

**PERBANDINGAN KADAR NITRIK OKSIDA SERVIKS
PADA KEHAMILAN LEBIH DARI 41 MINGGU INPARTU
DAN BELUM INPARTU**

*COMPARISON OF CERVICAL NITRIC OXIDE IN PREGNANT
WOMEN BEYOND 41 WEEKS IN LABOR
AND NOT IN LABOR*



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Obstetri Ginekologi

Arufiadi Anityo Mochtar

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI GINEKOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

**PERBANDINGAN KADAR NITRIK OKSIDA SERVIKS
PADA KEHAMILAN LEBIH DARI 41 MINGGU INPARTU
DAN BELUM INPARTU**

*COMPARISON OF CERVICAL NITRIC OXIDE IN PREGNANT
WOMEN BEYOND 41 WEEKS IN LABOR
AND NOT IN LABOR*



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Obstetri Ginekologi

Arufiadi Anityo Mochtar

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI GINEKOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008
TESIS**

**PERBANDINGAN KADAR NITRIK OKSIDA SERVIKS PADA
KEHAMILAN LEBIH DARI 41 MINGGU INPARTU DAN BELUM
INPARTU**

Disusun oleh

Arufiadi Anityo Mochtar

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 23 September 2008
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG(K)
NIP. 130.177.746

dr. Bambang Wibowo, SpOG(K)
NIP. 140.221.586

Mengetahui,

Ketua Program studi
Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran UNDIP

Ketua Program studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP

dr. Syarif Thaufik H, SpOG(K)
NIP. 140 225 451

Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2008

Arufiadi Anityo Mochtar

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Arufiadi Anityo Mochtar
Tempat/ tgl. Lahir : Semarang, 15 Januari 1969
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Gergaji Semarang : Lulus tahun 1981
2. SMP PL. Domenico Savio Semarang : Lulus tahun 1984
3. SMA Kolese Loyola : Lulus tahun 1988
4. FK Universitas Diponegoro Semarang : Lulus tahun 1998
5. PPDS-1 OBSGIN UNDIP Semarang : Lulus tahun 2008
6. Magister Ilmu Biomedik PPs UNDIP Semarang : Lulus tahun 2008

C. Riwayat Pekerjaan

1. 1999-2002 : Kepala Puskesmas Wonosalam I Demak
2. 2001-2002 : Kepala Puskesmas Wonosalam II Demak
3. 1998-2000 : Dokter PT. Jamu Nyonya Meneer Semarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua :
Ayah : dr. Anityo Mochtar, SpPD, SpJP, KKV, FIHA
Ibu : Dewi Artistijanti
2. Nama Isteri : Yenny Riyanti
3. Nama Anak : 1. Aulika Alya Paramesti
2. Ardita Alma Shabira
3. Aldy Syahdan Atalla

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Perbandingan kadar nitrik oksida serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu inpartu dan belum inpartu”. Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta member sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Dari sanubari saya yang terdalam dengan ketulusan hati dan rasa hormat, saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah secara langsung maupun tidak langsung membantu dan membimbing saya selama mengikuti Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang dan juga selama saya melaksanakan dan menyelesaikan tesis ini, khususnya saya tujukan kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, SpAnd**, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD**, Direktur Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

3. **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)**, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. **Dr. Soejoto, SpKK(K)**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC**, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP. Dr. Kariadi Semarang.
6. **dr. Herman Kristanto, MS, SpOG(K)** selaku Ketua Bagian/Kepala SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi, Semarang yang telah memberikan kesempatan, penuh kesabaran dan ketekunan membimbing dan mengarahkan saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang hingga selesainya tesis ini.
7. **dr. Syarif Thaufik, SpOG(K)** selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang selalu membimbing dan mengarahkan saya agar dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dalam Obstetri dan Ginekologi dan mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan tesis ini.
8. **Prof. dr. Ariawan Soejoenes, SpOG(K)** selaku pembimbing saya selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.
9. **dr. Bambang Wibowo, SpOG(K)** selaku pembimbing saya selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.

10. **Prof. dr. Noor Pramono, M.Med.SC, SpOG(K)** selaku Guru besar di Bagian Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang dengan kearifan, memberikan arahan kepada saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
11. **Seluruh Guru Besar dan Staf Magister Ilmu Biomedik dan Bagian Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang** yang telah membimbing, mendidik dan memberikan bekal pengetahuan dan keterampilan selama saya mengikuti Program Pascasarjana Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi.
12. **dr. Hardian dan dr. Suhartono** yang telah membantu menganalisis data.
13. Seluruh keluarga terutama orang tua, istri dan anak-anak saya yang telah sabar membantu, memberi semangat dan begitu sabar menunggu selama saya menyelesaikan pendidikan ini.
14. **Sejawat residen Bagian Obstetri Ginekologi, bidan dan paramedis Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang** yang telah membantu dan memberikan kerjasama yang baik selama saya mengikuti pendidikan.
15. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan tesis ini.

Semoga ALLAH SWT selalu memberikan rahmat dan hidayahNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juni 2008

Arufiadi Anityo Mochtar

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul	i
Halaman pengesahan	ii
Halaman pernyataan	iii
Riwayat hidup	iv
Kata pengantar	v
Daftar isi	viii
Daftar tabel	x
Daftar gambar	xi
Daftar lampiran	xii
Daftar singkatan	xiii
Abstrak	xiv
<i>Abstract</i>	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Keaslian penelitian	4
1.4 Tujuan penelitian	5
1.5 Manfaat penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Kehamilan 41 minggu atau lebih	7
2.2 Nitrik oksida (NO)	9
2.2.1 Sintesis NO	9
2.2.2 Peran NO	14
2.2.3 Peran NO pada sistem reproduksi	15
2.2.4 Peran NO pada pematangan serviks	17
2.2.5 Peran NO pada persalinan	25
2.2.6. Patofisiologi peran NO pada pematangan serviks	31
2.3 Kerangka teori	31
2.4 Kerangka konsep	33
BAB 3. HIPOTESIS	34
BAB 4. METODE PENELITIAN	35
4.1 Rancangan penelitian	35
4.2 Tempat penelitian	35
4.3 Waktu penelitian	35
4.4 Cara pengambilan sampel	35
4.5 Subyek penelitian	36
4.6 Syarat penerimaan sampel	36
4.7 Syarat penolakan sampel	36
4.8 Besar sampel	37
4.9 Variabel penelitian	38
4.9.1 Variabel bebas	38
4.9.2 Variabel terikat	38
4.9.3 Variabel perancu	38

4.10	Definisi operasional	39
4.11	Bahan dan cara pengumpulan data	40
4.11.1	Bahan	40
4.11.2	Cara pengumpulan data	41
4.12	Alur penelitian	45
4.13	Analisis data	45
4.14	Etika penelitian	45
BAB 5.	HASIL PENELITIAN	47
BAB 6.	PEMBAHASAN	56
BAB 7.	SIMPULAN DAN SARAN	62
	Daftar pustaka	63
	Lampiran	66

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Penelitian-penelitian mengenai NO pada kehamilan	4
2	Perbandingan NOS bawaan dan <i>inducible</i>	11
3	Skor Bishop	24
4	Karakteristik penderita	49
5	Kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status persalinan	50
6	Kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status paritas	51
7	Kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan adanya riwayat KLB	51
8	Kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status persalinan dan paritas	52
9	Kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu inpartu multipara berdasarkan adanya riwayat KLB	53
10	Analisis multivariat pengaruh status persalinan, paritas dan riwayat KLB terhadap kadar NO ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu	54

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Hubungan usia kehamilan dengan kematian perinatal	8
2	Sintesis nitrik oksida	10
3	Nitrik oksida mengatur reproduksi	15
4	Ostium internal serviks	18
5	Peran nitrik oksida pada pematangan serviks	20
6	Efek progesteron pada miometrium dan serviks pada kehamilan	21
7	Peran NF-kB dalam persalinan	26
8	Perubahan pada miometrium, serviks dan membran janin	29
9	Perbandingan kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status persalinan dan paritas	52

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1	<i>Ethical clearance</i>	68
2	Persetujuan penelitian dari RSUP dr. Kariadi Semarang	69
3	Lembar informasi dan penjelasan	70
4	Lembar persetujuan setelah mendapat penjelasan	71
5	Protokol penelitian	72
6	Status penelitian	73
7	Hasil pemeriksaan NO	76

DAFTAR SINGKATAN

ACOG : American College of Obstetrician and Gynecologists
cGMP : cyclic guanosin 3',5'-monophosphat
COX : cyclooxygenase
DNA : deoxyribonucleic acid
e NOS : endothelial nitric oxide synthase
ECM : extra cellular matrix
FIGO : International Federation of Obstetric and Gynecology
HPHT : hari pertama haid terakhir
i NOS : inducible nitric oxide synthase
IL : interleukin
IMN : isosorbode mononitrate
KLB : kehamilan lewat bulan
LPS : lipopolysaccharida
MCP 1 : monocyte chemoattractant protein 1
MMP : matrix metalloproteinase
mRNA : messenger-ribonucleic acid
n NOS : neuronal nitric oxide synthase
NADP : nikotinamide adenin dinukleotid fosfat
NF- κ B : nuclear factor kappa B
NO : nitrik oksida
NOS : nitric oxide synthase
Nox : nitric oxide metabolites
PAF : platelet activating factor
PG : prostaglandin
PGE2 : prostaglandin E2
PMN : polymorfonuclear
PR : Progesterone Receptor
RCT : randomized control trial
SBR : segmen bawah rahim
SLPI : secretory leukocyte protease inhibitor
SOGC : Society of Obstetrician and Gynecologists of Canada
SP-A : Surfactant protein-A
TNF- α : tumor necrotic factor - α
WHO : World Health Organization

ABSTRAK

Latar belakang: Banyak faktor yang berperan pada timbulnya persalinan, salah satunya adalah pematangan serviks. Nitrik oksida diduga merupakan faktor yang berperan dalam pematangan serviks.

Tujuan : Untuk membuktikan kadar Nitrik Oksida (NO) serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu* lebih rendah daripada yang *inpartu*.

Metode : Penelitian dengan desain studi potong lintang (*cross sectional study*) dilakukan mulai periode April 2008 sampai Juni 2008 untuk memenuhi jumlah sampel.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *non probability sampling* dengan *consecutive sampling*. Subyek penelitian adalah semua kehamilan lewat 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu*. Variabel terikat adalah status persalinan pada kehamilan lebih dari 41 minggu (*inpartu* atau belum *inpartu*). Variabel bebas adalah kadar nitrik oksida serviks.

Hasil penelitian : Karakteristik subyek pada kedua kelompok adalah sama. Kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* lebih tinggi (120,5 $\mu\text{mol/L}$) dibanding yang belum *inpartu* (45,1 $\mu\text{mol/L}$), $p<0,01$. Kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu pada multipara lebih tinggi (95,8 $\mu\text{mol/L}$) dibanding yang nullipara (50,3 $\mu\text{mol/L}$), $p=0,01$. Kadar NO ibu hamil *inpartu* multipara yang memiliki riwayat Kehamilan Lewat Bulan (KLB) lebih tinggi (172 $\mu\text{mol/L}$) dibanding yang tidak memiliki riwayat KLB (93,2 $\mu\text{mol/L}$), $p<0,001$. Status persalinan dan adanya riwayat KLB merupakan variabel yang berpengaruh secara bermakna terhadap kadar NO serviks ($p<0,001$ dan 0,05).

Simpulan : Kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu* terbukti lebih rendah dibandingkan dengan yang sudah *inpartu*.

Kata kunci : Nitrik oksida, serviks, kehamilan lewat bulan.

ABSTRACT

Background : Many factors influence the onset of labor. Nitric oxide may be a factor that induce the cervical ripening.

Objective : To prove that cervical fluid Nitric Oxide (NO) metabolite levels in pregnant women beyond 41 weeks who are not in labor were lower than in labor.

Methods : Cross sectional study was conducted between April 2008 and June 2008. Samples were collected by non probability sampling and consecutive sampling. The subjects were pregnant women beyond 41 weeks who are in labor and not in labor. Dependent variables were status of labor (in labor or not in labor). Independent variables were cervical fluid NO metabolite.

Results : Characteristics of the subjects in both groups were similar. Cervical fluid NO in labor group were higher (120,5 $\mu\text{mol/L}$) than not in labor group (45,1 $\mu\text{mol/L}$), $p=0,01$. Parous women had cervical fluid NO higher (95,8 $\mu\text{mol/L}$) than in nulliparous (50,3 $\mu\text{mol/L}$) $p=0,01$. Parous women with previous postterm pregnancy had a higher cervical fluid NO (172 $\mu\text{mol/L}$) than women with no previous postterm pregnancy (93,2 $\mu\text{mol/L}$), $p=0,001$. Status of labor and previous postterm pregnancy were variables that influence significantly cervical fluid NO metabolite ($p<0,001$ and 0,05).

Conclusions : cervical fluid NO in pregnant women beyond 41 weeks who are not in labor were lower than pregnant women beyond 41 weeks who are in labor.

Keywords : Nitric oxide, cervix, postterm.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum menunjukkan tanda-tanda persalinan akan berlanjut dan menjadi kehamilan lewat bulan (KLB). KLB didefinisikan dan direkomendasikan secara internasional sebagai usia kehamilan lengkap 42 minggu masa gestasi atau 294 hari^{1,2}.

Risiko kematian perinatal pada KLB meningkat seiring dengan makin tuanya usia kehamilan³. Angka kematian perinatal pada usia kehamilan 40 minggu adalah 2–3 neonatus tiap 1000 kelahiran, sedangkan pada usia kehamilan 42 minggu menjadi 2 kali lipat, bahkan mencapai 4–6 kali lipat pada 44 minggu⁴. Insiden KLB antara 3,5% - 14% dari seluruh kehamilan¹⁻³.

Pada penelitian ini diambil usia kehamilan 41 minggu karena berdasarkan penelitian di Kanada tahun 1999 didapatkan penurunan angka lahir mati persalinan pada umur kehamilan 41 minggu setelah ada kebijakan pengakhiran kehamilan dengan induksi persalinan saat umur kehamilan 41 minggu⁵. Pada tahun 2001 oleh *Society of Obstetrician and Gynecologists of Canada (SOGC)* telah dilakukan penelitian meta analisis dan dibuat suatu pedoman pada umur kehamilan > 41 minggu sebaiknya tindakan induksi sudah dilakukan⁶. Di Skotlandia tahun 2001 dilakukan penelitian yang mendukung penelitian di atas dengan hasil bahwa persalinan pada umur kehamilan 38 minggu memiliki indeks risiko kematian perinatal tiap 1000 kelahiran paling rendah, sedangkan angka kematian perinatal paling rendah pada umur kehamilan 41 minggu³.

Pada KLB cenderung mengalami penurunan kesejahteraan janin intra uterin sehingga sering terjadi komplikasi-komplikasi pada janin antara lain insufisiensi plasenta, oligohidramnion, pertumbuhan janin terhambat, sindroma aspirasi mekonium, gawat janin bahkan kematian perinatal. Pada ibu terjadi peningkatan risiko komplikasi persalinan, morbiditas dan mortalitas antara lain trauma persalinan karena makrosomia, meningkatnya persalinan perabdominam karena adanya disproporsi dari besarnya janin, kecemasan dan peningkatan risiko perdarahan *post partum*⁷⁻¹³.

Melihat komplikasi yang dapat terjadi pada KLB, diperlukan usaha-usaha untuk mencegah KLB. Salah satunya dengan mencari faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya KLB walaupun sampai saat ini penyebab terjadinya KLB belum diketahui dengan jelas⁹⁻¹³. Secara umum teori-teori tersebut menyatakan KLB terjadi karena adanya gangguan terhadap timbulnya persalinan, sedangkan timbulnya persalinan sendiri sampai sekarang belum diketahui dengan jelas. Beberapa teori telah dicoba untuk menjelaskan terjadinya persalinan yaitu teori oksitosin, teori progesteron, teori kortisol janin, teori prostaglandin, struktur uterus, nutrisi, sirkulasi dan syaraf, mekanisme penurunan kepala janin¹⁴. Salah satu teori yang diduga mendasari terjadinya persalinan yaitu teori penurunan progesteron. Teori ini menyatakan bahwa proses persalinan dimulai saat terjadi penurunan kadar progesteron¹⁴. Penurunan kadar progesteron ini menyebabkan pelepasan nitrik oksida (NO) pada endometrium dan serviks serta aktivasi sitokin. Aktivasi sitokin melalui jalur *cyclo-oxygenase (COX) II* akan menyebabkan peningkatan prostaglandin E2 (PGE2). Pelepasan NO dan peningkatan PGE2 akan menyebabkan terjadinya degenerasi kolagen serviks dan remodeling jaringan serviks sehingga terjadi pematangan serviks¹⁵.

