempat implantasi akibat perdarahan. Kriteria Studdiford untuk menetapkan adanya kehamilan abdominal primer : 1) kedua tuba dan ovarium normal tanpa tanda kehamilan baru atau lama ada disana, 2) 353 tidak ada tanda adanya fistula uteroplasenta, 3) adanya kehamilan yang semata berhubungan dengan permukaan peritoneum dan cukup dini untuk mengeliminir kemungkinan implantasi sekunder setelah nidasi primer dalam tuba.5 Gejala yang paling sering adalah nyeri abdomen bagian bawah didahului amenorea dan perdarahan melalui vagina. Kehamilan yang mampu berlanjut dapat diduga jika ada hemoperitoneum, kesalahan letak yang menetap, gerakan janin menimbulkan nyeri pada ibu, pada palpasi bagian-bagian janin mudah teraba dan ibu merasa nyeri, terjadi kematian janin, dan timbul persalinan palsu. Palpasi pada perut tidak menimbulkan kontraksi Braxton Hicks seperti yang terjadi pada kehamilan intrauterin. Pada pemberian drip oksitosin tidak terjadi his dan induksi partus gagal. Diagnosis mudah dengan ultrasonografi, dan lebih baik dengan MRI. Jika anak telah mati computed tomography lebih baik dari pada MRI. Nasib janin umumnya tidak baik, sering disertai malformasi, amat jarang mencapai tingkat viabel. Janin yang mati bisa mengalami suppurasi, mumifikasi, kalsifikasi, atau adiposere. Suppurasi terjadi akibat infeksi dengan flora intestin. Abses pecah dan menyebabkan peritoniis dan septikemi. Jika wanita itu tidak meninggal dalam keadaan begini, bagian-bagian tubuh janin bisa keluar melalui dinding perut atau kedalam intestin atau kedalam kandung kemih. Mumifikasi dan pembentukan litopedion kadangkadang terjadi, dan hasil konsepsi yang telah mengalami pengapuran bisa tinggal bertahun-tahun tanpa gejala sampai satu ketika terjadi distosia pada kehamilan berikut atau timbul gejala tekanan atau diketahui ketika dilakukan otopsi. Pada laparotomi tali pusat dipotong dekat dengan plasenta. Usaha pengeluaran plasenta menyebabkan perdarahan yang melimpah karena tempat dimana plasenta melekat tidak bisa berkontraksi sebagaimana dinding uterus. Plasenta yang dibiarkan tertinggal dalam rongga abdomen bisa menimbulkan komplikasi yang menyulitkan seperti infeksi, abses, adhesi, obstruksi pada intestin, dan wound dehiscence. Involusio plasenta yang tertinggal bisa dimonitor dengan USG dan pemeriksaan kadar β-hCG serial. Pada kebanyakan kasus fungsi plasenta dengan cepat mundur dan plasenta diresorb. *Oleh karena itu sekalipun terdapat komplikasi yang menyulitkan bila plasenta tidak diangkat dan yang biasanya berujung kepada dilakukan laparotomi kemudian hari, namun lebih baik nasibnya dari pada terjadi banjir perdarahan yang fatal dari usaha pelepasan plasenta.* Jika plasenta ingin dikeluarkan haruslah lebih dahulu dilakukan ligasi pada semua pembuluh darah yang mensuplai darah kepada plasenta ditempat itu. Jika ini tidak mungkin dikerjakan lebih baik plasenta dibiarkan tidak diangkat.5,1 Pada keadaan perdarahan yang mengancam nyawa dapat dilakukan embolisasi selektiv pada tempat perdarahan. Untuk itu dibuat angiogram pelvis untuk menandai pembuluh darah arteri yang rusak. Selanjutnya kateter dimasukkan sampai ujungnya mencapai tempat yang berdarah lalu dilakukan embolisasi dengan memakai bahan pewarna angiogram sendiri atau Gelfoam yang dilarutkan dalam larutan garam fisiologis yang dapat menutupi pembuluh yang terluka selama 7 sampai 21 hari. Prognosis tidak baik karena kematian maternal bisa mencapai 7 sampai 8 kali lipat dari pada kematian maternal karena kehamilan ektopik lain, dan angka kematian maternal bisa mencapai 5 per 1000 kasus,1 dan angka kematian perinatal 95%.

**KEHAMILAN OVARIAL**

Kehamilan di ovarium, suatu bentuk kehamilan abdominal yang paling sering, jarang sekali terjadi, kurang lebih diperkirakan 2% sampai 3% dari semua kehamilan ektopik. Yang sering adalah kehamilan ovarial sekunder dimana ovum yang telah mengalami fertilisasi pada tempat lain akhirnya bertumbuh pada pemukaan ovarium. Kehamilan ovarial primer sangat jarang terjadi. Pada kehamilan ovarial primer ovum mengalami fertilisasi pada waktu dia keluar dari folikel de Graaf. Selanjutnya kehamilan berkembang di dalam jaringan ovarium dengan korpus luteum graviditatum terdapat disebelahnya.8 Etiologi tidak jelas, tetapi dilaporkan peradangan dalam panggul dan pemakaian AKDR terkait dengan kejadian.11 Gejala klinis serupa dengan yang terjadi pada kehamilan pada tuba yaitu nyeri abdomen, amenorea, dan perdarahan melalui vagina.Pisarska Untuk membuktikan bahwa telah terjadi kehamilan ovarial, harus dapat dikemukakan 4 kriteria menurut Spiegelberg (1878) : 1) tuba dipihak kehamilan berada dalam keadaan utuh, 2) kantong gestasi harus bertempat pada ovarium, 3) ovarium harus terhubung oleh ligamentum suspensarium ovarii pada uterus, 4) jaringan ovarium harus ada dalam dinding dari kantong gestasi pada pemerikwsaan mikroskopik Walaupun ovarium bisa mengakomodir lebih baik kehamilan yang berkembang dari pada tuba, kejadian ruptur dini sering kali terjadi. Namun begitu ada laporan tentang janin yang bisa berkembang sampai aterm dan beberapa bisa hidup. Pernah terjadi pada bedah sesar dengan diagnosa letak lintang tetapi kemudian ternyata kehamilan ovarial, dan anak dengan berat badan 3500 gram hidup. Ovarium dan plasenta serta selaput ketuban direseksi.11 Pada waktu laparotomi harus dibedakan apakah bukan korpus luteum yang pecah.Biasanya diagnosis pasti ditegakkan oleh pemeriksaan patologi anatomi. Pada kehamilan ovarial kalau mungkin ditangani konservativ dengan melakukan wedge resection atau kistektomi, tetapi pada yang berat dilakukan ooforektomi.1,11 Walaupun demikian ada laporan dua kasus berhasil dikeluarkan kehamilan pada ovarium melalui laparoskopi.

**KEHAMILAN SERVIKAL**

Kehamilan servikal amat jarang pada masa silam dan diperkirakan satu dalam 10.000 kehamilan8 sampai satu dalam 18.000 kehamilan.11 Dilaporkan kejadiannya meningkat pada zaman sekarang menjadi 1 dalam 2500 sampai 1 dalam 12.422 kehamilan, antara lain disebabkan meningkatnya pemanfaatan teknik-teknik reproduksi bantuan terutama pada IVF-ET 1 dan prosedur dilatasi dan kuretase untuk terminasi kehamilan dan bedah sesar semuanya sebagai faktor predisposisi.11 Pada kasus yang tipikal trofoblast tumbuh merambat dan menembusi endoserviks sementara konseptus sendiri bertambah besar sehingga serviks membesar lebih besar dari pada korpus uteri dan terasa lembut pada perabaan, serta berdinding tipis. Erosi yang ditimbulkan oleh trofoblast pada dinding serviks yang makin menipis dan yang mengandung banyak cabang-cabang arteria uterina menyebabkan perdarahan ringan per vaginam (91%) dan perdarahan berat (29,2%) yang biasanya terjadi pada kehamilan 6 sampai 8 minggu. Pelebaran serviks dan dilatasi dari ostium uteri eksternum menimbulkan rasa nyeri pada bagian bawah perut dan pinggang.8 Umur kehamilan dan pertumbuhan akhir yang bisa dicapai bergantung kepada lokasi sebenarnya dimana 355 implantasi terjadi. Makin tinggi lokasi implantasi di dalam kanalis servikalis, makin besar kemampuan untuk tumbuh lebih besar dan kemudian berdarah.11 Perdarahan yang tidak banyak tanpa nyeri biasanya terjadi tidak lama setelah nidasi pada serviks. Pada kehamilan yang berlanjut, serviks membesar dan terbuka pada ostium uteri ekternumnya dan terasa lembut dan berdinding tipis. Diatas massa serviks ini teraba korpus uteri yang sedikit membesar.Kehamilan servikal jarang bisa sampai melewati 20 minggu dan biasanya diterminasi lebih awal oleh sebab perdarahan.1,11 Kriteria diagnostik klinis menurut Paalman dan McElin (1959) adalah : 1) perdarahan uterus tanpa nyeri setelah periode amenorea, 2) serviks yang lembut dan membesar secara disproporsional sampai berukuran sebanding atau lebih besar dari pada korpus uteri, 3) hasil konsepsi terdapat seluruhnya dan melekat kuat pada endoserviks, 4) ostium uteri internum terasa sempit. Kriteria diagnostik patologi anatomi menurut Rubin dkk (1983) : 1) kelenjar-kelenjar serviks harus terdapat pada pihak yang berhadapan dengan tempat implantasi plasenta, 2) perlekatan plasenta dengan serviks kuat, 3) plasenta berada dibawah tempat masuknya pembuluh-pembuluh darah ke uterus atau dibawah lipatan peritoneum pada permukaan antero-posterior uterus, 4) elemen-elemen fetus tidak boleh berada dalam korpus uteri.11 Hal-hal yang mirip dengan kehamilan servikal pada pemeriksaan klinis adalah abortus insipiens, abortus servikal, plasenta previa, pertumbuhan maligna pada uterus atau serviks.8 Diagnosis bisa diperkuat dengan pemeriksaan ultrasonografi transabdominal atau transvaginal dimana terdapat uterus yang kosong dan kantong gestasi berada dalam kanalis servikalis. Dalam hal masih meragukan, MRI lebih baik dapat menguatkan diagnosis.1,11 Oleh karena kerusakan yang ditimbulkannya berat dan perdarahannya banyakdemi penyelamatan jiwa dilakukan histerektomi, kecuali pada nullipara atau keadaan ringan dan stabil perlu dipertimbangkan cara-cara lain yang konservativ. Cara-cara yang demikian antara lain 1) mempertimbangkan mengutamakan memberi terapi MTX (dosis tinggi tunggal atau beberapa dosis rendah) , didahului pemberian KCl langsung kedalam kehamilan ektopik yang besar untuk menghentikan jantung, atau berkombinasi dengan kemoterapi lain seperti aktinomisin-D, dan siklofosfamid, terutama apabila gagal dengan MTX saja, 2) melakukan kerokan endoserviks dan endometrium dengan alat pengisap (suction) untuk menghentikan perdarahan, 3) mengerjakan cerclage menurut McDonald yang dimodifikasi dengan menjahit serviks memakai benang sutera kasar berlingkar diatas lokasi implantasi, 4) menjahit serviks pada jam 3 dan 9 untuk hemostasis diikuti suction curettage atau cara pembedahan lain selanjutnya setelah itu sebuah kateter Folley dengan balon ujung 30 ml dimasukan kedalam kanalis servikalis dan diisi, seterusnya vagina ditampon ketat dengan kain kasa, 5) embolisasi arteri uterina dengan Gelfoam sebelum melakukan tindakan pembedahan yang diperlukan.1,11 Prognosisnya buruk karena perdarahan yang melimpah, atau terjadi perdarahan ulang yang banyak karena terjadi kegagalan dengan cara-cara selain dari pada histerektomi.

**KEHAMILAN INTERSTISIAL**

Kejadiannya dilaporkan 3% sampai 4% dari seluruh kehamilan ektopik. Ovum yang telah dibuahi tertanam pada bagian saluran telur yang berada dalam bagian kornu dari rahim, umumnya terjadi pada multipara usia 25 tahun sampai 35 tahun. Nidasi bias 356 terjadi pada bagian tuba yang mengarah ke rongga rahim (*uterointerstitial*), pada pertengahannya (*true interstitial*), atau pada bagian yang menuju kesaluran telur (*tubointerstitial*).8 Kecepatan mobilitas zigot berkurang ketika melewati bagian interstitium dari tubadan karenanya bisa tertahan disitu. Kejadian ini sering kali disebabkan lumen yang sempit atau kegagalan pada mekanisme transportasi ovum.8 Pernah infeksi atau pembedahan salpingektomi merupakan faktor predisposisi.Pisarska AKDR masih dipertentangkan sebagai penyebab. Berikut adalah faktor-faktor yang bisa menyebabkan obstruksi pada tuba atau halangan lewatnya zigot : anomali perkembangan, misalnya atresia parsial, tuba aksesoria, dan divertikula. fertilisasi terjadi dalam rongga abdomen dan zigot yang terbentuk dan semakin bertambah besar dan oleh karena memakan waktu yang lama dalam transportasinya akhirnya tidak dapat melewati lumen tuba yang sempit ini. infeksi dalam rongga panggul seperti salpingitis yang dapat menimbulkan kerusakan pada bulu-bulu getar yang terdapat pada permukaan sel-sel yang melapisi lumen (deciliation), gerakan peristaltik tuba berubah, perisalpingitis dan parametritis yang menimbulkan edema, adhesi, dan fibrosis. adhesi perituba yang menyebabkan saluran telur terlipat-lipat misalnya akibat operasi dalam pelvis, endometriosis, pernah kehamilan ektopik, dan tumor-tumor yang menekan tuba ditempat itu. mioma subserosa atau intramural yang berdekatan dengan interstitium dan menyempitkan lumen. transformasi epitelium tuba menjadi mirip endometrium sehingga implantasi bias terjadi pada tempat itu. Jaringan trofoblast yang tumbuh melalui endotelium tuba menginfiltrasi ke dalam miometrium demikian rupa sehingga lokasi yang paling minimal otot polosnya atau yang tertipis dapat dilewati konseptus. Kantong gestasi terdiri dari lapisan serosa, sedikit jaringan ikat, dan selapis tipis miometrium, terletak umunya pada bagian posteriorsuperior dari kornu dipihak yang terkena. Dengan demikian kehamilan sekarang terletak intramural dan ekstrakanalikuler. Oleh karena perdarahan periovuler maka embrio bias mati dan jika ini terjadi dini embrio yang mati akan diresorb. Komplikasi yang paling sering adalah perdarahan oleh robekan yang biasanya baru terjadi lebih lama dari pada kehamilan ektopik ditempat lain berhubung miometrium bisa mengakomodir perkembangan konseptus yang lebih besar. Umumnya pada kehamilan 9 sampai 12 minggu 1 sehingga perdarahan yang terjadi bica cukup banyak. Lamanya usia kehamilan sampai ruptur bergantung kepada lokasi nidasi. Bila implantasi terjadi pada bagian tengah (true interstitial) kehamilan dapat berlangsung lebih lama sampai 14 minggu, akan tetapi bila implantasi terjadi pada bagian tubo-interstisial atau utero-interstisial kehamilan biasanya tidak belangsung lama. Biasanya akan terjadi abortus ke dalam rongga uterus pada kehamilan utero-interstisial. Komplikasi lain pernah dilaporkan terjadi disseminated intravascular coagulation (DIC) akibat janin mati lama tertinggal ditempat atau perdarahan berlangsung cukup lama.8 Kehamilan interstisial mengambil porsi 4,7% dari kehamilan ektopik dan 2% sampai 3% kematian maternal. Hampir semua kasus baru terdiagnosa setelah menimbulkan gejala. Gejala yang paling sering adalah nyeri abdomen, amenorea, perdarahan per vaginam, dan syok akibat perdarahan dari bagian uterus yang robek. Karena miometrium dapat mengakomodir kehamilan disitu lebih lama, robekan baru terjadi pada kehamilan mencapai usia 9 sampai 12 minggu.1 Robekan yang terjadi dapat meluas dan melukai pembuluh darah ditempat tersebut yang biasanya kaya dengan cabang-cabang ramus ascendens arteria uterina sehingga perdarahannya bisa banyak sekali dan pasien dengan cepat menjadi syok dan mungkin meninggal terutama kalau terlambat mendapat bantuan yang tepat. Konseptus bisa masuk ke ruang intra atau ekstra peritoneal.8 Transfusi darah yang banyak dan pembedahan darurat harus segera dilakukan. Pembedahan apa yang akan dilakukan tergantung kepada luasnya kerusakan pada rahim dan adneksanya. Pilihan pembedahan mulai dari reseksi sederhana (simple wedge resection), salpingektomi, histerektomi total atau subtotal dengan salpingo-ooforektomi ipsilateral. Ovarium sedapat diusahakan tidak ikut diangkat semuanya. Manipulasi terlalu banyak dan pembedahan lama perlu dihindari karena umumnya keadaan pasien tidak stabil.8 Hanya kecurigaan yang tinggi dan pemeriksaan ultrasound berulang dengan Doppler flow diagnosis dini dapat ditegakkan. Dengan diagnosis dini, reseksi kornu dapat dilakukan dengan sukses pada laparotomi atau laparoskopi, disamping tindakan konservativ medik dengan pemberian MTX secara sistemik, suntikan lokal, suntikan KCl, dan pengangkatan dengan histeroskopi.1 Prognosis bergantung kepada banyaknya perdarahan dan beratnya syok serta cepatnya pertolongan yang tepat. Bila terjadi kehamilan dikemudian hari mudah terjadi robekan ditempat tersebut dan oleh karenanya persalinannya harus diselesaikan dengan pembedahan sesar elektiv.

**KEHAMILAN KORNUAL**

Pada kehamilan ini nidasi terjadi pada salah satu pihak dari uterus dupleks atau uterus septus atau uterus bikornis, atau dalam bagian interstisial saluran telur di ujung yang menghadap ke dalam rongga rahim. Jadi kehamilan ini sebenarnya adalah variasi dari kehamilan interstisial. Hampir semuanya mirip kehamilan interstisial kecuali kehamilan kornual bisa berlangsung lebih lama oleh karena terletak lebih kearah ruang rahim yang berdinding lebih tebal sehingga sanggup mengakomodir janin yang lebih besar sebelum kornu pecah dan berdarah banyak, biasanya pada umur 12 minggu. Oleh sebab itu diagnosis sebaiknya bisa ditegakkan sebelum waktu ini. Pembedahan yang dilakukan biasanya seksio sesaria atau histerektomi terutama bila ada solusio plasenta. Pada waktu operasi ligamentum rotundum didapati pada bagian lateral dari kehamilan, sedangkan pada kehamilan interstisial ligamentum rotundum terletak disebelah medial dari tempat kehamilan.

**KEHAMILAN HETEROTOPIK**

Kehamilan heterotopik ialah kehamilan ektopik yang terdapat bersama dengan kehamilan intrauterin. Kejadiannya kelihatan meningkat mungkin karena meningkatnya faktor-faktor predisposisi kehamilan ektopik, yaitu dari 1 dalam 30.000 kehamilan (1948) sampai 1 dalam 3889 kehamilan dewasa ini; 94% kehamilan heterotopik tuba, dan 6% kehamilan heterotopik pada ovarium.1 Pada proses kehamilan dengan bantuan teknologi 358 (assisted reprodructive technologi) risiko kejadiannya meningkat menjadi 70 kali lipat.CO 12/5 Kejadiannya juga meningkat pada wanita yang diberi induksi ovulasi.5 Serupa dengan kehamilan ektopik pada tuba, keluhan yang terbanyak adalah nyeri abdomen bagian bawah (82%), iritasi peritoneum (44%), bercak melalui vagina (32%). Ultrasound hanya mampu mendeteksi 50% dari kehamilan heterotopik pada tuba,

selebihnya baru terdiagnosa pada waktu laparoskopi atau lapotomi ketika telah terjadi gejala-gejala ruptur dan pasien umumnya masuk dalam keadaan gawat. Pemeriksaan β- hCG serial tidak akan membantu berhubung ada kehamilan intrauterin bersama-sama. Penanganan umumnya konservativ untuk memelihara kehamilan intrauterin.Jika keadaan pasien secara hemodinamik stabil dilakukan laparoskopi, tetapi jika ada kendala atau keadaan tidak stabil dilakukan laparotomi untuk eksplorasi. Pemberian MTX kontraindikasi, dan tidak boleh dilayani dengan penanganan ekspektativ berhubung tidak dapat dimonitor dengan pemeriksaan β-hCG serial. Ada laporan keberhasilan dengan menyuntik KCl lewat vagina atau laparoskopi kedalam kehamilan abdominal 3,5 Setelah kehamilan ektopiknya diangkat, kehamilan intrauterin biasanya berlanjut dengan baik.

**KEHAMILAN INTRALIGAMENTER**

Kehamialan intraligamenter berasal dari kehamilan ektopik pada tuba yang pecah sebagai akibat penetrasi oleh trofoblast. Pada kejadian ini dinding tuba yang pecah adalah bagian yang berada diantara kedua lapisan peritoneum viseral yang membentuk ligamentum latum. Hasil konsepsi yang terjatuh ke dalam ruangan ektra peritoneal ini dapat melekat dengan baik melalui lapisan korionnya serta memperoleh vaskularisasi yang baik disitu lalu fetusnya dapat hidup dan berkembang dan tumbuh menjadi besar bahkan mencapai viabilitas yang baik seperti pada kehamilan abdominal. Sebenarnya kehamilan ini serupa dengan kehamilan abdominal sekunder karena keduanya berasal dari kehamilan ektopik pada tuba sebagai tempat kehamilan primernya. Kedua macam kehamilan ektopik ini karenanya memiliki gejala-gejala klinik, patologi, komplikasi, dan tindakan pelayanan yang sama. Kehamilan ini bisa juga terjadi apabila oleh salah satu sebab terbentuk fistula yang menghubungkan rongga rahim dengan ruang retroperitoneum. Serupa halnya dengan kehamilan abdominal maka plasenta dapat melekatkan dirinya pada uterus, kandung kemih, dan dinding samping dari rongga panggul. Plasenta boleh ditinggalkan pada tempatnya untuk diresorb kemudian hari, tetapi kalau hendak diangkat harus menjamin tidak terjadi perdarahan.

***3 SERVIKS INKOMPETEN***

Serviks inkompeten merupakan keadaan dimana terjadi dilatasi serviks dalam kehamilan trimeser kedua atau awal trimeser ketiga tanpa rasa nyeri, dengan penonjolan ketuban ke arah vagina disusul oleh pecahnya selaput ketuban dan keluarnya janin.

**Diagnosis**

Bagaimana membuat diagnosis inkompeten serviks wanita yang sedang tidak hamil ? berbagai cara dikemukakan bertujuan untuk mengetahui ostium uteri internum yang melebar. Cara-cara itu misalnya hysterografi, pemerikasaan dengan busi. Dalam kehamilan dicoba membuat diagnosis dengan ultrasonografi. Diagnosis pasti tetap sulit maka lebih mengandalkan diagnosis klinik berdasarkan kejadian yang lampau.

**Etiologi**

Biasanya etiologi inkompeten serviks tidak jelas namun faktor trauma seperti pasca kuretase, konisasi atau amputasi serviks merupakan faktor yang sering dijumpai.

**Penatalaksanaan**

Pada inkompeten serviks dilakukan serklase *(cerclage).* Tindakan ini ditunda sampai kehamilan mencapai 14 minggu, sehingga bila terjadi abortus oleh sebab lain tidak terhambat. Belum didapatkan kesepakatan sampai usia kehamilan berapa serklase dapat ditunda. Sebelum melakukan serklase pastikan terlebih dahulu bahwa janin hidup tanpa kelainan congenital dan obati serviks terlebih dahulu bila terdapat peradangan. Koitus dilarang minimal satu minggu sebelum dan sesudah tindakan. Tehnik penjahitan ada 3 cara : McDonald, Shirodkar atau modified Shirodkar. Trauma dan kehilangan darah pada cara McDonald dan modified Shirodkar lebih sedikit dari cara Shirodkar asli. Pada cara Mc Donald dilakukan penjahitan di bagian luar serviks dengan benang monofilamen nomor 2 mengelilingi serviks setinggi ostium uteri internum. Cara McDonald merupakan cara yang paling sederhana. Pada cara modified Shirodkar dilakukan jahitan dengan pita misalnya pita mersilen dimulai dengan membuka mukosa vagina pada jam 12 setinggi ostium uteri internium lalu dijahit melingkari vagina sampai jarum keluar pada jam 6. Kedua ujung pita diikat dibelakang (jam 6) dan mukosa vagina didaerah jam 12 dijahit kembali. Dengan cara McDonald atau modified Shirodkar keberhasilan mencapai 85-90%. Jahitan dilepas bila kehamilan37 minggu.

***4 PERSALINAN PRETERM***

Berat bayi lahir rendah ( BBLR) , adalah istilah untuk bayi yang lahir terlalu kecil ( dalam ukuran berat ). Persalinan preterm adalah istilah yang digunakan untuk persalinan yang terjadi terlalu awal ( dalam ukuran waktu/usia hamil ). Pada tahun 1872 setiap bayi lahir tidak pernah ditimbang. Ranson ( 1900 ) mengemukakan bahwa di USA saat itu beribu-ribu bayi lahir prematur, sebagian besar mati begitu saja tanpa tindakan-tindakan penyelamatan yang berarti. Dengan kemajuan ilmu diabad 20, maka kita makin sadar bahwa bayi-bayi preterm memerlukan perawatan khusus , dibuktikan dengan pengembangan dibidang perawatan intensif neonatal. Prematuritas ini menjadi masalah nasional oleh karena memberikan kontribusi pada kematian bayi yang cukup tinggi , padahal kematian bayi ini menjadi tolok ukur untuk sistem pelayanan kesehatan secara international. Sebagai contoh tahun 1993 , USA menempati urutan ke 22 setelah Jepang, ingapura, Jerman dan sebagian besar negara -negara Skandinavia ( Paneth 1995 ).

Negara-negara yang mempunyai angka persalinan preterm yang cukup tinggi makin tinggi pula angka kematian bayinya. Tahun 1994 di USA ditemukan 31000 bayi meninggal, dimana 63% meninggal dalam 4 minggu pertama kelahiran ( 0-27 hari ) dan prematuritas memberikan kontribusi paling sedikit 2/3 dari kematian bayi ini.

***Definisi***

Tahun 1935 Akademi Pediatric Amerika mendefinisikan prematuritas adalah kelahiran hidup bayi dengan berat < 2500 gram ( Cone 1985 ). Kriteria ini dipakai terus secara luas ,sampai tampak bahwa ada perbedaan antara usia hamil dan berat lahir yang disebabkan adanya hambatan pertumbuhan janin. WHO 1961 menambahkan bahwa usia hamil sebagai kriteria untuk bayi prematur adalah yang lahir sebelum 37 minggu dengan berat lahir dibawah 2500 gram. ACOG 1995 mengusulkan bahwa persalinan preterm apabila bayi lahir sebelum usia 37 minggu. Dengan perbaikan perawatan pada bayi prematur maka kelompok kerjasama pengobatan steroid antenatal ( 1981 ) melaporkan bahwa morbiditas dan mortalitas terbesar pada bayi yang lahir preterm adalah pada usia hamil dibawah 34 minggu. Pengelompokan bayi-bayi yang lahir preterm antara lain : - Low Birth Weight ( LBW ) bila berat lahir < 2500 gram - Very Low Birth Weight ( VLBW ) bila berat lahir < 1500 gram. - Extreemly Low Birth Weight ( ELBW ) bila berat lahir < 1000 gram. Dari pandangan usia hamil janin bisa lahir preterm, term dan post term. Sedangkan dari sudut pandang berat lahir maka janin bisa lahir AGA ( Appropriate for Gestational Age ) , SGA ( Small for Gestational Age ) dan LGA ( Large for Gestational Age ). 365 SGA yang lahir dibawah 10 persentile disebut juga IUGR ( Intra Uterine Growth Retardation ). Dalam 5 tahun terakhir ini istilah “ retardasi “ telah dirubah menjadi “ restriksi “ oleh karena retardasi lebih ditekankan untuk mental. LGA adalah bayi yang lahir diatas 90 persentile , sedangkan bayi yang lahir diantara 10- 90 persentile disebut dengan AGA.