Pada penelitian di Finlandia tahun 2004 ditemukan kadar NO serviks KLB lebih rendah (19,4 $\mu\text{mol/L}$) dibanding kehamilan cukup bulan yang sudah *inpartu* (106 $\mu\text{mol/L}$). Rendahnya kadar NO serviks akan menghambat terjadinya pematangan serviks sehingga tidak terjadi persalinan dan berlanjut menjadi KLB¹⁶. Pada kehamilan cukup bulan dengan kadar NO serviks rendah dan diprediksi akan mengalami KLB sebaiknya dilakukan tindakan untuk mencegah komplikasi yang bisa terjadi pada KLB misalnya dengan memberikan obat-obatan NO dan mengakhiri kehamilan pada umur kehamilan 41 minggu¹⁷. Pemberian obat-obatan NO diharapkan dapat meningkatkan kadar NO serviks sehingga terjadi pematangan serviks yang merupakan faktor yang penting dalam proses persalinan.

Penelitian dengan memakai donor NO pada kehamilan trimester 3 untuk pematangan serviks yang dilakukan oleh beberapa peneliti dari tahun 2000 – 2005 ditemukan bahwa obat NO tidak menyebabkan hiperstimulasi uterus sehingga aman dan tak memiliki efek samping mayor terhadap janin atau ibunya¹⁵.

Penelitian ini mengukur dan membandingkan kadar NO serviks pada umur kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* dan belum *inpartu*. Diharapkan dengan mengetahui kadar NO pada kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu*, dapat diprediksi terjadinya KLB, sehingga dapat dilakukan pengelolaan yang tepat yang berdampak pada menurunnya angka morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi akibat KLB.

1.2 Rumusan masalah

Apakah kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu* lebih rendah daripada yang sudah *inpartu*?

1.3 Keaslian penelitian

Sejauh yang diketahui, sampai saat ini penelitian mengenai perbandingan kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu* belum pernah dilakukan.

Tabel 1. Penelitian-penelitian mengenai NO pada kehamilan.

Peneliti	Tempat	Tahun	Metode	Jumlah sampel	Hasil
EkerhovdE., et al ¹⁸ .	Swedia	2003	RCT	60	Pemberian donor NO Isosorbide mononitrat (IMN) 40 mg pervaginam menginduksi pematangan serviks pada kehamilan aterm.
Vaisanen-Tommiska M., et al ¹⁹ .	Finlandia	2004	RCT	99	Kadar NO pada <i>missed abortion</i> 59,4 $\mu\text{mol/L}$, <i>bighted ovum</i> 25,6 $\mu\text{mol/L}$, Kehamilan tuba 4,2 $\mu\text{mol/L}$ dan kehamilan normal 4,3 $\mu\text{mol/L}$.
Vaisanen-Tommiska M., et al ¹⁶ .	Finlandia	2004	RCT	208	Kadar NO serviks KLB (19,4 $\mu\text{mol/L}$) lebih rendah 4.5 kali dibanding kehamilan cukup bulan yang sudah <i>inpartu</i> (106 $\mu\text{mol/L}$).
Arteaga-Troncoso G., et al ¹⁷ .	Mexico	2005	RCT	60	Pemberian donor NO IMN pervaginam pada <i>missed abortion</i> efektif untuk menginduksi pematangan serviks sebelum dilakukan kuretase.

Penelitian ini ingin membuktikan kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* lebih tinggi dari yang belum *inpartu*.

1.4 Tujuan penelitian

Tujuan Umum

Untuk membuktikan kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu* lebih rendah daripada yang *inpartu*.

Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan kadar NO pada kehamilan > 41 minggu *inpartu*.
2. Mendeskripsikan kadar NO pada kehamilan > 41 minggu belum *inpartu*.
3. Menganalisis perbedaan kadar NO pada kehamilan 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu*.

1.5 Manfaat penelitian

- a. Memberikan landasan ilmiah untuk pengelolaan KLB terutama dalam pemberian obat-obatan NO pada KLB untuk pematangan serviks.
- b. Memberikan sumbangan pengetahuan tentang kadar NO pada kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu*.
- c. Menambah khasanah korelasi pemeriksaan klinis dan laboratoris biomolekuler pada proses kehamilan dan persalinan.

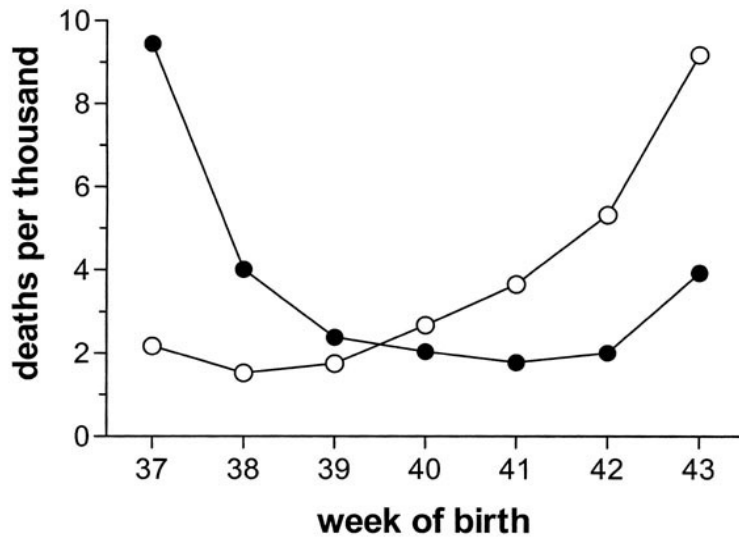
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kehamilan 41 minggu atau lebih

Kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum menunjukkan tanda-tanda persalinan akan berlanjut dan menjadi kehamilan lewat bulan (KLB). Oleh *WHO (World Health Organization)* tahun 1977 kemudian dikutip oleh *FIGO (International Federation of Obstetric and Gynecology)* tahun 1986 dan oleh *ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologists)* tahun 1997, KLB didefinisikan dan direkomendasikan secara internasional sebagai usia kehamilan lengkap 42 minggu masa gestasi / 294 hari^{1,2}.

Berdasarkan penelitian tahun 1999 di Kanada, diketahui bahwa terdapat penurunan angka lahir mati persalinan pada umur kehamilan 41 minggu setelah ada kebijakan pengakhiran kehamilan dengan induksi persalinan saat usia kehamilan 41 minggu⁵. Di Skotlandia pada tahun 2001 dilakukan penelitian yang mendukung penelitian di atas menggunakan *life-table analysis* (Gambar 2). Parameter yang dikemukakan dalam penelitian tersebut antara lain indeks risiko kematian perinatal (probabilitas kumulatif kematian perinatal) dan angka kematian perinatal (jumlah neonatus yang mati tiap 1000 kelahiran). Didapatkan hasil bahwa persalinan pada usia kehamilan 38 minggu memiliki indeks risiko kematian perinatal tiap 1000 kelahiran paling rendah, sedangkan angka kematian perinatal paling rendah pada usia kehamilan 41 minggu³.



Gambar 1. Hubungan usia kehamilan dengan kematian perinatal (dikutip dari *Am J Obstet Gynecol*, 2001)³.

Penyebab terjadinya persalinan KLB pada umumnya berupa kesalahan perhitungan usia kehamilan. Lebih lanjut, penyebab KLB merupakan gabungan dari faktor ibu, janin, dan genetik yang menghalangi proses persalinan. Secara terinci penyebab tersebut antara lain bisa disebabkan oleh catatan hari pertama haid terakhir (HPHT) yang tidak benar, ovulasi tidak teratur, adanya variasi pada panjangnya fase folikuler, kelainan kongenital (anensefalus, hipoplasia adrenal atau insufisiensi hipofise janin, defisiensi sulfatase plasenta), kelainan letak janin, kehamilan abdominal, riwayat KLB sebelumnya (KLB pada kehamilan sebelumnya mempunyai risiko KLB untuk kehamilan berikutnya sebesar 4-15%), penurunan produksi prostaglandin (PG), perbedaan rendahnya kadar kortisol dalam darah bayi, insufisiensi plasenta, oligohidramnion, lilitan tali pusat pada leher janin, perubahan produksi dan metabolisme estrogen progesteron, kadar NO serviks yang rendah^{9-13,15,18-22}.

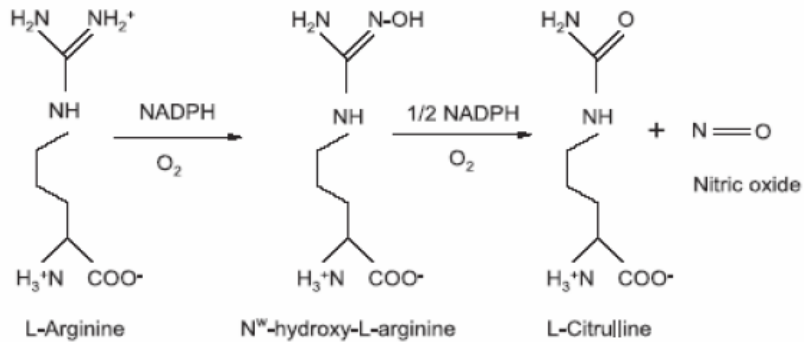
Kadar NO serviks rendah pada KLB. Belum diketahui secara pasti apakah defisiensi kadar NO merupakan faktor yang menyebabkan KLB atau kadar NO yang rendah ini merupakan refleksi dari insufisiensi PG, sitokin, *matriks metalloproteinase* (MMP) atau beberapa agen lain yang terlibat dalam proses pematangan serviks. Kadar progesteron yang tinggi di sirkulasi tampaknya berperan dalam *downregulasi* sintesis dan pelepasan NO serviks, dimana 20-30% wanita hamil akan berlanjut menjadi KLB. Karakteristik ini diduga berhubungan dengan gen. Sehingga muncul spekulasi bahwa ‘gen KLB’ secara fungsional berhubungan dengan gen regulasi sintesis NO^{15,16}.

2.2 Nitrik oksida (NO)

Nitrik oksida adalah suatu molekul gas, tak berwarna, sangat reaktif dan berumur pendek yang mengatur berbagai kondisi fisiologik maupun patofisiologik dalam tubuh. NO dibentuk hampir di semua tipe sel. Meski waktu paruh *in vivo*nya sangat pendek, yaitu sekitar empat detik, NO dapat menembus jaringan di sekitarnya dan mengaktivasi berbagai jalur isyarat sel. NO dapat larut dalam air maupun lemak¹⁵.

2.2.1. Sintesis NO

Nitrik oksida dibentuk dari L-arginin melalui *nitric oxide synthase* (NOS). NOS adalah sekelompok enzim yang secara struktural mirip dengan *sitokrom P-450 reduktase*. Biosintesis NO dimulai dari L-arginin dan oksigen molekuler, menggunakan nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP) sebagai donor elektron dan heme, tetrahidrobiopterin, kalmodulin, dan flavin adenin mono- dan dinukleotida sebagai kofaktor melalui sebuah reaksi yang menghabiskan lima elektron (Gambar 2)¹⁵.



Gambar 2. Sintesis NO (dikutip dari <http://ethesis.helsinki.fi>, 2006) ¹⁵.

Reaksinya secara keseluruhan terdiri dari konversi oksidatif dua langkah yaitu L-arginin menjadi NO dan L-sitrullin melalui N^ω-hidroksi-L-arginin sebagai bentuk antara, dengan monooksigenase I dan monooksigenase II, pada masing-masing langkah reaksi tadi berlangsung oksidasi dengan fungsi campuran (Gambar 2) ^{15,16,23}.

Tiga isoenzim NOS telah berhasil ditemukan, yaitu NOS *neuronal* (tipe I, nNOS, juga disebut bNOS), NOS *inducible* (tipe II atau iNOS), dan *endothelial* NOS (tipe III atau eNOS). Sintesis ketiga isoenzim tadi masing-masing diatur oleh gen-gen yang terletak pada kromosom 12, 17 dan 7. Kesamaan asam amino antar berbagai isoform NOS manusia adalah kira-kira 50%. nNOS maupun eNOS diekspresikan secara bawaan oleh tubuh, dan aktivitasnya bergantung pada kalsium/kalmodulin, sedangkan ekspresi iNOS dipicu oleh lipopolisakarida (LPS) bakteri dan sitokin, tanpa bergantung pada kalsium (Tabel 2) ^{15,24,25}.

Tabel 2. Perbandingan *NOS* bawaan dan *inducible*¹⁷

	<i>Nitric oxide synthase</i>		
	Neuronal	<i>Inducible</i>	Endotelial
Berat molekul (kDa)	160	130	140
Contoh-contoh:			
- Sumber sel	Neuron	Makrofag, sel otot polos mikroba	Sel endotel
- Organ target	Saraf		Otot polos vaskuler
Ekspresi	Bawaan	<i>Inducible</i> (dipicu)	Bawaan
Pengaturan aktivitas	Ca-kalmodulin	Melalui transkripsi	Ca-kalmodulin
Jumlah pelepasan NO	10 ⁻¹² (pmol)	10 ⁻⁹ (pmol)	10 ⁻¹² (pmol)
Aktivator dan pemicu	Hormon seks Sitokin Stress Aktivitas fisik	Mediator peradangan Sitokin Kinase Lipopolisakarida Prostaglandin	Asetilkolin Bradikinin Hormon seks Tekanan mekanis Aktivitas fisik

eNOS kebanyakan diekspresi di endotel vascular, sel parabasal dari permukaan epithelium dan sel epithelial glandular serviks pada kehamilan awal. nNOS diekspresikan di serebelum dan otot seran lintang. *NOS inducible* juga terdapat pada endotel vaskular dan fibroblast pada wanita dengan kehamilan yang *viable*. iNOS pertama kali diklon dari makrofag mencit yang diaktivasi, dan sesudahnya telah ditemukan di berbagai sel manusia, termasuk makrofag^{15,24,25}.

Nitrik oksida berperan sebagai *messenger* (pembawa pesan) pertama yang sangat mudah berdifusi dan mempengaruhi sel secara langsung maupun tak langsung. Efek-efek langsungnya diperantarai oleh molekul NO itu sendiri, sedangkan efek tak langsung diperantarai oleh nitrogen reaktif yang diproduksi oleh interaksi NO dengan oksigen atau radikal superoksida (O₂⁻). Pada konsentrasi rendah, NO diproduksi melalui eNOS dan

nNOS, efek langsungnya yang mendominasi, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi NO diproduksi melalui iNOS, dan efek tak langsungnya yang mendominasi¹⁵.

Pembentukan siklik guanosin 3',5'-monofosfat (cGMP) berperan untuk berbagai efek fisiologik langsung dari NO. Nitrik oksida juga dapat berinteraksi dengan protein mengandung seng dan protein mengandung besi nonheme, atau membentuk S-nitrosotiol melalui nitrosilasi¹⁵.

Efek-efek tak langsung dari NO meliputi oksidasi, nitrosasi dan nitrasi. Produksi NO yang dipicu oleh sitokin memperantarai sitotoksitas pada sel-sel target makrofag. Dalam reaksi dengan O₂ (otooksidasi), NO membentuk dinitrogen trioksida (N₂O₃), yang dapat menimbulkan deaminasi DNA dan nitrosilasi. Melalui reaksi dengan superoksida, NO memproduksi peroksinitrit (ONOO⁻), yang merupakan zat nitrasi toksik dan oksidan yang kuat, mengubah protein, lemak, tirosin, dan asam nukleat¹⁵.

Deteksi NO endogen dalam sistem biologik adalah hal yang menantang, karena waktu paruhnya yang sangat pendek. Nitrik oksida pertama kali dikuantifikasi melalui pemeriksaan kemiluminesens, karena interaksi NO dengan ozon menghasilkan cahaya. In vitro, mikroelektroda spesifik NO telah digunakan untuk mendeteksi NO. Selain itu, sebuah *analyzer* kemiluminesens respon cepat telah digunakan juga untuk deteksi NO. Pengukuran konversi arginin berlabel radioaktif menjadi sitrullin dapat digunakan untuk mengukur produksi NO, begitu pula pembentukan *messenger* keduanya yaitu cGMP. Sayangnya, metode ini dapat memberikan hasil negatif palsu karena hemoglobin menangkap NO sebelum reaksinya dengan *guanilat siklase*. Produksi NO juga dapat dideteksi melalui aktivitas NADP diaforase yang positif^{15,16}.

Pengkajian NO *in vivo* lebih sulit lagi. Fungsi vasomotor endotel, mencerminkan pelepasan NO *in vivo*, dapat diukur melalui pletismografi oklusi vena lengan atas dan melalui analisis gelombang-denyut. Ekspresi NOS yang mengakibatkan produksi NO telah dikaji di berbagai jaringan melalui metode *Western-blot* dan imunohistokimia, dan hasilnya telah dihubungkan dengan pelepasan NO. Namun, pengumpulan sampel biopsi jaringan *in vivo* dapat dipandang tidak etis dan tentu menimbulkan trauma, yang secara tak disengaja dapat mengubah pelepasan NO¹⁵.

Nitrik oksida dengan cepat diubah menjadi metabolit NO yang stabil, yaitu nitrat dan nitrit (Nox), yang dapat dikaji secara *in vitro* maupun *in vivo* melalui reaksi Griess pada cairan fisiologis, misalnya plasma, urin, cairan peritoneum dan folikel. Cairan vagina juga pernah dikaji untuk mendeteksi Nox. Reagen Griess membentuk zat warna azo dengan nitrit, yang dapat diukur menggunakan spektrofotometri. Nitrat dalam sampel harus direduksi dulu menjadi nitrit sebelum dikaji, dan sampel plasma harus dimurnikan dari protein lebih dulu. Makanan-makanan yang kaya nitrat (seperti daging merah, berbagai sayuran, teh, bir dan anggur) dapat meningkatkan kadar nitrat dalam plasma. Asupan makanan kaya NO harus dibatasi selama 48 jam sebelum mengambil sampel plasma untuk pengkajian kadar NO plasma¹⁵. Kadar NO serviks tidak dipengaruhi oleh faktor diet dan kadar NO plasma¹⁹.

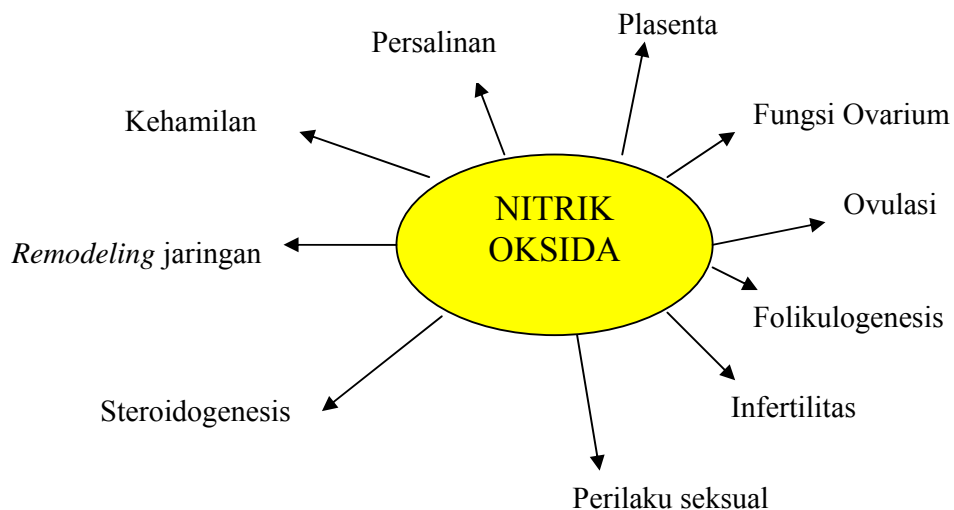
2.2.2. Peran NO

Nitrik oksida adalah molekul pengisyratan intra dan ekstrasel yang penting dan terlibat dalam pengaturan berbagai mekanisme fisiologik maupun patofisiologik pada sistem kardiovaskuler, sistem saraf, sistem imunologik, reproduksi dan kehamilan. Nitrik oksida merelaksasi otot polos pembuluh darah, menghambat agregasi trombosit, merangsang

angiogenesis, mengurangi tekanan darah dan menghantarkan isyarat-isyarat neuron. Nitrik oksida mengaktifkan makrofag untuk mensintesis sejumlah besar NO perusak mikroorganisme, terutama melalui iNOS. Nitrik oksida berperan sebagai zat sitotoksik pada peradangan. Nitrik oksida juga mungkin berperan pada asma dan hal yang menarik ialah pasien-pasien dengan gejala asma dan memiliki fungsi paru normal telah terbukti memiliki peningkatan konsentrasi NO di alveolus dan bronkus. Singkatnya, NO terlibat dalam berbagai proses fisiologi manusia¹⁵.

2.2.3. Peran NO pada sistem reproduksi wanita

Nitrik oksida tampaknya merupakan unsur penting dalam reproduksi dan kehamilan. NO berperan pada berbagai fungsi reproduksi wanita (Gambar 3)¹⁵.



Gambar 3. Nitrik oksida mengatur reproduksi wanita (dimodifikasi dari <http://ethesis.helsinki.fi>, 2006)¹⁵.

NO dalam sirkulasi meningkat saat pembentukan folikel dan langsung berkurang sesudah ovulasi. NOS bawaan maupun *inducible* ditemukan pada sel tuba manusia. Nitrik oksida merelaksasi otot polos. Defisiensi NO dapat menimbulkan disfungsi motilitas

tuba, menghasilkan retensi ovum, hambatan pengangkutan sperma dan infertilitas. Selain itu, peningkatan kadar NO dalam tuba fallopii bersifat sitotoksik bagi mikroba yang menginvasi sehingga NO dapat melindungi terhadap infeksi asenden ke panggul²⁶.

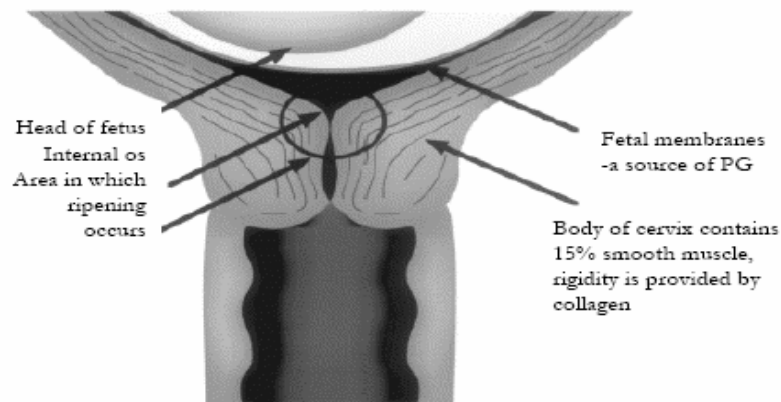
Nitrik oksida mengatur fungsi-fungsi endometrium, seperti reseptivitas endometrium, implantasi dan menstruasi. Nitrik oksida memperlancar perubahan arteri spiralis pada desidualisasi, dan membantu implantasi embrio. Produksi NO sangat penting untuk mempertahankan kehamilan. Pada perkembangan embrionik preimplantasi awal, NO mengatur pembelahan mitotik. Pada wanita dengan *missed abortion* atau *blighted ovum*, dapat terdeteksi kadar NO serviks yang lebih tinggi yaitu 59,4 $\mu\text{mol/L}$ pada *missed abortion* dan 25,6 $\mu\text{mol/L}$ pada *blighted ovum* dibandingkan dengan wanita hamil awal yang *viable* yaitu 4,3 $\mu\text{mol/L}$. Konsentrasi NO pada cairan serviks berhubungan secara terbalik dengan kadar progesteron uterus. Pelepasan NO serviks menurun pada kehamilan lewat bulan. Pada wanita hamil lewat bulan dengan kadar NO serviks yang rendah kemungkinan besar tidak dapat mencapai persalinan spontan dan kemajuan persalinannya akan lebih lambat dibandingkan dengan wanita hamil lewat bulan dengan kadar NO yang tinggi. Semakin matang serviks semakin tinggi pelepasan NO serviks. Pada multipara mempunyai kadar NO yang lebih tinggi dibandingkan nulipara¹⁵. Sampai saat ini mekanisme ini tidak pernah disebutkan secara jelas diberbagai kepustakaan dan penelitian. Pelepasan NO serviks dapat diinduksi oleh kontraksi uterus dan manipulasi dari serviks (6,6 kali). Perfusi plasenta sebagian dikendalikan oleh NO. Donor NO transdermal menurunkan indeks pulsatilitas uterus dan indeks resistensi uterus. Membran janin kaya akan NO. Oksitosin akan merangsang pelepasan NO pada membran janin saat kehamilan cukup bulan. NO yang diproduksi oleh trofoblas dan

plasenta berperan penting dalam mempertahankan homeostasis dan aliran darah uterus saat kehamilan^{27,28}.

Disfungsi endotel adalah hal yang penting dalam patofisiologi preeklampsia. Fungsi endotel berubah sebelum kemunculan klinis preeklampsia. Penelitian terbaru telah mengungkapkan polimorfisme gen NOS pada wanita yang berisiko menderita preeklampsia, yang menekankan pentingnya peran defisiensi NO pada kondisi ini²⁸.

2.2.4. Peran NO dalam pematangan serviks

Serviks manusia tersusun atas sel otot polos (10-15%) dan jaringan ikat (85-90%) (Gambar 4). Lapisan epitel kolumnar kanalis endoserviks mengandung banyak kelenjar yang bercabang-cabang. Stroma di bawahnya sebagian besar tersusun atas jaringan ikat ekstrasel, terutama serabut kolagen tipe I dan III. Selain itu, kolagen tipe IV juga ditemukan di sel otot polos dan dinding pembuluh darah. Serabut kolagen memberikan rigiditas (kekakuan) yang dapat langsung dihilangkan oleh kolagenase. Sumber dan pengendalian kolagenase saat ini masih belum sepenuhnya dipahami^{15,29}.



Gambar 4. Ostium internal serviks, di mana pematangan mulai terjadi, terletak berdekatan dengan membran janin. (dikutip dari <http://ethesis.helsinki.fi>, 2006)¹⁵.

Matriks tersusun atas air, glikosaminoglikan, proteoglikan, dermatan sulfat, asam hialuronat dan heparin sulfat. Serabut elastik dengan elastin fungsional terletak di antara serabut-serabut kolagen dalam bentuk pita tipis di bawah epitel. Rasio elastin terhadap kolagen paling tinggi di daerah ostium internal^{15,29}.

Serviks mengalami perubahan dalam dua fase, fase pematangan, yang meliputi pengaturan ulang kesegaran serabut-serabut kolagen, dan fase dilatasi. Pematangan serviks merupakan bagian tak terpisahkan dari fase pengkondisian parturisi, dan terjadi tanpa bergantung kontraksi uterus. Pematangan serviks mencerminkan reaksi peradangan, yang melibatkan kaskade kompleks dari enzim-enzim degradatif disertai penyusunan ulang protein dan glikoprotein matriks ekstrasel. Perubahan-perubahan fisiologik yang terjadi pada kehamilan meliputi hiperplasia dan hipertrofi fibroblas serviks dan sel otot polos, bersama dengan peningkatan hidrasi jaringan^{15,29}.

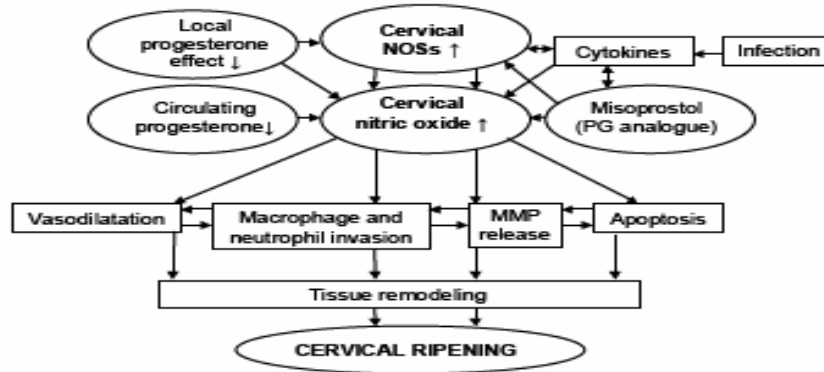
Pematangan serviks adalah hasil dari pencernaan kolagen pada serviks yang diikuti peningkatan kandungan air. Ketika serviks menjadi lunak, bagian atas (*ostium internal*) membuka dan tak dapat dibedakan dari segmen bawah miometrium. Pada *ostium internal* serviks terjadi pematangan maksimal¹⁵.

Matrix metalloproteinase (MMP) -2, MMP-8 dan MMP-9 tampaknya berkorelasi erat dengan pematangan serviks dan kebanyakan terletak pada jaringan stroma. MMP-1 dan MMP-3 mungkin terlibat, meskipun penghambatan pada keduanya tak menyebabkan perubahan pada pematangan serviks yang dipicu oleh misoprostol^{30,31}.

Prostaglandin disintesis oleh sel setelah mendapat stimulus dari molekul ekstraseluler seperti thrombin, hormon, atau kerusakan sel. Kemudian sinyal menggerakkan fosfolipase A₂ sitoplasma untuk berikatan dengan retikulum endoplasma

atau membran inti sel. Selanjutnya dilepaskan asam arakidonat atau asam lemak lain berantai karbon 20 yang serupa. Senyawa ini akan mengalami berbagai reaksi enzimatik untuk menjadi prostaglandin. Enzim penting dalam biosintesis kelompok prostanoid adalah COX II. Reaksi oksidasi akan mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin E₂ (PGE₂)^{15,32}.

Nitrik oksida dapat menstimulasi dan menghambat pelepasan COX-II. Prostaglandin mempunyai efek stimulasi ataupun inhibisi iNOS, tergantung tipe sel dan kofaktor yang ada. Misoprostol sebagai analog PG menginduksi pelepasan NO serviks uterus wanita hamil, dan selanjutnya respon pelepasan NO terhadap PG semakin meningkat sesuai umur kehamilan. Rangkaian NO, PG dan COX merupakan hal yang penting dan saling berhubungan dalam pematangan serviks¹⁵.

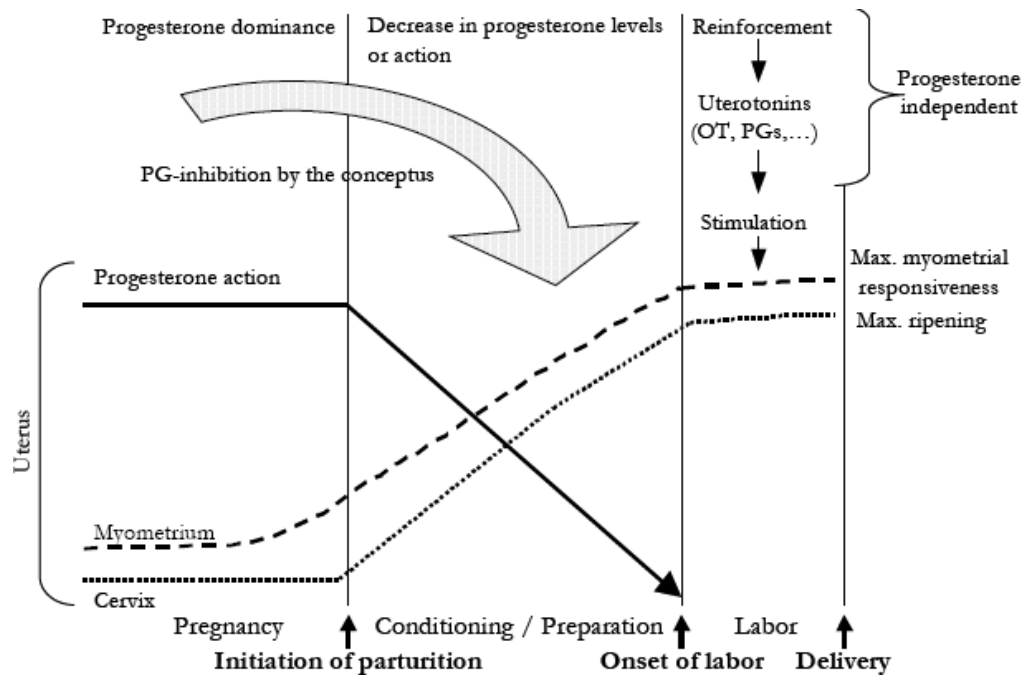


Gambar 5. Peran NO pada pematangan serviks (dikutip dari <http://ethesis.helsinki.fi> , 2006)¹⁵.

Progesteron tampaknya terlibat pada pengendalian pematangan serviks (Gambar 5), dan semua antiprogesterin yang telah diteliti sejauh ini adalah zat yang efektif untuk menginduksi pematangan serviks, walaupun mekanisme aksi progesteron masih tetap kurang dimengerti. Kadar progesteron serum turun pada abortus, namun hal ini tak

ditemukan sebelum parturien genap bulan. Meski begitu, terapi dengan antiprogestin berhasil untuk induksi persalinan pada genap bulan¹⁵.

Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa progesteron memiliki efek yang berlawanan dengan pelepasan NO endometrium dan serviks. Pertama, semakin rendah kadar progesteron uterus, semakin tinggi kadar NO serviks pada wanita yang tidak hamil. Kedua, pelepasan NO serviks berhubungan terbalik dengan konsentrasi sirkulasi progesteron pada kehamilan awal yang belum *viable*. Insufisiensi progesterone menstimulasi pelepasan NO serviks yang menyebabkan pematangan serviks dan abortus. Ketiga, NO serviks berespon terhadap antiprogestin mifepriston dengan kenaikan kadar NO serviks hingga 17 kali pada awal kehamilan. Nitrik oksida bekerja mematangkan serviks dengan meningkatkan permeabilitas vaskuler, meningkatkan regulasi MMP, aktivasi/sekresi sitokin dan menginduksi apoptosis jaringan serviks sehingga terjadi degenerasi kolagen yang menyebabkan *remodelling* jaringan serviks. Nitrik oksida bekerja mematangkan serviks melalui *remodelling* jaringan serviks^{15,33-35}.