***Permasalahan****.*

Yang menjadi masalah dalam persalinan preterm adalah :

1. Seberapa jauh kemampuan seorang ahli kebidanan dalam mengupayakan agar bayi yang lahir tersebut mempunyai kemampuan hidup yang cukup tinggi diluar rahim dengan jalan :

* menunda persalinan sehingga mencapai usia hamil yang cukup bulan.
* pemberian obat-obat untuk memacu kematangan paru janin didalam rahim.
* merencanakan cara persalinan preterm yang tepat.

1. Seberapa jauh kemampuan seorang neonatologist merawat bayi yang lahir preterm antara lain dengan upaya-upaya :

* perawatan intensif untuk bayi prematur yang baru lahir ( NICU ).
* pemberian obat-obat yang mampu menanggulangi komplikasi kegagalan napas pada bayi ( RDS ), misalnya pemberian surfaktan intratracheal pada neonatus preterm.

1. Seberapa besar dana yang diperlukan untuk merawat bayi-bayi yang lahir preterm , dengan perencanaan perawatan intensif neonatus.

4. Seberapa jauh kemampuan kita untuk menanggulangi masalah-masalah yang

berkaitan dengan kualitas hidup bayi - bayi yang berhasil diselamatkan baik akibat

dari kondisi yang berkaitan dengan prematuritas maupun akibat dari perawatan yang dilakukan dirumah sakit. Dengan kemajuan dalam perawatan intensif neonatus maka makin tinggi kemungkinan hidup bayi-bayi dengan berat badan lahir rendah ( BBLR ) terutama dengan berat lahir yang sangat rendah ( Copper 1993 ).

***Dampak dari bayi yang lahir preterm.***

***Dampak jangka pendek****.*

Komplikasi jangka pendek pada bayi yang lahir preterm selalu dikaitkan dengan

pematangan paru janin yang belum sempurna, antara lain Respiratory Distress Syndrome (RDS), Intra Ventricular Haemorrhaghe (IVH) dan Necrotizing Enterocolitis (NEC). Pada ketiga komdisi ini, hipoksia memegang peran yang sangat dominan.

***Dampak jangka panjang.***

Allen dkk ( 1993 ), mengemukakann bahwa bayi-bayi yang lahir pada usia hamil 23-24 minggu yang berhasil diselamatkan menunjukkan komplikasi kelainan otak yang cukup berarti ( 79 % atau lebih ). Hack dkk ( 1994 ) melakukan pengamatan terhadap 60 anak yang lahir dengan berat 750 gr. sampai dengan usia sekolah ternyata mempunyai masalah dalam hal ketrampilan. 45 % dari bayi - bayi preterm yang hidup memerlukan sarana penddikan khusus , dimana 21 % mempunyai IQ < 70 dan banyak yang mengalami hambatan pertumbuhan dan daya penglihatan yang dibawah normal. Sedangkan bayi-bayi preterm yang lahir lebih tua ( 32-34 minggu ) dan mempunyai berat lahir yang lebih besar masih juga mempunyai risiko jangka pendek yang berupa RDS , bahkan komplikasi jagnka pendek ini masih bisa terjadi pada 6% bayi yang lahir dengan usia hamil 35-38 minggu.

***Dampak dalam segi ekonomi dari persalinan preterm.***

Di USA untuk 7% persalinan preterm, memerlukan 1/3 dari pembiayaan kesehatan untuk tahun pertama kehidupan. Perawatan bayi preterm dengan berat lahir < 2500 gr. memerlukan biaya 8 kali lebih besar dibandingkan dengan bayi normal sedangkan bila berat lahir < 1500 gr. memerlukan biaya > 16 kali dibanding bayi normal.

***Penyebab dari persalinan preterm.***

Beberapa faktor yang berkaitan dengan kejadian persalinan preterm antara lain :

**1. Komplikasi medis maupun obstetrik .**

Kurang lebih 1/3 dari kejadian persalinan preterm disebabkan oleh hal-hal yang berkaitan dengan komplikasi medis ataupun obstetrik tertentu misalnya pada kasus-kasus perdarahan antepartum ataupun hipertensi dalam kehamilan yang sebagian besar memerlukan tindakan terminasi saat kehamilan preterm . Akan tetapi 2/3 dari kejadian persalinan preterm tidak diketahui secara jelas faktor-faktor penyebabnya , karena persalinan preterm pada kelompok ini terjadi persalinan preterm yang spontan ( Idiofatik ).

**2. Faktor gaya hidup.**

Kebiasaan merokok ( DiFronza & Lew 1995 ), kenaikan berat badan ibu selama hamil yang kurang ( Hickey 1995 ) serta penyalahgunaan obat ( kokain ) dan alcohol merupakan faktor yang berkaitan dengan gaya hidup seseorang yang bisa dihubungkan dengan persalinan preterm. Menurut Halzman dkk ( 1995), alkohol tidak hanya meningkatkan kejadian persalinan preterm saja akan tetapi juga meningkatkan risiko terjadinya kerusakan otak pada bayi yang jang lahir preterm. Selain itu kehamilan pada usia muda ( Satin dkk 1994), sosial ekonomi rendah ( Meis 1995 ), ibu yang pendek ( Kramer 1995 ), stres kejiwaan ( Hedegaard 1993 ), juga merupakan faktor yang bisa dihubungkan dengan kejadian persalinan preterm meskipun kesemuanya belum dibuktikan secara konseptual sebagai penyebab persalinan preterm akan tetapi secara empirik dari penelitian epidemiologik ,statistic membuktikan adanyan korelasi antara faktor-faktor diatas dengan kejadian persalinan preterm.

**3. Infeksi dalam air ketuban ( Amniotic Fluid Infection ).**

Infeksi pada jaringan korioamniotik ( korioamnionitis ), yang disebabkan berbagai jenis mikroorganisme pada alat reproduksi wanita dikaitkan dengan kejadian persalinan preterm pertamakali dikemukakan oleh Knox & Haernes ( 1950 ). Bobbit & Ledger (1977) memperkenalkan infeksi subklinik dari cairan ketuban sebagai penyebab persalinan preterm . Pada akhirnya Cox dkk. ( 1996 ), menemukan bahwa pemeriksaan bakteriologik yang positip didalam cairan ketuban ditemukan pada 20 % kasus persalinan preterm tanpa disertai dengan tanda-tanda klinik infeksi. Patogenesis dari infeksi ini sehingga menyebabkan persalinan preterm pertamakali dikemukakan oleh Schwarz dkk. ( 1976 ) yang memperkirakan bahwa proses persalinan pada persalinan preterm diawali dengan aktifasi dari phospholipase A2 (PLA-2) yang melepaskan bahan asam arakidonik ( AA ) dari selaput amnion janin sehingga meningkatkan penyediaan AA yang bebas untuk sintesa prostaglandin (PG). Bejar dkk. ( 1981 ), melaporkan bahwa beberapa mikroorganisme menghasilkan PLA2 dan ini pula yang mengawali proses terjadinya persalinan preterm. Cox dkk ( 1989) menunjukkan data-data bahwa endotoksin ( lipopolisakarida ) masuk kedalam air ketuban merangsang sel desidua untuk menghasilkan sitokin dan prostaglandin yang bisa mengawali proses persalinan ( kontraksi otot rahim ). Beberapa sarjana lain menguatkan pendapat diatas dengan mengemukakan adanya endotoxin didalam air ketuban (Romero et al., 1988 ). Saat ini telah ditemukan bahwa produkproduk dari tubuh dikeluarkan sebagai respon dari infeksi . Sebagai contoh adalah pada endotoksin sjok , disini endotoxin dari bakteri memberikan semua akibat melalui pelepasan dari mediator-mediator sel tubuh ( endogen ), seperti sitokin , sebagai respon terhadap inflamasi. Pada proses persalinan preterm yang dikaitkan dengan infeksi , diperkirakan diawali dengan pengeluaran produk sebagai hasil dari aktifasi monosit. Interleukin -1 ( IL-1 ), Tumor Necrosis Factors ( TNF ), Interleukin -6 ( IL-6), sitokin - sitokin yang diekspresikan tubuh berkaitan dengan persalinan preterm ini (Abadi, 2002). Narahara & Johnston ( 1993 ) mengemukakan bahwa Platelet Activating Factors ( PAF), ditemukan dalam cairan ketuban bekerja secara sinergistik dengan aktifitas jalinan kerja sitokin ( Cytokine Network ). PAF ini diperkirakan dihasilkan dalam paru dan ginjal dari janin. Dengan demikian maka janin memainkan peran yang sinergistik ddalam mengawali proses persalinan preterm yang disebabkan karena infeksi. Mungkin secara teleological hal ini menguntungkan janin dalam melindungi diri dari lingkungan yang terinfeksi. Gravett dkk. ( 1994 ) melakukan percobaan binatang (kera ), untuk membuktikan bahwa infeksi merangsang terjadinya persalinan (pada persalinan preterm ). Streptokokus grup B disuntikkan kedalam kantung air ketuban pada binatang coba yang sedang hamil preterm. Kemudian kadar sitokin dan prostaglandin diukur secara serial didalam air ketuban . Ternyata kadar sitokin dalam air ketuban meningkat 9 jam setelah penyuntikkan yang diikuti peningkatan kadar PGE2 dan PGF2α , akhirnya diikuti oleh kontraksi otot rahim . Seperti pada manusia , pada binatang coba inipun tidak ditemukan bukti-bukti klinis adanya korioamnionitis sampai dengan proses persalinan preterm terjadi. Yang masih belum jelas benar adalah bagaimana jalur infeksi kedalam air ketuban pada hal selaput ketuban masih utuh. Gyr dkk. ( 1994 ) menunjukkan bahwa E-Coli bias menembus melalui membran korioamnion yang masih utuh , sehingga dengan demikian bisa disimpulkan bahwa selaput yang utuh pada servik tidak bisa dipakai sebagai barier terhadap invasi kuman dari bawah. Propose mechanisms of preterm labor related to inflamatory process. (Dikutip dari Abadi A., 1999)

Romero dkk. ( 1993 ) melakukan amniosentesis untuk menegakkan diagnose adanya infeksi dalam air ketuban yakni dengan melakukan analisa air ketuban antara lain menilai jumlah leukosit, kadar glukosa ( yang menurun ), peningkatan kadar sitokin ( IL-6 ),dan pemeriksaan bekteriologik ( kultur & pengecatan gram ), dengan penilaian sebagai berikut :

􀂄 Bila kultur (+) maka infeksi (+).

􀂄 Bila Gram stain (-) maka infeksi (-) ( spec.99% ).

􀂄 Bila IL-6 meningkat maka infeksi (+) ( sensitiv. 82% ).

Yoon dkk. ( 1996 ), membandingkan antara CRP atau leukosit dari ibu dengan leukosit dalam air ketuban ternyata hal yang terakhir ini lebih baik untuk meramalkan adanya infeksi .

**4. Ketuban pecah prematur** pada kehamilan preterm ( KPP preterm ). Suatu reaksi inflamasi yang ditemukan pada tempat pecahnya selaput amnion pada KPP preterm telah diketahui sejak 1950 dan ini memberikan gambaran yang lebih nyata tentang infeksi. Mc Gregor dkk. ( 1987 ), dengan menunjukkkan bahwa protease yang dikeluarkan oleh kuman bisa mengurangi elatisitas selaput amnion ( in vitro ). Dengan demikian mikroorganisme telah memberi akses pada selaput ketuban untuk terjadi KPP dengan / tanpa diikuti tanda-tanda adanya proses persalinan pada kehamilan preterm.

**5. Vaginosis Bakterial**.

Vaginosis Bakterial ( BV ), adalah kondisi dimana flora normal vagina Laktobasilus digantikan dengan bakteri anaerobe Gardnerella vaginalis dan Mycoplasma hominis ( Hillier dkk 1995 ). Diagnosa dari BV ini didasarkan atas pemeriksaan :

- PH vagina > 4,5

- Bau amine bila lendir vagina ditambah KOH.

- Sel Clue ( sel epitel vagina diliputi bakteri ).

- Pengecatan dengan gram tampak adanya sel putih dengan flora campuran.

Meskipun beberapa penulis menghubungkan BV ini dengan persalinan preterm atau KPP preterm, akan tetapi Thorsten ( 1996) yang meneliti 3600 wanita hamil 24 minggu dengan BV (+) tidak ada hubungannya dengan KPP pada kehamilan < 37 minggu atau berat bayi lahir rendah ( BBLR ).

**6. Trikomoniasis dan Kandidiasis** . Meis dkk. ( 1995 ), mengemukakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara Trikomoniasis dan Kandidiasis dengan kejadian persalinan preterm.

**7. Chlamydiasis.**

Sering dikemukakan oleh sejumlah peneliti tentang adanya gangguan terhadap fungsi reproduksi wanita ( infertility ) sebagai akibat dari infeksi oleh kuman Chlamydia Trachomatis , akan tetapi Mc Gregor & French (1991) serta Ryan dkk ( 1990 ), menunjukkkan bahwa tidak jelas adanya hubungan antara infeksi ini dengan proses persalinan preterm.

***Faktor risiko terjadinya persalinan preterm.***

Pendekatan obstetrik untuk persalinan preterm masih dipusatkan pada intervensi terhadap persalinan preterm yang sudah terjadi dan perawatan neonatal dini untuk bayi-bayi yang lahir preterm. Papiernik & Kaminski ( 1974 ) dan Creasy dkk. ( 1980 ) , memperkenalkan upaya untuk identifikasi dan pencegahan pada wanita-wanita yang mempunyai risiko terjadinya persalinan preterm.

***1. Sistem skoring risiko pada persalinan preterm*** *.* Pertamakali diperkenalkan oleh Papiernik (1974 ) dan dimodifikasi oleh Creasy dkk. 1980. Dalam sistem ini skor 1-10 diberikan pada bermacam-macam faktor dalam kehamilan termasuk sosioekonomi , histori reproduksi , kebiasaan , komplikasi selama kehamilan dan sebagainya. Wanita dengan skor 10 atau lebih dipertimbangkan mempunyai risiko tinggi terjadinya persalinan preterm .

Meskipun antara 1980-1989 Creasy & Corrington dkk. Melaporkan hasil yang memuaskan ,akan tetapi Moin dkk. (1989 ) di Philadelphia melaporkan hasil yang mengecewakan dalam menggunakan sistem skoring ini untuk meramalkan kejadian

persalinan preterm. Selanjutnya sampai dengan tahun 1996 Mercer dkk. Enunjukkan bahwa sistem skoring untuk faktor risiko persalinan preterm gagal mengidentifikasikan persalinan preterm tersebut.

***2. Persalinan preterm yang berulang***

Pada anamnesa persalinan preterm yang terjadi saat ini sangat berkaitan erat dengan kejadian persalinan preterm sebelumnya. Di Scotlandia diteliti pada 6000 wanita ternyata risiko terjadinya persalinan pretem meningkat 3 kali pada wanita -wanita yang sebelumnya sudah pernah terjadi persalinan preterm. Hal tersebut sama dengan hasil penelitian dari Kristensen dkk. ( 1995) di Denmark. Wang ( 1995 ) dan Porter ( 1996 ) menemukan suatu tendensi persalinan preterm dalam

keluarga.

***3. Dilatasi servik****.* Dilatasi servik yang tanpa gejala klinis sebelumnya ( asimptomatik ) setelah Trimester II merupakan suatu faktor risiko untuk terjadinya persalinan preterm. Beberapa pakar memberikan suatu pertimbangan bahwa pembukaan servik yang terjadi adalah variasi normal pada multipara. Akan tetapi sebagian lain menolak pendapat tersebut. Cook & Elwood ( 1996 ) , melakukan penelitian longitudinal tentang servik pada kehamilan 18-30 minggu dengan menggunakan USG pada primi & multigravida ternyata tidak ada perbedaan yang berarti untuk panjang dan diameter servik pada kedua kelompok paritas tersebut. Paperniek dkk. ( 1986 ) mengemukakan bahwa dilatasi servik yang terjadi pada kehamilan sebelum 37 minggu pada 4430 wanita , ternyata meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm. Sedangkan Stubbs dkk. ( 1986 ) melakukan pemeriksaan servik pada 191 wanita hamil antara 28-34 minggu menemukan bahwa yang terjadi dilatasi > 1 cm dengan pendataran servik > 30 % , risiko terjadinya persalinan preterm meningkat. Copper dkk. ( 1995 ), memeriksa 570 wanita yang mempunyai risiko terjadinya persalinan preterm pada lehamilan 28 minggu menemukan bahwa keadaan servik bisa meramalkan persalinan sebelum 37 minggu. Iams dkk. ( 1994 ) menggunakan USG transvaginal untuk mengukur panjang servik pada 2915 wanita hamil 24 minggu dan diulang pada usia kehamilan 28 minggu , mendapatkan hasil bahwa panjang rata-rata ( mean ) pada hamil 24 minggu adalah 35 mm dan bila terjadi pemendekan servik yang progresif akan meningkatkan kejadian persalinan preterm. Bueken dkk. ( 1994 ), mengemukakan bahwa pemeriksaan servik selama kehamilan ternyata tidak merubah outcome kehamilan yang berhubungan dengan persalinan preterm.

***Gejala klinis dari persalinan preterm.***

Tanda-tanda klinis dari persalinan preterm adalah didahului dengan adanya kontraksi uterus dan rasa menekan pada panggul ( menstrual like cramp , low back pain ) kemudian diikuti dengan keluarnya cairan vagina yang mengandung darah ( Iams dkk 1990 ; Kragt & Keirse 1990 ) . Selanjutnya Iams dkk. ( 1994 ), mengemukakan bahwa gejala klinis tersebut merupakan tanda-tanda terakhir dari proses persalinan preterm oleh karena hal tersebut terjadi pada 24 jam sebelum terjadinya persalinan.

**Indikator-indikator untuk meramalkan terjadinya persalinan preterm.**

Pengenalan dini wanita yang berisiko untuk terjadinya persalinan preterm dalam hal ini sangat penting artinya. Berbagai indikator telah dikemukakan untuk pengenalan dini risiko terjadinya persalinan preterm antara lain :

**1. Indikator klinik.**

Seperti persalinan pada umumnya kontraksi uterus, penipisan atau pemendekan servik baik dengan pemeriksaan klinis (manual) ataupun dengan alat tokodinamometer (untuk mengetahui adanya kontraksi uterus yang adekuat) serta ultrasonografi ( untuk mengetahui pemendekan servik) merupakan indikator klinis yang sangat penting diketahui untuk meramalkan apakah persalinan perterm akan terjadi dalam waktu singkat ataukah masih bisa dipertahankan untuk meningkatkan usia hamil. Dikemukakan bahwa adanya penipisan servik dengan pemeriksaan vaginal pada kasus dengan tanda-tanda persalinan preterm membakat dengan ketuban intak dapat meramalkan peningkatan kejadian persalinan preterm 2 sampai 5 kali lipat. Dengan pemeriksan ultrasonografi vaginal pada kasus-kasus usia hamil antara 14-24 minggu, bila didapatkan panjang servik kurang dari 15 mm akan meramalkan terjadinya persalinan prematur dengan nilai prediksi positip 48% (Hassan, 2000). Penelitian terakhir di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya ditemukan bahwa pada kasus-kasus dengan usia hamil antara 28-34 minggu dengan tanda-tanda persalinan preterm membakat (partus prematurus iminens) bila ditemukan penipisan servik lebih dari 50% (dengan pemeriksaan vaginal) meramalkan terjadinya persalinan dalam waktu 6 jam sampai 11 hari (5,8±5,2 hari) dengan nilai prediksi positip 74% ( RR. 2,57 ). Pemeriksaan dengan tokodinamometer pada kasus tersebut diatas bila ditemukan 3 kontraksi atau lebih dalam 10 menit akan meningkatkan kejadian persalinan preterm dengan nilai prediksi positip 74% (RR. 3,30 ). Dikemukakan pula pada penelitian diatas bahwa

dengan indikator kombinasi antara kontraksi uterus dan penipisan servik akan meningkatkan nilai prediksi indikator tersebut untuk meramlkan terjadinya persalinan preterm (Abadi, 1999).

**2. Indikator laboratorik.**

Jumlah leukosit dalam air ketuban dengan nilai batas 20 atau lebih per ml mempunyai arti dalam menentukan adanya korioamnionitis dengan OR. 74,0. Dibanding dengan pemeriksaan CRP ( 0,7 mg/ml), lekosit dalam serum ibu (13000 /ml) pemeriksaan tersebut diatas lebih bermakna (Yoon, 1996). Di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya penelitian semacam ini telah dilakukan dan mendapatkan hasil bahwa bila ditemukan jumlah lekosit dalam serum ibu 11.500 / ml atau lebih akan berisiko terjadinya persalinan preterm dengan nila prediksi positip 75% (RR. 2,16).

**3. Indikator Biokimiawi.**

*3.1 Fibronektin Janin.*

Fibronektin Janin adalah protein pada selaput korioamnion, desidua dan dalam air

ketuban. Fungsinya sebagai perekat antara buah kehamilan dengan permukaan dalam dinding uterus. Produksi fibronektin janin oleh sel korion manusia akan meningkat oleh reaksi keradangan. Beberapa peneliti telah membuktikan peran fibronektin janin ini untuk meramalkan kejadian persalinan preterm (Armson, 1999). Peningkatan kadar fibronektin janin pada vagina, servik dan air ketuban membrikan indikasi adanya gangguan pada hubungan antara korion dan desidua.

Pada kehamilan 24 minggu atau lebih kadar fibronektin janin dalan cairan servikovaginal 50 ng/ml atau lebih, akan meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm denmga sensitivitas 80% dan nilai prediksi positip 83% (Novi, 1995). Lebih jauh peningkatan kadar fibronektin janin pada kehamilan 8-22 minggu pada wanita-wanita yang berisiko tinggi akan meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm secara bermakna (Leitich, 1999; Goldenberg, 2000).

*3.2 Corticotropin Releasing Hormon (CRH).*

Stress pada ibu dan janin telah diketahui berkaitan dengan kejadian persalinan preterm. Pada awalnya CRH yang diekspresikan di Hypothallamus dan merupakan mediator stress. Akan tetapi CRH juga diekspresikan oleh sel tropoblast, plasenta, korion, amnion dan desidua. Kadar CRH dlam serum ibu akan meningkat secara progresif selama trimester 2 sampai dengan trimester 3, mencapai puncaknya pada saat persalinan dan menurun dengan cepat pasca persalinan. Kemungkinan besar stress pada ibu maupun janin akan memicu terjadinya persalinan preterm melalui mekanisme pelepasan mediator stress yang

dapat menyebabkan peningkatan pelepasan prostanoids pada plasenta dan selaput ketuban. Penelitian in vitro, menunjukkan bahwa CRH merangsang produksi prostanoids oleh sel amnion, korion dan desidua. Sebaliknya bahan prostanoids dan oksitosin merangsang pelepasan CRH oleh sel plasenta. Dengan demikian pada kasus-kasus persalinan preterm yang berkaitan dengan stress ini akan disertai dengan peningkatan dini dari kadar CRH dalam serum ibu. Peningkatan kada CRH pada kehamilan trimester 2 merupakan indikator kuat untuk persalinan preterm (Mc Lean, 1999).

*3.3 Sitokin inflamasi.*

Peran sitokin inflamasi seperti IL-1β, IL-6, IL-8 dan TNF-α, telah diteliti sebagai mediator yang mungkin berperan dalam sintesa prostaglandin. Pada kasus persalinan preterm ekspresi sitokin ini meningkat secara bermakna dibandingbdengan persalinan aterm. Penelitian di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya, menunjukkan bahwa IL-6 merupakan sitokin yang paling dominan diekspresikan dalam air ketuban yang merupakan faktor penentu terjadinya persalinan preterm pada kasus-kasus persalinan preterm membakat dengan ketuban yang masih intak.

Dengan nilai batas (cutoff) 3000 pg/ml IL-6 dalam air ketuban akan berisiko untuk terjadinya persalinan preterm dengan RR 6,52 ( CI. 95%. 2,28-18,67), sensitivitas 90%, spesifitas 90% dan nilai prediksi positip 93%.

*3.4 Isoferritin Plasenta.*

Isoferritin Plasenta adalah protein yang diekspresi oleh sel limfosit T (T-Cell / CD-4) pada plasenta. Sel limfosit T (CD-8) mengekspresi reseptor dari isoferritin ini. Ikatan bahan isoferritin ini dengan reseptornya akan mampu menghambat reaktivitas CD-4 terhadap *embryonic alloantigen* dan melindungi kehamilan dari reaksi penolakan dari tubuh ibu (*immunosuppresant)*. Kegagalan ekspresi bahan ini oleh plasenta akan berakibat penolakan buah kehamilan oleh tubuh ibu sehingga terjadi abortus atau persalinan preterm. Dalam keadaan nprmal (tidak hamil) kadar isoferritin ini 10 U/ml. Kadarnya meningkat secara bermakna selama

kehamilan dan mencapai puncaknya pada trimester terakhir yakni 54,8 ± 53 U/ml. Penurunan kadar isoferritin dalam serum kurang dari 15,8 ± 15,7 U/ml akan berisiko untuk terjadinya persalinan preterm dengan nilai prediksi positip 59% .(Maymon, 1996).

*3.5 Ferritin.*

Ferritin adalah suatu bahan protein kaya zat besi *(iron storage protein)* yang diekspresi oleh berbagai jaringan antara lain liver, limpa, tulang dan plasenta. Rendahnya kadar ferritin merupakan indikator yang sensitif untuk keadaan kekurangan zat besi. Peningkatan ekspresi ferritin ini berkaitan dengan berbagai keadaan reaksi fase akut (acute phase reaction) termasuk kondisi inflamasi. Beberapa peneliti telah mengemukakan adanya hubungan antara peningkatan kadar serum ferritin dengan kejadinan penyulit-penyulit kehamilan antara lain persalinan preterm, berat bayi lahir rendah dan pre-eklamsi. Dikemukakan juga bahwa peningkatan kadar ferritin serum pada kehamilan trimester 2 merupakan prediktor yang berarti untuk terjadinya persalinan preterm spontan terutama pada usia kehamilan yang masih sangat awal ( Ramsey, et al. 2002). Dari semua indikator yang telah diteliti diatas maka indikator klinis (kontraksi uterus dan penipisan servik) dan indikator laboratorik sederhana (lekosit serum) merupakan indikator yang sangat bermanfaat oleh karena murah dan sangat mudah dilaksanakan di lapangan dibanding dengan pemeriksaan biokimiawi ( sitokin ) yang sangat mahal dan tidak selalu bisa diperiksa disetiap tempat. Penggunaan kombinasi dari 2 atau lebih indikator diatas akan meningkatkan nilai prediksi untuk terjadinya persalinan preterm. Risiko relatif dan nilai prediksi positip indikator tunggal (Abadi, 2000). Indikator Nilai Batas Risiko Relatif Nilai Prediksi Positip IL-6 ≥ 3000 pg/ml 6,52 93 % Kontr. Uterus ≥ 3 /10 mt 3,30 74 % Effacement > 50% 2,57 74 % Leukosit ≥ 11500/ml 2,16 75 %

***Diagnosis dari persalinan preterm.***

Menurut Herron dkk ( 1982 ) diagnosis suatu persalinan preterm yang membakat ( Preterm Labor ) didasarkan atas gejala klinis yang ditandai dengan suatu kontraksi rahim yang teratur dengan interval < 5-8 menit pada kehamilan 20-37 minggu , yang disertai dengan satu atau lebih gejala-gejala berikut :

1. perubahan servik yang progresif

2. pembukaan servik 2 cm atau lebih

3. pendataran servik 80% atau lebih

Iams dkk. ( 1994 ) mengemukakan tentang cara menentukan risiko terjadinya persalinan preterm dengan USG dan pemeriksaan vaginal pada kehamilan 24-34 minggu dan sebelum 36 minggu. Dikemukakan apabila ditemukan panjang servik ( secara USG ) < 3 cm maka risiko terjadinya persalinan preterm 100 % . Dibanding pada pemeriksaan dalam bila ditemukan pembukaan 2 cm atau lebih atau pendataran servik 50% atau lebih diramalkan akan terjadi persalinan preterm pada 62% dan 83 %.