Gambar 6. Efek progesteron pada miometrium dan serviks pada kehamilan dan parturisi. OT: oksitosin; PG: prostaglandin (dikutip dari <http://ethesis.helsinki.fi> , 2006) ¹⁷.

Pematangan serviks melibatkan berbagai mediator peradangan, termasuk PG dan IL-8. Uterotonin, seperti oksitosin dan endotelin-1, adalah zat yang tak tergantung progesteron. Salah satu mediator ini adalah *secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)*, yang terdapat pada cairan serviks. SLPI adalah inhibitor yang poten terhadap fungsi netrofil, melawan aksi IL-8, dan berperan pada pematangan serviks. Faktor pengaktivasi platelet (*PAF*), termasuk sitokin proinflamasi, mempercepat kolagenolisis melalui induksi *monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1)*. Sejumlah neuropeptida, seperti substansi P, kapsaisin, neurokinin A, peptida terkait gen kalsitonin, dan sekretoneurin, termasuk zat-zat yang mungkin berperan dalam pematangan serviks³⁵.

Status serviks dapat meramalkan keberhasilan induksi dan durasi persalinan. Pengkajian serviks telah berkembang dari kualitatif (lunak atau keras, matang atau belum matang) menjadi kuantitatif, menggunakan klasifikasi berbasis angka yang memberikan

lebih banyak informasi seperti skor Bishop. Sampai saat ini belum ada metode obyektif untuk mengkaji kematangan serviks²⁰⁻²². Dari hasil berbagai penelitian tersebut merujuk bahwa skor Bishop yang asli lebih mudah diterima dan terbukti secara *evidence based medicine*³⁶, sehingga skor Bishop sampai saat ini masih dipakai dan direkomendasikan secara internasional untuk menilai kematangan serviks secara klinis^{37,38}. Skor bishop diperoleh dengan menjumlahkan nilai secara klinis (skor tertentu) pada dilatasi serviks, penipisan servis (*effacement*), posisi serviks terhadap sumbu longitudinal vagina, konsistensi serviks, serta penurunan kepala janin yang dinilai dengan *station*, dapat diamati pada tabel 3 berikut ini³⁹.

Tabel 3. Skor Bishop

PRE INDUCTION CERVICAL SCORING					U
Factor	Points Assigned				
	0	1	2	3	ntuk
<i>Dilatation</i> (cm)	0	1 - 2	3 - 4	5 - 6	keber
<i>Effacement</i> (%)	0 - 30	40 - 50	60 - 70	80	hasila
<i>Station</i>	-3	-2	-1 or 0	+1 or +2	n
<i>Consistency</i>	<i>Firm</i>	<i>Medium</i>	<i>Soft</i>		induk
<i>Position</i>	<i>Posterior</i>	<i>Mid</i>	<i>Anterior</i>		si

pada pengelolaan KLB, serviks dianggap matang jika skor bishop ≥ 8 (*favourable* serviks pada skor ≥ 8)²⁰. Namun pada tahun 2001, penelitian meta analisis oleh *Society of Obstetrician and Gynecologists of Canada (SOGC)* membuahkn suatu pedoman tindakan induksi persalinan pada usia kehamilan ≥ 41 minggu sudah dilakukan jika skor

Bishop ≥ 6 (*favourable* serviks pada skor ≥ 6)^{6,39,40}. Skor Bishop masih banyak digunakan meskipun skor ini reproduksibilitasnya jelek dan banyak mengalami variasi intra maupun antar pengamat^{36,37}.

2.2.5. Peran NO dalam persalinan

Proses kehamilan dipertahankan oleh berbagai mekanisme yang kompleks. Dalam keadaan normal, kondisi ini akan selalu dipertahankan sampai kehamilan mencapai usia genap bulan. Sampai saat ini bagaimana proses persalinan dimulai belum diketahui dengan jelas, sehingga timbul beberapa hipotesis yang diduga mendasari terjadinya persalinan yaitu^{14,41} :

1. Teori rangsangan oksitosin.
2. Teori penurunan progesteron.
3. Teori kortisol janin.
4. Teori prostaglandin.
5. Struktur uterus, nutrisi, sirkulasi dan syaraf.
6. Mekanisme penurunan kepala janin.

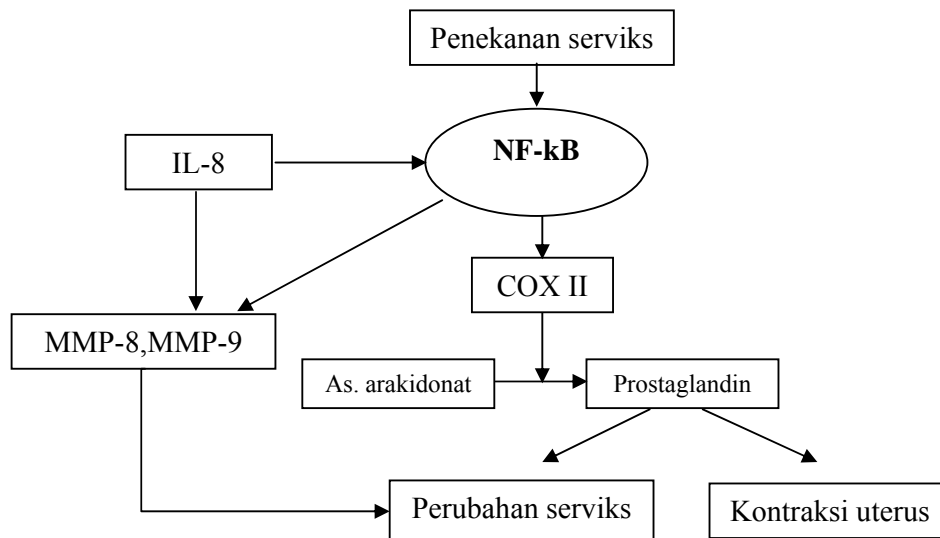
Salah satu teori yang diduga mendasari terjadinya persalinan yaitu teori penurunan progesteron. Teori ini menyatakan bahwa proses persalinan dimulai saat terjadi penurunan kadar progesteron¹⁴.

Reseptor progesteron manusia didapatkan dalam tiga isoform *Progesterone Receptor* (PR)-A, PR-B dan PR-C. Penarikan progesteron fungsional dapat berlangsung melalui berbagai cara, yaitu pada perubahan afinitas reseptor PR, konsentrasi PR, atau efek pasca reseptor dapat terjadi di miometrium dan/atau serviks⁴². Pada kenyataannya,

ada data awal yang mendukung hipotesis bahwa penarikan progesteron dapat terjadi di miometrium melalui perubahan pada ekspresi koaktivator PR atau melalui perbedaan ekspresi isoform-isoform PR. Penelitian terbaru menunjukkan perubahan isoform PR pada biopsi serviks dari wanita-wanita sebelum dan sesudah persalinan genap bulan, hal ini mendukung pendapat bahwa penarikan progesteron terjadi di tingkat reseptor pada serviks saat *inpartu*^{15,33}. Isoform PR-A sampai saat ini belum diketahui dengan pasti fungsinya. Diduga PR-A mempunyai efek dominan menekan transkripsi gen yang sensitif terhadap progesteron pada sel miometrium. Selama kehamilan ekspresi PR-B meningkat, yang berakibat mencegah kontraksi miometrium sampai aterm. Pada proses persalinan, penurunan progesteron tidak disebabkan karena kadar progesteron plasma yang menurun, tetapi karena adanya perubahan respon miometrium terhadap progesteron melalui perubahan ekspresi PR. Pada kehamilan aterm, ekspresi PR-A meningkat dan menekan fungsi PR-B sehingga terjadi *withdrawal* fungsional dari progesteron⁴³.

Surfactan protein A (SP-A) yang disekresi dari paru janin ke cairan amnion selama kehamilan, akan meningkatkan aktivitas migrasi makrofag cairan amnion ke dinding uterus. Hal ini akan mengaktifkan suatu faktor transkripsi yang berhubungan dengan reaksi inflamasi yaitu *nuclear factor-kappa B* (NF-kB). Pada kehamilan aterm, terjadi peningkatan NF-kB yang akan meningkatkan enzyme COX II yang berperan dalam kontraksi uterus dan perubahan serviks. Di sisi lain, peningkatan NF-kB akan meningkatkan ekspresi PR-C, dimana peningkatan PR-C ini akan memblokir kapasitas PR-B dalam menjaga ketenangan uterus⁴²⁻⁴⁶.

Onset dari persalinan juga berhubungan dengan infiltrasi IL-8 kedalam membrane, desidua dan serviks. IL-8 akan menginduksi ekspresi NF-kB yang akan meregulasi ekspresi MMP-8 dan MMP-9⁴⁴.



Gambar 7. Peran NF-kB dalam persalinan. (dimodifikasi dari Lindstorm TM, Bennet PR. The role of nuclear factor kappa B in human labour. Society for Reproduction and Fertility;2005.p.569-81)⁴⁴.

Penurunan kadar progesteron ini menyebabkan pelepasan NO pada endometrium dan serviks dan aktivasi sitokin. Aktivasi sitokin melalui jalur COX-II menyebabkan peningkatan PGE2. Pelepasan NO dan PGE2 menyebabkan degenerasi kolagen serviks dan terjadinya remodeling jaringan serviks sehingga terjadi pematangan serviks¹⁵.

Pengaturan aktifitas uterus selama kehamilan dan persalinan dapat dibedakan menjadi 4 tahapan fisiologis yang berbeda yaitu⁴¹ :

1. Fase 0 proses persalinan

Selama kehamilan, uterus dipertahankan pada keadaan fungsional diam melalui beberapa inhibitor antara lain progesteron dan NO.

2. Fase 1 proses persalinan

Sebelum aterm, uterus memasuki aktifasi dimana terjadi pematangan serviks, peningkatan kontraksi uterus, peningkatan kepekaan miometrium untuk berkontraksi dan pembentukan segmen bawah rahim (SBR).

3. Fase 2 proses persalinan

Merupakan fase aktif persalinan dimana terjadi dilatasi serviks, penurunan janin serta kelahiran janin. Pada dilatasi serviks saat *inpartu*, enzim-enzim katabolik menyebabkan degradasi kolagen, perubahan arsitektur kolagen, dan degradasi protein-protein matriks struktural lainnya. Peningkatan produksi *tumor necrotizing factor* (TNF) α dan *interleukin* (IL)-1 β memicu peningkatan ekspresi molekul-molekul adhesi endotel, dan netrofil yang berekstravasasi ke stroma serviks. Peningkatan konsentrasi asam hialuronat telah diperhitungkan sebagai pemicu yang poten bagi IL-1 β dan TNF- α ^{17,37}.

4. Fase 3 proses persalinan

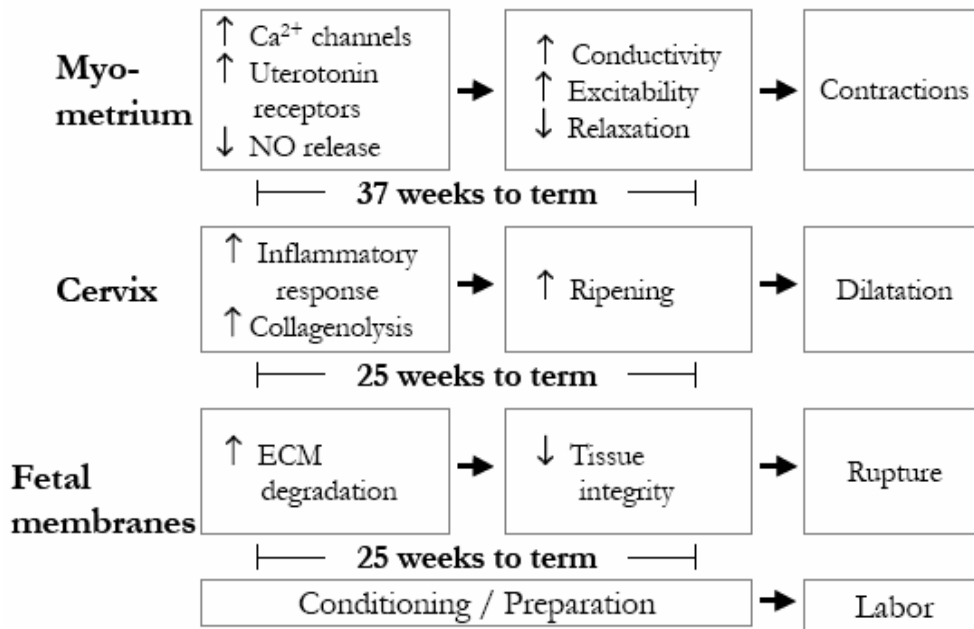
Terjadi involusi uterus setelah persalinan.

NO paling banyak bekerja pada fase 0 dan 1 proses persalinan. Saat *inpartu* disertai peningkatan ekspresi mRNA IL-1 β dan IL-6 pada serviks, ekspresi mRNA IL-6 dan IL-8 pada korio-desidua dan ekspresi mRNA IL-1 β dan IL-8 pada amnion. IL-8 ditemukan pada sel stroma, makrofag dan granulosit serviks manusia. Kadar IL-8 serviks berkorelasi dengan pelepasan *kolagenase*, yang kemudian mengatur *remodelling* ECM. Kadar IL-8 serviks meningkat pada persalinan pervaginam genap bulan dan berkorelasi

dengan pembukaan serviks dan kandungan MMP-8. Penelitian terbaru tidak didapatkan korelasi antara IL-8 dan pematangan serviks, namun IL-8 terlibat pada dilatasi serviks^{30,32,35}.

Peningkatan sintesis IL akan merangsang produksi PG dan leukotrien, yang menyebabkan dilatasi pembuluh-pembuluh darah serviks dan makin memicu ekstrasvasi leukosit. Granulosit polimorfonuklear (PMN) teraktivasi dan terdegranulasi disertai degradasi ECM. Protease-protease yang dilepaskan setelah degranulasi netrofil akan menemui jejaring serabut kolagen yang sudah mengalami destabilisasi. Aksi protease dapat menyebabkan kerusakan jaringan berat, aksinya sangat terbatas jangka waktunya dan dikendalikan oleh peningkatan konsentrasi inhibitor-inhibitor protease di jaringan¹⁵.

Ketiga isoform NOS (nNOS, iNOS, dan eNOS) ditemukan di serviks dan di jaringan miometrium uterus. NOS neuronal terletak di stroma dan sel epitel, *iNOS* di sel epitel, sel spindel stroma, dan eNOS di endotel pembuluh darah. NO menghambat kontraktilitas uterus selama kehamilan melalui aktivasi jalur cGMP, namun relaksasi akibat NO tidak dipengaruhi oleh cGMP. Penurunan produksi NO, maupun penurunan sensitivitas NO saat mendekati genap bulan dapat memicu dimulainya persalinan. Berbagai obat NO menghambat kontraktilitas miometrium pada wanita yang tidak hamil dan wanita hamil yang *inpartu* maupun belum *inpartu*^{15,47}.



Gambar 8. Perubahan-perubahan pada miometrium, serviks dan membran janin selama kehamilan(dikutip dari <http://ethesis.helsinki.fi> , 2006)¹⁵.