Pada kehamilan 28 –34 minggu apabila ditemukan tanda-tanda adanya kontraksi uterus 3 kali / lebih per 10 menit, penipisan servik > 50% dan konsentrasi IL-6 dalam air ketuban 3000 pg/ml atau lebih (pemeriksaan air ketuban dengan metoda Elisa) dapat diramalkan bahwa persalinan akan terjadi dalam waktu 6 jam sampai dengan 11 hari ( Abadi, 1999). Selanjutnya dikemukakan bahwa apabila ditemukan petanda-petanda diatas, usia hamil dan outcome perinatal tidak akan terpengaruh dengan pemberian tokolitik, kortikosteroid dan antibiotika

***Pengelolaan persalinan preterm.***

*Oleh karena usia hamil dan berat lahir merupakan faktor penentu dari fetal survival maka* Yang menjadi tujuan utama pengelolaan persalinan adalah :

1. Meningkatkan usia hamil

2. Meningkatkan berat lahir

3. Menurunkan morbiditas dan mortalitas perinatal

Prinsip pengelolaan persalinan preterm yang membakat adalah tergantung pada :

1. Kondisi ketuban masih utuh atau sudah pecah.

2. Usia kehamilan dan perkiraan berat janin.

3. Ada atau tidak adanya gejala klinis dari infeksi intra uterin.

4. Ada atau tidak petanda-petanda yang meramalkan persalinan dalam waktu yang relatif dekat (kontraksi, penipisan servik dan kadar IL-6 dalam air ketuban ).

**Pengelolaan persalinan preterm dengan ketuban yang masih intak**.

Pada dasarnya apabila tidak ada bahaya untuk ibu dan/atau janin maka pengelolaan persalinan preterm yang membakat adalah konservatif, yakni :

1. Menunda persalinan dengan tirah baring dan pemberian obat-obat tokolitik.

2. Memberikan obat-obat untuk memacu pematangan paru janin.

3. Memberikan obat-obat antibiotika untuk mencegah risiko terjadinya infeksi perinatal.

4. Merencanakan cara persalinan prterm yang aman dan dengan trauma yang minimal.

5. Mempersiapkan perawatan neonatal dini yang intensif untuk bayi-bayi

prematur.

**I. usia hamil < 34 minggu**

*1. Tokolitik untuk menghentikan kontraksi uterus.*

Bermacam-macam tokolitik yang dikenal dengan titik tangkap dan cara kerja yang

berbeda bisa diberikan baik secara tunggal maupun kombinasi sesuai dengan prosedur pemberian yang dianjurkan dengan tetap memperhatikan kemungkinan efek samping yang dapat timbul pada ibu dan / atau janin.

1.1 Beta-2 Agonis.

**-** Terbutalin

Prosedur pengobatan dengan Terbutalin. 1000 mcg (2 amp.) Terbutalin dalam 500 ml NaCL sehingga diperoleh konsentrasi 2 mcg/ml atau 0,5 mcg / 5 tetes. Dosis awal diberikan 1 mcg/menit atau 10 tetes/mt. Dosis dinaikkan setiap 15 menit dengan o,5 mcg (5 tetes) sampai his menghilang atau timbul tanda-tanda efek samping yang dirasakan membahayakan ibu dan / atau janin. Dosis maksimum yang dianjurkan adalah 5 mcg/mt (50 tetes/menit). Bila his berhenti maka dosis dipertahankan pada kecepatan tersebut selama 1 jam, kemudian diturunkan 0,5 mcg atau 5 tetes setiap 15 menit sampai dosis pemeliharaan (maintenance) sebesar 2 mcg/menit atau 20 tetes/. Mt dan dipertahankan sampai 8 jam kemudian. Bila sebelum 8 jam terjadi kontraksi lagi maka dosisdinaikkan lagi seperti diatas. Dosis total yang dianjurkan sampai dengan 2000mcg (4 amp.) dalam 1000 ml NaCL. Bila tidak timbul his lagi, setengah jam sebelum pemberian parenteral dihentikan ( 7,5 jam dalam dosis pemeliharaan), penderita boleh mulkai diberikan Terbutalin oral (2,5 mg/tabl.) setiap 8 jam sampai 5 hari atau sampai ada tanda-tanda efek samping yang membahayakan ibu dan / atau janin. Beta-2 Agonis yang lain bisa diberikan sesuai dengan prosedur yang dianjurkan pada masing-masing obat .

Efek samping :

- Ibu : efek Beta-1 terhadap jantung ibu berupa palpitasi hebat.

- Janin : gangguan pada sirkulasi feto-plasental yang mengakibatkan hipoksi janin

intrauterin.

1.2. Non Steroid Anti Inflamatory Agents.

**-** Cox-2 Inhibitor ( Nimesulid ) oral dengan dosis 3 X 100 mg / hari.

Obat-obat NSAIAs yang lain ( seperti Indomethasin dll. saat ini tidak dianjurkan

lagi terutama pada kehamilan > 32 minggu oleh karena efek samping penutupan

dini Duktus Arteriosus).

1.3 Calsium Antagonis.

Nifedipine oral dengan dosis 3 X 10 mg/hari. Pada dasarnya obat ini cukup aman terhadap ibu dan janin, akan tetapi dalam beberapa penelitian pernah ditemukan efek samping pada ibu berupa sakit kepala dan hipotensi.

1.4 Progesteron.

Obat-obat Progesteron diberikan parenteral maupun oral sesuai dengan dosis yang dianjurkan.

1.5 Oxytocin Analog.

Atosiban ( belum beredar di Indonesia ).

*2. Kortikosteroid untuk memacu pematangan paru janin intrauterin.*

Betamethason 12-16 mg (3- 4 amp) / im / hari diberikan selama 2 hari (Liggin & Howie 1972) atau Dexamethason 6 mg /im, diberikan 4 dosis tiap 6 jam sekali (Parkland Hospital, 1994). Pemberian ini hanya dianjurkan sekali saja, tidak dianjurkan untuk mengulangi pemberian setelah ini oleh karena efek samping terhadap ibu (hipertensi) dan janin ( gangguan perkembangan syaraf)(NIHCDC-

2000).

*3. Antibiotika untuk mencegah infeksi perinatal (ibu dan bayi).*

Ampisilin Sulbactam parenteral 2 X 1,5 gr. selama 2 hari , kemudian dilanjutkan oral 3 X 375 mg./hari selama 5 hari. Obat antibiotik yang lain sebaiknya dipilih obat-obat Gol. B ( Klasifikasi FDA untuk obat-obat untuk ibu hamil) terutama dianjurkan derivat penisilin / ampisilin mengingat efek teratogenik terhadap janin. Pemberian antibiotika ini masih banyak kontroversi oleh karena satu pihak berhasil menurunkan kejadian infeksi pada amnion/janin dan memperpanjang usia hamil ( oleh karena bisa meningkatkan efek obat-obat tokolitik ), akan tetapi pihak lain menolak memberikan oleh karena ternyata pemberian antibiotika ini tidak memperbaiki hasil akhir ( outcome ) janin seperti kejadiankejadian Necrotizing Enterocolitis ( NEC ) ), Respiratory Distress syndrome ( RDS ) dan Intracranial Haemorhage ( Mercer & Arheart 1995 ). Kyle & Turner ( 1996 ) menolak memberikan antibiotika dalam jangka waktu lama oleh karena alas an meningkatkan risiko terjadinya infeksi dari bakteri lain dan resistensi bakteri terhadap antibiotika.

1. *Cara persalinan.* Upayakan persalinan preterm yang aman dan non traumatis serta perawatan intesif untuk bayi prematur. Cara persalinan yang dianjurkan adalah spontan pervaginam atau SC atas indikasi obstetrik yang ada ( kelainan letak , gawat janin).

*II. usia hamil 34 minggu / lebih*

Oleh karena *survival rate* dan angka kejadian *RDS* bayi prematur dengan usia hamil 34 minggu tidak berbeda secara bermakna maka pada kasus demikian menunda persalinan untuk meningkatkan usia hamil tidak terlalu diutamakan akan tetapi pemberian tokotilik hanya untuk menunda sampai dengan 48 jam dengan tujuan untuk memberi kesempatan memberikan obat-obat kortikosteroid kecuali bila pada pemeriksaan ditemukan L/S ratio > 2 atau test lain yang menunjukkan maturitas paru janin. Selanjutnya pemberian antibiotika serta mengupayakan persalinan yang aman, menghindari trauma persalinan yang berisiko untuk terjadinya hipoksi janin selama persalinan.

**Kehamilan preterm dengan ketuban pecah prematur**.

**.**Dari semua persalinan preterm yang tertjadi maka persalinan preterm spontan terjadi pada 40% kasus, 30% merupakan persalinan preterm atas indikasi (HDK, Plasenta Previa, Solusio Plasenta) sedangkam ketuban pecah prematur pada kehamilan preterm terjadi pada 30% kasus (Goldenberg et al. 2000; Refuerzo et al. 2000). Ketuban pecah prematur pada preterm dengan usia hamil 26 minggu atau kurang, 50% kasus proses persalinan akan terjadi dalam 1 minggu dengan usia hamil 28-34 minggu 50% akan terjadi dalam 24 jam dan 80-90% akan terjadi proses persalinan dalam 1 minggu dan pada usia hamil 37 minggu atau kurang , 50% akan terjadi persalinan dalam 48 jam dan 13% adalam 7 hari ( Nelson et al. 1994). Yang sering menjadi masalah adalah bila ketuban pecah prematur terjadi pada usia hamil trimester II yakni antara 20-26 minggu. Dikemukakan bahawa 85% kasus kpp pada trimester II dengan volume air ketuban yang masih adekuat akan terjadi persalinan pada trimester III. Akan tetapi bila jaumlah air ketuban sudah sangat berkurang (oligohidramnios) maka 100% akan terjadi persalinan pada usia hamil kurang dari 25 minggu (Hadi et al. 1994). Risiko yang sering terjadi pada janin dengan kpp pada trimester II adalah infeksi intra uterin, hipoplasia paru dan deformitas akibat penekanan.

***Pengelolaan kpp preterm.***

Tentang pengelolaan pada kpp preterm masih banayak hal-hal yang kontroversi. Pemakaian tokolitic dengan tujuan mempertahankan kehamilan agar usia hamil meningkat ternyata sangat mengecewakan oleh karena meskipun dikatakan ada hasil yang bermakna secara statistik akan tetapi tidak bermakna secara klinis oleh karena upaya tersebut hanya mampu memperpanjang usia hamil rata-rata 48 jam sampai 11 hari diamna janin akan tetap lahir prematur. Penggunaan kortikosteroid selama antenatal dengan tujuan untuk memacu pematangan paru janin dianjurkan hanya 1 kali saja (single course antenatal corticosteroids) pada kpp preterm dengan usia hamil 32 minggu atau kurang (NIHCDC1995). Sedangkan penggunaan berulang tidak dianjurkan oleh karena efek samping pada ibu dan anak yang masih harus dipertimbangkan (NIHCDC-2000). Penggunaan antibiotika Ampisilin dan Eritromisisn pada kpp preterm hanya bermanfaat untuk menurunkan komplikasi perinatal (infeksi neonatal, RDS dan NEC)(Mercer et al. 1997). Pengelolaan kasus dengan kpp preterm ini harus dimulai dengan menegakkan diagnose pasti pecahnya ketuban, menentukan usia hamil dan maturasi paru janin, menentukan ada tidaknya infeksi intrauterin, tanda-tanda inpartu dan menentukan jumlah air ketuban masih cukup adekuat atau sudah ada tanda-tanda oligohiramnios (Garite 1999).

*1. Menegakkan diagnosa pasti ketuban sudah pecah.*

Pemeriksaan yang dianjurkan adalah inspekulo untuk melihat adanya cairan ketuban diforniks posterior. Bila ditemukan cairan harus dilakukan test apakah cairan tersebut air ketuban atau bukan, dengan memeriksa pH (Nitrazin test), memeriksa lanugo dan verniks dibawah mikroskop. Bila perlu melakukan test dengan Indigo Carmine yang dimasukkan kedalam rongga rahim dengan amniosentesis kemudian dilihat inspekulo apakah warna biru air ketuban ada pada cairan diforniks posterior. Sedapat mungkin jangan melakukan pemeriksaan vaginal kecuali memang sudah pasti kehamilan akan diakhiri, untuk mencegah infeksi intrauterin. Bila cairan diforniks sudah pasti air ketuban maka sekaligus dilakukan pemeriksaan maturasi paru.

*2. Menentukan usia hamil dan maturasi paru janin.*

Penentuan usia hamil dengan menentukan kapan hari pertama haid terakhirnya. Melakukan pemeriksaan ultrasonografi selain untuk menentukan usia hamil juga untuk menentukan letak janin, perkiraan berat janindan yang penting lagi adalah menentukan ada/tidaknya tanda-tanda oligohidramnios. Maturasi paru janin diperiksa dengan mengukur Lesitin / Spingomyelin rasio (L/S ≥ 2 : sens. 82%, spec. 85%), kadar phosphatidyl Gliserol, penghitungan badan lamellar dalam air ketuban ( ≥ 9500/ml : sens. 100%, spec. 81,8%, PPV. 80% ) dan test yang paling mudah dilakukan adalah foam stability test dari air ketuban ( + atau ++ : sens. 75%, spec. 72,7%, PPV. 80%) yang lebih bersifat kualitatif ( Abadi, 2002 ).

*3. Menentukan infeksi intrauterin.*

Menentukan infeksi intrauterin secara klinis dengan tanda-tanda adanya febris ≥ 104°F takhikardi pada ibu dan/atau janin, pengeluaran cairan dari vagina yang keruh dan berbau. Secara laboratorik infeksi intrauterin ditentukan dengan adanya peningkatan kadar CRP ( > 0.5 ) dan lekosit (≥ 11.500 /ml) dalam serum ibu. Sedangkan dalam cairan ketuban yang diambil dengan cara amniosentesis, infeksi intraamniotik ditentukan dengan cara kultur kuman, pengecatan gram, *gas liquid chromatography,* lymolus lysate, lekosit ( > 20/ml), kadar glucose, lekosit esterase dan peningkatan

kadar sitokin proinflamasi ( TNF α, IL-1β, IL-6 dan IL-8). Bila ditemukan tanda-tanda ini penundaan persalinan tidak lagi dianjurkan oleh karena bahaya terhadap ibu dan /atau anak.

*4. Menentukan tanda-tanda inpartu.*

Menentukan tanda-tanda inpartu ini untuk menentukan apakah persalinan dapat ditunda secara bermakna untuk meningkatkan usia hamil dan berat lahir (selama tidak ada hal-hal yang membahayakan anak dan/atau ibu) ataukah persalinan sudah tidak mungkin lagi ditunda oleh karena dapat dipastikan akan lahir preterm. Akan tetapi Farooqi (1998) mengemukakan dari pengamatan yang dilakukan bahwa kasus-kasus kpp pada trimester II yang dirawat konservatif akan terjadi persalinan paling lama 11 hari dengan risiko komplikasi hipoplasia paru, deformitas bayi karena kompresi serta infeksi intraamniotik (Farooqi, 1998). Tanda-tanda inpartu dapat berdasarkan gejala klinis kontraksi uterus, penipisan servik dan dilatasi. Akan tetapi pemeriksaan biofisik janin yakni adanya variabel deselerasi pada kpp trimester II merupakan tanda inpartu yang paling awal ( Moberg, 1987). Abadi (1999) dalam penelitiannya pada kasus-kasus persalinan preterm membakat, usia hamil antara 28 – 34 minggu dengan ketuban yang masih utuh, menemukan petanda-petanda klinis yakni kontraksi uterus 3 kali atau lebih per 10 menit, penipisan servik 50% atau lebih, jumlah lekosit dalam serum 11500/ml atau lebih serta petanda biokimiawi yakni kadar IL-6 dalam air ketuban 3000 pg/ml atau lebih merupakan penentu terjadinya persalinan dalam waktu antara 6 jam sampai dengan 11 hari dengan sensitifitas, spesifitas dan nilai prediksi positif yang cukup

tinggi (Abadi, 1999).

*5. Menentukan jumlah air ketuban dan tanda-tanda gawat janin.*

Diagnosis oligohidramnion dapat ditegakkan dengan pemeriksan USG dengan ketentuan bahwa dengan memperhatikan usia hamil maka oligohidramnion apabila jumlah air ketuban kurang dari 5 precentile, sedangkan tanpa memperhatikan usia hamil maka oligohidramnion apabila jumlah air ketuban pada 4 kwadran < 5 cm ( AFI < 5cm ) (Chauhan, 1997). Garite (1999) mengemukakan bila ditemukan kpp disertai oligohidramnion sebaiknya direncanakan untuk mengakhiri kehamilan dengan pemantauan janin lebih dahulu untuk menentukan cara persalinan yang memadai. Oligohidramnion pada trimester II bila disertai dengan variabel deselerasi maka kematian perinatal mencapai 80-90% (Moore,1989). *Amnioinfusion* dengan 150- 300ml larutan garam fisiologis pada saat ini akan memperbaiki variabilitas denyut jantung janin dan memperpanjang periode latent (Garite, 1987). Akan tetapi meskipun *amnioinfusion* merupakan tindakan yang relatif aman akan tetapi mengingat efek samping yang bisa terjadi misalnya tekanan ibtrauterin yang mendadak meningkat dan ruptura uteri pada bekas SC, maka penggunaan secara rutin di kamar bersalin belum direkomendasikan dan sebaiknya tindakan ini hanya dalam kerangka penelitian klinis. Dari apa yang telah dibahas diatas maka tampaknya pada kasus-kasus kpp preterm, usia hamil dan volume air ketuban merupakan faktor penentu dari prognosa dan *fetal survival* ( Winn-2000). Dikemukakan pula bahwa kpp pada kehamilam preterm akan menurunkan angka kejadian RDS pada neonatus ( Sims, 2002). Inilah yang menyebabkan sampai saat ini masih banyak pendapat yang bertentangan tentang manfaat pemberian kortikosteroid pada kpp preterm ( < 34 minggu).

**Upaya pencegahan dalam masalah yang berkaitan dengan persalinan preterm**

Berbagai upaya pencegahan yang ditujukan pada ibu-ibu dengan risiko terjadinya persalinan preterm telah diteliti dan juga bermacam-macam intervensi telah dilakukan, seperti klinik risiko tinggi yang khusus untuk masalah prematuritas, perawatan antenatal yang intensif, penyuluhan-penyuluhan pada ibu risiko tinggi tidak menunjukkan penurunan persalinan preterm yang bermakna Pendekatan yang menjanjikan untuk mengidentifikasikan secara dini tanda-tanda persalinan preterm yang membakat yakni indikator laboratorik yang berkaitan dengan proses patogenesis dari persalinan preterm termasuk peningkatan kadar IL-6, fibronektin janin, CRH, lekosit dan isoferitin plasenta, serta indikator klinis seperti penipisan servik dan kontraksi uterus, meskipun dikatakan cukup sensitif dan spesifik akan tetapi kenyataannya petanda-petanda tersebut menunjukkan fase lanjut dari proses patogenesis dari persalinan preterm. Salah satu alternatif pendekatan yang sudah pernah dilakukan dengan angka keberhasilan yang cukup memadai adalah suatu program pencegahan yang melakukan intervensi pada maslah-masalah yang berkaitan dengan bidang obstetri dan neonatologi. *Primary prevention* yang menekankan pada eradikasi infeksi alat kelamin, eliminasi faktor risiko persalinan preterm yang lain dan edukasi pda ibu-ibu dengan risiko sebelum tanda-tanda proses persalinan timbul (Wignjosastro, 1998). *Secondary prevention ,* yang menggunakan indikator-indikator klinis, laboratorik serta biokimiawi untuk meramalkan terjadinya persalinan pada kasus-kasus persalinan preterm membakat dengan ketuban yang masih utuh. Bila nilai dari indikator-indikator tersebut diatas masih belum melampaui *cutoff* yang dipersyaratkan maka pemberian obat tokolitik masih berguna untuk menunda persalinan dan meningkatkan usia hamil serta berat lahir. Akan tetapi meskipun indikator-indikator ini cukup berarti untuk memperkirakan waktu terjadinya persalinan, hal tersebut tergantung apakah pengobatan yang kita berikan memang sudah cukup rasional sesuai dengan penyebab persalinan preterm yang kita hadapi. Sehingga hal ini memang sangat tergantung pada patogenesis terjadinya persalinan preterm yang pada umumnya menyangkut penyebab yang memicu aktivasi dari sel chorioamniotik dan desidua misalnya infeksi,stres, iskemia uteroplsental, perdarahan dan endokrinopati ( Armson, 1999). *Tertiary prevention* , khususnya ditujukan pada kasus-kasus persalinan preterm pada fase lanjut (*established preterm labor*) dimana persalinan preterm sudah tidak mungkin lagi dicegah yakni apabila tanda-tanda klinis, laboratorik dan biokimiawi sudah melampaui *cutoff* yang dipersyaratkan atau pada persalinan preterm yang memang harus terjadi atas indikasi obstetrik atau medik (plasenta previa, hipertensi dalam kehamilan dsb.) (*indicated preterm delivery).* Pada kondisi tersebut upaya pencegahan ditujukan terutama pada pencegahan terhadap trauma persalinan dan hipoksia intrauterin untuk mengurangi risiko morbiditas perinatal yang berupa komplikasi jangka pendek termasuk sindroma gawat napas pada neonatus, Necrotizing Enterocolitis (NEC) dan perdarahan dalam ventrikel otak ( Saling, 2000). Pada pencegahan tingkat ini yang harus dilakukan adalah merencanakan persalinan yang aman untuk bayi prematur dengan cara yang tepat, ditangan yang ahli, pada saat yang tepat serta ditempat yang memadai untuk perawatan intensif bayi prematur. Akan tetapi bagaimanapun upaya kita untuk menangani masalah prematuritas ini masih juga timbul pertanyaan besar yang harus dijawab yaitu “ perlukah menunda persalinan pada kasus persalinan preterm atau biarkan persalinan terjadi oleh karena mungkin hal itu merupakan mekanisme pertahanan bagi janin terhadap situasi yang membahayakan kehidupannya didalam uterus ? ( Abadi, 2000 ).

*5 KEHAMILAN LEWAT BULAN*

Kehamilan umumnya berlangsung 40 minggu atau 280 hari dihitung dari hari pertama haid terakhir. Namun sekitar 4 - 14 % atau rata-rata 10 % kehamilan akan berlangsung sampai 42 minggu atau lebih. Angka ini bervariasi dari beberapa peneliti tergantung kriteria yang dipakai. Pengaruh Kehamilan Lewat Bulan ( KLB) terutama adalah terhadap janin, meskipun ini masih banyak diperdebatkan dan sampai sekarang belum ada persesuaian paham, dalam kenyataannya mempunyai pengaruh terhadap perkembangan janin sampai kematian janin. Ada janin yang dalam masa kehamilan 42 minggu atau lebih berat badannya meningkat terus, ada yang tidak bertambah, ada yang lahir dengan berat badan kurang dari semestinya atau meninggal dalam kandungan karena kekurangan zat makanan dan oksigen. KLB mempunyai hubungan erat dengan mortalitas, morbiditas perinatal maupun makrosomia. Sedangkan risiko bagi ibu dengan KLB dapat berupa perdarahan post partum maupun tindakan obstetrik yang meningkat. Berbeda dengan angka kematian ibu yang cenderung menurun, kematian perinatal tampaknya masih menunjukkan angka yang cukup tinggi, sehingga pemahaman dan penatalaksanaan yang tepat terhadap KLB akan memberikan sumbangan besar dalam upaya menurunkan angka kematian, terutama kematian perinatal.

*PENGERTIAN KEHAMILAN LEWAT BULAN*

Kehamilan Lewat Bulan, disebut juga kehamilan serotinus, kehamilan lewat waktu, *prolonged pregnancy, postterm pregnancy, extended pregnancy, postdate* / pos datisme atau postmaturitas adalah :

Kehamilan yang berlangsung sampai 42 minggu ( 294 hari ) atau lebih , dihitung dari hari pertama haid terakhir menurut rumus Naegele dengan siklus haid ratarata 28 hari.. ( WHO 1977, FIGO 1986 ) Seringkali istilah postmaturitas dipakai sebagai sinonim dismaturitas, yang sebenarnya hal ini tidak tepat. Postmaturitas merupakan diagnosis waktu yang dihitung menurut rumus Naegele, sebaliknya dismaturitas hanya menyatakan kurang sempurnanya pertumbuhan janin dalam kandungan akibat plasenta yang tidak berfungsi dengan baik, sehingga janin tidak tumbuh seperti biasa, keadaan ini dapat terjadi pada beberapa keadaan seperti hipertensi, preeklampsia, gangguan gizi maupun pada KLB sendiri. Jadi janin dengan dismaturitas dapat dilahirkan kurang bulan, genap bulan maupun lewat bulan. Istilah postmaturitas lebih banyak dipakai oleh dokter ahli Kesehatan Anak, sedang istilah post term banyak digunakan oleh dokter ahli Kebidanan. Dari dua istilah ini sering menimbulkan kesan bahwa bayi yang dilahirkan dari KLB disebut sebagai postmaturitas.

SEBAB TERJADINYA KEHAMILAN LEWAT BULAN

Seperti halnya teori bagaimana terjadinya persalinan, sampai saat ini sebab terjadinya KLB belum jelas. Beberapa teori diajukan, yang pada umumnya menyatakan bahwa terjadinya KLB sebagai akibat gangguan terhadap timbulnya persalinan. Beberapa teori diajukan antara lain :

1. ***Pengaruh progesterone*** : Penurunan hormon progesterone dalam kehamilan dipercaya merupakan kejadian perubahan endokrin yang penting dalam memacu proses biomolekuler pada persalinan dan meningkatkan sensitivitas uterus terhadap oksitosin, sehingga beberapa penulis menduga bahwa terjadinya KLB adalah karena masih berlangsungnya pengaruh progesterone.

2. ***Teori oksitosin*** : Pemakaian oksitosin untuk induksi persalinan pada KLB member kesan atau dipercaya bahwa oksitosin secara fisiologis memegang peranan penting dalam menimbulkan persalian dan pelepasan oksitosin dari neurohipofisis wanita hamil yang kurang pada usia kehamilan lanjut diduga sebagai salah satu fakor penyebab KLB.

3. ***Teori Kortisol/ACTH janin*** : Dalam teori ini diajukan bahwa sebagai “pemberitanda” untuk dimulainya persalinan adalah janin, diduga akibat peningkatan tiba-tiba kadar kortisol plasma janin. Kortisol janin akan mempengaruhi plasenta, sehingga produksi progesterone berkurang dan memperbesar sekresi estrogen, selanjutnya berpengaruh terhadap meningkatnya produksi prostaglandin. Pada cacad bawaan janin seperti anensefalus, hipoplasia adrenal janin dan tak adanya kelenjar hipofisis pada janin akan menyebabkan kortisol janin tidak diproduksi dengan baik sehingga kehamilan dapat berlangsung lewat bulan.

4. ***Syaraf uterus :*** Tekanan pada ganglion servikalis dari pleksus Frankenhauser akan membangkitkan kontraksi uterus. Pada keadaan dimana tidak ada tekanan pada pleksus ini, seperti pada kelainan letak, tali pusat pendek dan bagian bawah masih tinggi kesemuanya diduga sebagai penyebab terjadinya KLB.

5. ***Heriditer.*** Beberapa penulis menyatakan bahwa seorang ibu yang mengalami KLB, mempunyai kecenderungan untuk melahirkan lewat bulan pada kehamilan

berikutnya. Mogren (1999) seperti dikutip Cunningham, menyatakan bahwa bilamana seorang ibu mengalami KLB saat melahirkan anak perempuan maka besar kemungkinan anak perempuannya akan mengalami KLB.

DIAGNOSIS

Tidak jarang seorang dokter mengalami kesulitan dalam menentukan diagnosis KLB. Karena diagnosis ini ditegakkan berdasarkan umur kehamilan bukan terhadap kondisi dari kehamilan. Beberapa kasus yang dinyatakan sebagai KLB merupakan kesalahan dalam menentukan umur kehamilan. Lipshutz menyatakan bahwa kasus KLB yang tidak dapat ditegakkan secara pasti sebesar 22 %. Dalam menentukan diagnosis KLB disamping dari riwayat haid, sebaiknya dilihat pula dari hasil pemeriksaan antenatal.

**1. Riwayat haid**

Diagnosis KLB tidak sulit untuk ditegakkan bilamana hari pertama haid terakhir

(HPHT) diketahui dengan pasti. Untuk riwayat haid yang dapat dipercaya, diperlukan

beberapa kriteria antara lain :

o Penderita harus yakin betul dengan HPHT-nya

o Siklus 28 hari dan teratur

o Tidak minum pil anti hamil setidaknya 3 bulan terakhir

Selanjutnya diagnosis ditentukan dengan menghitung menurut rumus Naegele.

Berdasarkan riwayat haid, seorang penderita yang ditetapkan sebagai KLB

kemungkinan adalah :

a. Terjadi kesalahan dalam menentukan tanggal haid terakhir atau akibat menstruasi abnormal

b. Tanggal haid terakhir diketahui jelas namun terjadi kelambatan ovulasi

c. Tidak ada kesalahan menentukan haid terakhir dan kehamilan memang

berlangsung lewat bulan ( keadaan ini sekitar 20 – 30 % dari seluruh penderita

yang diduga KLB ).

**2. Riwayat pemeriksaan antenatal**

o Test kehamilan : bila pasien melakukan pemeriksaan test imunologik sesudah terlambat 2 minggu, maka dapat diperkirakan kehamilan memang telah berlangsung 6 minggu

o Gerak janin : Gerak janin atau *quickening* pada umumnya dirasakan ibu pada umur kehamilan 18 – 20 minggu. Pada primigravida dirasakan sekitar umur kehamilan 18 minggu sedang pada multigravida pada 16 minggu. Petunjuk umum

untuk menentukan persalinan adalah *quickening* ditambah 22 minggu pada primigravida atau ditambah 24 minggu pada multiparitas

o Denyut jantung janin : Dengan stetoskop Laennec DJJ dapat didengar mulai umur kehamilan 18 – 20 minggu sedangkan dengan Doppler dapat terdengar pada

usia kehamilan 10 - 12 minggu Pernoll menyatakan bahwa kehamilan dapat dinyatakan sebagai KLB bila didapat 3 atau lebih dari 4 kriteria hasil pemeriksaan sbb:

1. Telah lewat 36 minggu sejak test kehamilan positif

2. Telah lewat 32 minggu sejak DJJ pertama terdengar dengan Doppler

3. Telah lewat 24 minggu sejak dirasakan gerak janin pertama kali

4. Telah lewat 22 minggu sejak terdengarnya DJJ pertama kali dengan stetoskop

Laennec

**3. Tinggi fundus uteri**

Dalam trimester pertama, pemeriksaan tinggi fundus uteri dapat bermanfaat bila dilakukan pemeriksaan secara berulang tiap bulan. Lebih dari 20 minggu, tinggi fundus uteri dapat menentukan umur kehamilan secara kasar. Selanjutnya umur kehamilan dapat ditentukan secara klasik maupun memakai rumus McDonald : TFU dalam cm X 8/7 menunjukkan umur kehamilan dalam minggu

**4. Pemeriksaan Ultrasonografi (USG)**

Pada trimester pertama pemeriksaan panjang kepala-tungging ( *crown-rump length*) memberikan ketepatan sekitar +/- 4 hari dari taksiran persalinan. Pada umur kehamilan sekitar 16 – 26 minggu ukuran diameter biparietal dan panjang femur memberikan ketepatan +/- 7 hari dari taksiran persalinan Beberapa parameter dalam pemeriksaan USG juga dapat dipakai seperti lingkar perut, lingkar kepala dan beberapa rumus yang merupakan perhitungan dari beberapa hasil pemeriksaan parameter seperti tersebut di atas. Taksiran persalinan tidak dapat ditentukan secara akurat bilamana BPD > 9,5 cm dengan sekali saja pemeriksaan USG ( tunggal )

**5. Pemeriksaan radiologi**

Umur kehamilan ditentukan dengan melihat pusat penulangan. Gambaran epifisis

femur bagian distal paling dini dapat dilihat pada kehamilan 32 minggu, epifisis tibia proksimal terlihat setelah umur kehamilan 36 minggu, epifisis kuboid pada kehamilan 40 minggu. Cara ini sekarang jarang dipakai selain karena dalam pengenalan pusat penulangan sering kali sulit juga pengaruh tidak baik terhadap janin.

**6. Pemeriksaan cairan amnion**

a. Kadar Lesitin/spingomielin

Bila kadar lesitin/spingomielin sama maka umur kehamilan sekitar 22–28 minggu, lesitin 1,2 kali kadar spingomielin: 28–32 minggu, pada kehamilan genap bulan ratio menjadi 2:1. Pemeriksaan ini tidak dapat dipakai untuk menentukan KLB tetapi hanya digunakan untuk menentukan apakan janin cukup umur / matang untuk dilahirkan.

b. Aktivitas tromboplasti cairan amnion (ATCA)

Hastwell berhasil membuktikan bahwa cairan amnion mempercepat waktu pembekuan darah. Aktivitas ini meningkat dengan bertambahnya umur kehamilan. Yaffe menyatakan bahwa pada umur kehamilan 41-42 minggu ACTA berkisar antara 45–65 detik, pada umur kehamilan lebih dari 42 minggu didapatkan ACTA kurang dari 45 detik. Bila didapat ACTA antara 42–46 detik menunjukkan bahwa kehaminan berlangsung lewat waktu

c. Sitologi cairan amniom

Pengecatan *nile blue sulphate* dapat melihat sel lemak dalam cairan amnion . Bila jumlah sel yang mengandung lemak melebihi 10 % maka kehamilan diperkirakan 36 minggu dan apabila 50% atau lebih maka umur kehamilan 39 minggu atau lebih

PERMASALAHAN KEHAMILAN LEWAT BULAN

**1. Perubahan pada plasenta**

Disfungsi plasenta merupakan factor penyebab terjadinya komplikasi pada KLB dan meningkatnya resiko pada janin. Perubahan yang terjadi pada plasenta adalah :

􀂉 Penimbunan kalsium: Pada KLB terjadi peningkatan penimbunan kalsium, hal ini dapat menyebabkan gawat janin dan bahkan kematian janin intra uterine yang dapat meningkat sampai 2–4 kali lipat. Timbunan kalsium plasenta meningkat sesuai dengan progresivitas degenerasi plasenta, namun beberapa vili mungkin mengalami degenerasi tanpa mengalami kalsifikasi.

􀂉 Selaput vaskulosinsisial menjadi tambah tebal dan jumlahnya berkurang, keadaan ini dapat menurunkan mekanisme transport dari plasenta.

􀂉 Terjadi proses degenerasi jaringan plasenta seperti edema, timbunan fibrinoid, fibrosis, trombosis intervili dan infark vili.

􀂉 Perubahan biokimia : adanya insufisiensi plasenta menyebabkan protein plasenta dan kadar DNA di bawah normal sedangkan konsentrasi RNA meningkat. Transport kalsium tak terganggu, aliran natriun, kalium dan glukosa menurun. Pengangkutan bahan dengan berat molekul tinggi seperti asam amino, lemak dan gama globulin biasanya mengalami gangguan sehingga dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin intra uterin.

**2. Pengaruh pada janin**

Pengaruh KLB terhadap janin sampai saat ini masih diperdebatkan. Beberapa ahli menyatakan bahwa KLB menambah bahaya pada janin, sedang beberapa ahli lainnya menyatakan bahwa bahaya KLB terhadap janin terlalu dilebihkan. Kiranya kebenaran terletak di antara keduanya. Beberapa pengaruh KLB terhadap janin antara lain :

a. ***Berat janin***: Bila terjadi perubahan anatomik yang besar pada plasenta maka terjadi penurunan berat janin. Dari penelitian Vorherr tampak bahwa sesudah umur kehamilan 36 minggu grafik rata-rata pertumbuhan janin mendatar dan tampak adanya penurunan sesudah 42 minggu . Namun seringkali pula plasenta masih dapat berfungsi dengan baik sehingga berat janin bertambah terus sesuai dengan bertambahan umur kehamilan. Zwerdling menyatakan bahwa rata-rata berat janin lebih dari 3600 gram sebesar 44,5% pada KLB sedangkan pada kehamilan genap bulan (KGB) sebesar 30,6 %. Vorherr menyatakan risiko persalinan bayi dengan berat lebih dari 4000 gram pada KLB meningkat 2 – 4 kali lebih besar dari KGB.

b. ***Sindroma postmaturitas***: dapat dikenali pada neonatus dengan ditemukan beberapa tanda seperti : gangguan pertumbuhan, dehidrasi, kulit kering, keriput seperti kertas ( hilangnya lemak subkutan), kuku tangan dan kaki panjang, tulang tengkorak lebih keras, hilangnya verniks kaseosa dan lanugo, maserasi kulit terutama daerah lipat paha dan genital luar, warna coklat kehijauan atau kekuningan pada kulit dan tali pusat, muka tampak menderita dan rambut kepalabanyak atau tebal. Tidak seluruh neonatus KLB menunjukkan tanda postmaturitas tergantung fungsi plasenta. Umumnya didapat sekitar 12 – 20 % neonatus dengan tanda postmaturitas pada KLB. Tergantung derajat insufisiensi plasenta yang terjadi tanda postmaturitas ini dapat dibagi dalam 3 stadium, yaitu : Stadium I : Kulit menunjukkan kehilangan verniks kaseosa dan maserasi berupa kulit kering, rapuh dan mudah mengelupas Stadium II : ditambah pewarnaan mekoneum pada kulit Stadium III : disertai pewarnaan kekuningan pada kuku, kulit dan tali pusat

c. ***Gawat janin atau kematian perinatal*** menunjukkan angka meningkat setelah kehamilan 42 minggu atau lebih, sebagian besar terjadi intrapartum. Umumnya disebabkan karena :

􀂉 Makrosomia yang dapat menyebabkan terjadinya distosia pada persalinan

􀂉 Insufisiensi plasenta yang berakibat :

􀂃 Pertumbuhan janin terhambat

􀂃 Oligohidramnion : terjadi kompresi tali pusat, keluar mekoneum yang kental

􀂃 Hipoksia janin

􀂃 Aspirasi mekoneum oleh janin

􀂉 Cacad bawaan : terutama akibat hipoplasia adrenal dan anensefalus

**3. Pengaruh pada ibu**

a. Morbiditas / mortalitas ibu : dapat meningkat sebagai akibat dari makrosomia

janin dan tulang tengkorak menjadi lebih keras yang menyebabkan terjadi distosia persalinan*, incoordinate uterine action*, partus lama, meningkatkan tindakan obstetrik dan perdarahan postpartum.

b. Aspek emosi : ibu dan keluarga menjadi cemas bilamana kehamilan terus berlangsung melewati taksiran persalinan. Komentar tetangga atau teman seperti ‘belum lahir juga ?” akan menambah frustasi ibu

**4. Aspek mediko legal**

Dapat terjadi sengketa atau masalah dalam kedudukan sebagai seorang ayah sehubungan dengan umur kehamilan

PENGELOLAAN KEHAMILAN LEWAT BULAN

KLB merupakan masalah yang banyak dijumpai dan sampai saat ini pengelolaanya masih belum memuaskan dan masih banyak perbedaan pendapat. Perlu ditetapkan terlebih dahulu bahwa setiap KLB dengan komplikasi spesifik seperti Diabetes mellitus, kelainan factor Rhesus atau isoimunisasi, preeklampsia/ eklampsia, hipertensi kronis dan lain sebagainya yang meningkatkan risiko terhadap janin, kehamilan jangan dibiarkan berlangsung lewat bulan. Demikian pula pada kehamilan dengan faktor risiko lain seperti primitua, infertilitas, riwayat obstetrik yang jelek. Tidak ada ketentuan atau hukum yang pasti dan perlu dipertimbangkan masing-masing kasus dalam pengelolaan KLB.

Beberapa masalah yang sering dihadapi pada pengelolaan KLB antara lain :

1. Pada beberapa penderita, umur kehamilan tidak selalu dapat ditentukan dengan tepat, sehingga janin bisa saja belum matur sebagaimana yang diperkirakan

2. Sukar menentukan apakah janin akan mati, berlangsung terus atau megalami morbiditas serius bila tetap dalam rahim 3. Sebagian besar janin tetap dalam keadaan baik dan tumbuh terus sesuai dengan tambahnya umur kehamilan dan tumbuh semakin besar

4. Pada saat kehamilan mencapai 42 minggu, pada beberapa penderita didapatkan sekitar 70 % serviks belum matang / *unfavourable /* dengan nilai Bishop rendah sehingga induksi tidak selalu berhasil

5. Persalinan yang berlarut-larut akan sangat merugikan bayi postmatur

6. Pada KLB sering terjadi disproporsi kepala panggul dan distosia bahu ( 8% pada kehamilan genap bulan, 14% pada KLB)

7. Janin KLB lebih peka terhadap obat penenang dan narkose

Bedah sesar akan menimbulkan cacad pada ibu sekarang maupun untuk kehamilan berikut ( risiko Bedah sesar 0,7% pada genap bulan & 1,3 % pada KLB)

8. Pemecahan kulit ketuban harus dengan pertimbangan matang. Pada oligohidramnion pemecahan kulit ketuban akan meningkatkan risiko kompresi talipusat tetapi sebaliknya dengan pemecahan kulit ketuban akan dapat diketahui adanya mekoneum dalam cairan amnion. Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat dalam pengelolaan KLB. Beberapa kontroversi ini antara lain adalah :

a. Apakah kehamilan sebaiknya diakhiri pada usia kehamilan 41 atau 42

minggu

b. Apakah dilakukan pengelolaan secara aktif yaitu dilakukan induksi setelah ditegakkan diagnosis KLB ataukah sebaiknya dilakukan pengelolaan secara ekspektatif yaitu menunggu dengan pemantauan terhadap kesejahteraan janin. Pengelolaan aktif: yaitu dengan melakukan persalinan anjuran pada usia kehamilan 41 atau 42 minggu untuk memperkecil risiko terhadap janin. Pengelolaan pasif / menunggu / ekspektatif : didasarkan pandangan bahwa persalinan anjuran yang dilakukan semata-mata atas dasar KLB mempunyai risiko / komplikasi cukup besar terutama risiko persalinan operatif sehingga menganjurkan untuk dilakukan pengawasan terus menerus terhadap kesejahteraan janin, baik secara biofisik maupun biokimia sampai persalinan berlangsung dengan sendirinya atau timbul indikasi untuk mengakhiri kehamilan. Sebelum mengambil langkah, beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pengelolaan KLB adalah :

a. Menentukan apakah kehamilan memang telah berlangsung lewat bulan (KLB) atau bukan. Dengan demikian penatalaksanaan ditujukan kepada dua variasi dari KLB ini.

b. Identifikasi kondisi janin dan keadaan yang membahayakan janin. Pemeriksaan Kardiotokografi seperti *nonstres test (NST) & contraction stress test* dapat mengetahui kesejahteraan janin sebagai reaksi terhadap kontraksi uterus. Pemeriksaan ultrasonografi untuk menentukan besar janin, denyut jantung janin, gangguan pertumbuhan janin, keadaan dan derajat kematangan plasenta, jumlah dan kualitas air ketuban. Beberapa pemeriksaan laborat dapat dilakukan seperti pemeriksaan kadar Estriol

c. Periksa kematangan serviks dengan skor Bishop. Kematangan serviks ini memegang peranan penting dalam pengelolaan KLB. Sebagian besar kepustakaan sepakat bahwa induksi persalinan dapat segera dilaksanakan baik pada usia 41maupun 42 minggu bilamana serviks telah matang. Pada umumnya penatalaksanaan sudah dimulai sejak umur kehamilan mencapai 41 minggu dengan melihat kematangan serviks, mengingat dengan bertambahnya umur kehamilan maka janin tumbuh besar, terjadi kemunduran fungsi plasenta dan oligohidramnion. Kematian janin neonatus meningkat 5 – 7 % pada persalinan 42 mg atau lebih.

o Bila serviks telah matang ( dengan nilai Bishop > 5 ) dilakukan induksi persalinan dan dilakukan pengawasan intrapartum terhadap jalannya persalinan dan keadaan janin

o Bila serviks belum matang, perlu dinilai keadaan janin lebih lanjut apabila kehamilan tidak diakhiri :

􀂉 NST dan penilaian volume kantong amnion. Bila keduanya normal, kehamilan dibiarkan berlanjut dan penilaian janin dilanjutkan seminggu dua kali.

􀂉 Bila ditemukan oligohidramnion (< 2 cm pada kantong yang vertical atau indeks cairan amnion < 5 ) atau dijumpai deselerasi variable pada NST maka dilakukan induksi persalinan.

􀂉 Bila volume cairan amnion normal dan NST tidak reaktif, tes dengan kontraksi (CST) harus dilakukan. Bila hasil CST positif, janin perlu dilahirkan sedangkan bila CST negatif kehamilan dibiarkan berlangsung dan penilaian janin dilakukan lagi 3 hari kemudian.

􀂉 Keadaan serviks ( Skor Bishop ) harus dinilai ulang setiap kunjungan pasien dan kehamilan harus diakhirr bila serviks matang.

o Kehamilan lebih dari 42 minggu diupayakan diakhiri Pengelolaan selama persalinan adalah :

1. Pemantauan yang baik terhadap ibu ( aktivitas uterus ) dan kesejahteraan janin. Pemakaian *continous electronic fetal monitoring* sangat bermanfaat

2. Hindari penggunaan obat penenang atau analgetika selama persalinan.

3. Awasi jalannya persalinan

4. Persiapan oksigen dan bedah sesar bila sewaktu-waktu terjadi kegawatan janin

5. Cegah terjadinya aspirasi mekoneum dengan segera mengusap wajah neonatus dan penghisapan pada tenggorokan saat kepala lahir dilanjutkan resusitasi sesuai prosedur pada janin dengan cairan ketuban bercampur mekoneum.

6. Pengawasan ketat terhadap neonatus dengan tanda-tanda postmaturitas Perlu kita sadari bahwa persalinan adalah saat paling berbahaya bagi janin postterm sehingga setiap persalinan KLB harus dilakukan pengamatan ketat dan sebaiknya dilaksanakan di Rumah Sakit dengan pelayanan operatif dan neonatal yang memadai.

***KETUBAN PECAH PREMATUR***

Ketuban pecah prematur adalah ketuban pecah sebelum persalinan mulai. Apabila terjadi sebelum kehamilan aterm maka lebih banyak masalah daripada bila terjadi pada saat kehamilan aterm. Masalah-masalah tersebut misalnya persalinan preterm, korioamnionitis, sepsis pada janin. Ketuban pecah prematur terjadi pada 6-20 % kehamilan. Kurang lebih dua pertiga dari pasien dengan ketuban pecah prematur sebelum kehamilan 37 minggu akan bersalin dalam waktu 4 hari dan kurang lebih 90 % akan bersalin dalam waktu satu minggu. **ANAMNESIS**

Pasien mengeluh keluar air dari vagina yang bisa berlangsung tiba-tiba. **DIAGNOSIS**

Apabila ada keluhan ketuban pecah dalam kehamilan, maka harus dilakukan pemeriksaan untuk membuktikan bahwa memang benar yang mengalir keluar adalah air ketuban. Beberapa cara untuk membuktikan air ketuban: dengan pemeriksaan inspekulo tampak air ketuban mengalir dari ostium, dengan mengukur pH cairan vagina menggunakan kertas lakmus merah yang akan menjadi biru atau pemeriksaan mikroskopis. Disadari bahwa kedua pemeriksaan terakhir dapat memberikan hasil positip palsu.

**PENATALAKSANAAN**

Kurang lebih 80 % sampai 90 % pasien dengan ketuban pecah prematur akan masuk persalinan dalam waktu 24-48 jam tanpa intervensi medik. Sayangnya 5-10 % tetap tidak masuk dalam persalinan setelah 72 jam ketuban pecah prematur. Golongan yang terakhir ini cenderung lebih sering mengalami komplikasi dalam persalinan Risiko khorioamnionitis meningkat 5 kali bila persalinan belum mulai dalam 24 jam setelah ketuban pecah. Demikian juga risiko kematian perinatal meningkat bila masa laten lebih dari 72 jam. Kira kira 30 % sampai 50 % pasien dengan khorioamnionitis akan memerlukan tindakan seksio sesarea dan kurang lebih 10 % neonatusnya menunjukkan tanda sepsis. Jangan melakukan periksa dalam bila belum ada rencana untuk mengakhiri persalinan. Apabila ketuban pecah pada kehamilan aterm maka dilakukan induksi persalinan bila persalinan tidak terjadi dengan sendirinya dalam waktu 6 jam setelah ketuban pecah. Pada kehamilan preterm dan tidak ada indikasi lain baik dari ibu maupun janin untuk segera dilahirkan, maka diambil sikap ekspektatif dan pasien diberi antibiotika golongan makrolide (misalnya eritromisin) selama 7 hari. Mengenai pemberian kortikosteroid pada kehamilan kurang dari 30-32 minggu diberikan betamethason 12 mg intramuskuler perhari selama 2 hari. Yang paling sulit adalah ketuban pecah dalam trimester ke-2 karena angka kematian sangat tinggi.

***HAMBATAN PERTUMBUHAN JANIN INTRAUTERIN***

**PENDAHULUAN**

Janin yang tumbuh dan berkembang di dalam rahim ibunya pada suatu waktu akan lahir, tetapi tidak semua janin yang dilahirkan itu mempunyai kondisi yang sama. Hal ini amat bergantung kepada berbagai faktor yang berperan selama janin masih hidup didalam kandungan ibunya antara lain lama umur kehamilan dan kemampuan pertumbuhan yang dapat dicapai saat dia dilahirkan. Dari dahulu diperhatikan ada janin yang lahir sebelum aterm, ada yang aterm dan ada yang post-term. Ada janin yang besar dan ada yang kecil baik yang lahir sebelum aterm maupun yang lahir aterm atau postterm. Bayi aterm normal mempunyai berat badan ketika lahir biasanya bervariasi sekitar 3000 sampai 3500 gram, dan sesuai ketentuan ditetapkan minimal berat badannya waktu lahir 2500 gram. Janin yang lahir sebelum mencapai usia kehamilan genap 37 minggu ditetapkan dan disebut preterm, dan janin yang lahir dengan berat badan dibawah 10 persentil dari rata-rata berat yang semestinya dari bayi normal diklasifikasikan sebagai bayi *small for gestational age* (Battaglia dan Lubchenco 1967) atau disebut juga bayi dismatur. Menurut Battaglia & Lubchenco bayi-bayi yang lahir terbagi kedalam tiga kategori menurut berat badan lahir sesuai umur kehamilan yaitu bayi-bayi dengan beratbadan lahir wajar menurut umur kehamilan atau *appropriate for gestational age (AGA*), jika beratnya berada antara 10 persentil dengan 90 persentil, bayi besar atau *large forgestational age (LGA*) jika beratnya diatas 90 persentil, dan bayi kecil atau *small forgestational age (SGA*) jika beratnya dibawah 10 persentil. Berdasarkan ketentuan ini senantiasa terdapat 10% populasi yang menderita hambatan pertumbuhan intrauterine (HPI). Hal ini sebenarnya tidak sesuai dengan kenyataan karena tidak semua bayi dengan berat badan lahir dibawah 10 persentil mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin karena ada kira-kira 25% dari bayi-bayi tersebut memang kecil badannya karena dipengaruhi resam tubuh (faktor konstitusi). Adapaun faktor konstitusi yang mempengaruhi berat badan janin adalah ras/suku bangsa, paritas, berat tubuh ibu, tinggi badan ibu, dan ketinggian tempat tinggal diatas permukaan laut. Mereka yang hidup didataran tinggi atau pergunungan melahirkan bayi-bayi yang lebih kecil oleh karena pada tempat-tempat yang tinggi itu kadar oksigen didalam udara lebih rendah dari pada didataran rendah. Oleh sebab itu terdapat ketentuan lain tentang bayi yang mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin yaitu jika pada waktu lahir berat badannya dibawah −2 SD dari berat rata-rata bayi normal (Usher dan McLean 1969). Dengan demikian menurut ketentuan ini hanya 3% populasi yang benar-benar mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin. Bayi-bayi yang mengalami hambatan pertumbuhan dalam rahim (*intrauterine growth retardation atau disingkat IUGR*) tak lain adalah juga bayi dismatur. Nama lain yang diberikan kepada bayi yang demikian sesuai patofisiologi kejadian 395 adalah bayi yang mengalami malnutrisi kronik intrauterin *(chronic intrauterine malnutrition*) sebagai akibat dari plasenta yang terganggu fungsinya (insufisiensi fungsi plasenta). Sering juga disebut bayi *small for date (SFD*). Sehubungan dengan ini istilah lain yang perlu diketahui adalah apa yang disebut dengan bayi berat lahir rendah *(low birth weight baby)* yang secara definisi ditetapkan berat badan pada waktu lahir dibawah 2500 gram. Bayi yang BBLR ini perlu klarifikasi apakah bayi tersebut preterm atau dismatur karena etiologi, penanganan dan prognosis keduanya berbeda sebagaimana juga mortalitas dan morbiditasnya berbeda. Tapi perlu juga diketahui tidak semua bayi yang berat lahirnya dibawah 10 persentil mengalami hambatan pertumbuhan intrauterine karena ada sebagiannya memang berbadan kecil oleh faktor konstitusi/resam1. Namun ada juga bayi yang walau berat lahirnya diatas 10 persentil tetapi mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin misalnya pada postmaturitas. Hambatan pertumbuhan lebih menekankan kepada adanya proses patologis yang melatar belakangi fungsi *pertumbuhan*, sementara prematuritas menekankan kepada proses patologis yang melatar belakangi fungsi *umur* kehamilan. Kedua faktor ini yaitu pertumbuhan yang dinilai pada *berat badan* dan *umur kehamilan* tidak selalu mudah dapat ditetapkan bahkan kadangkadang sulit ditetapkan dengan tepat dalam masa kehamilan.