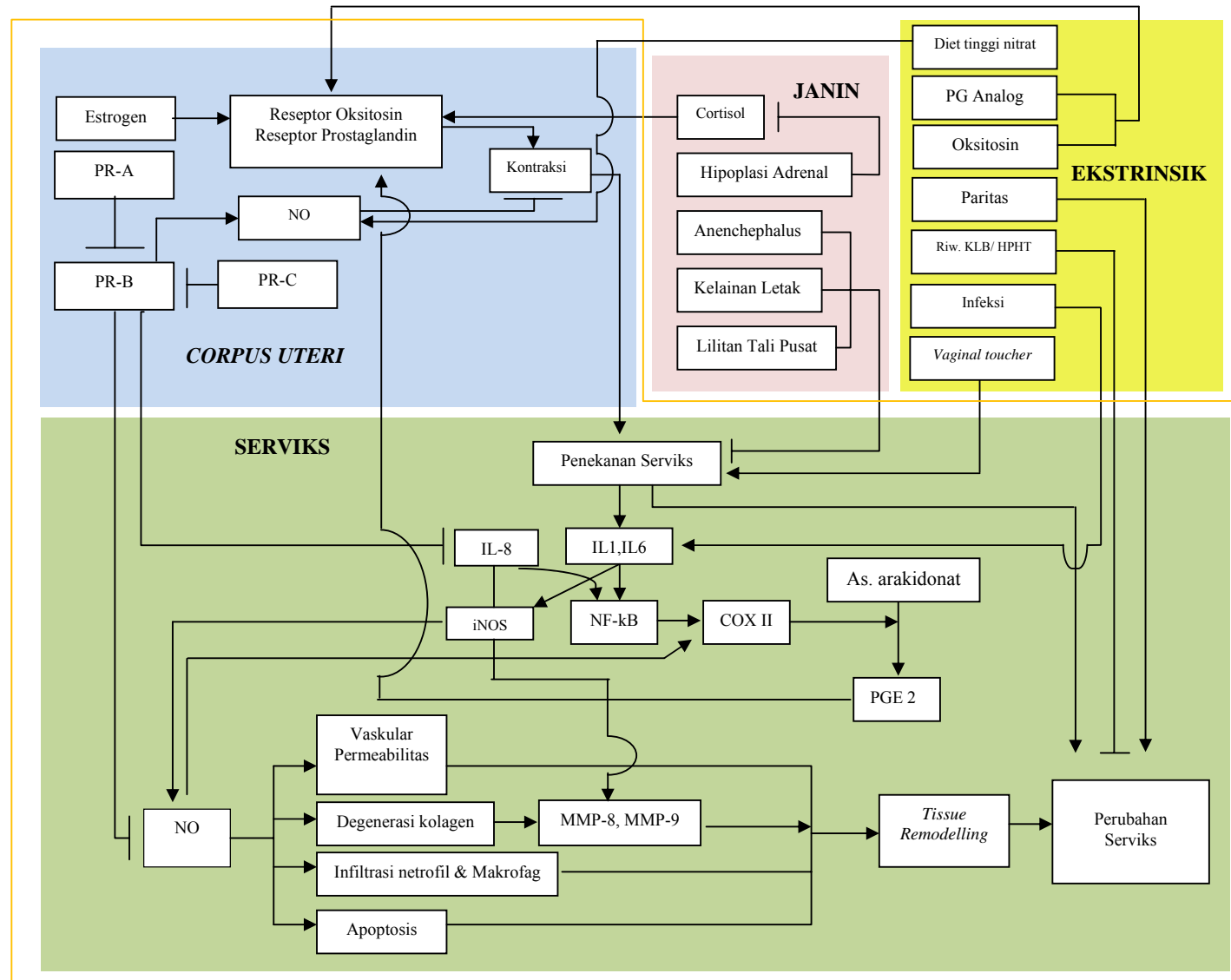
NOS *inducible* telah dilaporkan menjadi terstimulasi di serviks saat persalinan pervaginam. Belum ada keseragaman data tentang perubahan ekspresi nNOS dan eNOS serviks pada persalinan per vaginam genap bulan, pada sebagian penelitian tak didapatkan perubahan, namun pada beberapa penelitian lainnya dilaporkan terdapat peningkatan ekspresi nNOS serviks¹⁵.

Konsentrasi Nox pada sekret vagina dilaporkan meningkat sebelum persalinan prematur. Meski sumber Nox ini belum diketahui, mungkin hal ini disebabkan oleh sel radang yang menginfiltrasi serviks uteri. NO dapat mengaktivasi MMP dan memicu kematian sel apoptotik. Produksi NO yang berlebihan mungkin terlibat dalam pematangan serviks, kerapuhan ketuban, dan persalinan prematur^{17,38,39}. Pada infeksi akan terjadi pelepasan sitokin dan prostaglandin yang akan menstimulasi kaskade

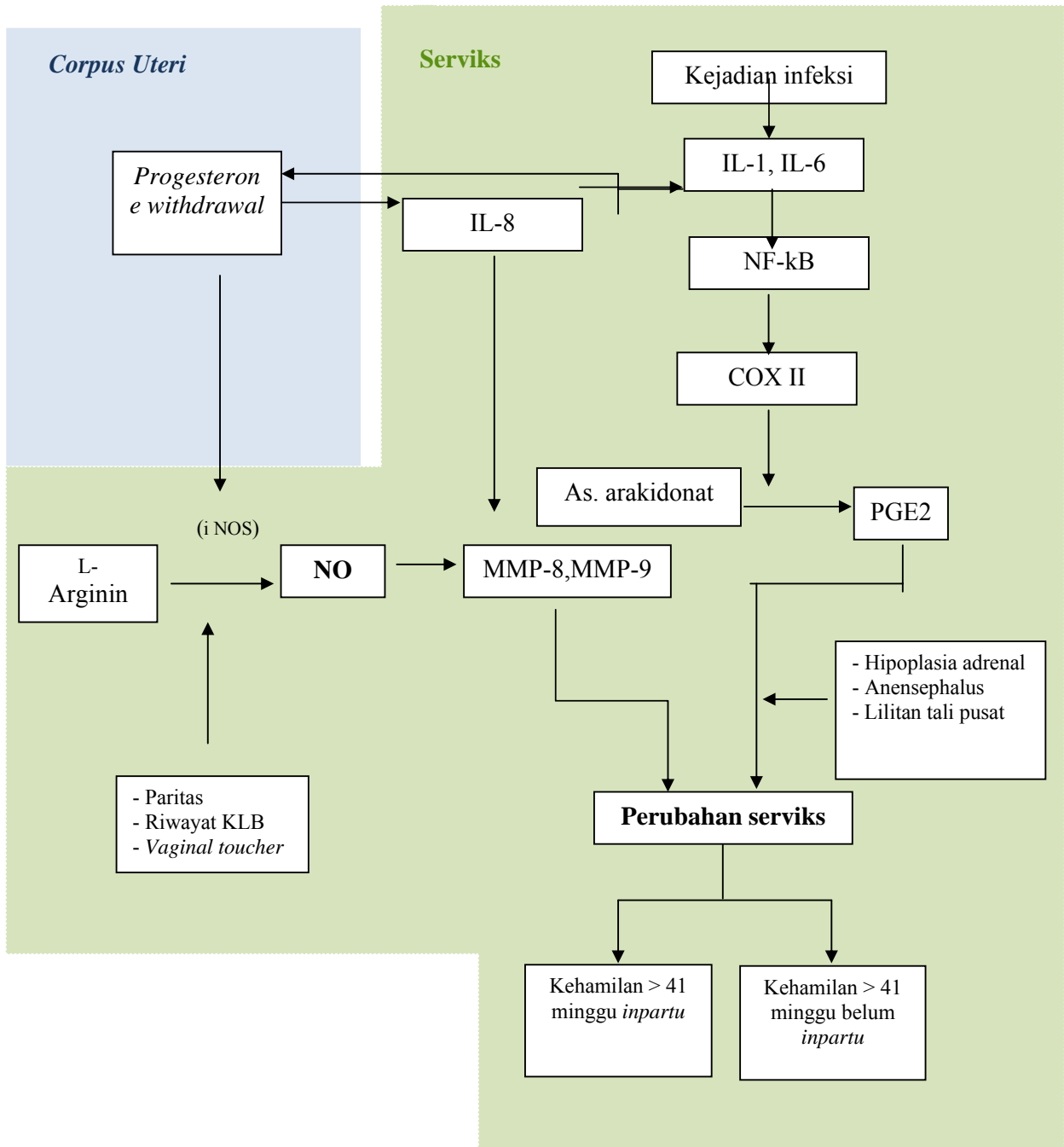
kompleks dari enzim-enzim degradatif disertai penyusunan ulang protein dan glikoprotein matriks ekstrasel (ECM) sehingga terjadinya pematangan serviks dan persalinan^{15,35}.

Pada beberapa penelitian ditemukan NO memicu pematangan serviks dan pelepasan NO serviks meningkat saat persalinan. Nitrik oksida bersama TNF- α memiliki kemampuan unik untuk memicu maupun memblokir apoptosis, bergantung pada berbagai variabel yang saat ini masih dipelajari. NO adalah zat antiapoptotik sekaligus proapoptotik, yang dapat menghentikan pergantian sel dan memungkinkan reorganisasi kolagen. Nitrik oksida bekerja bersama PGE2 memicu vasodilatasi lokal dan meningkatkan permeabilitas vaskuler maupun infiltrasi leukosit. NO dapat secara langsung mengatur aktivitas produksi MMP. Jika NO memodulasi MMP, aksi NO pada uterus maupun serviks mungkin sebagian diperantarai oleh MMP. NO serviks mengalami penurunan aktivitas saat kehamilan namun menjadi terpicu ketika waktu persalinan semakin dekat. Sampai saat ini pengaturan NO di uterus dan serviks masih belum sepenuhnya dipahami^{15,30,35}.

2.2.6. PATOFISIOLOGI PERAN NO PADA PEMATANGAN SERVIKS

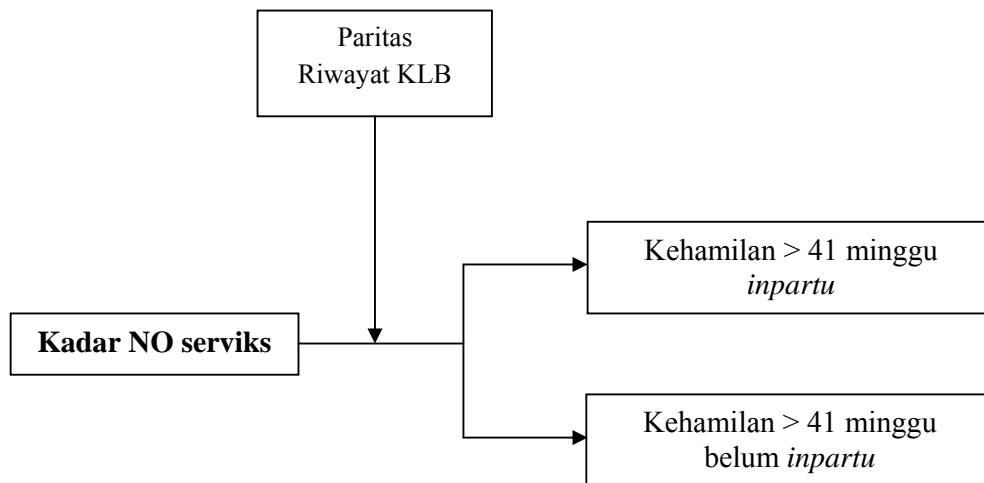


2.3 Kerangka Teori



2.4. Kerangka konsep

Peneliti tidak akan mencari faktor ekstrinsik : hipoplasia adrenal, lilitan tali pusat dan anensefalus karena angka kejadian ketiga faktor tersebut sangat kecil dalam menyebabkan KLB yaitu kurang dari 1,5%^{9,13}. *Vaginal toucher* dalam penelitian ini dilakukan setelah pengambilan sampel lendir serviks, sehingga tidak mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar NO, PR, NF-kB, IL-1, IL-6, IL-8, COX II dan prostaglandin telah banyak diteliti pengaruhnya dalam pematangan serviks sehingga pada penelitian ini faktor tersebut tidak diperiksa^{15,42,44}.



BAB 3

HIPOTESIS

Kadar nitrik oksida serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu* lebih rendah dibandingkan dengan yang sudah *inpartu*.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain studi potong lintang (*cross sectional study*).

4.2. Tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik *Ante Natal Care*, Unit Gawat Darurat dan kamar bersalin RSUP Dr. Kariadi Semarang, RSUD Tugurejo Semarang, Puskesmas Halmahera dan Puskesmas Ngesrep Semarang yang memenuhi kriteria sampel penelitian untuk menjadi subyek penelitian.

4.3. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai periode April 2008 sampai Juni 2008 untuk memenuhi jumlah sampel.

4.4. Cara pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *non probability sampling* dengan *consecutive sampling*.

4.5 Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah semua kehamilan lewat 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu* sesuai dengan syarat penerimaan sampel yang telah menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian ini.

4.6 Syarat Penerimaan Sampel

1. Umur kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu*.
2. Umur kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu*.
3. Hari pertama haid terakhir jelas.
4. Belum dilakukan pemeriksaan dalam (*vaginal toucher*).
5. Hamil dengan janin letak kepala.
6. Kulit ketuban utuh/ belum pecah.
7. Tidak ada infeksi pada serviks dan vagina.
8. Pasien setuju ikut serta dalam penelitian.

4.7 Syarat Penolakan Sampel

Pasien mengundurkan diri dari penelitian.

4.8 Besar Sampel

Untuk menguji bahwa kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu* lebih rendah daripada yang sudah *inpartu*, dengan tingkat kemaknaan (α) sebesar 0,05 dan *power* (β) 80% (dari tabel didapatkan $Z\alpha = 1,96$ dan $Z\beta = 0,842$)

serta perbedaan rata-rata kedua kelompok 51,5 $\mu\text{mol/L}$ dan simpangan baku sebesar 59,4 $\mu\text{mol/L}$ (dari kepustakaan¹⁶) maka digunakan rumus:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)\delta}{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} \right)^2 = 2 \left(\frac{(1,96 + 0,842)59,4}{51,5} \right)^2 = 20,86 \approx 21$$

Keterangan :

1. n = besar sampel yang dibutuhkan
2. $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ = perbedaan klinis yang diinginkan (*clinical judgement*).
3. α = tingkat kemaknaan.
4. β = *power* penelitian.
5. δ = simpang baku

Jadi jumlah yang diperlukan dalam penelitian ini adalah sebanyak 21 sampel untuk setiap kelompok.

Dengan kemungkinan terjadi *drop out* sebesar 10% (f) maka koreksi terhadap besar sampel adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned} n &= n/(1-f) \\ &= 21/(1-0,1) \\ &= 23,33 \\ &= 24 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut diatas besar sampel yang dibutuhkan adalah 24 ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* dan 24 ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu*.

4.9. Variabel penelitian

4.9.1. Variabel bebas

Variabel bebas adalah kadar nitrik oksida serviks.

4.9.2 Variabel terikat

Variabel terikat adalah status persalinan pada kehamilan lebih dari 41 minggu.

- Kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu*.
- Kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu*.

4.9.3 Variabel perancu

Riwayat kehamilan lewat bulan sebelumnya dan paritas.

4.10. Definisi operasional

- **Umur kehamilan lebih dari 41 minggu**

Umur kehamilan ibu lebih dari 41 minggu 0 hari pada saat dilakukan pengambilan sampel, yang diperoleh dari anamnesis. Umur kehamilan ditentukan berdasarkan HPHT sampai dengan saat penelitian dan dinyatakan dalam minggu.

- **Hari pertama haid terakhir**

Tanggal dari hari pertama menstruasi normal yang terakhir, yang diketahui berdasarkan anamnesis.

- ***Inpartu***

Keadaan dimana ibu hamil dalam proses persalinan yang ditandai adanya kontraksi uterus minimal 2 kali dalam 10 menit selama 30 detik, terjadi perubahan pada serviks dalam 2 kali pemeriksaan selang waktu 2 jam dan skor Bishop ≥ 8 yang diperoleh dari anamnesis dan pemeriksaan fisik.

- **Kontraksi uterus**

Keadaan dimana didapatkan kontraksi dari uterus dengan cara melakukan pemeriksaan palpasi pada fundus uteri, dinilai frekuensi dan durasi kontraksi uterus dalam 10 menit.

- **Skor Bishop**

Diperoleh dengan menjumlahkan nilai secara klinis (skor tertentu) pada dilatasi serviks, penipisan serviks, posisi serviks terhadap sumbu longitudinal vagina, konsistensi serviks, serta penurunan kepala janin yang dinilai dengan *station*.

- **Belum *inpartu***

Keadaan dimana ibu hamil belum dalam proses persalinan. Yaitu belum merasa kenceng-kenceng sering dan teratur (dua kali dalam 10 menit selama 60 detik), tidak terjadi perubahan pada serviks dalam 2 kali pemeriksaan selang waktu 2 jam dan skor Bishop < 8 yang diperoleh dari anamnesis dan pemeriksaan fisik.

- **Kadar oksida nitrat**

Kadar NO yang diukur dari cairan serviks uteri. Pengukuran dilakukan menggunakan *Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit* dari *R&D Systems, USA*.

- **Riwayat kehamilan lewat bulan**

Riwayat KLB diperoleh dari anamnesis. Wanita hamil dikategorikan mempunyai riwayat KLB apabila pada kehamilan sebelumnya pernah hamil lebih dari 41 minggu.

- **Paritas**

Paritas adalah jumlah seorang wanita melahirkan bayi dengan berat badan \geq 500 gram.

- **Infeksi serviks dan vagina**

Bila dari anamnesis pasien mengeluh keputihan atau keluar cairan yang berbau dari jalan lahir dan gatal.

4.11. Bahan dan cara pengumpulan data

4.11.1 Bahan

- Kuesioner penelitian
- Spekulum
- Duk steril
- Kapas sublimat
- Pinset
- Larutan saline yang disimpan dalam tabung reaksi pada suhu $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$
- *Dacron polyester swab*
- *Ice box*
- *Freezer*

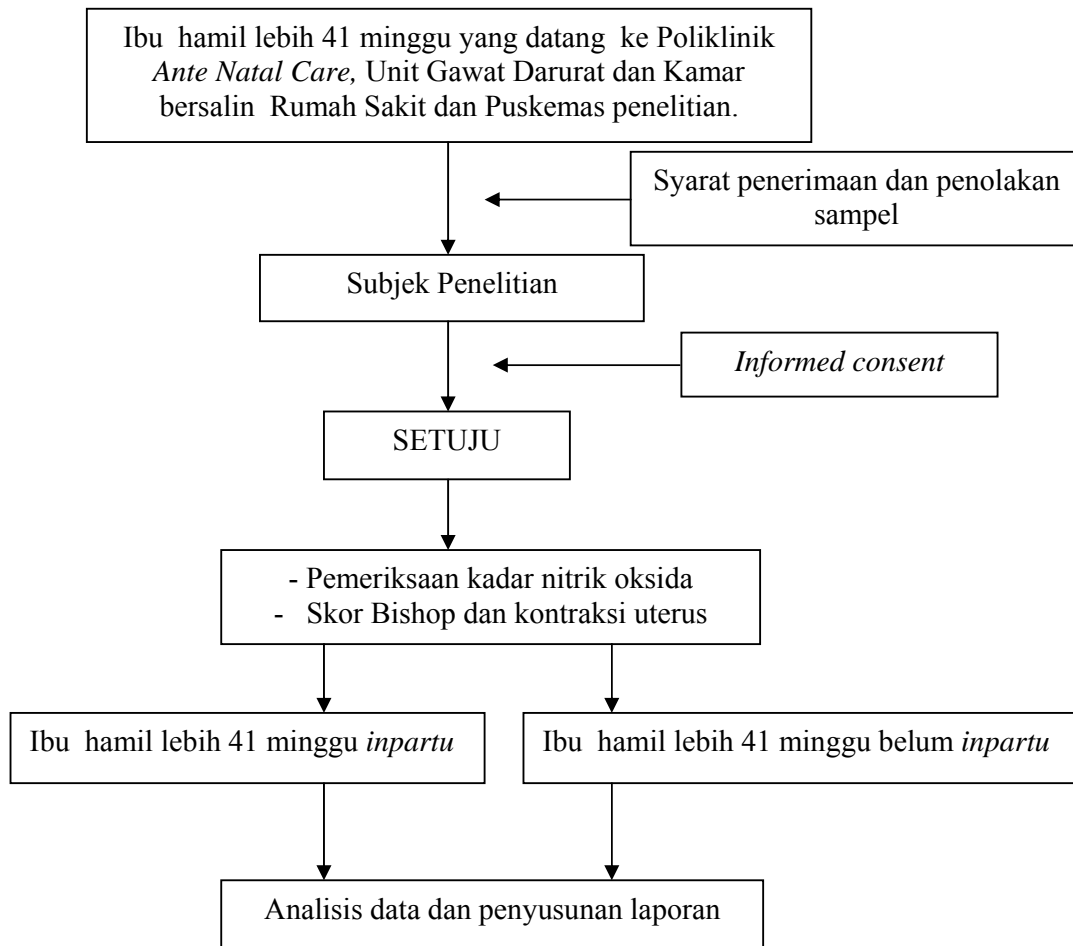
4.11.2 Cara pengumpulan data

- Ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* maupun belum *inpartu* yang datang ke Poliklinik *Ante Natal Care*, Unit Gawat Darurat dan Kamar bersalin RSUP. Dr. Kariadi Semarang, RSUD Tugurejo Semarang, Puskesmas Halmahera dan Puskesmas Ngesrep Semarang yang memenuhi syarat kriteria penerimaan sampel penelitian untuk menjadi subyek penelitian.
- Pengumpulan sampel kedua kelompok dilakukan dalam kurun waktu yang bersamaan. Pengambilan sampel dihentikan setelah sampel kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* telah terpenuhi (n=24). Sampel kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu* diambil seluruhnya. Hal ini berdasarkan observasi bahwa ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang dirawat di kamar bersalin RSUP. Dr. Kariadi dan RSUD Tugurejo Semarang lebih banyak yang belum *inpartu* daripada yang sudah *inpartu*.
- Ibu hamil diminta persetujuannya untuk diikutsertakan dalam penelitian dengan *informed consent* tertulis. Pada ibu diberikan penjelasan lengkap tentang tujuan, manfaat dan prosedur penelitian.
- Setelah ibu hamil memberikan persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian maka dilakukan anamnesis dengan kuesioner yang telah disiapkan sebelumnya untuk mendapatkan data karakteristik, riwayat kehamilan sekarang, riwayat kehamilan dan persalinan sebelumnya.
- Pasien tidur di meja ginekologi posisi litotomi.

- Dilakukan aseptik dan antiseptik daerah vulva dan sekitarnya dengan kapas sublimat.
- Pasang duk steril kecuali daerah vulva dan sekitarnya.
- Pasang spekulum.
- Sampel cairan serviks diambil dengan cara memasukkan *dacron polyester swab* ke dalam canalis servikalis ibu hamil, didiamkan selama selama 20 detik pada serviks, setelah itu swab dibilas dengan larutan saline 1,5 ml selama 2 menit dalam tabung reaksi kemudian sediaan dimasukkan ke dalam tabung penyimpanan yang diberi label identitas penderita. Tabung di disimpan dalam *freezer* dengan suhu $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Untuk membawa sampel penelitian ke laboratorium, sampel dimasukkan dalam *ice box* yang berisi *dry ice* untuk menjaga agar sampel tetap beku.
- Sampel akan tetap stabil bila disimpan dalam *freezer* selama 3 bulan sebelum dilakukan pemeriksaan.
- Sediaan diperiksa dan dianalisis kadar metabolit NO. Pengukuran dilakukan menggunakan *Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit* dari *R&D Systems, USA*. Prinsip dasar pemeriksaan adalah konversi enzimatik nitrat menjadi nitrit oleh nitrat reduktase. Reaksi ini akan dideteksi secara kolorimetrik adanya nitrit sebagai zat warna azo oleh reaksi Griess *enzymatic conversion of nitrate to nitrite by nitrate reductase*. Pemeriksaan dilakukan dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 540 - 570 nm.
- Pemeriksaan dalam dilakukan setelah pengambilan cairan serviks.

- Dilakukan pengukuran skor Bishop dan kontraksi uterus kemudian dievaluasi selama 2 jam untuk menentukan apakah sampel akan dimasukkan kedalam kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* atau belum *inpartu*.
- Seluruh pemeriksaan dilakukan oleh residen dan spesialis obstetri ginekologi yang bertugas dan telah dilatih sebelumnya.
- Apabila dalam pengambilan sampel kulit ketuban pecah maka dikelola sesuai prosedur tetap yang berlaku di RSUP. Dr. Kariadi Semarang pada penderita dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* di evaluasi kemajuan persalinannya sesuai partograf. Pada penderita dengan kehamilan 41 minggu yang belum *inpartu* akan ditunggu dan di evaluasi selama 6 jam dengan pemberian antibiotika untuk perlindungan terhadap infeksi, bila dalam 6 jam pasien mengalami *inpartu*, kemajuan persalinannya dipantau sesuai partograf, bila dalam 6 jam pasien belum *inpartu* dilakukan induksi persalinan.

5.12. Alur penelitian



4.13. Analisis data

Setelah data terkumpul dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan kebenaran data. Selanjutnya dilakukan koding, tabulasi dan dimasukkan kedalam komputer.

Data yang berskala kategorial dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persentase. Data yang berskala kontinyu dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku.

Normalitas distribusi data diuji dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Data dianggap berdistribusi tidak normal apabila uji Kolmogorov-Smirnov bermakna ($p < 0,05$).

Perbedaan kadar NO serviks antara ibu hamil lebih 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu* diuji dengan uji t-tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney apabila data berdistribusi tidak normal.

Untuk mengetahui pengaruh variabel perancu akan dilakukan analisis multivariat dengan uji *generalized estimating equation* (GEE).

Batas derajat kemaknaan adalah $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisis statistik menggunakan program *SPSS for Windows v. 15,0* (SPSS Inc, USA).

4.14. Etika penelitian

1. Proposal dimintakan persetujuan *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP. Dr. Kariadi Semarang.
2. Subyek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan penelitian, protokol pengambilan sampel, risiko, efek samping dan komplikasi dari tindakan pengambilan sampel, serta cara mengatasi efek samping yang terjadi.
3. Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, disaksikan oleh suami/keluarga.

4. Pasien berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian dan tidak ada konsekuensi apapun dalam pengelolaan kehamilan.
5. Identitas pasien dirahasiakan.
6. Penelitian ini tidak merugikan atau membahayakan penderita.
7. Seluruh biaya yang berhubungan penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik *Ante Natal Care*, Unit Gawat Darurat dan kamar bersalin RSUP. Dr. Kariadi Semarang, RSUD. Tugurejo Semarang, Puskesmas Halmahera dan Puskesmas Ngesrep Semarang pada periode April 2008 sampai dengan Juni 2008. Pada periode tersebut dijumpai 59 kasus kehamilan lebih dari 41 minggu yang memenuhi syarat penerimaan untuk dijadikan subyek penelitian.

Subyek penelitian dibedakan atas 2 kelompok yaitu kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* sebanyak 24 orang dan kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu* sebanyak 35 orang. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu adalah berdasarkan kedatangan penderita dan dihentikan setelah jumlah sampel minimal terpenuhi. Dalam penelitian ini pengambilan sampel subyek yang sudah *inpartu* dan yang belum *inpartu* dilakukan pada kurun waktu yang sama. Pengambilan sampel ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* dihentikan setelah jumlah sampel minimal yaitu 24 subyek penelitian terpenuhi, sedangkan pada kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu* oleh karena pada kurun waktu tersebut jumlahnya lebih banyak dibandingkan dengan yang sudah *inpartu*, maka seluruhnya yaitu sebanyak 35 orang diambil untuk menjadi subyek penelitian.

5.1 Karakteristik subyek penelitian

Umur ibu pada kelompok yang belum *inpartu* sedikit lebih tua dibanding yang belum *inpartu* akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,5$). Berdasarkan tingkat pendidikan dijumpai pada kedua kelompok sebagian besar adalah tingkat pendidikan menengah tinggi, sedangkan berdasarkan riwayat pekerjaan pada kedua kelompok sebagian besar menyatakan tidak bekerja. Secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi tingkat pendidikan ($p=1,0$) dan riwayat pekerjaan ($p=0,7$) antara kedua kelompok penelitian. Kedua kelompok sama.

Berdasarkan paritas dijumpai ibu hamil dengan multipara jumlahnya lebih banyak secara bermakna dibanding dengan yang nulipara ($p<0,001$). Pada kategori umur kehamilan, tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada distribusi kategori umur kehamilan antara kedua kelompok penelitian ($p=1,0$).

Berdasarkan adanya riwayat kehamilan lewat bulan (KLB) dijumpai sebagian besar ibu hamil pada kedua kelompok menyatakan tidak ada riwayat KLB pada kehamilan sebelumnya, secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna pada riwayat adanya KLB antara kedua kelompok penelitian ($p=0,8$). Karakteristik ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* dan yang belum *inpartu* ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik ibu hamil lebih dari 41 minggu yang menjadi subyek penelitian

Karakteristik	<i>Inpartu</i>		<i>Belum inpartu</i>		p
	Mean (SD)	n (%)	Mean (SD)	n (%)	
Usia ibu (tahun)	28,8 (4,61)		27,8 (6,06)		0,5*
Pendidikan					
- Rendah (SD-SMP)		5 (20,8)	8 (22,9)		
- Menengah -Tinggi (SMA-PT)		19 (79,2)	27 (77,1)		1,0 [§]
Pekerjaan					
- Bekerja		7 (29,2)	13 (37,1)		
- Tidak bekerja		17 (70,8)	22 (62,9)		0,7 [§]
Paritas					
- Nulipara		4 (16,7)	22 (62,9)		
- Multipara		20 (83,3)	13 (37,1)		<0,001 [§]
Umur kehamilan (minggu)					
- 41-42		12 (50,0)	19 (54,3)		
- >42		12 (50,0)	16 (45,7)		1,0 [§]
Riwayat KLB					
- Ya		9 (37,5)	11 (31,4)		
- Tidak		15 (62,5)	24 (68,6)		0,8 [§]

* Uji *t-independent*§ Uji χ^2

5.2 Kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu

Kadar NO dari sampel serviks 59 ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* dan yang belum *inpartu* seluruhnya dapat diukur. Hasil uji normalitas distribusi data menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan data kadar NO serviks distribusinya adalah tidak normal.

Berdasarkan hasil pengukuran NO diketahui bahwa kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding yang belum *inpartu* ($p=0.01$). Kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah *inpartu* dan yang belum *inpartu* ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Kadar NO ($\mu\text{mol/L}$) serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status persalinan

Status persalinan	Rerata	SB	p
Belum <i>inpartu</i> (n=35)	45,1	15,05	0,01
Sudah <i>inpartu</i> (n=24)	120,5	59,98	

Uji Mann-Whitney

Sesuai dengan kerangka konsep penelitian, paritas dan adanya riwayat KLB merupakan faktor yang dapat mempengaruhi kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu.

Hasil analisis menunjukkan kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu pada multipara adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding yang nulipara ($p=0,01$). Data kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan paritas ditampilkan pada tabel 6 .

Tabel 6. Kadar NO ($\mu\text{mol/L}$) serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan paritas

Paritas	Rerata	SB	p
Nulipara (n=26)	50,3	19,75	0,01
Multipara (n=33)	95,8	64,11	

Uji Mann-Whitney

Berdasarkan adanya riwayat KLB pada kehamilan sebelumnya, dijumpai bahwa kadar NO serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu dengan riwayat KLB adalah lebih tinggi dibanding yang tidak ada riwayat KLB, akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,6$).

Tabel 7. Kadar NO ($\mu\text{mol/L}$) serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan adanya riwayat KLB

Riwayat KLB	Rerata	SB	p
Tidak ada (n=39)	66,6	23,25	0,6
Ada (n=20)	93,7	86,18	

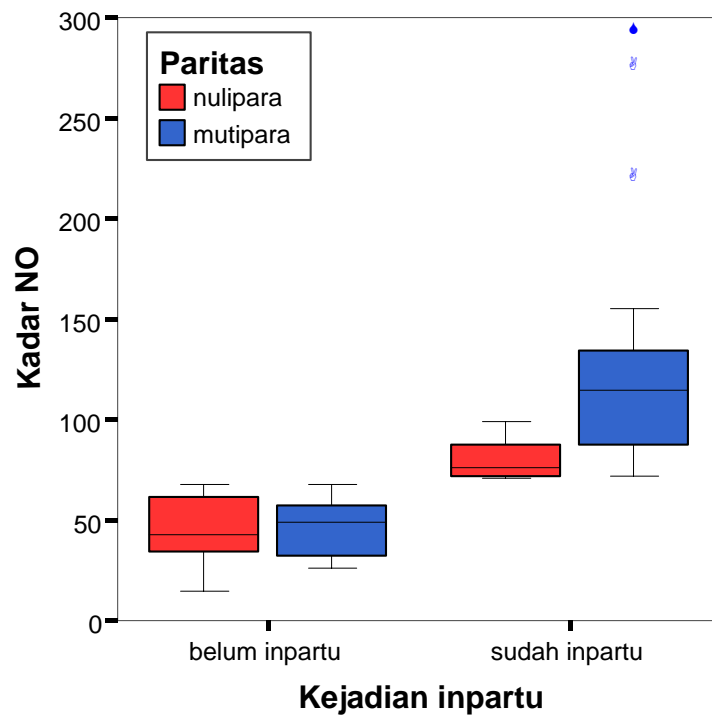
Uji Mann-Whitney

Berdasarkan analisis di atas diketahui bahwa status persalinan dan paritas berdasarkan analisis bivariat adalah variabel yang berpengaruh secara bermakna pada kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu. Perbandingan kadar NO berdasarkan status persalinan dan paritas ditampilkan pada tabel 8 dan gambar 8.

Tabel 8. Kadar NO ($\mu\text{mol/L}$) serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status persalinan dan paritas

Status persalinan	Paritas		p*
	Nulipara	Multipara	
	Rerata (SB); median	Rerata (SB); median	
Belum <i>inpartu</i>	45,0 (15,74); 42,1	45,3 (14,43); 48,4	0,9
Sudah <i>inpartu</i>	79,7 (12,81); 75,2	128,7 (62,51); 114,6	0,02

* Uji Mann-Whitney



Gambar 9. Perbandingan kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu berdasarkan status persalinan dan paritas

Tabel 8 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar NO serviks ibu multipara ataupun nulipara dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum *inpartu* ($p=0,9$), akan tetapi pada saat sesudah *inpartu* menunjukkan bahwa kadar NO serviks ibu multipara lebih tinggi secara bermakna dibanding yang nulipara ($p=0,02$). Pada gambar 7 menunjukkan gambaran yang sejalan dengan tabel 8.