**KENDALI PERTUMBUHAN JANIN**

Pada kehamilan normal janin dan plasenta bertumbuh dengan kecepatan yang tidak sama. Plasenta lebih dahulu meluas dan berkembang menjadi bangunan tertier dari villi yang luas permukaannya bisa mencapai puncak seluas 11 m2 pada usia kehamilan 37 minggu dan yang berfungsi sebagai alat pertukaran antara fetus dengan ibunya. Perkembangan plasenta ini adalah sebagai respons dari lingkungan yang dipenuhi darah ibu yang mengandung cukup oksigen yang dibawa oleh arteri spiralis kedalam ruang intervillus dan yang membasahi kotiledon-kotiledon *(fetal cotyledon*). Pada usia kehamilan 37 minggu berat plasenta kurang lebih 500 gram. Setelah 37 minggu sampai kelahiran luas permukaan yang fungsional dari plasenta sedikit berkurang berhubung munculnya infark-infark kecil pada permukaan maternal dari plasenta. Adalah menarik diperhatikan bahwa pada usia kehamilan 37 minggu semua parameter kehamilan mencapai puncaknya seperti volume air ketuban dan kadar *hPL (human placental lactogen*) dalam serum ibu, hal mana berarti fungsi plasenta juga mencapai puncaknya pada usia kehamilan 37 minggu. Plasenta mengendalikan pertumbuhan janin untuk sebagiannya. Kurva pertumbuhan janin berlangsung terus sepanjang kehamilan seperti terlihat pada kurva pertumbuhan. Dalam beberapa minggu terakhir kehamilan, mulai pada kehamilan 36 minggu ke atas, kecepatan pertambahan berat per minggu mulai melambat (lihat gambar)1. Janin kemudiannya secara normal mendeposit lemak dalam bentuk palmitat yang beratom C 16 yang berasal dari asetat sebagai hasil metabolisme glukosa. Karena lemak berkalori tinggi (9 kalori per gram) dibandingkan dengan hidrat arang dan protein (masing-masing 4 kalori per gram), penumpukan kalori dalam tubuh janin terus meningkat dengan cepat pada kehamilan normal sampai aterm meskipun terjadi pengurangan penambahan berat tubuh absolut dari janin dalam 4 minggu terakhir. Sebagai akibat dari kegiatan kalori tinggi ini suhu tubuh janin 0,50 C lebih tinggi dari pada suhu tubuh ibu. Panas yang berlebihan ini oleh darah ibu dikembalikan kepada ibu lagi dan melalui kulit ibu suhu yang berlebihan itu dibuang. Oleh karena itu tidak jarang terdapat ibu menggigil sehabis partus karena kehilangan sumber panasnya. Janin membutuhkan banyak unsur mineral dan gizi tetapi disini dibicarakan hanya tiga bentuk utama substrat yang paling penting bagi pertumbuhannya. Pertama, janin menerima glukosa yang melewati plasenta secara bebas dari darah ibunya melalui proses difusi yang dipercepat *(facilitated diffusion*). Dalam keadaan biasa, kadar glukosa darah janin dan darah ibu hampir sama, dengan kadar glukosa darah janin 80% dari pada kadar glukosa darah ibu. Kenaikan glukosa darah ibu diatas kadar dalam keadaan puasa (*fasting glucose level*) meningkatkan perbedaan kadar glukosa antara keduanya disebabkan adanya mekanisme transfer perantara *(coupling mechanism of transportation*) pada membran dari plasenta sebagai pembatas antara darah ibu dengan darah janin. Kedua adalah asam-asam amino. Semua asam amino ditransfer secara aktiv kepada janin sehingga kadarnya di dalam tubuh janin lebih tinggi dari pada di dalam darah ibu. Transportasi aktiv ini berlangsung atas kendali kadar adenosin monofosfat dari sinsisiotrofoblast. Ketiga, oksigen berpindah dari darah ibu melewati plasenta masuk kedalam darah janin secara difusi biasa (*simple diffusion*). Transportasi oksigen ini bergantung kepada kecepatan pengaliran darah melalui uterus dan plasenta dan perbedaan konsentrasi.

Didalam uterus glukosa dibakar oleh oksigen untuk menghasilkan energi yang berada dalam bentuk adenosin trifosfat dan energi tersebut diperlukan untuk merobah asam-asam amino menjadi protein-protein. Protein-protein tersebut dipergunakan untuk pertumbuhan janin. Kecepatan pertumbuhan janin dikendalikan bukan saja oleh transportasi substrat-substrat tersebut dari ibu melalui plasenta tetapi juga oleh hormonhormon janin seperti insulin, faktor-faktor pertumbuhan yang menyerupai insulin (*insulin-like growth factors = ILGF*), dan protein-protein pengikat ILGF. Leptins janin juga ikut terlibat. Hormon pertumbuhan dari hipofisis janin kelihatannya tidak diperlukan di dalam pertumbuhannya hal mana terlihat pada keadaan kekurangan hormone pertumbuhan kongenita (misalnya pada *ateliotic sexual dwarfs*) yang pada waktu lahir berat badannya normal. Kelebihan substrat dan faktor-faktor pertumbuhan melahirkan anak besar (macrosomia), sebaliknya kekurangannya akan menyebabkan hambatan pertumbuhan intrauterin yang melahirkan bayi

**PENYEBAB HAMBATAN PERTUMBUHAN JANIN**

Kendali pertumbuhan janin tergantung kepada 1) kecukupan substrat yang terdapat dalam darah ibu, 2) kecukupan pengaliran darah uterus yang sampai kedalam ruang intervillus, 3) adanya plasenta yang normal perkembangannya disertai struktur villus tertier yang mempunyai luas permukaan pertukaran yang mencukupi, dan 4) janin yang normal perkembangannya dan yang dapat berfungsi normal sehingga mampu mempergunakan semua substrat untuk perkembangannya. Kerusakan pertumbuhan janin oleh karenanya bisa disebabkan oleh kelainan-kelainan yang terletak pada salah satu atau lebih dari semua pihak utama diatas yaitu pihak ibu, pihak plasenta, atau pihak janin sendiri.3 Faktor penyebab para pihak tersebut berbeda dalam frekuensi dan dalam potensinya dalam mendatangkan kerusakan pada janin. Jadinya, sekalipun penyebab dari pihak ibu lebih sering seperti keadaan gizi yang tidak baik jarang sekali berakibat buruk selain hambatan pertumbuhan badan semata. Penyebab dipihak plasenta dan janin jarang namun memberi kontribusi yang nyata pada morbiditas dan mortalitas bayi. Karenanya penting sekali menetapkan penyebab hambatan pertumbuhan intrauterin sebab berkaitan dengan penetapan tingkat keprihatinan serta perawatan dan pengobatan yang diperlukan2.

**Kelainan di pihak maternal**

Tiga jenis substrat utama diperlukan bagi pertumbuhan janin yaitu oksigen, glukosa, dan asam amino. Oksigen yang cukup bergantung kepada fungsi sistem kardiorespirasi dan massa eritrosit yang berfungsi dalam transportasi oksigen. Berhubung oksigen melewati membran pemisah di plasenta dengan cara difusi biasa maka jumlah oksigen yang diangkut kepada janin dikendalikan oleh jumlah oksigen yang terdapat di dalam darah ibu dan kecepatan pengaliran darah di dalam ruang intervillus. Hipoksia ibu yang ringan saja bila berlangsung berlama-lama bisa merusak pertumbuhan janin secara dramatis. Biasanya hipoksi terjadi bila ada penyakit pada ibu yang bias memperburuk oksigenasi darahnya misalnya penyakit paru-paru kronis seperti asthma bronchiale, penyakit jantung sianotik, anemia kronik yang berat yang menurunkan kapasitas pengangkutan oksigen. Glukosa melewati membran plasenta dengan cara difusi yang dipercepat dimana diperlukan perantara yang mengikat dan melepaskan kembali *(coupling agent*) glukosa. Asam-asam amino diangkut secara aktiv dari ibu kepada janin sehingga kadarnya di dalam janin lebih tinggi. Adapun penentu kadar substrat di dalam darah ibu antara lain adalah status gizi wanita pada waktu terjadi konsepsi, makanan harian selama masa hamil, dan penyakit saluran pencernaan yang mempengaruhi absorbsi makanan atau penggunaan substrat. Wanita kurus cenderung melahirkan bayi kecil, sebaliknya wanita gemuk cenderung melahirkan bayi besar. Agar nasib bayi baru lahir menjadi baik, ibu yang kurus memerlukan kenaikan berat badan yang lebih banyak dari pada ibu-ibu yang gemuk dalam masa kehamilan. Faktor terpenting pemasukan makanan adalah lebih utama pada jumlah kalori yang dikonsumsi setiap hari dari pada komposisi dari kalori. Dalam masa hamil wanita yang keadaan gizinya baik perlu mengkonsumsi 300 kalori lebih banyak dari pada sebelum hamil setiap hari. Penambahan berat badan yang kurang di dalam masa hamil menyebabkan kelahiran bayi dengan berat badan yang rendah. Wanita pemakai obat-obat terlarang seperti kokain, seringkali menghabiskan jauh lebih banyak uangnya kepada membeli obat-obat itu dan hanya sedikit untuk membeli makanan. Mereka ini biasanya melahirkan bayi-bayi kecil yang mengalami hambatan pertumbuhan. Kecukupan kalori yang masuk dan absorbsi makanan yang baik pada saluran pencernaan selama masa hamil tentunya akan menambah berat badannya sebanyak 25 sampai 35 pound (11,4 sampai 15,9 kg) dalam kehamilan pada rata-rata wanita 2,3 Sebagian wanita disebabkan mengalami gangguan absorbsi makanan cenderung melahirkan bayi kecil sekalipun pemasukan kalorinya meningkat. Pasien-pasien yang demikian dapat ditegakkan diagnosanya bila memperlihatkan kurva glukosa yang rata. Penyakit-penyakit gastrointestinal dan pembedahan bypass pada saluran gastrointestinal atau pembedahan reseksi pada ibu juga mengganggu resobsi dan menyebabkan bayi kecil. Kebiasaan merokok terlebih dalam masa kehamilan akan melahirkan bayi yang lebih kecil sebesar 200 sampai 300 gram pada waktu lahir. Kekurangan berat badan lahir ini disebabkan oleh dua faktor yaitu 1) wanita perokok cenderung makan sedikit karena itu ibu akan kekurangan substrat di dalam darahnya yang bisa dipergunakan oleh janin, 2) merokok menyebabkan pelepasan epinefrin dan nor-epinefrin yang menyebabkan vasokonstriksi yang berkepanjangan sehingga terjadi pengurangan jumlah pengaliran darah kedalam uterus dan yang sampai kedalam ruang intervillus. Bila merokok dihentikan berat badan janin akan naik kembali karena fenomena tadi bersifat reversibel2. Merokok kurang dari satu bungkus sehari akan menyebabkan kelahiran bayi dengan berat badan dibawah 2500 gram 53% lebih banyak, dan jika lebih dari satu bungkus sehari kelahiran yang demikian meningkat menjadi 150% lebih banyak dibandingkan tanpa merokok. Pada penelitian berkurangnya berat badan janin pada perokok bergantung kepada dosis tetapi terbebas oleh faktor-faktor lain yang berpotensi menghambat pertumbuhan janin.4 Konsumsi alkohol yang berlebihan terutama bir berakibat buruk pada perkembangan janin *(fetal alcohol syndrome*).5 Wanita peminum berat akan menyebabkan hambatan pertumbuhan intrauterin serta mikrosefali dan macam-macam malformasi (pengaruh teratogenik) pada janin serta kelahiran preterm. Pada salah satu laporan dikatakan terdapat kematian perinatal 17%, defisiensi mental sedang 44%, dan kelainan bentuk atau malformasi janin 32%.4 Pada kelompok janin yang menderita sindroma alkohol disamping menderita hambatan pertumbuhan intrauterin yang berlanjut kemasa pasca kelahiran dan retardasi mental juga bisa terjadi berbagai anomali seperti bentuk wajah yang berobah (*dysmorphic facies*) pada mana dahi lebih rendah, celah palpebra sempit, bagian batang hidung diantara kedua mata lebar (*broad nasal bridge*), hidung menjungkit keatas, bibir tipis atau kecil dan anomali pada telinga. Anomali besar misalnya mikrosefali, sumbing bibir dan palatum, anggota gerak mengalami pemendekan *(limb reduction anomalies*), dan malformasi-malformasi pada mata, jantung (yang paling sering *atrial septal defect*), ginjal, dan organ-ogan visera lain.

**Kelainan dipihak plasenta**

Sindroma insufisiensi fungsi plasenta6 umumnya berkaitan erat dengan aspek morfologi dari plasenta7. Pengertian dasar dari sindroma insufisiensi plasenta menunjukkan adanya satu kondisi kegawatan janin yang bisa nyata selagi masih dalam masa kehamilan (insufisiensi kronik) atau dalam masa persalinan (insufisiensi akut) sebagai akibat gangguan pada fungsi plasenta. Dipandang dari sudut kepentingan janin sebuah plasenta mempunyai fungsi-fungsi 1) respirasi, 2) nutrisi, 3) ekskresi, 4) sebagai liver sementara (transient fetal liver), 5) endokrin, dan 6) sebagai gudang penyimpan dan pengatur fungsi metabolisme. Dalam klinis fungsi ganda ini tidak dapat dipisah-pisahkan dengan nyata, yang dapat dikenal hanyalah tanda-tanda kegagalan keseluruhannya yang bisa nyata selagi dalam masa hamil dan menyebabhan hambatan pertumbuhan intrauterine atau kematian intrauterin, atau menjadi nyata dalam waktu persalinan dengan timbulnya gawat janin atau hipoksia janin dengan segala akibatnya6. Tapi perlu pula diketahui bahwa tidak semua kelainan morfologi baik makro atau mikro dari plasenta disertai gangguan fungsi plasenta, seperti halnya juga bukan berarti tidak ada gangguan fungsi plasenta pada keadaan morfologi yang kelihatan normal.. Fungsi plasenta yang kompleks bisa terganggu oleh atau mengakibatkan terjadinya perobahan morfologi dari plasenta. Dalam usianya yang terbatas fungsi plasenta dapat dipersepsikan dari sudut kebutuhan janin, fungsi metabolisme beralih dari plasenta kepada janin sesuai kematangan organorgan tubuh janin. Akibatnya homeostasis jani bisa terganggu atau tidak terganggu bergantung kepada cadangan fungsi yang tersisa pada plasenta. Bila tidak ada lagi kompensasi dari plasenta maka nasib janin pada akhirnya akan berbahaya (lihat gambar). Perkembangan membran plasenta dan luas permukaannya adalah penting sekali bagi pengangkutan substrat dari ibu kepada janin.Pembentukan kotiledon adalah sebagai respon dari darah arteri dari arteria spiralis. Setiap arteria spiralis menyemburkan darah ke dalam batang kotiledon primer dimana pertukaran pada villus tertier terjadi. Plasenta yang normal mencapai luas permukaan maksimum seluas 11 m2 pada usia kehamilan 37 minggu, yang juga adalah merupakan waktu puncak bagi banyak fungsi yang lain dari plasenta. Keadaan yang paling umum terjadi yang mengurangi luas permukaan plasenta adalah penyakit vaskuler kronik pada ibu sebagai akibat dari hipertensi kroniknya. Penyakit-penyakit lain pada ibu yang juga dapat merusak pembuluh darah arteria spiralis adalah diabetes mellitus, lupus eritematosus, pielonefritis kronik, glumerulonefritis, dan arteriosklerosis. Hipertensi karena kehamilan dan pre-eklampsia juga bisa menyebabkan gangguan pada sistem vaskuler. Oleh karena hipertensi akut dalam kehamilan biasanya muncul setelah plasenta Kehamilan normal Kehamilan abnormal Perobahan pada plasenta Tidak ada Mikroskopik Makroskopik Meluas Terbatas Meluas Fungsi plasenta

**Normal Abnormal**

Fungsi kompensasi Fungsi kompensasi baik insufisien Insufisiensi plasenta Homeostasis fetus

**Normal Terganggu**

Gawat janin ? Hidup Lahir mati Bayi aterm normal Kematian neonatus Kerusakan CNS Skema memperlihatkan hubungan antara fungsi plasenta, homeostasis fetus dan nasib fetus/neonatus (Disadur dari kepustakaan 7) 400 mencapai perkembangannya yang penuh, pengaruhnya kepada pertumbuhan janin sangat minim. Sebuah contoh klasik tentang hubungan luas permukaan fungsional dari plasenta dengan berat badan janin terlihat pada kasus kembar dizigotik yang satu neonates beratnya 1824 gram dan yang lain beratnya 3150 gram. Plasenta dari bayi yang kecil mempunyai luas permukaan hanya 1/4 dari total luas permukaan seluruh plasenta. Pelepasan plasenta pada pinggir-pinggirnya dalam kehamilan muda disertai perdarahan dan pembentukan parut disana (placenta circumvallata) bisa membatasi pertumbuhan janin dan menyebabkan hambatan pertumbuhan interuterin. Implantasi plasenta pada daerah serviks bisa menyebabkan pertumbuhan plasenta terbatas. Plasenta yang mempunyai banyak infark kecil-kecil kehilangan luas permukaan untuk pertukaran dan merusak pengangkutan substrat yang mencukupi kepada janin. Solusio plasenta yang kronik mengurangi luas permukaaan fungsionalnya dan dengan demikian juga dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan interuterin pada janin.

**Kelainan dipihak fetus**

Janin harus dalam keadaan berkemampuan mempergunakan substrat yang diterimanya melewati plasenta. Kemampuan ini membutuhkan adanya system kardiovaskuler yang berfungsi normal, kecukupan faktor pertumbuhan seperti nsulin dan somatomedin yang beredar, dan jaringan tubuh janin yang normal yang mampu bertumbuh. Bilamana janin gagal menerima atau mempergunakan substrat, janin akan mengurangi kecepatan pertumbuhan organ-organnya secara selektiv. Organ-organ pertama yang akan berkurang pertumbuhannya adalah organ-organ penyimpan seperti hati dan otot, sedangkan yang terakhir berkurang ukurannya adalah sistem susunan syaraf pusat. Fenomena perlindungan terhadap sistem susunan syaraf pusat ini dikenal dengan sebutan *“brain sparing effect”.* Pengaruh perlindungan yang selektiv ini pada gilirannya akan menyebabkan dua macam hambatan pertumbuhan pada janin yaitu hambatan pertumbuhan yang asimetri dan yang simetri. Pada janin yang mengalami hambatan pertumbuhan asimetri akan memperlihatkan kepala besar dan tubuh kecil, sebaliknya pada yang mengalami hambatan pertumbuhan simetri akan memperlihatkan ukuran kepala dan tubuh yang sama-sama lebih kecil dan proporsional. Hal ini bergantung kepada waktu kapan mulai dan berapa lamanya pengaruh yang menghambat pertumbuhan itu berlangsung. Hambatan pertumbuhan simetri biasanya sebagai akibat buruk yang terjadi dalam trimester pertama atau kedua kehamilan pada waktu mana proses hiperplasia dari sel-sel masih sedang berlangsung. Hiperplasia yang terganggu mengurangi jumlah sel tubuh janin dan dengan demikian ukuran tubuh janin berkurang atau janin bertubuh lebih kecil dari pada semestinya. Faktor dipihak janin yang paling sering menyebabkan hambatan pertumbuhan simetri adalah kelainan kongenita seperti trisomi 13, trisomi 18 dan trisomi 21 (sindroma Down) yang dapat mengakibatkan hambatan pertumbuhan simetri yang berat pada janin sendiri disertai berbagai anomaly kongenita yang multipel serta harapan hidup yang pendek1. Hambatan pertumbuhan yang asimetri biasanya sebagai akibat buruk yang terjadi dalam bagian terakhir dari masa kehamilan yang menghambat hipertrofi sel-sel. Janin mempunyai jumlah sel yang normal tetapi setiap sel berukuran lebih kecil dari pada yang diharapkan kecuali sel-sel otak.

**Faktor-faktor yang melatar belakangi/penyebab hambatan pertumbuhan intrauterine Pihak ibu Pihak plasenta Pihak janin**

Penyakit paru-paru kronik

Penyakit jantung sianotik

Anemia berat

Sindroma malnutrisi

Konsumsi kalori rendah

Malabsorbsi

Bedah bypass gastrointestin

Merokok

Alkohol

Kecanduan narkoba

Penyakit-penyakit vaskuler

kronik

Plasenta kecil (hipertensi)

Placenta circumvallata

Lokasi implantasi abnormal

Infark

Solusio plasenta

Insufisiensi plasenta oleh

sebab-sebab yang lain

Anomali kongenita

Trisomi (13, 18, 21)

Infeksi intrauterin

AIDS

TORCH

Infeksi intrauterin adalah penyebab lain dari hambatan pertumbuhan intrauterin. Banyak tipenya seperti pada infeksi oleh TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, dan herpes simplex) yang bisa menyebabkan hambatan pertumbuhan intrauterin sampai 30% dari kejadian. Infeksi AIDS pada ibu hamil menurut laporan bias mengurangi berat badan lahir bayi sampai 500 gram dibandingkan dengan bayi-bayi yang lahir sebelum terkena infeksi itu. Diperkirakan infeksi intrauterin meninggikan kecepatan metabolisme pada janin tanpa kompensasi peningkatan transportasi substrat oleh plasenta sehingga pertumbuhan janin menjadi subnormal atau dismatur.

**KOMPLIKASI PADA FETUS/ NEONATUS**

Fetus dan neonatus bertumbuh lebih kecil dan memperoleh berat badan yang lebih rendah dari pada semestinya sesuai usia kehamilan yang sering disebut juga dengan istilah *small for date atau small for gestational age* (SGA). Bayi-bayi SGA ini ada yang kepalanya berukuran lebih normal tapi tubuh berukuran lebih kecil (bentuk asimetri), tapi ada juga yang kepala dan tubuhnya sama-sama berukuran lebih kecil secara proporsional (bentuk simetri). Kecuali yang berlatar-belakang konstitusi, bentuk simetri mempunyai prognosa yang lebih buruk karena proses patologik yang menghambat pertumbuhannya telah berlangsung cukup lama sejak trimester pertama dan sempat mempengaruhi perkembangan otak janin misalnya pada macam-macam trisomi dan infeksi TORCH/AIDS.

Karena perkembangan plasenta juga ikut terpengaruh yang secara anatomi menjadi lebih kecil dan secara fisiologi fungsinya menjadi insufisien maka cadangan respirasi atau oksigennya menjadi berkurang sekali. Sampel darah dari tali pusat yang diperoleh sebelum kelahiran melalui kordosentesis seringkali menunjukkan telah terjadi hipoksia bahkan kadang-kadang telah terjadi asidosis pada janin. Kadar eritropoietin darah tali pusat meningkat yang menandakan pada janin telah terjadi hipoksia kronik. Janin-janin yang begini tidak mampu lagi mentolerir kekurangan oksigen yang terjadi oleh kontraksi rahim (his). Bila dilakukan oxytocin challenge test atau contraction stresstest biasanya akan terlihat deselerasi lambat pada 30% dari janin, dan 50% menderita hipoksi intrauterin pada waktu dalam persalinan karena kontraksi rahim yang lebih kuat. Hipoksia janin kadang-kadang cukup berat sehingga tonus sfingter ani eksternus janin melemah dan mekonium bisa terlepas kedalam ruang amnion dan bercampur dengan cairan ketuban. Makin berat hipoksia makin lemah tonus sfingter ani makin banyak mekonium yang terlepas dan makin banyak pula yang terhisap oleh janin kedalam paruparunya hal mana bisa menyebabkan kesukaran pernapasan setelah lahir (sindroma aspirasi mekonium). Sering juga terdapat oligohidramnion pada kehamilan dengan hambatan pertumbuhan intrauterin. Oleh karena cadangan oksigen yang tipis dan volume cairan ketuban yang sedikit, banyak janin yang begini memperlihatkan deselerasi variable pada rekaman kardiotokograf pada uji tanpa beban. Ini berarti telah terjadi kompresi pada tali pusat. Gerakan janin pada keadaan oligohidramnion bisa menyebabkan tali pusat terjepit dengan kuat sehingga dengan cepat bisa menyebabkan kematian janin intrauterin. Pada mulanya fetus melakukan kompensasi terhadap kekurangan penyaluran oksigen oleh plasenta dengan cara mengembangkan polisitemia yang nyata sebagai respons terhadap eritropoetin yang tinggi (sindroma hiperviskositas) dengan hematokrit yang lebih besar dari 65%. Kemudian setelah kelahirannya bayi akan mengalami problema trombosis multiorgan, gagal jantung, dan hiperbilirubinemia. Karena cadangan lemaknya sedikit kebanyakan bayi yang baru lahir akan menderita hipoglikemia karena tidak bisa memperoleh glukosa dari glikogen dan asam lemak bebas untuk metabolismenya, bahkan janin mengkonsumsi semua glukosanya untuk kebutuhan energi neonatus sendiri.

Hal-hal lain yang bisa diderita fetus/neonatus misalnya adalah berbagai malformasi, tanda-tanda infeksi intrauteri, dan gejala-gejala putus obat; semuanya tergantung kepada sebab yang mendatangkan hambatan pada pertumbuhannya seperti trisomi, infeksi TORCH dalam kehamilan, dan kecanduan narkoba, dsb.

Oleh sebab itu tidaklah mengherankan jika mortalitas perinatal pada kehamilan dengan hambatan pertumbuhan janin intrauterin sangat tinggi dan tergantung beratnya derita janin. Kematian perinatal bisa mencapai 6 sampai 8 kali lipat dari pada kehamilan normal. Jelas bahwa kehamilan yang demikian adalah suatu bentuk kehamilan risiko tinggi yang memerlukan penanganan khusus dan serius.

Bagaimana dengan nasib bayi yang bisa hidup ? Menurut banyak penyelidikan yang telah dilakukan secara longitudinal diperoleh beberapa data. Dalam 10 tahun pertama kehidupannya anak-anak yang terlahir dengan hambatan pertumbuhan intrauterin tubuhnya tetap kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tubuhnya lebih kurus dan lebih pendek, dan lingkaran organ-organnya seperti lingkaran dada dan kepala semuanya lebih kecil. Pada evaluasi neurologi juga ternyata mereka memiliki inteligensia yang lebih rendah. Disekolah mereka tertinggal karena ketidak-mampuannya dalam berkonsentrasi terutama yang menuntut perhatian yang serius. Pelajaran membaca dan matematika mengalami defisit. Demikian juga bayi-bayi kembar yang mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin mengalami inteligensia yang berkurang dibandingkan dengan saudara kembarnya yang normal.

**DIAGNOSIS**

**Pengukuran tinggi fundus uteri**

Untuk menegakkan diagnosis dari hambatan pertumbuhan janin intrauterin pada mulanya cukup dimulai dengan pemeriksaan biasa yang murah baru kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan yang lebih rumit guna menguatkan atau meniadakan diagnosis tersebut. Yang paling penting pemeriksa harus waspada kepada golongan wanita hamil yang berisiko tinggi terhadap hambatan pertumbuhan intrauterin. Palpasi tinggi fundus uteri menurut Leopold sejak dulu dipergunakan untuk menentukan usia kehamilan yang biasanya disesuaikan dengan hari pertama haid terakhir. Sayangnya cara ini terlalu kasar untuk dapat menetapkan adanya hambatan pertumbuhan janin intrauterine kecuali pada keadaan yang berat pada mana tinggi fundus nyata lebih rendah dari semestinya. Pengukuran tinggi fundus dengan memakai pita meter lebih baik karena bias menghilangkan faktor subjektiv pemeriksa dari metoda Leopold. Pita pengukur ditempatkan diatas simfisis kemudian diletakkan ditengah-tengah pada dinding perut ibu menuju fundus lalu dibaca panjangnya dalam cm. Setiap kali melakukan pengukuran hasilnya ditulis pada kurva normal/standart yang telah diciptakan berdasarkan pengukuran pada kehamilan yang tidak mengalami hambatan pertumbuhan intrauterine Prediksi adanya hambatan pertumbuhan intrauterine dapat dikenal jika hasil-hasil pengukuran berada dibawah garis 10 persentil dari kurva normal. Menurut penelitian diketahui tinggi fundus uteri berkorelasi baik dengan pertumbuhan janin. Untuk mengurangi kesalahan, pemeriksaan tinggi fundus uteri dengan pita harus dilakukan pada keadaan kandung kemih yang kosong. Kandung kemih yang berisi akan menambah panjang pengukuran sebanyak 2 sampai 3 cm. Kekeliruan hasil pengukuran bisa juga terjadi pada kehamilan ganda, hidramnion, letak lintang, turunnya kepala kedalam jalan lahir, hamil pada uterus yang bermiom, obesitas pada ibu, disamping kurang tepat meletakkan pita dsb. Bila kurva tinggi fundus uteri dari wanita hamil itu 2 cm dibawah tinggi yang seharusnya hal ini menunjukkan kecenderungan adanya hambatan pertumbuhan intrauterin dan oleh karenanya perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan lain seperti dibawah ini.