Untuk mengetahui penyebab terjadi perbedaan yang bermakna kadar NO antara ibu dengan kehamilan lewat 41 minggu yang *inpartu* antara nulipara dan multipara, dilakukan analisis subgrup pada kelompok ibu dengan kehamilan lewat 41 minggu *inpartu* multipara antara yang memiliki riwayat KLB dengan yang tidak memiliki riwayat KLB. Hasil analisis menunjukkan kadar NO ibu hamil *inpartu* multipara yang memiliki riwayat KLB lebih tinggi secara bermakna dibanding yang tidak memiliki riwayat KLB ($p=0,001$). Data kadar NO ditampilkankan ibu hamil *inpartu* multipara yang memiliki riwayat KLB ditampilkan pada tabel 9.

Tabel 9. Kadar NO ($\mu\text{mol/L}$) serviks pada ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* multipara berdasarkan adanya riwayat KLB

Riwayat KLB	Rerata	SB	p
Tidak ada (n=11)	93,2	18,84	0,001
Ada (n=9)	172,0	70,64	

Uji Mann-Whitney

Untuk mengetahui besarnya pengaruh status persalinan, paritas dan riwayat KLB terhadap kadar NO dilakukan analisis multivariat dengan uji *generalized estimating equation* (GEE). Pada uji GEE variabel bebas adalah kadar NO (skala

kontinyu), sedangkan variabel terikat adalah status persalinan dan paritas. Komponen uji GEE adalah *family data* adalah Gaussian sesuai dengan skala data kadar NO yang bersifat kontinyu, *link data* bersifat *identity* dimana data variabel bebas maupun terikat tidak dilakukan transformasi apapun dan pada pilihan *correlation* digunakan *independent* oleh karena data kadar NO hanya diukur 1 kali. Hasil analisis adalah sebagai berikut:

Tabel 10. Analisis multivariat pengaruh status persalinan, paritas dan riwayat KLB terhadap kadar NO ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu

Kadar NO	Koefisien	SE	p	95 % interval kepercayaan	
Status					
persalinan	68,65882	11,52931	<0,001	46,06178	91,25586
Paritas	11,79953	11,48372	0,3	-10,70815	34,30722
KLB	20,98763	10,73406	0,05	17,83536	50,40705

Tabel 10 menunjukkan bahwa status persalinan dan adanya riwayat KLB merupakan variabel yang berpengaruh secara bermakna terhadap kadar NO serviks ($p < 0,001$ dan $0,05$). Hal ini sejalan analisis bivariat yang juga mendapatkan perbedaan yang bermakna kadar NO serviks pada ibu hamil yang belum *inpartu* dan sudah *inpartu*. Variabel KLB pun tampak mempunyai pengaruh secara bermakna dimana hal ini tidak tampak pada analisis bivariat, sedangkan variabel paritas walaupun pada hasil analisis GEE tidak bermakna ($p = 0,3$), akan tetapi belum dapat disimpulkan tidak mempunyai pengaruh terhadap kadar NO serviks. Hal tersebut dikarenakan variabel paritas masih bersifat *inconclusive* dimana rentang nilai 95% kepercayaannya melingkupi angka 1. Dari hasil analisis bivariat dan multivariat dapat diketahui bahwa

variabel yang secara konsisten berpengaruh terhadap kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu adalah status persalinan.

BAB 6

PEMBAHASAN

Risiko kematian perinatal pada KLB meningkat seiring dengan makin tuanya usia kehamilan³. Pada KLB cenderung mengalami penurunan kesejahteraan janin intra uterin sehingga sering terjadi komplikasi-komplikasi pada janin maupun pada ibu. Melihat komplikasi yang dapat terjadi pada KLB, diperlukan usaha-usaha untuk mencegah KLB. Salah satunya dengan mencari faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya KLB walaupun sampai saat ini penyebab terjadinya KLB belum diketahui dengan jelas⁹⁻¹³. Secara umum teori-teori tersebut menyatakan KLB terjadi karena adanya gangguan terhadap timbulnya persalinan. Sedangkan timbulnya persalinan sendiri sampai sekarang belum diketahui dengan jelas. Salah satu teori yang diduga mendasari terjadinya persalinan yaitu teori penurunan progesteron. Teori ini menyatakan bahwa proses persalinan dimulai saat terjadi penurunan kadar progesteron¹⁴. Penurunan kadar progesteron ini menyebabkan pelepasan nitrik oksida (NO) pada endometrium dan serviks serta aktivasi sitokin¹⁵.

Pada penelitian ini diambil usia kehamilan 41 minggu karena berdasarkan penelitian di Kanada tahun 1999 didapatkan penurunan angka lahir mati persalinan pada umur kehamilan 41 minggu setelah ada kebijakan pengakhiran kehamilan dengan induksi persalinan saat umur kehamilan 41 minggu⁵. Pada tahun 2001 oleh *Society of Obstetrician and Gynecologists of Canada (SOGC)* telah dilakukan penelitian metaanalisis dan dibuat suatu pedoman pada umur kehamilan > 41 minggu sebaiknya tindakan induksi sudah dilakukan⁶. Di Skotlandia tahun 2001 dilakukan penelitian yang

mendukung penelitian diatas dengan hasil bahwa persalinan pada umur kehamilan 38 minggu memiliki indeks risiko kematian perinatal tiap 1000 kelahiran paling rendah. Sedangkan angka kematian perinatal paling rendah pada umur kehamilan 41 minggu³.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik penderita kehamilan lebih dari 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu* berdasarkan usia ibu, umur kehamilan, pendidikan dan pekerjaan adalah sama.

Dari kepustakaan didapatkan bahwa faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya KLB adalah paritas dan riwayat KLB⁹⁻¹³. Berdasarkan paritas dari hasil penelitian ini pada karakteristik penderita tampak bahwa pada kehamilan lebih dari 41 minggu belum *inpartu* lebih banyak terdapat pada nulipara dibandingkan dengan multipara yaitu 22 (62,9%) vs 13 (37,1%). Hal ini karena pada multipara mempunyai kadar nitrik oksida yang lebih tinggi dibandingkan nulipara, sehingga peluang kejadian KLB lebih banyak terjadi pada nulipara. Sampai saat ini mekanisme ini belum pernah disebutkan diberbagai kepustakaan dan penelitian.^{11,16}.

Berdasarkan riwayat KLB dari hasil penelitian ini pada karakteristik penderita tampak pada kehamilan lebih dari 41 minggu baik pada kelompok *inpartu* maupun belum *inpartu* ditemukan lebih banyak subyek penelitian yang tidak mempunyai riwayat KLB dibandingkan yang mempunyai riwayat KLB yaitu 39 vs 20. Pada kehamilan lebih dari 41 minggu yang tidak mempunyai riwayat KLB sebanyak 39 subyek dimana 26 subyek adalah nulipara. Jadi hanya 13 subyek multipara yang tidak mempunyai riwayat KLB sebelumnya. Bila dibandingkan, didapatkan subyek penelitian multipara yang mempunyai riwayat KLB lebih banyak daripada yang tidak mempunyai riwayat KLB yaitu 20 vs 13. Hal ini sesuai dengan kepustakaan dan

penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa KLB akan mengalami kejadian berulang pada kehamilan berikutnya⁹⁻¹³.

Kadar NO serviks pada seluruh subyek penelitian dapat terdeteksi. Dari 59 subyek penelitian dengan usia kehamilan lebih dari 41 minggu, terdapat 24 kasus dengan kehamilan lebih 41 minggu *inpartu* dan 35 kasus belum *inpartu*. Rerata kadar NO serviks pada kelompok *inpartu* lebih tinggi dibanding kelompok belum *inpartu* yaitu 120,48 (59,979) $\mu\text{mol/L}$ vs 45,10 (15,051) $\mu\text{mol/L}$. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Finlandia tahun 2004 dimana didapatkan kadar NO serviks KLB lebih rendah (19,4 $\mu\text{mol/L}$) dibanding kehamilan cukup bulan yang sudah *inpartu* (106 $\mu\text{mol/L}$). Rendahnya kadar NO serviks akan menghambat terjadinya pematangan serviks sehingga tidak terjadi persalinan dan berlanjut menjadi KLB¹⁶. Pada kehamilan cukup bulan dengan kadar NO serviks rendah dan diprediksi akan mengalami KLB sebaiknya dilakukan tindakan untuk mencegah komplikasi yang bisa terjadi pada KLB misalnya dengan memberikan obat-obatan NO dan mengakhiri kehamilan pada umur kehamilan 41 minggu¹⁷. Pemberian obat-obatan NO diharapkan dapat meningkatkan kadar NO serviks sehingga terjadi pematangan serviks yang merupakan faktor yang penting dalam proses persalinan.

Kadar NO serviks yang tinggi mungkin merupakan faktor utama dalam pematangan serviks. Proses pematangan serviks dimulai dengan adanya penurunan kreseptor progesteron-B. Penurunan reseptor progesteron-B pada sel miometrium akan menginduksi i NOS yang akan mensintesis NO yang menyebabkan pematangan serviks. NO bekerja mematangkan serviks dengan meningkatkan permeabilitas vaskuler, meningkatkan regulasi MMP, sekresi sitokin dan menginduksi apoptosis

jaringan serviks^{15,35}. Pada proses pematangan serviks terjadi pencernaan kolagen serviks serta peningkatan kandungan air, sehingga jaringan serviks menjadi lunak dan terjadi pembukaan ostium. Salah satu mediator kimia peradangan yang berperan dalam proses pematangan serviks adalah prostaglandin yang disintesis menggunakan enzim *cyclo-oxygenase* (COX) II. Prostaglandin dibentuk melalui reaksi oksidasi asam arakhidonat dengan bantuan enzim COX II¹⁵⁻²². NO berperan dalam stimulasi COX II yang akan menyebabkan pembentukan prostaglandin. Prostaglandin sendiri mempunyai efek stimulasi terhadap iNOS yang akan memicu pembentukan NO lebih besar, sehingga semakin matang serviks maka akan semakin tinggi kadar NO. Hal tersebut di atas dapat menjelaskan lebih tingginya kadar NO pada saat *inpartu* dibanding sebelum *inpartu*.

Pada penelitian ini juga dijumpai kadar NO serviks ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu multipara lebih tinggi secara bermakna dibanding nulipara. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Tommiska dkk di Finlandia dan kepustakaan yang menyatakan bahwa kadar NO serviks lebih tinggi pada multipara dibandingkan nulipara^{15,16}. Walaupun demikian belum ada penelitian yang memberikan penjelasan perbedaan mekanisme sekresi NO antara ibu hamil nulipara dengan multipara. Diduga hal tersebut disebabkan adanya perbedaan perubahan jaringan serviks antara nulipara dengan multipara. Pada penelitian ini tampak pada saat sebelum *inpartu* tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar NO serviks ibu hamil nulipara dengan multipara, akan tetapi pada saat *inpartu* kadar NO serviks ibu hamil multipara lebih tinggi secara bermakna dibanding yang nulipara. Hal ini mendukung dugaan bahwa kadar NO serviks sangat dipengaruhi oleh status persalinan

walaupun juga dapat dipengaruhi paritas. Besarnya pengaruh status persalinan terhadap kadar NO juga dikonfirmasi oleh hasil analisis multivariat yang menunjukkan bahwa status persalinan merupakan faktor yang berpengaruh secara bermakna terhadap kadar NO. Sedangkan pengaruh paritas terhadap kadar NO belum dapat disimpulkan. Penyebab hal tersebut diduga oleh karena adanya faktor lain yang turut berpengaruh pada sekresi NO pada kelompok multipara. Salah satu faktor yang diduga turut berperan pada ibu hamil multipara adalah adanya riwayat KLB. Pada penelitian ini dijumpai bahwa kadar NO serviks ibu hamil dengan riwayat KLB lebih tinggi dibanding yang tidak ada riwayat KLB, akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Analisis pada kelompok ibu hamil multipara yang *inpartu* dijumpai kadar NO lebih tinggi pada kelompok yang memiliki riwayat KLB secara bermakna dibanding yang tidak memiliki riwayat KLB. Adanya riwayat KLB ini yang diduga menyebabkan adanya perbedaan bermakna antara ibu hamil lebih dari 41 minggu *inpartu* nulipara dengan multipara.

Keterbatasan penelitian ini adalah pemeriksaan kadar NO dilakukan hanya pada usia kehamilan > 41 minggu *inpartu* dan belum *inpartu*. Sebaiknya dilakukan penelitian yang mengukur kadar NO pada kehamilan aterm sampai proses persalinan, sehingga dapat diketahui *cut off point* kadar NO untuk prediktor terjadinya kehamilan lewat bulan, baik untuk nulipara maupun multipara. Selain itu, setiap sampel yang diperoleh tidak dapat langsung dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan kadar NO dapat dilakukan bila sejumlah sampel telah terkumpul, sehingga biaya pemeriksaan menjadi tinggi.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

Kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu belum inpartu terbukti lebih rendah dibandingkan dengan yang sudah inpartu.

7.2 Saran

1. Pada kehamilan lewat bulan dapat diberikan obat-obatan NO untuk menginduksi pematangan serviks. Obat-obatan NO tidak menyebabkan hiperstimulasi uterus sehingga aman dan tidak memiliki efek samping mayor terhadap janin atau ibu.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut kadar NO pada kehamilan aterm sampai proses persalinan, pada kelompok nulipara dan multipara, agar didapatkan *cut off point* kadar NO sebagai prediktor terjadinya KLB, dan dapat diketahui faktor atau mekanisme yang menyebabkan kadar NO pada multipara lebih tinggi dibandingkan nulipara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, Kaunitz AM. Labor induction versus expectant management for postterm pregnancies: A systematic review with meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2003;101(6):1312-8.
2. Ogburn T, Haffner W. Post-term pregnancy [online] 2004 Juli. Diakses dari URL: <http://www.springerlink.com/app/home/contribution.asp?>
3. Smith GCS. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;184:489-96.
4. Briscoe D, Nguyen H, Mencer M, Gautam N, Kalb DB. Management of pregnancy beyond 40 weeks' gestation. *Am Fam Physician* 2005; 71:1935-41.
5. Schreiber JR, Bao S. Cervical Ripening. *eMedicine* [serial online] 2002 April. Diakses dari: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3282.htm>.
6. The Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada (SOGC). Induction of labor. The ALARM International Course Syllabus. Ontario: SOGC; 2001.
7. Pernoll ML, Roman AS. Late pregnancy complications. In DeCherney AH, Nathan L. *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*. 9th ed. McGraw-Hill, 2003: 286-300.
8. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In *Williams obstetrics*. 21st ed. McGraw Hill Inc, 2001: 853-89.
9. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Postterm pregnancy. In *Williams obstetrics*. 21st ed. McGraw Hill Inc, 2001: 729-41.
10. Chan PD. Postdates pregnancy. In *Current Clinical Strategies*. *Obstet. Gynecol.*, 2002: 139-141.
11. Carey J, Rayburn WF. Postdates pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2002;105-107.
12. Wilkes PT, Galan H. Postdates pregnancy. *eMedicine* [serial online] 2002 Agustus. Diakses dari: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3248.htm>.
13. Norwitz ER. Postterm pregnancy. Diakses dari: <http://patients.update.com/topic.asp?file=pregcomp/14258>.
14. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap II LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Mechanism of normal labor. In *Williams obstetrics*. 21st ed. McGraw Hill Inc, 2001: 291-308.
15. Tommiska MV. Nitric oxide in human uterine cervix: role in cervical ripening [Academic dissertation]. Helsinki: Departement of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the University of Helsinki - Helsinki University Central Hospital, 2006. Diakses dari: <http://ethesis.helsinki.fi>
16. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Tlikorkala O. Cervical nitric oxide release in women postterm. *Obstet. Gynecol.* 2004;103(4):657-62.
17. Troncoso GA, Alvarado AV, Gomez AB. Intracervical application of the nitric oxide donor isosorbide dinitrate for induction of cervical ripening: a randomized controlled trial to determine clinical efficacy and safety prior to first trimester surgical evacuation of retained products of conception. *Br J Obstet Gynecol* 2005; 112:1615-9.

18. Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, Norstrom A. Vaginal administration of the nitric oxide isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: A randomized controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1692-7.
19. Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Increased release of cervical nitric oxide in spontaneous abortion before clinical symptoms: A possible mechanism for preabortal cervical ripening. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5622-6.
20. Tjahjanto H. Prediksi skor Bishop dalam menentukan keberhasilan induksi persalinan kehamilan lewat bulan [Tesis]. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2000.
21. Handaria D. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kehamilan lewat bulan [Tesis]. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2001.
22. Muarif YS. Perbandingan keberhasilan misoprostol dan tetesan oksitosin untuk induksi persalinan pada kehamilan lewat bulan [Tesis]. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2002.
23. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
24. Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara LM, Greer AI, Norman JE. Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol hum reprod* 2002;6(11):1041-8.
25. Ekerhovd E, Brannstrom M, Delbro D, et al. Nitric oxide synthases in human cervix at term pregnancy and effects of nitric oxide on cervical smooth muscle contractility. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 610-16.
26. Tamanini C, Basini G, Grasselli F, Tirelli M. Nitric oxide and the ovary. *J Anim Sci* 2003;81:1-7.
27. Norman JE, Cameron IT. Nitric Oxide and pregnancy-associated pathology. *Reprod Bio and Endocrinol* 2003; 2:66-72.
28. Mandach U, Lauth D, Huch R. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. *JFM Neo Med* 2003;123:22-7.
29. Schreiber JR, Bao S. Cervical Ripening. *eMedicine* [serial online] 2002 April. Diakses dari: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3282.htm>.
30. Becher N, Hein M, Danielsen CC. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the cervical mucus plug at term of pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 2003; 191:1232-9.
31. Stygar, Wang H, Vldic YS, Ekman G, Eriksson H, Sahlin L. Increased level of matrix metalloproteinase 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biol reprod* 2002;67:889-94.
32. Seyffarth G, Nelson PN, Dunmore SJ, et al. Lipopolysaccharide induce nitric oxide synthase expression and platelet-activating factor increase nitric oxide production in human fetal membranes in culture. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:1-9.

33. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The Endocrinology of pregnancy. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005 : 275-338.
34. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor current concept. *N Engl J Med*;341: 660-6 .
35. Sennstrom MB, Ekman G, Thorsson GW, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 375-81.
36. Crane JMG. Factors predicting labor induction success: A critical analysis. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2006;49(3): 573–84.
37. Crane J. Induction of labour at term. *JOGC* ;(107):1–12.
38. Chamberlain G, Zander L. ABC of labor care: Induction. *BMJ* 1999;318:995-8.
39. Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. *Obstet and Gynecol*, 2006;49(3):564–72.
40. Maul H, Mackay C, Garfield RE. Cervical ripening: Biochemical, molecular, and clinical considerations. *Obstet and Gynecol*. 2006;49(3): 551–63.
41. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap II LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Parturition. In *Williams obstetrics*. 21st ed. McGraw Hill Inc ,2001: 251-90.
42. Condon JC, Hardy DB, Kovaric K, Mendelson CR. Up-regulation of the Progesterone Receptor (PR)-C Isoform in Laboring Myometrium by Activation of Nuclear Factor- κ B May Contribute to the Onset of Labor through Inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 20(4):764-775.
43. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR 2001 Interaction between progesterone receptor isoform in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 7:875-879
44. Lindstorm TM, Bennet PR. The role of nuclear factor kappa B in human labour. *Society for Reproduction and Fertility*;2005.p.569-81
45. Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, Bennett PR. Human labour is associated with nuclear factor- κ B activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal'. *Mol Hum Reprod* 2001;7:581-86
46. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2924-30
47. Tomiska MV, Nuutila M, Ylikorkala O. Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: Further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:779-85.

Lampiran 1. *Ethical clearance*

	KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO /*DAN RS dr KARIADI SEMARANG Sekretariat : Kantor PD IV. Dekanat FK Undip Jl. Dr. Sutomo 18. Semarang Telp/Fax. 024-8446905	
<hr/> ETHICAL CLEARANCE No.30 /EC/FK/RSDK/2008		
<p>Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RS. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian dengan judul :</p>		
PERBANDINGAN KADAR NITRIK OKSIDA SERVIKS PADA KEHAMILAN LEBIH DARI 41 MINGGU INPARTU DAN BELUM INPARTU		
Peneliti Utama	:	dr. Arufiadi Anityo Mochtar
Pembimbing	:	1. Prof. dr. Ariawan Soeyoenoes,Sp.OG(K) 2. dr. Bambang Wibowo,Sp.OG(K)
Penelitian	:	Dilaksanakan di RS.Dr.Kariadi, RSUD Tugurejo, Puskesmas Halmahera & Puskesmas Ngesrep Semarang.
<p>Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004</p>		
<p>Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.</p>		
Semarang, 9 Mei 2008		
 Menyetujui Fakultas Kedokteran Undip Dekan dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K) NIP. 130 368 078	 Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi Semarang Prof. Dr.dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC NIP. 130 368 076	

Lampiran 2. Persetujuan penelitian dari RSUP dr. Kariadi Semarang



RSUP DOKTER KARIADI SEMARANG

Jl. Dr. Sutomo No 16, Semarang, PO Box 1104
Telpon : 024-8413993, 8413476, 8413764 Fax : 024-8318617
Website : <http://www.rskariadi.go.id> Email : rsdk@indosat.net.id

Nomor : DL.00.02. D1KLT.132
Lamp. : -
Perihal : **Penelitian**

Semarang, 25 APR 2008

Kepada Yth.
Ketua Bagian/SMF Obsgin
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi
di -
SEMARANG

Menjawab surat saudara No.119./OG/J07.1.17/PP/2008 tanggal 27 Maret 2008 perihal permohonan ijin penelitian, dengan ini diberitahukan bahwa pada prinsipnya :

Nama : **Dr. Arufiadi Anityo Mochtar**
Asal Instansi : PPDS-I Obsgin FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang
Judul : Perbandingan Kadar Nitrik Oksida Serviks Pada Kehamilan Lebih Dari 41 Minggu Inpartu dan Belum inpartu.
Pembimbing I : Prof. Dr. Ariawan Soejoenoes, Sp.OG(K)
II : Dr. Bambang Wibowo, Sp.OG(K)

dijijinkan melaksanakan Penelitian di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan ketentuan :

- o Pihak institusi dan mahasiswa dapat mentaati peraturan serta tata-tertib yang berlaku di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- o Waktu pelaksanaan penelitian dapat dilakukan sewaktu-waktu hari kerja selama ± 3 bulan, dengan jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 48 sampel.
- o Tidak mengganggu pelayanan.
- o Biaya penelitian menjadi tanggungjawab peneliti.
- o Memberikan laporan hasil penelitian kepada RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Bagian/Instalasi tempat penelitian dilaksanakan.

Demikian untuk menjadikan maklum, atas perhatian saudara diucapkan terimakasih.

Direktur SDM dan Pendidikan

Dr.H.M. Sholeh Kosim, S.p.A(K)
NIP. 140086952

Tembusan kepada Yth :

1. Ka.Inst. Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi Semarang
2. Ka.Inst. Diklat Litbang
- ✓ 3. Yang bersangkutan
4. Arsip.

Lampiran 3. Lembar informasi untuk pasien

Sukarelawan yang terhormat,

Kehamilan lebih dari 41 minggu yang belum menunjukkan tanda-tanda persalinan akan berlanjut dan menjadi kehamilan lewat bulan (KLB) . Keadaan ini harus dicegah karena pada KLB terjadi berbagai macam komplikasi pada janin antara lain pertumbuhan janin terhambat, gawat janin bahkan kematian perinatal. Pada ibu terjadi peningkatan risiko komplikasi persalinan, antara lain trauma persalinan karena bayi besar dan peningkatan risiko perdarahan.

Salah satu usaha untuk mencegah KLB dengan mencari faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya KLB. Pada KLB ditemukan kadar NO cairan serviks lebih rendah dibanding kehamilan cukup bulan. Rendahnya kadar NO pada cairan serviks akan menghambat terjadinya pematangan serviks sehingga tidak terjadi persalinan dan berlanjut menjadi KLB.

Pada penelitian ini kami bermaksud mengukur kadar NO serviks pada kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah mengalami inpartu dan belum inpartu. Diharapkan dengan mengetahui kadar NO pada kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah mengalami inpartu dan belum inpartu, kita dapat memprediksi terjadinya KLB, sehingga kita dapat melakukan pengelolaan yang tepat yang berdampak pada menurunnya angka morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi akibat KLB.

Selama prosedur berlangsung, keadaan umum ibu, kesejahteraan janin serta efek samping yang mungkin timbul akan terus dipantau secara ketat. Tidak ada bahaya dalam penelitian ini, kecuali kemungkinan komplikasi akibat pengambilan cairan serviks seperti infeksi. Pencegahannya dengan menggunakan peralatan sekali pakai *disposable*, teknik aseptis, dan melakukan dengan pengambilan spesimen secara benar dan hati-hati.

Anda mempunyai hak untuk berhenti setiap waktu tanpa mempengaruhi hubungan selanjutnya dengan dokter anda. Jika anda memutuskan untuk menghentikan keikutsertaan anda dalam penelitian ini, maka penelitian akan segera kami hentikan. Sangat dimaklumi bahwa nama anda dan informasi lain mengenai keamanan pribadi anda dirahasiakan.

Lampiran 4. Lembar persetujuan setelah mendapat penjelasan

**LEMBAR PERSETUJUAN
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat:

Nomor Rekam Medik :

Setelah membaca lembar informasi penelitian dan setelah mendapat keterangan yang jelas mengenai tujuan, manfaat dan prosedur penelitian tentang :

**PERBANDINGAN KADAR NITRIK OKSIDA SERVIKS
PADA KEHAMILAN LEBIH DARI 41 MINGGU INPARTU DAN
BELUM INPARTU,**

saya menyatakan **setuju** untuk diikutsertakan dalam penelitian ini dan bersedia untuk mengikuti prosedur penelitian yang telah ditetapkan.

Persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Peneliti,

.....

Yang membuat persetujuan,

()

()

Mengetahui,
Suami/orang tua/keluarga

()

Lampiran 5. Protokol penelitian

- Ibu hamil lebih dari 41 minggu yang datang ke Poliklinik *Ante Natal Care*, Unit Gawat Darurat dan Kamar bersalin RSUP. Dr. Kariadi Semarang, RSUD. Tugurejo Semarang, RSUD. Kota Semarang, RSUD. Ungaran, Puskesmas Halmahera Semarang, Puskesmas Ngesrep Semarang, yang memenuhi kriteria sampel penelitian untuk menjadi subyek penelitian.
- Pengumpulan sampel kedua kelompok dilakukan dalam kurun waktu yang bersamaan. Pengambilan sampel dihentikan setelah sampel kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu inpartu telah terpenuhi (n=24). Sampel kelompok ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu belum inpartu diambil seluruhnya. Hal ini berdasarkan observasi bahwa ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang dirawat di kamar bersalin RSUP. Dr. Kariadi Semarang lebih banyak yang belum inpartu daripada inpartu.
- Ibu hamil diminta persetujuannya untuk diikutsertakan dalam penelitian dengan *informed consent* tertulis. Pada ibu diberikan penjelasan lengkap tentang tujuan, manfaat dan prosedur penelitian.
- Setelah ibu hamil memberikan persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian maka dilakukan anamnesis dengan kuesioner yang telah disiapkan sebelumnya untuk mendapatkan data karakteristik, riwayat kehamilan sekarang, riwayat kehamilan dan persalinan sebelumnya.
- Pasien tidur di meja ginekologi posisi litotomi.
- Dilakukan aseptik dan antiseptik daerah vulva dan sekitarnya.
- Pasang duk steril kecuali daerah vulva dan sekitarnya kemudian dipasang spekulum.
- Sampel dari cairan serviks diambil dengan cara memasukkan *dacron polyester swab* ke dalam canalis servikalis ibu hamil, didiamkan selama selama 20 detik pada serviks, setelah itu swab dibilas dengan larutan saline 1,5 ml selama 2 menit dalam tabung reaksi kemudian disimpan dalam *ice box* untuk selanjutnya disimpan dalam *freezer* dengan suhu -21°C .
- Pemeriksaan dalam dilakukan setelah pengambilan cairan serviks.
- Dilakukan pengukuran skor Bishop dan kontraksi uterus kemudian dievaluasi selama 2 jam untuk menentukan apakah sampel akan dimasukkan kedalam kelompok Ibu dengan kehamilan lebih dari 41 minggu inpartu atau belum inpartu.
- Seluruh pemeriksaan akan dilakukan oleh residen dan spesialis Obstetri Ginekologi yang bertugas dan telah dilatih sebelumnya.
- Apabila dalam pengambilan sampel kulit ketuban pecah maka akan dikelola sesuai prosedur tetap yang berlaku di RSUP. Dr. Kariadi Semarang pada penderita dengan kehamilan lebih dari 41 minggu yang sudah inpartu akan di evaluasi kemajuan persalinannya sesuai partograf. Pada penderita dengan kehamilan 41 minggu yang belum inpartu akan ditunggu dan di evaluasi selama 6 jam dengan pemberian antibiotika untuk perlindungan terhadap infeksi, bila dalam 6 jam pasien mengalami inpartu, kemajuan persalinannya akan dipantau sesuai partograf, bila dalam 6 jam pasien belum inpartu akan dilakukan induksi persalinan.

Lampiran 6. Status penelitian

STATUS PENELITIAN NO. ____
PERBANDINGAN KADAR NITRIK OKSIDA SERVIKS
PADA KEHAMILAN LEBIH DARI 41 MINGGU
INPARTU DAN BELUM INPARTU

A. IDENTITAS

Nama : Ny. / Suami : Tn.
Umur : tahun
Alamat :
Datang tanggal :
No CM :

B. DATA DASAR

Pendidikan :
Pekerjaan :
Paritas : ,usia anak terkecil tahun
Rujukan : 1. Bidan 3. Dokter spesialis 5. Datang sendiri
2. Dokter umum 4. RS lain
Hari pertama haid terakhir : → Umur kehamilan :
Riwayat haid : Siklus haid : Lama siklus :

C. ANAMNESIS

1. Keluhan : mules-mules/ perut terasa kenceng sejak.....jam/.....hari sebelum datang ke RSDK.
2. Riwayat penyakit dahulu : jantung, hipertensi (ya/tidak)
3. Keluar air ketuban : Ya/tidak (Bila ya, tanggal.....jam.....)
4. Keluar darah dari jalan lahir : Ya/tidak (Bila ya, tanggal.....jam.....)
5. Keputihan berbau busuk : Ya/Tidak
6. Riwayat kehamilan lewat bulan : Ya/Tidak

D. PEMERIKSAAN FISIK

Tekanan darah : / mmHg
Nadi : x/menit
Frekuensi nafas : x/menit
Suhu : °C
Mata : Tidak ada kelainan / ada :
Jantung : Tidak ada kelainan / ada :
Paru : Tidak ada kelainan / ada :
Abdomen : Tidak ada kelainan / ada :
Ekstremitas : Tidak ada kelainan / ada :
Kelainan lain yang ditemukan :

E. KADAR NO SERVIKS :

F. SKOR BISHOP :

HASIL PEMERIKSAAN NITRIK OKSIDA

No	Nama	Umur	Paritas	Riw KLB	Bishop	Hasil NO ($\mu\text{mol/L}$)
1	En	25	2	T	9	121,5
2	Er	27	2	T	10	104,5
3	Nu	30	2	T	10	98,4
4	Ek	23	1	T	2	48,0
5	Pu	34	2	T	9	117,1
6	Ok	27	1	T	1	48,0
7	An	26	2	Y	9	178,5
8	Ve	20	1	T	1	59,4
9	Ri	29	3	Y	3	67,1
10	Mu	36	3	T	9	115,7
11	Sk	25	2	T	9	154,4
12	Df	31	1	T	2	38,0
13	In	33	1	T	2	28,2
14	Ru	35	1	T	2	39,2
15	Ha	19	1	T	2	60,0
16	Pj	26	1	T	3	42,7
17	So	20	2	Y	10	108,3
18	Su	36	3	T	8	73,6
19	Tr	29	2	Y	2	65,6
20	Ii	31	3	Y	12	273,7
21	Ma	36	2	Y	2	36,9
22	Ro	37	2	T	9	86,7
23	Sr	33	3	Y	10	218,1
24	Mi	20	1	T	8	71,4
25	Ro	30	3	Y	3	60,7
26	Ra	30	1	T	2	34,6
27	Nu	31	2	Y	9	130,6
28	En	26	2	Y	9	137,5
29	Iy	30	3	Y	3	64,9
30	Di	30	3	Y	10	290,8
31	Ri	32	2	Y	2	67,8
32	Ha	33	1	T	1	30,6
33	Sn	27	1	T	1	30,6
34	Nu	39	2	T	9	86,7
35	Fi	39	2	Y	3	56,8

36	Ih	26	1	T	3	49,1
37	Mu	25	1	T	3	35,7
38	Dn	21	1	T	8	76,7
39	Vt	22	1	T	2	69,9
40	Si	26	2	Y	9	123,6
41	Nr	20	1	T	10	73,6
42	Nn	26	2	T	9	91,4
43	Pi	31	1	T	1	19,5
44	Th	30	2	Y	4	56,1
45	Me	42	1	T	0	25,7
46	Ng	24	2	Y	9	113,5
47	Sr	30	3	T	1	50,9
48	Wh	27	2	Y	3	41,5
49	Ny	27	1	T	0	13,7
50	Sp	30	3	Y	3	62,1
51	Sr	30	1	T	1	32,3
52	Jz	25	2	T	9	75,4
53	Rn	26	2	Y	3	48,4
54	Ju	22	1	T	1	31,1
55	St	24	1	T	2	20,4
56	Le	23	2	T	4	36,0
57	Sy	20	1	T	2	67,0
58	Eg	21	1	T	8	62,7
59	Si	25	1	T	3	33,5