**Pemeriksaan dengan ultrasonografi**

Bila terduga telah ada hambatan pertumbuhan janin misalnya karena pada kehamilan itu terdapat faktor-faktor risiko seperti hipertensi, pertambahan berat badan ibu hamil tidak mencukupi, atau tinggi fundus uteri jauh tertinggal, atau ibu hamil dengan diabetes mellitus dengan komplikasi vaskuler, pemeriksaan lanjutan dengan uji yang lebih sensitiv perlu dilakukan untuk konfirmasi. Telah diketahui ada korelasi yang baik antara pengukuran tinggi fundus uteri dengan beberapa antropometri janin seperti diameter biparital (DBP) atau lingkaran perut (LP) janin (r = 0,8). Pemeriksaan dengan *ultrasound real-time* akan bisa membedakan hambatan pertumbuhan interuterin asimetri dengan hambatan pertumbuhan intrauterin simetri, selain dari itu dapat pula mengukur berat janin, gangguan pertumbuhan kepala (otak), kelainan kongenita, dan oligohidramnion. Jika usia kehamilan dapat diketahui dengan pasti, maka beberapa antropometri janin seperi DBP, lingkaran kepala (LK), panjang femur, dan LP akan dapat memberikan kontribusi menguatkan diagnosis hambatan pertumbuhan intrauterin dan menetapkan beratnya atau tingkat gangguan pertumbuhan.3 DBP kepala janin baik sekali sebagai alat bantu menetapkan usia kehamilan dalam trimester kedua karena kesalahannya relativ sangat kecil pada waktu ini, dan terdapat korelasi yang dekat sekali antara DBP dengan usia kehamilan. Kesalahan pengukuran 5 mm hanya sesuai dengan beda 1 minggu pertumbuhan saja. Sayangnya korelasi DBP dengan usia kehamilan makin berkurang pada usia kehamilan yang lebih lanjut, semakin tua usia kehamilan semakin kurang tepat usia kehamilan bila diukur pada DBP. Pada pasien yang terduga mengalami hambatan pertumbuhan intrauterin, pengukuran kepala janin harus telah dimulai pada usia kehamilan 16 sampai 20 minggu. Karena standart error pengukuran DBP sekitar 2 mm dan pertumbuhan DBP sekitar 1,5 mm per minggu dalam trimester terakhir, maka pengukuran DBP serial dalam trimester ketiga tidak dapat memberi kontribusi yang cukup baik untuk memantau hambatan pertumbuhan intrauterin, terlebih hambatan pertumbuhan kepala relativ baru terjadi belakangan sekali (karena fenomena *brain sparing effect)* pada sindroma insufisiensi plasenta.8 Sesuai dengan ketentuan DBP diukur pada bagian poros terluas dari tengkorak. Bagian ini terletak pada *level* thalamus dan ventrikel ketiga dari otak janin dimana terdapat septum pellucidum.8 Untuk maksud mendiagnosis hambatan pertumbuhan intrauterin lebih baik dipergunakan perbandingan ukuran (ratio) antara LK dengan LP yang sekaligus dapat membedakan hambatan pertumbuhan intrauterin asimetri dengan hambatan pertumbuhan intrauterin simetri. Ratio LK/LP bertambah kecil semakin tua umur kehamilan. Pada usia kehamilan sampai dengan 32 minggu LK > LP, pada usia kehamilan antara 32 minggu sampai 36 minggu ukuran keduanya lebih kurang sebanding (LK = LP), dan setelah kehamilan berusia 36 minggu keatas LK < LP. Jadi pada hambatan pertumbuhan intrauterin asimetri terdapat ratio LK/LP lebih besar dari pada yang seharusnya menurut usia kehamilan. Pada masa permulaan dari hambatan pertumbuhan intrauterin asimetri, pertumbuhan otak berlangsung relativ normal sehingga DBP bisa mencerminkan usia kehamilan. Sekalipun LP dapat dipakai untuk menentukan berat janin, ratio LK/LP berguna untuk menetapkan beratnya hambatan pertumbuhan intrauterin yang telah terjadi. Bila diagnosis hambatan pertumbuhan intrauterin telah ditegakkan, maka pengukuran DBP akan menolong

memonitor pertumbuhan otak janin dan mencegah disfungsi Susunan Syaraf Pusat yang terjadi bilamana pertumbuhan DBP tidak bertambah lagi Pada hambatan pertumbuhan intrauterin terutama pada kehamilan yang berlatar belakang hipertensi sering disertai oleh oligohidramnion. Oligohidramnion bisa berakibat tali pusat terjepit dan kematian janin dapat terjadi dengan tiba-tiba. Oleh sebab itu penilaian volume cairan ketuban perlu dipantau dari minggu ke minggu dengan pesawat ultrasonografi. Penilaian volume cairan ketuban dengan ultrasonografi bisa dengan cara mengukur kedalaman cairan ketuban yang paling panjang pada satu bidang vertikal atau bisa juga dengan cara menghitung indeks cairan ketuban. Pada cara pertama, jika kedalaman cairan ketuban yang terpanjang kurang dari pada 2 cm, adalah merupakan tanda telah ada oligohidramnion dan janin sedang mengalami kegawatan, kehamilan perlu segera diterminasi. Sebaliknya kalau panjang kolom terpanjang dari cairan ketuban berukuran >8 cm merupakan tanda telah ada polihidramnion. Pada cara kedua, uterus dibagi kedalam 4 kuadran melalui bidang sagital dan vertikal yang dibuat keduanya melalui pusat. Kolom cairan ketuban yang terpanjang dari tiap kuadran dijumlahkan.. Bila penjumlahan panjang kolom cairan ketuban itu <5 cm, merupakan tanda telah ada oligohidramnion. Bila panjangnya berjumlah antara 18 sampai 20 cm, merupakan tanda telah ada polihidramnion.

Dengan ultrasonografi dapat pula dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui kesejahteraan janin yaitu dengan memeriksa nilai profil atau tampilan biofisik janin yang dipandang lebih baik untuk memantau kesehatan janin karena meliputi pemeriksaan beberapa variabel janin bersama-sama. Pemeriksaan profil biofisik janin meliputi pemeriksaan atau penilaian terhadap 5 variabel yaitu gerakan pernapasan, tonus otot, gerakan tubuh, volume cairan ketuban, dan penilaian reaktivitas jantung janin (dipakai non-stress test) dengan kardiotokografi. Setiap variabel yang normal dinilai 2, dan variabel yang tidak normal dinilai 0. Nilai ≥ 8 tanpa oligohidramnion berarti janin masih dalam keadaan baik. Pemeriksaan Doppler velosimetri arteria umbilicalis bisa mengenal adanya pengurangan aliran darah dalam tali pusat akibat resistensi vaskuler dari plasenta. Pada kelompok dengan rasio S/D *(systolic and diastolisc ratio)* yang tinggi >3 terdapat angka kesakitan dan kematian perinatal yang tinggi dan karenanya dianggap adalah indikasi untuk terminasi kehamilan. Dengan ultrasonografi dapat pula ditemukan kelainan atau malformasi kongenitatertentu yang sering terdapat bersama-sama dengan hambatan pertumbuhan intrauterin.

**Pemantauan kegiatan kerja jantung janin**

Bilamana diagnosis hambatan pertumbuhan intrauterin telah dapat ditegakkan, maka keadaan kesehatan janin perlu dipantau. Nasib janin tergantung kepada penyebab dari hambatan pertumbuhan intrauterin. Bila hambatan pertumbuhan intrauterin itu berlatar belakang kekurangan gizi disebabkan kurang makan atau hambatan pertumbuhan intrauterin itu karena ibu merokok jarang sekali bisa menyebabkan kematian janin. Sebaliknya bila hambatan pertumbuhan intrauterin berlatar belakang hipertensi atau sebab-sebab lain yang bisa berakibat insufisensi fungsi plasenta kematian janin sangat mungkin akan terjadi. Untuk maksud ini dilakukan pemeriksaan *contraction stress test (CST)* atau uji beban kontraksi setiap minggu dengan menginfus oksitosin atau merangsang puting susu ibu untuk membangkitkan kontraksi pada uterus. Pemeriksaan *non-stress test (NST)* atau uji tanpa beban dua kali seminggu dikatakan lebih baik lagi untuk memantau kesehatan janin terlebih bila bersama dengan pemeriksaan profil atau tampilan biofisik janin yang dilakukan setiap minggu. Bila pada CST terdapat deselerasi lambat yang persisten atau pada NST terdapat rekaman non-reaktiv pada setiap ada gerakan janin menandakan janin berada dalam keadaan bahaya hipoksia.

**Menghilangkan faktor penyebab**

Gizi wanita hamil lebih bergantung kepala jumlah kalori yang masuk dari pada komponen kalori itu sendiri. Wanita hamil perlu mengkonsumsi 300 kalori lebih banyak dari pada yang dikonsumsinya sebelum hamil dengan kandungan protein 1,5 gram/kg per hari. Dengan demikian penambahan berat badan waktu dalam kehamilan pada keadaan normal bila dicapai 12 sampai 16 kg. Obat-obat yang mengandung vitamin ganda dan kaya akan zat besi yang khusus untuk kehamilan walaupun tidak diperlukan setiap wanita hamil perlu dipertimbangkan untuk diberi. Kurang gizi, merokok, alkohol, dan penyalahgunaan obat-obatan dsb perlu dilenyapkan terutama dalam masa hamil. Demikian juga dengan narkoba. Mereka yang terlanjur kecanduan direhabilitir.. Jika wanita hamil itu menderita penyakit paru atau jantung kronik kepadanya perlu diberikan oksigen sepanjang kehamilan. Wanita yang mengalami gangguan resorbsi pada saluran pencernaan dan menyebabkan malnutrisi diberikan total parentral therapy selama kehamilan. Penderita diabetes perlu diusahakan tetap dalam keadaan euglikemia sepanjang masa hamil.

***Meningkatkan aliran darah ke uterus***

Pada keadaan sistem vaskuler berdilatasi maksimal jumlah darah yang mengalir kedalam uterus berbanding langsung dengan tekanan darah maternal. Semua pekerjaan fisik lebih-lebih yang berat akan mengurangi jumlah darah yang mengalir ke dalam uterus dan akan lebih memberatkan keadaan janin yang telah menderita hambatan pertumbuhan intrauterin. Oleh karena itu semua pekerjaan fisik dilarang pada kehamilan dengan hambatan pertumbuhan intrauterin. Untuk meningkatkan jumlah darah yang mengalir kedalam uterus kepada wanita hamil dengan hambatan pertumbuhan intrauterine dianjurkan beristirahat baring saja untuk sebagian terbesar waktunya dalam 24 jam, optimalnya rebah kekiri. Cuti hamil perlu diberikan lebih awal pada semua wanita hamil penderita hipertensi dan hambatan pertumbuhan intrauterin. Kerja berat dihindari terutama pada ibu hamil dengan hipertensi dimana sistem vaskulernya telah terganggu. Pemberian antihipertensi pada wanita hamil dengan hipertensi akan lebih mengurangi jumlah aliran darah ke plasenta, sebab itu tidak diberikan, kecuali kalau keadaan ibu terancam, misalnya pada hipertensi yang berat

.

**Melakukan *fetal surveillance antepartum***

Sebelum melaksanakan program *fetal surveillance* yang intensiv perlu diperhatikan bahwa janin tidak dalam keadaan cacat kongenita misalnya trisomi yang sering bersama dengan hambatan pertumbuhan intrauterin simetri yang berat. Jika terduga ada keadaan yang demikian lebih dahulu perlu dibuatkan kariotip janin untuk konfirmasi. Cairan ketuban (diperoleh melalui amniosentesis) atau darah tali pusat (diperoleh melalui kordosentesis) dapat dipakai untuk pemeriksaan kariotip janin. Program surveillance antepartum sudah boleh dimulai pada usia kehamilan 24 minggu bila diagnosis hambatan pertumbuhan intrauterin telah ditegakkan. Sayangnya diagnosis biasanya baru diketahui pada usia kehamilan yang jauh lebih tua.Beberapa uji penilaian yang perlu dikerjakan sampai kehamilan diterminasi adalah uji tanpa beban untuk memonitor reaktivitas jantung janin (2x seminggu), pengurangan volume cairan ketuban dan hambatan pertumbuhan kepala dengan memantau pertumbuhan DBP dengan ultrasonografi setiap minggu. Disamping itu bila perlu dilakukan penialian kesehatan janin melalui pemeriksaan-pemeriksaan profil biofisik, Doppler velosimetri aliran darah arteri umbilikalis, dan pemeriksaan gas darah janin.

**Monitoring intrapartum**

Dalam persalinan perlu dilakukan pemantauan terus menerus sebab fetus dengan hambatan pertumbuhan intrauterin mudah menjadi hipoksia dalam masa ini. Oligohidramnion bisa menyebabkan tali pusat terjepit sehingga rekaman jantung janin menunjukkan deselerasi variabel. Keadaan ini diatasi dengan memberi infus kedalam rongga amnion *(amnioinfusion*). Pemantauan dilakukan dengan kardiotokografi kalau bisa dengan rekaman internal pada mana elektroda dipasang pada kulit kepala janin setelah ketuban pecah/dipecahkan dan kalau perlu diperiksa pH janin dengan pengambilan sampel darah pada kulit kepala. Bila pH darah janin < 7,2 segera lakukan resusitasi intrauterin kemudian disusul terminasi kehamilan dengan bedah sesar. Resusitasi intrauterin dilakukan dengan cara ibu diberi infus (hidrasi maternal), merebahkan dirinya kesamping kiri, bokong ditinggikan sehingga bagian terdepan lebih tinggi, berikan oksigen dengan kecepatan 6 l/menit, dan his dihilangkan dengan member tokolitik misalnya terbutalin 0,25 mg subkutan.

**Perawatan intensiv bayi baru lahir**

Perawatan neonatus dengan hambatan pertumbuhan intrauterin tidak kalah pentingnya. Segera setelah lahir tali pusatnya diklem dan dipotong untuk mencegah lebih banyak darah masuk kedalam tubuh neonatus hal mana akan berakibat neonates menderita sindroma hiperviskositas polisitemik. Bila ternyata telah terjadi pengeluaran mekonium selagi dalam rahim, segera lakukan penyedotan cairan ketuban dengan intubasi trakhea untuk mencegah lebih banyak mekonium masuk kedalam jalan napas. Tindakan ini akan mengurangi beratnya sindroma aspirasi mekonium yang telah terjadi. Jika neonatus mengalami hipoksia dan gawat, segera lakukan resusitasi dengan memasang intubasi, bantuan pernapasan buatan, oksigen, masase jantung, infus, dan bila perlu diberikan epinefrin dan bikarbonas natrikus untuk menetralisir asidosis. Kemudian perlu segera dicarikan faktor yang malatar belakangi kegawatan janin, apakah ada kelainan kongenita, atau infeksi intrauterin, dsb; semua ini perlu segera dilayani menurut semestinya. Kalau ada sindroma hiperviskositas, lakukan phlebotomi atau tukar plasma. Kadar glukosa darah janin dalam beberapa jam setelah lahir perlu dimonitor untuk mendeteksi adanya hipoglikemia dan mengatasinya. Pada kadar glukosa dibawah 40 mg/100 ml darah perlu diberikan glukosa parentral. Suhu badan perlu dipertahan jangan sampai turun dibawah 350 C untuk meminimalkan metabolisme dan mencegah konsumsi oksigen yang berlebihan. plasenta yang umumnya juga kecil perlu diperiksa dengan teliti, kalau perlu kariotip plasenta juga diperiksa. Pemantauan jangka panjang terhadap bayi ini perlu dilakukan untuk mengevaluasi keberhasilan pelayanan dan kemajuan kesejahteran anak.

**PERKEMBANGAN BAYI YANG LAHIR DENGAN**

**HAMBATAN PERTUMBUHAN INTRAUTERIN**

Pertumbuhan dikemudian hari dari bayi-bayi yang lahir dengan hambatan pertumbuhan intrauterin tidak dapat diramalkan dengan pasti berdasarkan ukuran-ukuran antropometri pada waktu lahir. Pada umumnya bayi yang seluruh tubuhnya kecil dari pada semestinya yang dikenal dengan hambatan pertumbuhan intrauterin simetri akan mengalami pertumbuhan yang lambat sampai usia 5 tahunan2,3, dan bayi dengan hambatan pertumbuhan intrauterin asimetri akan dapat bertumbuh sesuai bayi normal. Jelasnya, bayi yang berat badannya berkurang dapat diharapkan bertumbuh normal, tetapi jika ukuran tinggi badannya yang mengalami hambatan dalam pertumbuhannya ketika dalam rahim maka bayi itu akan tetap tumbuh kecil. Tapi jangan lupa bahwa jenis kelamin dan ukuran orang tuanya berpengaruh pada besar anak.1 Perkembangan neurologi dan intelektual dari bayi-bayi yang lahir dengan hambatan pertumbuhan intrauterin pada umumnya tidak suram walaupun tidak dapat diramalkan dengan pasti.Menurut laporan Vohr dkk (1979) bayi-bayi dengan hambatan pertumbuhan intrauterin prematur mempunyai kondisi yang serupa seperti bayi-bayi preterm dengan berat badan lahir yang wajar pada usia 1,5 sampai 2 tahun. Demikian juga pada perkembangan selanjutnya bayi-bayi preterm dengan hambatan pertumbuhan intrauterin diharapkan akan mendukung keyakinan bisa bertumbuh dengan baik1 dan mempunyai prognosis jangka panjang yang baik meskipun secara individu mungkin ada diantaranya yang menderita gangguan/kekurangan kesehatan yang tersisa.

***MEKONIUM DALAM CAIRAN KETUBAN***

Tulisan-tulisan tentang mekonium di dalam cairan amnion (MDCA) telah ada sejak tahun 1600 yang pada waktu itu dianggap sebagai tanda kematian janin. Seratus tahun kemudian pandangan itu berubah dan dianggap sebagai tanda ancaman kematian janin karena tidak semua janin yang bermekonium di dalam cairan ketubannya lahir dalam keadaan mati. Pada waktu itu telah diketahui juga bahwa nasib janin yang cairan ketubannya bercampur mekonium tidak sama pada letak kepala dengan pada letak sungsang. Lama kemudian barulah pada tahun 1897 ada penyelidikan kepustakaan dijalankan mengenai mekonium dalam cairan amnion. Sejak 1858 telah ada pikiran yang menghubungkan kehadiran mekonium dalam cairan ketuban dengan gangguan fungsi respirasi plasenta dan menganggapnya sebagai sesuatu yang abnormal yang menghendaki pengawasan yang ketat kalaupun tidak langsung melakukan intervensi. Setelah itu banyak terbit tulisan-tulisan tentang hal ini yang semuanya menyatakan keprihatinan bila terdapat mekonium di dalam cairan ketuban karena pada keadaan yang demikian angka asfiksia (12,8% sampai 23,5%) dan angka kematian perinatal ( 2,1% sampai 23%) meningkat walaupun 54% sampai 87% kasus tidak disertai oleh asfiksia. Dilaporkan juga bahwa insiden mekonium di dalam cairan ketuban lebih banyak terdapat pada kehamilan ≥ 37 minggu (9,8%) dari pada kehamilan di bawahnya (1,6%) dan umumnya ini diterima sebagai bukti bahwa maturitas berperan pada pengeluaran mekonium. Penelitian lain mendapatkan pada bayi prematur dari ibu golongan kecanduan obat-obatan terdapat insiden mekonium dalam cairan amnion yang lebih tinggi (15%) dari pada bayi premature dari ibu yang tidak kecanduan (5%)

**CIRI-CIRI MEKONIUM**

Mekonium merupakan bahan yang liat, tidak berbau dan semisolid yang terdapat di dalam saluran pencernaan jelasnya di dalam intestin fetus/neonatus. Mekonium berasal dari sekresi dan sel-sel yang terlepas dari saluran pencernaan janin dan sekresi dari paruparu yang ditelan bersama cairan amnion dan karenanya mengandung sel-sel epidermis, vernix caseosa, dan lanugo. Mekonium itu steril sepanjang cairan anmnion tidak terkontaminasi dengan bakteri.Warna mekonium coklat-kehijauan sampai hitam dan bila terkena cahaya berubah menjadi lebih gelap. Warna itu disebabkan oleh pigmen bilirubin dan biliverdin, dan pH nya bervariasi 5,5 sampai 7 agak sedikit basa. Mekonium sudah terdapat di dalam ileum pada usia kehamilan baru 70 sampai 85 hari. Jumlah dan konsistensinya bertambah dalam masa kehamilan. Pada waktu aterm mekonium berjumlah 60 sampai 200 gram dan 70% terdiri dari air. Dalam keadaan kering mekonium mengandung 80% mukopolisakarida. Di dalamnya juga terdapat garam kalsium, kristal kolesterol, dan sedikit lipid, albumin dan gamma globulin yang sebagiannya adalah antigen golongan darah janin. Alkali fosfatase juga terdapat didalam mekonium. Kegiatan enzim ini meningkat sepanjang kehamilan sampai menjadi tiga kali lipat dari pada di dalam mukosa intestine pada waktu aterm. Kegiatan enzim-enzim maltase, isomaltase, dan sukrase terdapat dan muncul pada waktu bersamaan dengan kemunculan di dalam intestin, tetapi kegiatannya tidak banyak berubah selama kehamilan. Enzim-enzim terhalase dan laktase juga terdapat dalam jumlah kecil dan tidak banyak berubah dalam kehamilan. Enzim-enzim peptidase dan kandungan protein mekonium menurun drastis mulai kehamilan 20 minggu sampai akhir kehamilan. Kandungan albumin biasanya kurang dari 10 mg/g mekonium kering. Mekonium juga mempunyai ciri-ciri yang sepesifik bila tercampur kedalam cairan ketuban. Walaupium mekonium sendiri sifatnya steril dan cairan ketuban mempunyai kemampuan menghambat pertumbuhan kuman tetapi bila telah terjadi mekonium dalam cairan amnion sifatnya berubah. mekonium dalam cairan amnion merupakan media atau sumber bahan makanan yang paling baik bagi bakteri. Jadi mekonium dapat meningkatkan pertumbuhan kuman dalam cairan amnion. Di samping itu diketahui juga bahwa mekonium dan cairan amnion keduanya mengandung faktor-faktor yang mampu menghambat proses koagulasi. Bila mekonium dalam cairan amnion memperoleh jalan masuk kedalam sirkulasi darah ibu akan bisa menyebabkan koagulopati.Mekonium juga mempunyai kemampuan proteolisis. Mekonium menyebabkan epitelium selaput amnion mengalami degenerasi, dan kadang-kadang juga menyebabkan degenerasi pada jaringan otot pada sistem vaskuler korion dan tali pusat.3 Hampir 95% bayi aterm mengeluarkan mekonium dalam 24 jam pertama setelah lahir dan 25% sudah mengeluarkannya selagi masih dalam kamar bersalin. Sebanyak 5,8% mengeluarkan mekonium antara 24 sampai 48 setelah lahir, dan hanya 0,2% baru mengeluarkan mekonium setelah 48 jam lahir. Feses bayi baru lahir berubah konsistensinya dan setelah berumur 4 hari tidak ada lagi mekonium yang terdapat didalam fesesnya. Walaupun asalnya steril mekonium itu adalah sejenis media yang paling baik di mana bakteri dapat bertumbuh dengan subur. Walaupun masih dalam perdebatan, namun banyak pakar yakin mekonium itu menimbulkan iritasi pada saluran pernapasan. Tapi diperhatikan juga bahwa pemberian kortikosteroid pada bayi yang menderita sindroma aspirasi mekonium tidak berfaedah pada kebanyakan pasien.

**PATOFISIOLOGI**

Pengeluaran mekonium kedalam cairan amnion adalah peristiwa fisiologi yang sering diikuti akibat-akibat yang patologik dari ringan sampai berat. Pengeluaran mekonium adalah sebagai akibat kompresi yang terjadi terhadap tali pusat yang menimbulkan respons nervus vagus sehingga terjadi bradikardia, motilitas gastrointestinal meningkat, otot-otot pada sfingter anus mengendor, dan mekonium keluar. Mekonium keluar bila kejenuhan oksigen di dalam vena tali pusat turun sampai dibawah 30%. Ini berarti sesuatu keadaan yang menyebabkan hipoksia pada janin dapat berakibat terjadinya mekonium dalam cairan amnion. Telah diketahui bahwa dalam keadaan hipoksia akan terjadi redistribusi pengaliran darah keorgan-organ penting seperti otak dan jantung tetapi jumlah darah yang mengalir ke saluran gastrointestinal, ginjal, kulit dan otot berkurang. Kekurangan pengaliran darah ke saluran gastrointestinal menyebabkan hiperperistalsis diikuti oleh paralisis. Volume cairan amnion mencapai puncak pada kehamilan 38 minggu setelah itu volumenya berkurang. Pengurangan volume cairan ketuban diperkirakan sebagai akibat bertambahnya maturitas janin, atau menurunnya fungsi plasenta, atau oleh keduanya. Volume cairan amnion yang berkurang dari normal atau oligohidramnion bisa berakibat kompressi pada tali pusat , timbul refleks bradikardia, dan mekonium keluar. Jika episode bradikardia muncul sering-sering pada akhirnya janin akan mengalami hipoksia dan ujung-ujungnya menderita gangguan keseimbangan asam-basa darah. Aspirasi mekonium terjadi bila janin megap-megap yang menyebabkan mekonium dalam cairan amnion terhisap kedalam paru-paru.Hobel/Eden Aspirasi mekonium terjadi utama sekali intrauterine sebelum ada tanda in partu, intrapartum, atau ketika lahir segera setelah kepala keluar ketika janin secara refleks menarik napas yang dalam dan kuat atau megap (*gasping reflex*). Megap intrauterin terjadi jika janin mengalami hipoksia misalnya kalau tali pusatnya terjepit. Aspirasi mekonium intrauterin bisa akut misalnya pada kasus dengan tali pusat tertekan atau menumbung, bisa kronik kalau ada hambatan pertumbuhan intrauteri dengan insufisiensi kronik fungsi plasenta. Janin yang menderita stres hipoksia akan mengeluarkan mekonium baik yang aterm maupun yang post-term. Jika pun stres intrauterin bersifat sementara, keluarnya mekonium kedalam cairan amnion haruslah diwaspadai benar karena janin yang demikian mungkin lagi sedang menderita sejumlah kegawatan intrauterin. Kejadian keluarnya mekonium pada kelahiran hidup bervariasi antara 8% dan 16%. Bayi-bayi prematur sekalipun dalam masa kelahiran mengalami stres jarang yang mengeluarkan mekonium kedalam cairan amnion ketika masih in utero. Hal ini disebabkan selain jumlah mekonium yang jauh kurang dari pada bayi aterm, tetapi yang penting adalah karena peristaltik usus bayi prematur ini berkurang sekali sehingga mekonium tidak keluar. Oleh karena itu jika cairan ketuban bayi prematur berwarna mekonium, baik ringan atau berat, haruslah diperkirakan bahwa janin mengalami stress berat atau karena ada infeksi. Sebenarnya kehadiran mekonium di dalam cairan amnion meninggalkan bekas atau sejumlah bukti. Kalau mekonium itu berada selama 4 jam atau lebih di dalam cairan amnion maka dasar kuku (*nail bed*) janin akan berwarna, dan kalau berada disana 24 jam atau lebih vernix caseosa akan ikut berwarna. Selaput ketuban dan tali pusat pun akan berwarna oleh mekonium dalam tempo 3 jam dan makrofag dalam 1 jam.3,5 Tapi diperhatikan juga ada janin yang cairan ketubannya mengandung mekonium tetapi kemudiannya bersih dari mekonium karena cairan ketuban ditelan oleh janin. Tapi berapa lama waktu yang diperlukan untuk melenyapkan semua mekonium melalui penelanan oleh janin masih merupakan sebuah pertanyaan karena janin aterm hanya dapat menelan 450 ml cairan ketuban sehari. Lagi pula pada bayi post-term tidak ada lagi vernix caseosadi dalam cairan ketuban dan dengan demikian bukti pewarnaan menjadi hilang. Ada juga bayi yang lahir tergenang dengan mekonium tetapi didalam saluran napasnya tidak terdapat mekonium. Teori patofisiologinya yang masih memerlukan kepastian penelitian ilmiah maka kenyataannya demikian dapat diterangkan sebagai berikut. Bayi itu tadinya telah menderita cukup kuat stress sehingga mekonium keluar kedalam cairan amnion, tetapi karena penderitaannya yang berat refleks -megapnya tidak cukup kuat lagi untuk menyebabkan mekonium terhisap kedalam jalan napas, atau refleks pernapasan pun tidak ada lagi. Seperti tersebut diatas terdapat banyak bukti klinis yang mendukung hubungan mekonium dalam cairan amnion dengan gawat janin. mekonium dalam cairan amnion terdapat pada banyak kehamilan risiko tinggi seperti hipertensi, pre-eklampsia & eklampsia, kehamilan lewat waktu, anemia, dan penyakit paru-paru kronik, hamil dengan hambatan pertumbuhan intrauterin,dsb.

**DIAGNOSA**

Untuk mendiagnosa mekonium dalam cairan amnion dalam masa hamil bias dipergunakan beberapa modalitas seperti amnioskopi transervikal, amniosentesis, dan yang terakhir ultrasonografi, dan nuclear magnetic resonance spectroscopy. Pernah dilakukan penelitian atas dasar adanya mekonium dalam cairan amnion atau kelainan ritme jantung dalam upaya menurunkan kematian perinatal. Hasil penelitian menunjukkan 56% janin dengan mekonium dalam cairan amnion berat dan 22% janin dengan mekonium dalam cairan amnion ringan atau cairan amnion yang jernih mempunyai ritme jantung yang abnormal. Ternyata pula kematian perinatal pada semua janin dengan mekonium dalam cairan amnion bersama dengan semua janin dengan abnormalitas ritme jantung hanya 3%. Berhubung terdapat kelemahan dari tiap modalitas tersebut dalam melakukan diagnosa mekonium dalam cairan amnion dan makna mekonium dalam cairan amnion sendiri seperti terlihat dari hasil penelitian diatas sebagai indikator gawat janin tidak begitu kuat, maka usaha mendiagnosa mekonium dalam cairan amnion saja dalam masa hamil tidak banyak lagi dikerjakan karena kurang berharga.

**PENANGANAN**

Berhubung hipoksia janin dan insufisiensi fungsi plasenta dasar dalam kejadian gawat janin dan lebih diperburuk bila terdapat bersama dengan oligohidramnion, maka pada kehamilan risiko tinggi dimana sering terdapat mekonium dalam cairan amnion, misalnya pada kehamilan post-term, dilakukan monitoring dengan uji tanpa beban 2 kali seminggu disertai penilaian volume cairan amnion dengan ultrasonografi setiap minggu untuk menilai kesejahteraan janin.Menurut pengamatan bila kedua modalitas uji-coba memberikan hasil normal, maka morbiditas dan mortalitas perinatal jarang terjadi sekalipun ada mekonium dalam cairan amnion berat dalam masa intrapartum Penanganan intrapartum pasien dengan mekonium dalam cairan amnion disesuaikan dengan kepekatan dan waktu keluar mekonium. Pewarnaan yang ringan cairan amnion oleh mekonium, menjadi hijau muda atau kekuningan, yang terdapat sebelum fase aktiv persalinan tidak sampai berakibat pada kematian perinatal. Oleh karena itu penanganannya seperti menangani pasien normal tanpa mekonium dalam cairan amnion. Sebaliknya pewarnaan yang pekat, bila sudah terdapat pada awal masa persalinan, biasanya disertai oleh angka morbiditas dan mortalitas perinatal yang tinggi. mekonium dalam cairan amnion yang terjadi pada akhir masa persalinan tidak punya pengaruh buruk terhadap nasib perinatal kecuali bila disertai oleh rekaman jantung yang tidak normal. Oleh karena itu fetal surveillance amat berperan memantau kesehatan janin dalam persalinan jika telah ada mekonium dalam cairan amnion. Kombinasi mekonium dalam cairan amnion yang berwarna pekat dengan rekaman jantung yang tidak normal (rekaman non-reaktiv pada uji tanpa beban atau deselerasi lambat pada uji beban kontraksi) yang muncul pada sembarang waktu dalam masa persalinan menandakan janin dalam keadaan bahaya dan intervensi terminasi persalinan harus segera dikerjakan. Bila pemantauan dengan kardiotokografi bisa dijalankan dengan baik, jarang sekali janin bias menderita sampai asidosis.1 Kematian neonatus pada persalinan dengan mekonium dalam cairan amnion terutama terjadi sebagai akibat aspirasi mekonium yang pekat dan liat. Sindroma aspirasi mekonium pada neonatus lebih sering terdapat sebagai komplikasi pada persalinan post-term atau hambatan pertumbuhan intrauterin (HPI) karena biasanya telah ada oligohidramnion dan tali pusat terjepit yang merupakan mekanisme terjadinya mekonium dalam cairan amnion.

**PENCEGAHAN SINDROMA ASPIRASI MEKONIUM**

Sindroma aspirasi mekonium (SAM) umumnya terjadi pada neonatus yang dalam masa intrauterin menderita hipoksia dan mekonium dalam cairan amnion. Neonatus yang demikian akan segera menderita kesukaran pernafasan yang progresiv dalam 2 sampai 3 hari setelah lahir dan mempunyai angka mortalitas perinatal yang tinggi 28% sampai 40%. Sekalipun terdapat kemajuan dalam terapi ventilasi, tetapi umumnya tidak efektiv dan berlangsung lama bila telah terjadi sindroma aspirasi mekonium. Lagi pula banyak komplikasi lain yang turut menimpa antara lain pneumotoraks, pneumomediastinum, sirkulasi fetal persisten, pneumonitis bakterial. Karena itu mencegah terjadi sindroma aspirasi mekonium merupakan upaya penanganan yang paling baik. Pada terapi ventilasi segera melakukan penghisapan yang dalam pada nasofaring dan orofaring dengan alat penghisap De Lee pada waktu kepala baru keluar dari perineum atau bila lahir melalui bedah sesar sewaktu kepala baru keluar dari insisi pada dinding uterus sebelum dada lahir oleh dokter spesialis obstetri kemudian segera diikuti penghisapan endotrakheal dengan memakai laringoskopi langsung oleh dokter spesialis neonatologi/pediatri. Dengan demikian akan dapat mengurangi kejadian sindroma aspirasi mekonium dan komplikasinya. Tetapi resusitasi ini tidak selalu bisa mencegah sindroma aspirasi mekonium karena sindroma aspirasi mekonium sudah bisa terjadi sebelum in partu.4 Penghisapan endotrakhea harus selektiv dan tidak diindikasikan dilakukan pada keadaan fetus/neonatus yang kuat dengan mekonium dalam cairan amnion yang ringan. Pandangan ini mengemuka dari hasil pengamatan penelitian bahwa neonatus yang kuat dengan mekonium dalam cairan amnion yang ringan dan dilakukan penghisapan orofaring dengan nilai Apgar satu menit yang baik, pada kelompok yang dilakukan penghisapan endotrakhea lebih banyak yang mengalami sindroma aspirasi mekonium dari pada kelompok yang tidak dilakukan penghisapan endotrakhea.6 Upaya lain mencegah sindroma aspirasi mekonium adalah dengan melakukan amnioinfusi yaitu memberi infus larutan garam fisiologi yang hangat bersuhu 370 C kedalam ruang amnion melalui kateter. Ini dikerjakan setelah melakukan pemeriksaan dalam untuk mengetahui pembukaan dan penipisan serviks serta turun kepala dan setelah memasang elektroda pada kulit kepala janin dan memasang kateter pengamat tekanan intrauterin. Dasar pikiran melakukan infus kedalam ruang amnion untuk mencegah sindroma aspirasi mekonium adalah 1) infus kedalam ruang amnion akan mengurangi oligohidramnion yang ada dan melarut-encerkan mekonium yang pekat sehingga pengaruh toksiknya berkurang, 2) infus tersebut mengurangi stimulasi vagal yang disebabkan kompressi pada tali pusat dan mengurangi kejadian asidemia pada janin, dua keadaan yang menyertai mekonium dalam cairan amnion. 3) Dapat mengurangi kompresi pada tali pusat dan atau plasenta yang terjadi karena ada oligohidramnion. Indikasi amnioinfusi adalah oligohidramnion disertai deselerasi variable berulang atau yang berlangsung lama, atau mekonium dalam cairan amnion yang pekat dalam persalinan. Amnioinfusi dipelopori oleh Miyazaki dkk untuk menghilangkan deselerasi variabel pada pasien dengan oligohidramnion. Penulis mencatat ada beberapa regim pemberian infuse kedalam ruang amnion. 1) Infus diberikan dengan kecepatan 15 sampai 20 ml per menit sampai deselerasi variabel hilang, kemudian ditambah 250 ml. Total infus 800 ml. Kalau deselerasi variabel datang kembali oleh karena perembesan cairan keluar, infus dapat diulang. Volume cairan infus yang diperlukan pada infus pertama sampai deselerasi variabel yang repetitiv hilang rata-rata 245 ml (range 25- 750 ml), dan untuk menghilangkan deselerasi varibel yang berlangsung lama rata-rata 373 ml (range 80 - 1000 ml).(Miyazaki dkk). 2) Larutan garam fisiologi diinfus dengan kecepatan 200 sampai 250 ml dalam 20 menit kemudian dikurangi menjadi 100 ml per jam dan total infus tidak melebihi 1000 ml. Tiap 8 jam diperiksa agar volume garam fisiologi menetap dan yang merembes keluar diganti.(Chicago Lying-In Hospital). 3) Ada juga yang memberikan 1000 ml larutan garam fisiologi dalam waktu 20 sampai 40 menit dan diulang setiap 8 jam sampai melahirkan. (Wenstrom dan Parsons). 4) Juga ada yang memulai infus 600 ml dalam jam pertama diikuti dengan kecepatan 180 ml per jam secara terus-menerus.(Sadovsky dkk). Pada amnioinfusi biasanya dilakukan pemantauan keadaan janin dengan kardiotokografi. Dengan memberi amnioinfusi profilaksis dijumpai pengurangan gawat janin pada waktu lahir dan mengurangi partus dengan cunam dan bedah sesar serta pewarnaan mekonium dibawah selaput suara secara bermakna, tapi insiden penurunan kejadian sindroma aspirasi mekonium secara statistik tidak bermakna.4 Demikian juga menurut penelitian lain terakhir, amnioinfusi belum terbukti cukup efektiv dalam upaya mengurangi sindroma aspirasi mekonium.

***GAWAT JANIN***

Gawat Janin atau secara umum disebut fetal distress perlu dibahas dan dirumuskan dengan kompromi, karena sampai saat ini belum ada kesepakatan. Ada yang berpendapat bahwa gawat janin memang benar terjadi berkaitan dengan asfiksia. Asfiksia baru dapat ditentukan bila terdapat gejala nerologik atau skor Apgar kurang dari Kondisi ini tentu tidak menguntungkan bayi karena sudah dalam kondisi yang buruk mengingat adanya gejala kejang atau koma. Kesalahan terjadi pada anggapan bahwa mesin kardiotokografi dapat mendeteksi semua kelainan pada kondisi janin, yang benar ialah ada beberapa janin yang telah mengalami kerusakan sebelum datang ke rumah sakit. Parer dan King (2000) telah membuat tinjauan dan menemukan bahwa mesin kardiotokografi tak mampu memenuhi harapan, sedangkan Symonds (1994) mendapatkan bahwa 70% dari tuntutan yang berkaitan dengan kelumpuhan otak berkaitan dengan hasil kardiotokografi.2 Saya berpendapat bahwa gawat janin dapat ditentukan dengan adanya hipoksia yang mengancam fungsi normal syaraf yang dapat dilihat secara klinik dalam bentuk ensefalopati.

**Definisi**

Gawat janin ialah kondisi hipoksia yang bila tidak dilakukan penyelamatan akan berakibat buruk. Hipoksia ialah keadaan jaringan yang kurang oksigen, sedangkan hipoksemia ialah kadar oksigen darah yang kurang. Asidemia ialah keadaan lanjut dari hipoksemia yang dapat disebabkan menurunnya fungsi respirasi atau akumulasi asam. Asfiksia atau Hipoksia dapat ditentukan dengan beberapa indicator yaitu :

a. pH darah tali pusat < 7.14 intrapartum atau < 7.20 dalam kehamilan

b. BD = 12 mmol

c. Skor Apgar < 3

d. Kegagalan multiorgan

Keasaman darah ditentukan oleh keseimbangan kadar hidrogen dan bikarbonat. Skor Apgar memang agak sukar dikaitkan dengan hipoksia karena yang tumpang tindih dan telah dibuktikan tidak berhubungan dengan kelangsungan hidup perinatal. Oleh karena itu pada setiap diagnosis gawat janin atau asfiksia, sebaiknya dibuktikan dengan hasil pH darah tali pusat. International cerebral palsy Task Force menentukan kelumpuhan otak (cerebral palsy) berkaitan dengan kejadian akut intrapartum, harus memenuhi criteria : 1. asidosis metabolic – pH arteri umbilical < 7.0 dan defisit basa =12 mmol/L 2. ensefalopati sedang/berat , pada bayi usia >34 minggu 3. kelumpuhan otak (cerebral palsy) jenis qaudriplegik spastik 4. tak ditemukan penyebab: trauma, kelainan pembekuan darah, infeksi dan genetic.

**Gejala**

Banyak sekali memang gambaran KTG yang menunjukkan gawat janin namun ternyata setelah lahir bayi tidak mengalami depresi berat. Istilah gawat janin atas dasar gambaran KTG saja sebenarnya sering menyesatkan oleh karena itu diambil kesepakatan dalam interpretasi gambaran yang normal sebagai : baik (reassuring) atau sebaliknya tak pasti (non reassuring) artinya ketidak pastian akan kondisi bayi. Ketidak pastian terjadi karena pola perubahan denyut terjadi karena proses fisiologik (akibat reaksi reseptor kimia atau tekanan). Para akhli dapat sepakat pada 62% dari hasil KTG dengan gambaran baik namun hanya 25% sepakat pada gambaran yang tidak meyakinkan –non assuring- (Ayres de Campos dkk, 1999).

Gawat janin dapat terjadi : mendadak (akut) atau kronik Kejadian akut berkaitan dengan ; kompresi tali pusat, solusio plasenta, vasa previa, dan plasenta previa. Sedangkan kondisi kronik berkaitan dengan fungsi plasenta yang menurun atau janin sendiri yang sakit (infeksi, kelainan kromosom, postterm, preeklampsia)

Gejala pada yang akut mungkin mudah diketahui, namun pada kondisi kronik maka penolong harus cermat. Gawat janin kronik dapat terjadi pada Preeklampsia, Postterm, Pertumbuhan janin terhambat, anemia (misalnya :Thalassemia), Kelainan jantung, Perdarahan kronik (vasa previa) dsb. Khusus mengenai pertumbuhan janin terhambat pengamatan serial hendaknya dapat dilakukan secara rutin, misalnya dengan pemeriksaan tinggi fundus atau pengukuran biometri serta jumlah cairan amnion. Umumnya deteksi gawat janin dilakukan dengan pengukuran denyut jantung baik secara fetoskop atau kardiotokografi. Namun terbukti bahwa pengawasan kontinu hamper tak berbeda dengan pengawasan itermiten.

**Pemeriksaan jantung secara elektronik**

Pemeriksaan jantung secara elektronik dimungkinkan dengan adanya perekaman dari impuls jantung yang kini digunakan yaitu Doppler. Dari hasil perekaman tersebut dapat dilihat pola :

a. frekuensi dasar jantung janin (FDJJ), yaitu rata rata denyut jantung

b. akselerasi, yaitu peningkatan temporer dari FDJJ

c. Deselerasi yaitu penurunan dari FDJJ

d. Variabilitas yaitu lebar amplitudo dari denyut tertinggi sampai denyut terendah dari FDJJ.

Frekuensi dasar (ditentukan dalam denyut per menit ; normal 120-160 dpm) menentukan kondisi janin rata rata, dan dianggap gawat bila terjadi bradikardia cukup lama (> 60 detik). Bradikardia berat terjadi bila denyut jantung kurang dari 100 dpm Secara intermiten dengan fetoskop dapatlah dihitung denyut jantung diluar his selama 1 menit.; sementara dengan kardiotokograf gambaran deselerasi atau bradikardia dapat dianalisa lebih cermat. Pola deselerasi :

a. Deselerasi dini, yaitu penurunan DJJ atau bradikardia sesaat pada waktu his

b. Deselerasi variable, tak mengikuti his namun bradikardia dapat terjadi akibat kompresi tali pusat

c. Deselerasi lambat , yaitu bradikardia akibat insufiensi plasenta. Pemeriksaan dengan KTG dilakukan sebelum partus atau disebut NST (non stress test) –tes tanpa tekanan ;TTT- atau dilakukan setelah ada his disebut sebagai stress test. Keduanya mempunyai kepentingan dalam deteksi adanya kegawatan, yang bila

ditemukan dengan KTG dirumuskan sebagai : TIDAK MEYAKINKAN (non-assuring) yaitu : variabilitas menurun, bradikardia, deselerasi berulang, dan pola sinusoidal. Patut diwaspadai dalam interpretasi gambaran deselerasi variabel, karena dapat timbul akibat gerakan janin, mungkin karena tekanan pada tali pusat. Hal ini bila ditemukan dengan adanya akselerasi (artinya reaktif) , tidaklah merupakan gejala serius (Timor Tritsch dkk , 1978; Phelan dan Lewis, 1981;Meis dkk, 1986).5.6.7 Kini terbukti bahwa pemeriksaan KTG pada saat pasien masuk rumah sakit tak banyak manfaatnya pada pasien risiko rendah.

**Patofisiologi**

Mengapa terjadi gawat janin, hendaknya kita dapat menganalisa kondisi janin dan ibu, untuk kemudian membuat pemeriksan khusus dalam membuktikan kebenaran analisa tersebut. Kondisi klinik yang berkaitan dengan hipoksia ialah : 1. Kelainan pasokan plasenta : solutio plasenta, plasenta previa, postterm, prolapsus tali pusat, lilitan tali pusat, pertumbuhan janin terhambat, isufisiensi plasenta 2. Kelainan arus darah plasenta : hipotensi ibu, hipertensi, kontraksi hipertonik, 3. Saturasi oksigen ibu berkurang :hipoventilasi, hipoksia, penyakit jantung. Bila pasokan oksigen dan nutrisi berkurang , maka janin akan mengalami retardasi organ bahkan risiko asidosis dan kematian. Bermula dari upaya redistribusi aliran darah yang akan ditujukan pada organpenting seperti otak dan jantung dengqan mengorbankan visera (hepar dan ginjal) Hal ini tampak dari volume cairan amnion yang berkurang (oligohidramnion). Bradikardia yang terjadi merupakan mekanisme dari jantung dalam bereaksi dari baroreseptor akibat tekanan (misalnya hipertensi pada kompresi tali pusat) atau reaksi kemoreseptor akibat asidemia.

Kompresi tali pusat Insufisiensi Plasenta

PASOKAN OKSIGEN <

Bradikardia Gerakan < Arus darah ke Otak >

Kompensasi Dekompensasi

Ensefalopati /Mati

**Penanganan**

Penanganan gawat janin atau pola KTG yang tak meyakinkan, ialah :

a. merubah posisi tidur ibu menjadi miring

b. mengatasi hipotensi pada ibu

c. menghentikan takisistolik atau akibat infus oksitosin

d. memeriksa dalam untuk memeriksa kemungkinan prolaps tali pusat

e. pemberian oksigen pada ibu

f. menyiapkan petugas kamar operasi untuk seksio

g. persiapan untuk resusitasi

Tujuan penanganan ialah menghilangkan penyebab hipoksia; kemudian melahirkan bayi dengan segera. Resusitasi harus dilakukan menurut standar. Bila terjadi EHI maka diagnosis kelainan otak harus dilakukan dengan CT scan atau ultrasonografi. Disamping itu pemeriksaan gas darah serial dilakukan untuk kemungkinan koreksi asidosis. Juga pemeriksaan lain seperti : suhu, gula darah, elektrolit, ureum, kreatinin, dan pemantauan cairan masuk/keluar.

***KEHAMILAN KEMBAR***

Kehamilan kembar ialah kehamilan dengan 2 janin atau lebih. Kehamilan kembar termasuk kehamilan risiko tinggi, karena kematian perintal 3-5 kali lebih tinggi dari kehamilan tunggal, dan kematian neonatus 10 kali lebig tinggi dari kehamilan tunggal. Kematian perinatal janin pertama 9 kali dari hamil tunggal dan kematian perintal janin kedua 11 kali dari hamil tunggal 4. Yusrizal dari Palembang mendapatkan angka kejadian hamil kembar 2.8%, atau 1:35, sedangkan Hardiyanto mendapatkan angka kejadian kembar 1,5% atau 1:95.5 3,5. Walaupun angka kejadian kehamilan kembar telah dilaporkan antara 1% - 3% dari seluruh kehamilan tetapi angka kejadian yang sesungguhnya dari seluruh hasil konsepsinya lebih tinggi. Hal ini karena pada studi epidemiologis tidak memasukan terjadinya abortus spontan dan lahir mati. Angka kejadian yang dilaporkan hanya kehamilan kembar yang lahir hidup. Kalau terjadi ancaman abortus pada akhir trimester I, keadaan ini dapat dipantau terus sampai terjadi resorpsi sempurna dan janin yang masih hidup dapat hidup terus sampai lahir tanpa meninggalkan bekas apapun. Di Amerika angka kejadian kehamilan kembar lebih dari 2%. 7 Pada kehamilan kembar kemungkinan terjadinya abortus spontan lebih tinggi daripada kehamilan tunggal. Makin banyak jumlah janinnya makin tinggi terjadinya abortus. Pada triplet angka kejadian abortus 25% 8,9 Empat puluh lima persen – 50% hamil kembar lahir kurang dari 37 minggu dibandingkan dengan 9,6% pada hamil tunggal, dan 50% lahir dengan berat badan kurang dari 2500g, sedangkan pada hamil tunggal hanya 6% 7,10,11,12,13. Pada triplet 90% lahir preterm11. Apabila kenaikan berat badan ibu selama hamil antara 40 –45 pound maka berat badan lahir akan lebih dari 2500g Pada pemeriksaan dengan ultrasonografi, dari 1000 kehamilan trimester pertama didapatkan 3,29% kehamilan kembar dan 5,39% hamil kembar dengan 1 embrio dan 1 kantong kehamilan kosong. Dari hamil kembar didapatkan 21.2% dengan 1 janin mati dan diserap kembali. Keadaan tersebut saat ini selalu dipertanyakan. Diagnosis kehamilan kembar pada trimester pertama didasarkan dengan adanya 2 embrio hidup. Di Amerika didapatkan 70%-80% hamil kembar dizigotik dan 20%-30% hamil kembar monozigotik.

**KEMBAR DIZIGOTIK**

Angka kejadian kembar dizigotik berbeda pada setiap golongan masyarakat. Kembar dizigotik terjadi karena adanya ovulasi berulang akibat rangsangan FSH dan LH *“surge”*. Gonadotropin eksogen, klomifen sitrat, dan obat-obat serupa yang dipakai untuk pengobatan infertilitas akan merangsang pengeluaran FSH, sehingga akan terjadi ovulasi berulang yang berakibat terjadinya kehamilan kembar. Wanita dengan hamil kembar mempunyai kadar FSH dan LH yang lebih tinggi daripada wanita dengan hamil tunggal. Faktor keturunan dan lingkungan merupakan predisposisi kehamilan kembar dizigotik. Ada kecenderungan terjadinya hamil dizigotik yang lebih besar apabila diturunkan dari pihak ibu. Apabila ibunya sendiri kembar dizigotik maka kemungkinan melahirkan anak kembar adalah 1:58, tetapi apabila bapaknya yang kembar maka kemungkinan melahirkan anak kembar ialah 1 : 116.

.

**KEMBAR MONOZIGOTIK**

Kembar monozigotik merupakan hasil dari pembelahan ovum yang telah dibuahi pada bermacam-macam fase pertumbuhan. Penyebab yang pasti belum diketahui, tetapi mungkin disebabkan karena kurangnya oksigen dan nutrisi sehingga akan terjadi terlambatnya implantasi.1,15 Angka kejadian kembar monozigotik relatif tetap seluruh dunia dibandingkan dengan kembar dizigotik. Angka kejadian tersebut ialah 4 per 1000, tanpa dipengaruhi oleh fertilitas, ras, atau faktor-faktor lingkungan lain. Kematian dan 428 kesakitan perinatal hamil kembar monozigotik tergantung dari variasi plasentasinya yang terjadi pada saat pembelahan ovum yang telah dibuahi.

**PERANAN ULTRASONOGRAFI DALAM MENEGAKKAN**

**DIAGNOSIS HAMIL KEMBAR**

Wanita hamil dengan perut yang lebih besar dari umur kehamilan biasa perlu dipikirkan beberapa kemungkinan yaitu : 1. hamil kembar; 2. uterus tampak lebih besar karena kandung kemih yang penuh; 3. lupa hari pertama haid terakhir; 4. hidramnion; 5. hamil dengan mioma uteri; 6. mola hidatidosa; 7. hamil dengan masa adneksa yang menempel ke uterus; 8. janin dengan makrosomia. Besarnya uterus pada hamil kembar rata-rata 5 cm lebih tinggi daripada hamil tunggal. Kadang-kadang ada kesulitan membuat diagnosis hamil kembar dengan cara palpasi karena wanitanya gemuk, ada hidramnion, atau janin yang satu milintang diatas yang lain. Dengan ultrasonografi hamil kembar dapat didiagnosis pada hamil 6 – 8 minggu, tetapi dapat lebih pasti pada umur kehamilan 8 – 12 minggu.

Walapun diagnosis dini sangat penting pada hamil kembar tetapi 60% - 80% diagnosis baru dapat dibuat pada saat sebelum inpartu atau sebelum lahir. Apabila tanpa menggunakan ultrasonografi, diagnosis hamil kembar dapat ditegakan sebelum inpartu atau partus hanya sekitar 23% - 56%. Pada pemeriksaan rutin dengan ultrasonografi dari 1551 kasus, diagnosis hamil kembar dapat ditegakan sebelum 24 minggu ialah 94%, tetapi apabila pemeriksaan ultrasonografi dilakukan atas indikasi medik dari 5951 kasus, maka diagnosis hamil kembar dapat ditegakan hanya 68%.

**RISIKO UNTUK IBU**

1. ***Gejala kehamilan muda meningkat***. Kalau ada gejala hamil muda yang meningkat, maka kemungkinan hamil kembar harus dipikirkan. Meningkatnya gejala ini kemungkinan karena meningkatnya produksi hormon dibandingkan dengan hamil tunggal.

2. ***Kegunguran meningkat***. Dibandingkan dengan hamil tunggal maka kemungkinan terjadinya keguguran lebih besar.

3. ***Angka kejadian seksio sesarea meningkat***. Baik sebagai tindakan elektif maupun gawat darurat maka angka seksio sesarea pada hamil kembar lebih tinggi daripada hamil tunggal. Hal ini mungkin karena adanya malpresentasi, kelainan letak plasenta ataupun penyulit ibu seperti hipertensi.

4. ***Perdarahan pasca persalinan meningkat***. Perdarahan pasca persalinan ini lebih sering terjadi karena distensi uterus, dan letak plasenta.

5. ***Permasalahan pasca persalinan***. Merawat bayi kembar lebih sulit dan menyebabkan tekanan jiwa pada sebagian ibu-ibu, sehingga akan menambah jumlah kematian perinatal. Risiko ibu yang lain yaitu anemia, kelahiran preterm, hipertensi, hidramnion, kematian janin intrauterin, dan partus dengan tindakan.

**RISIKO UNTUK JANIN**

1. ***Lahir mati dan kematian neonatus***. Laporan dari Amerika, Inggris, Scandinavia bahwa angka kematian tersebut mencapai 10% dari semua kematian perinatal, atau 10 kali lebih besar dibandingkan dengan kematian perinatal pada hamil tunggal.

2. ***Kelahiran preterm.*** Angka kelahiran preterm ini bervariasi diantara beberapa Negara yaitu antara 30% - 50%. Pada hamil kembar triplet angkanya lebih tinggi.

3. ***Pertumbuhan janin terhambat***. Angka kejadian pertumbuhan janin terhambat

bervariasi diantara beberapa negara yaitu antara 25% - 33%.

4. ***Kelainan kongenital***. Kelainan kongenital mayor 2 kali lebih besar daripada hamil tunggal. Kembar siam terjadi 1 : 200 hamil kembar monozigotik, dan akardia terjadi 1 : 100 diantara hamil kembar monozigotik. Hamil kembar triplet lebih besar kemungkinan terjadinya kembar siam atau akardia. Kelainan kongenital yang sering ada yaitu defek *neural tube*, atresia usus, dan kelainan jantung. Kelainan kromosom lebih sering terjadi pada umur ibu yang lebih tua.

5. ***indroma transfusi janin.*** Anastomosis yang terjadi biasanya antara arteri vena antar plasenta. Terjadi antara 5% - 15% diantara hamil kembar monozigotik, dan 1% terjadi dalam keadaan akut. Kalau terjadi akut maka angka kematiannya mencapai 79% - 100%. Sindroma transfusi yang ada pada 30% kembar monozigotik adalah akibat anastomosis arteri vena. 3 Kematian janin yang satu dapat menimbulkan kesakitan pada janin yang lain, yaitu adanya lesi kistik pada jaringan otak dan ginjal, yang mungkin disebabkan karena adanya thrombus yang lepas akibat timbulnya diseminasi koagulasi intravaskuler dari janin yang mati.

***6. “Stuck twin phenomene”***

Terjadi pada 8% hamil kembar. Umumnya terjadi pada kembar 1 korion dan 2 amnion, tetapi dapat terjadi juga pada hamil kembar dengan 2 korion dan kembar

dizigotik. Pada kembar *stuck twin sign* maka 1 janin kembar 2 amnion terletak berlawanan dengan dinding pada oligohidramnion yang berat sedangkan janin yang lain terletak didalam kantong hidramnion. Kebanyakan keadaan ini karena adanya sindroma transfusi janin. Kematian janin pada keduanya mencapai 80%.

7. ***Hidramnion.*** Hidramnion biasanya terjadi dalam satu kantong kehamilan embar yang mengalami sindroma tranfusi janin dan *stuck twin sign*. Hal ini mungkin disebabkan karena kelainan pada janin seperti atresia gastrointestinal bagian atas, hidrops fetalis, kelainan jantung. Hidramnion merupakan penyebab

utama kematian perinatal.

8. ***Prolap dan simpul tali pusat.*** Persalinan preterm, ketuban pecah prematur, hidramnion, malposisi, dan malpresentasi semuanya merupakan faktor redisposisi

terjadinya prolap talipusat kehamilan kembar. Hampir 2% lilitan tali pusat dan simpul tali pusat terjadi pada kehamilan kembar 1 amnion dan 1 korion.

9. ***Asfiksia***. Risiko terjadinya asfiksia 4 – 5 kali lebih besar daripada hamil tunggal. Faktor yang mempengaruhi risiko tersebut ialah pertumbuhan janin terhambat, prolap tali pusat, dan hidramnion.

10. ***Partus dengan tindakan terutama pada janin kedua***. Terutama kemungkinan

dilakukannya ekstraksi kaki atau versi ekstraksi. Tindakan ini akan mengakibatkan trauma, nilai Apgar rendah, dan hiperbilirubinemia.

**PENATALAKSANAAN**

***1. Sebelum hamil***

Risiko hamil kembar pada wanita yang menggunakan obat pemicu ovulasi ialah 20% - 40%. Induksi ovulasi dengan klomifen sitrat, kejadian hamil kembar 5% - 10%. Hal ini harus diberitahukan waktu konseling. Angka kejadian hamil kembar pada penggunaan bayi tabung sangat bergantung kepada jumlah embrio yang ditransfer kedalam rahim. Untuk mengurangi resiko hamil kembar maka sebaiknya mengurangi jumlah embrio yang ditransfer tersebut.

***2. Waktu hamil***

Pemeriksaan antenatal lebih sering, yaitu setiap 1 minggu setelah kehamilan 20 minggu. Timbulnya hipertensi dapat dicegah dan gula darah harus diperiksa Perdarahan antepartum tidak dapat dihindari dengan pemeriksaan antenatal yang lebih sering. Fe dan asam folat diberikan setelah trimester I. Diagnosis dini dapat menghindari komplikasi yang sering timbul, adanya kelainan kongenital dan kembar siam dapat ditegakan waktu hamil 19 –20 minggu minggu. Kelainan jantung bawaan dapat ditentukan dengan ultrasonografi yaitu dengan melihat 2 atrium dan 2 ventrikel dengan ketepatan 30%.

***3. Waktu partus/ persalinan***

Persalinan harus dilakukan dirumah sakit. Dapat dilakukan induksi persalinan apabila ada hipertensi atau pertumbuhan janin terhambat. Waspadai timbulnya perdarahan antepartum. Sebaiknya dipasang infus pada saat mulainya partus dan diperiksa golongan darah. Lakukan pemantauan dengan kardiotokografi pada persalinan pevaginam. Apabila mungkin maka dilakukan pemantauan bersama-sama yaitu pemantaua luar dan pemantauan dalam yaitu dengan memasang elektroda di kulit kepala janin kedua. Kalau tidak mungkin dilakukan terus menerus, maka ada yang menganjurkan untuk melakukan seksio sesarea. Antibiotik, ampisillin 2g/iv diberikian tiap 6 jam apabila ada persalinan preterm. 15,29 Induksi persalinan dengan tetesan pitosin bukan merupakan kontraindikasi 15,29 Banyak digunakan epidural anestesia, tetapi kadang-kadang dlanjutkan dengan anestesi umum karena indikasi obsterik seperti gawat janin. Pada kembar 3, dianjurkan untuk melakukan persalinan dengan seksio sesarea, untuk mengurangi asfiksia dan kematian perinatal. Pada umumnya persalinan hamil kembar dibagi 3 grup sesuai dengan presentasi janin.

***PERDARAHAN KEHAMILAN***

*TRIMESTER KETIGA*

Perdarahan dalam kehamilan trimester ketiga (PKT-3) adalah perdarahan melalui vagina yang terjadi dalam masa pertigaan akhir usia kehamilan. Melihat latar belakang penyebabnya lebih tepat bila PKT-3 merujuk kepada semua perdarahan melalui vagina yang terjadi pada kehamilan berusia diatas 20 minggu, khususnya yang terkait dengan proses kehamilan. Kurang lebih 3% wanita hamil mengalami perdarahan semacam ini. Pada umumnya yang termasuk kedalam PKT-3 dalam konteks kesehatan fetomaternal adalah perdarahan akibat *plasenta previa*, *solusio plasenta*, *vasa previa*, karena biasanya perdarahannya banyak dan berakibat langsung terhadap kesejahteraan janin.

**Solusio plasenta**

Solusio plasenta adalah terlepasnya sebagian atau seluruh permukaan maternal plasenta dari tempat melekatnya pada dinding uterus sebelum anak lahir. Sebagai penyebab atau yang melatar-belakangi kejadian solusio plasenta antara lain adalah tali pusat yang pendek, pengecilan volume uterus yang berlangsung sangat cepat atau ibatiba seperti pada keadaan uterus setelah kelahiran anak pertama pada gemelli atau cairan ketuban yang keluar cepat dalam jumlah banyak, trauma, paritas tinggi, penekanan atau oklusi vena cafa inferior pada tempat dibawah vena renalis bermuara, tekanan terhadap arteria ovarika, dan yang paling penting adalah penyakit vaskuler seperti hipertensi akut maupun kronik. Hipertensi terdapat 5 kali lipat lebih sering pada penderita solusio plasenta berat. Demikian juga bila pernah mengalami solusio plasenta sebelumnya insiden berulang kembali dilapurkan paling sedikit 1 dalam 18 kehamilan.Chalik

**Vasa previa**

Tali pusat umumnya berinsersi pada plasenta (insertio centralis dan paracentralis), tapi pada kira-kira 7% berinsersi pada pinggir plasenta (insertio marginalis), dan pada 1% kehamilan tunggal insersi tali pusat terjadi pada selaput ketuban dan disebut insertion velamentosa. Insiden insertio velamentosa meningkat pada kehamilan ganda, plasenta bilobulata, plasenta suksensuriata, dan pada plasenta yang tali pusatnya mempunyai satu arteri. Pada insersio velamentosa, pembuluh-pembuluh darah besar fetus terdapat dalam selaput ketuban dan karenanya tidak terbungkus dan terlindung oleh jeli Wharton. Bila pembuluh-pembuluh darah yang demikian letaknya kebetulan melewati ostium uteri dan menjadi bagian terdepan, keadaan ini disebut dengan *vasa previa.* Pada kehamilan yang demikian, insersi yang abnormal tali pusat atau pembuluh-pembuluh darah plasenta merupakan faktor predisposisi gawat janin karena kejadian thrombosis yang meningkaan ilmu yang terkait.

***MALPOSISI DAN MALPRESENTASI***

Letak janin (situs) di dalam rahim dapat dalam letak memajang, melintang ataupun miring terhadap sumbu rahim. Pada letak memanjang di bagian bawah dapat berupa kepala ataupun bokong. Pada kehamilan dengan kepala berada di bagian bawah disebut presentasi kepala dan bila bokong berada dibagian bawah disebut presentasi bokong. Janin yang melintang biasa bahu di bagian bawah sehingga disebut presentasi bahu. Pada kehamilan normal didapatkan terbawah kepala yang fleksi dengan ubun-ubun kecil terendah sebagai penunjuk yang berada di segmen depan, disebut presentasi belakang kepala ubun-ubun kecil depan, kanan depan atau kiri depan dan keadaan ini dinamakan normoposisi.

**JENIS**

**Malposisi**

1. Posisi oksipitslis transveralis persisten

2. Posisi oksipitalis posterior persisten

**Malpresentasi**

1. Presentasi os parietalis

2. Presentasi puncak kepala

3. Presentasi dahi

4. Pressentasi muka

5. Presentasi bokong (letak sungsang)

6. Presentasi bahu (letak lintang)

**I. MALPOSISI**

Presentasi belakang kepala dengan ubun-ubun kecil terbawah dan tetap berada di

samping atau di belakang.

**1. Posisi Oksipitalis Transversalis Persisten**

Presentasi belakang kepala dengan ubun-ubun kecil menetap di samping. Biasanya posisi oksipitalis transversalis hanya bersifat sementara bila tidak ada kelainan panggul, his dan janin, maka akan terjadi putar paksi dalam, sehingga ubun-ubun kecil ke depan dan memungkinkan kelahiran pervaginam. Persalinan akan berjalan lambat terutama pada akhir kala I dan selama kala II. Pembukaan serviks mungkin tidak lengkap karena kepala tidak begitu baik dalam rongga panggul dan tidak menekan ostium uteri internum secara merata.

***Etiologi***

Disebabkan oleh 1) kelainan panggul : panggul picak, panggul corong, otot dasar

panggul lemah pada multiparitas, bekas robekan otot-otot dasar panggul,2) disfungsi uterus hipotonik, terutama disfungsi uterus hipotonik kala II, 3) kelainan janin: janin kecil atau mati, kepala kecil dan bentuknya bundar, dan punggung belakang.

***Diagnosis***

Denominator ubun-ubun kecil. Pada periksa dalam didapatkan sutura sagitalis melintang dengan ubun-ubun kecil terendah berada di samping kanan atau kiri.

***Mekanisme persalinan***

Pada posisi oksipitalis transversalis kalau tidak ada kelainan panggul, his dan janin, maka kemungkinan akan terjadi putar paksi dalam dan 45% ubun-ubun kecil ke depan, 45% ke belakang dan hanya 5-10% tidak terjadi putar paksi dalam dan ubun-ubun kecil tetap melintang. Persalinan terhenti dengan ubun-ubun kecil tetap melintang baru di diagnosis posisi oksipitalis transversalis persisten atau disebut juga *transverse arrset*. Bila *transverse arrest* dengan penurunan kepala masih di atas spina iskiadika disebut dengan *high transverse arrest*, kalau penurunan sudah di bawah spina iskiadika disebut *deep transverse arrest*

***Pengelolaan*** Pada *high transverse arrest* dapat dicoba dengan koreksi manual untuk memutar ubun-ubun kecil ke depan dan bila gagal dilakukan seksio sesar. Pada *deep transverse arrest* dapat dilakukan koreksi manual untuk memutar ubun-ubun kecil ke depan/ ke belakang dan persalinan diselesaikan dengan forsep dengan ubun-ubun depan atau belakang. Bila rotasi manual gagal maka dapat dicoba tanpa paksaan dengan forsep memutar ubun-ubun kecil ke depan (cara Lange) atau kebelakang (cara Mohrer) dan kelahiran tetap diselesaikan dengan forsep, bila gagal lakukan seksio sesar.

**2. Posisi Oksipitalis Posterior Persisten**

Presentasi belakang kepala dengan ubun-ubun kecil menetap di segmen belakang. Biasanya presentasi oksipitalis posterior hanya bersifat sementara bila tidak ada kelainan panggul, his dan janin, dan hanya 8% yang menetap. Seperti pada posisi oksipitalis transversalis persalinan akan berjalan lambat terutama pada akhir kala I dan selama kala II. Pembukaan serviks mungkin tidak lengkap karena kepala tidak begitu baik dalam rongga panggul dan tidak menekan ostium internum secara merata.

***Etiologi***

Disebabkan oleh 1) kelainan panggul ; panggul android (segmen anterior sempit), panggul antropoid (diameter anterior lebih panjang dari diameter transversa), kesempitan panggul tengah, 2) otot dasar panggul lemah; multiparitas, bekas robekan otot-otot dasar panggul, 3) disfungsi uterus hipotonik, 4) janin kecil, kepala janin panjang (dolikosefalus), sikap janin fleksinya kurang seperti janin dengan punggung di kanan, 5) alat pengiring; ketuban pecah dini, plasenta yang terletak di uterus bagian depan. Pada panggul android dan panggul antropoid sering terjadi ubun-ubun kecil sudah berada di belakang mulai saat masuk pintu atas panggul sampai mencapai dasar dan hal ini dinamakan posisi oksipitalis posterior direkta.

***Diagnosis***

Denominator ubun-ubun kecil. Pada periksa luar perut agak mendatar, bagian kecil teraba di depan, kepala menonjol di atas pintu atas panggul (memberi kesan seperti disproporsi kepala panggul) dan periksa dalam ubun-ubun kecil di segmen belakang, kanan belakang, kiri belakang atau belakang.

***Mekanisme Persalinan***

Pada ubun-ubun kecil di segmen belakang tidak ada kelainan panggul, his dan kelainan janin, maka kemungkinan akan terjadi putar paksi dalam dan 80% ubun-ubun kecil putar paksi 135º ke depan, 10% putar paksi 45º kesamping menjadi transverse arrest, sebagian kecil (5-10%) ubun-ubun kecil ke belakang menjadi posisi oksipito posterior persisten. Pada posisi oksipito posterior yang bukan persisten maka mekanisme persalinansetelah kepala sampai di dasar panggul ubun-ubun besar ke depan dan sebagai hipomoklion kepala mengadakan fleksi maka lahirlah belakang kepala melalui perineum. Kemudian kepala mengadakan defleksi dan lahirlah berturut-turut dahi, mata, mulut, dan dagu melalui bawah simfisis.

***Pengelolaan***

Usahakan untuk melakukan koreksi manual supaya ubun-ubun kecil berputar ke

depan dan persalinan secara spontan atau dengan forsep. Pada posisi oksipitalis posterior persalinan lebih konsevatif dibanding dengan posisi oksipitalis posterior persisten yang sulit untuk lahir spontan kalau tidak dapat dikoreksi maka dilahirkan dengan tindakan ekstraksi vakum ekstraksi forsep secara Mohrer/Scanzoni, tapi dengan segala pertimbangan

**B. MALPRESENTASI**

Presentasi yang bukan presentasi belakang kepala.

**1. Presentasi Parietalis**

Presentasi kepala dengan defleksi/ekstensi dan tulang parietal merupakan bagian yang terendah.

***Etiologi***

Panggul picak (platipeloid), panggul corong dimana dinding panggul konvergen dari atas ke bawah; panggul corong ada 2 macam : 1) panggul corong dengan kesempitan diameter anteroposterior, ujung sakrum ke depan atau lengkung panggul mendatar, 2) panggul corong dengan kesempitan diameter trasversal dan spina iskiadika menonjol atau pubis runcing.

***Jenisnya***

**a. Presentasi Parietalis Anterior**

Tulang parietal anterior merupakan bagian terendah, dinamakan juga sinklitisme

anterior atau obliquitas Naegele.

***Mekanisme persalinan***

Kepala masuk pintu atas panggul dengan sutura sagitalis dekat ke promontorium

dan tulang parietal anterior terendah. Tulang parietal posterior sangkut di promontorium dan tulang parietal anterior akan turun. Kemudian tulang parietal posterior akan lepas, dan hal ini baru dapat terjadi apabila kepala mengecil dengan

molase berat, dan kemungkinan kepala turun dan terjadi persalinan pervaginam.

**b. Presentasi parietalis posterior**

Tulang parietal posterior merupakan bagian terendah, dinamakan juga asinklitisme posterior atau obliquitas Litzmann.

***Mekanisme persalinan***

Kepala masuk pintu atas panggul dengan tul;ang parietal posterior terendah, sutura sagitalis dekat ke simfisis. Dalam hal ini turunnya kepala dari pintu atas panggul agak sulit karena kepala sangkut di simfisis, tulang parietal posterior akan

turun. Akan tetapi tulang-tulang parietale poaterior sudah mengenai dan sangkut

di simfisis maka kepala sangat sulit untuk turun.

***Prognosis***

Presentasi parietalis anterior masih mungkin partus pervagimam sedangkan parietalis posterior tak dapat partus pervagimam.

**2. Presentasi Puncak Kepala**

Presentasi kepala dengan defleksi/ ekstensi minimal dengan ubun-ubun besar merupakan bagian terendah.

***Eteologi***

Panggul picak, kerusakan dasar panggul, janin kecil/mati, kepala janin bulat ***Diagnosis***

Denominator ubun-ubun besar Periksa luar sulit untuk mendiagnosisnya, periksa dalam ubun-ubun besar terendah dan di depan, setelah lahir didapatkan kaput suksedaneum di ubun-ubun besar.

***Mekanisme persalinan***

Ukuran yang melalui jalan lahir distansia oksipito-frontalis (11,5cm), sirkumferensia oksipito-frontalis (34 cm). Kepala turun ke rongga panggul dengan ubun-ubun besar ubun-ubun besar terendah dan semakin turun semakin susah/sulit meraba ubun-ubun kecil, kalau kepala sudah di bidang tengah panggul (bentuk bulat) tahanan jalan lahir di depan dan di belakang sama. Kalau punggung janin di belakang maka ubun-ubun besar akan ke depan kalau punggung janin di depan maka ubun-ubun besar akan ke belakang dan menjadi presentasi belakang kepala. Kalau ubun-ubun besar ke depan maka selanjutnya gabela (batas rambut-dahi) sebagai hipomoklion kepala mengadakan fleksi maka lehirlah belakang kepala melalui perineum, kepala mengadakan defleksi maka lahirlah dahi, hidung, mulut dan dagu di bawah simfisis.

***Pengelolaan***

Konservatif dengan ibu tidur kearah punggung janin pada umumnya dapat lahir spontan.

***Prognosis***

Persalinan akan berlangsung lama sehingga kemungkinan terjadi partus lama robekan jalan lahir luas, meningkatnya morbiditas dan mortalitas janin. Bermacam-macam presentasi kepala defleksi Mekanisme persalinan presentasi puncak kepala

dengan glabela sebagai hipomoklion

**3. Presentasi Dahi**

Presentasi kepala dengan defleksi/ekstensi dan dahi merupakan bagian terendah.

Angka kejadian sangat rendah (I:4000)

***Etiologi***

Pada dasarnya sama dengan etiologi presentasi muka.

***Diagnosis***

Denominator dahi (frontum). Dalam kehamilan jarang dapat diketahui dan pemeriksaan luar dasarnya memberikan hasil seperti pada presentasi muka yaitu tonjolan kepala teraba sefihak dengan punggung, antara kepala dan punggung membuat sudut, tonjolan kepala bertentangan dengan bagian kecil sehingga denyut jantung janin terdengar pada bagian kecil. Dalam persalinan pada pembukaan cukup besar teraba sutura frontalis dengan ujung yang satu di ubun-ubun besar dan ujung yang lain di pinggir orbita dan pangkal hidung. (Catatan : kalau teraba mulut dan dagu diagnosis presentasi muka.

***Mekanisme persalinan***

Ukuran yang melalui jalan lahir distansia mentooksipitalis (135 cm) dan sirkumferensia mentooksipitalis (35 cm). Kepala akan melewati pintu atas panggul dengan sirkumferensia miring/ melintang, dan kepala baru dapat turun bila terjadi molase berat. Terjadi putar paksi dalam dan dahi akan ke depan ke simfisis, dahi paling dulu tampak di vulva dan os maksila sebagai hipomoklion Kepala mengadakan fleksi maka lehirlah ubun-ubun kecil dan belakang kepala melalui perineum. Kemudian fleksi sehingga mulut dan dagu lahir di bawah simfisis.

***Pengelolaan***

Dalam kehamilan dapat dicoba dengan Perasat Schatz. Dalam persalinan dapat dicoba dengan Perasat Thorn Presentasi dahi 10% dapat menjadi presentasi muka atau presentasi belakang kepala dan 90% Presentasi dahi tak dapat lahir spontan, kecuali janin kecil dapat diharapkan partus spontan.

***Prognosis***

Persalinan berlangsung lama akan meningkatkan morbiditas ibu dan mortalitas janin (20%)

**4. Presentasi muka**

Presentasi kepala dengan defleksi/ekstensi maksimal dan muka bagian yang terendah, kejadian sangat jarang ( : 1000).

***Etiologi***

**Umumnya adanya faktor yang menyebabkan defleksi dan menghalangi fleksi**

**kepala.**

Primer dari awal kepala sudah defleksi dan kepala tidak mungkin mengadakan fleksi, yaitu kelainan janin yang tidak mungkin diperbaiki anensefalus, meningokel, struma kongenital, kista leher, higroma koli, kelainan tulang/ otot leher dan lilitan tali pusat Sekunder adanya gangguan penurunan kepala :panggul sempit/kepala besar (disproporsi kepala panggul), presentasi rangkap, tumor previa, disfungsi uteus hipotonik, gerakan janan leluasa, hidramnion, perut gantung, gerakan janan kurang leluasa, janin mati, janin besar dan posisi uterus miring.

***Diagnosis***

Denominator dagu (mentum)

Periksa luar tonjolan kepala teraba sefihak dengan punggung dan antara kepala dan punggung teraba sudut lancip (sudut Fabre), tonjolan kepala bertentangan dengan bagian kecil sehingga denyut jantung janin terdengat pada bagian kecil.

Periksa dalam-dalam kehamilan, sulit untuk mendiagnosisnya dan dalam persalinan (hati-hati jangan merusak mata, mulut dan hidung): teraba dagu yang

runcing mulut dengan gusi yang keras, puncak hidung dan pangkal hidung dancekungan rongga mata (oebita). Rontgenologis/USG bila pemeriksaan luar/dalam sulit.

***Mekanisme persalinan***

Ukuran yang melalui jalan lahir distansia submento-bregmatika (9,5 cm) dan sirkumferensia submento-bregmatika (32 cm), mula-mula defleksi ringan dan dengan turunnya kepala maka defleksi bertambah, sehingga dagu menjadi bagian terendah, karena dagu merupakan bagian terendah, maka dagu yang paling dulu mengalami rintangan dari otot dasar panggul terjadi putar paksi dalam dagu ke depan (ke simfisi). Yang mula-mula lahir tampak di vulva adalah mulut, rahang bawah, dan tampat daerah leher sebelah atas (submental) berada dibawah simfisis. Dengan daerah ini sebagai hipomoklion kepala mengadakan fleksi maka lahirlah berturut-turut hidung, mata, dahi, ubun-ubun besar dan akhirnya belakang melalui perineum. Apabila dagu berada di belakangmaka putar paksi dalam harus melalui jarak yang jauh supaya dagu berada didepan.

Kadang-kadang (= 10%) dapat tidak memutar ke depan dan tetap berada dibelakang dan hal ini dinamakan “posisi mentoposterior persisten” Dalam hal ini karena kepala sudah mengadakan defleksi maksimal dan kepala tidak mungkin lagi menambah defleksi sehingga tidak mungkin lahir spontan

.

***Pengelolaan***

**Periksa apakah ada kelainan panggul.**

Dalam kehamilan pada mentoposterior dapat dicoba konversi dengan perasat Schatz. Dalam persalinan konservatif dengan tidur miring ke sebelah dagu karena mentoanterior dapat lahir spontan, dan pada mentoposterior. Pada mentoposterior 80-90% menjadi mentoanterior dan secara aktif dengan konversi dengan perasat Ziegenspeek/ Thorn (Boudaloque) atau koreksi secara manual atau forsipal . Bila ada indikasi untuk mengakhiri persalinan maka pada mentoposterior lakukan seksio sesar dan pada mentoanterior lakukan ekstrakti forsep bila syarat dipenuhi

(kepala sudah di dasar panggul dan dagu kedepan), bila syarat belum dipenuhi ikakukan seksio sesar.

***Prognosis***

Persalinan akan berlangsung lama, morbiditas ibu meningkat dan mortalitas 2,5-5%

**DAFTAR PUSTAKA**

Chandra, E. 2007. *Baby Guide*. Bali: Max Media.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. *Fertilisasi, Implantasi dan Pertumbuhan.* Diunduh tanggal 15 Maret 2010 dari http://httpyasirblogspotcom.blogspot.com /2009/02/fertilisasi-implantasi-dan pertumbuhan.html.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. *Gametogenesis*. Diunduh tanggal 15 Maret 2010 dari http://en. wikipedia.org/wiki/Gametogenesis.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. *Kelainan Pada Janin.* Diunduh tgl 25 Maret 2010 dari <http://iqbalali.com/2008/02/13/kelainan-pada-janin/>,.

Mochtar, R. 1998. *Sinopsis Obstetri*. Jakarta: EGC.

Hariadi, R. 2004. *Ilmu Kedokteran Fetomaternal.* Surabaya: Himpunan Kedokteran Fetomaternal POGI.

Prawirohardjo, S . 2002. *Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal Dan Neonatal*. Jakarta: YBP-SP.

Prawirohardjo, S. 2006. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: YBP-SP.