

**EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING KETOROLAC  
SEBAGAI TOKOLITIK PADA ANCAMAN  
PERSALINAN PREMATUR**

**Tinjauan perbandingan dengan nifedipin**

***THE EFFECTIVITY AND SIDE EFFECT OF KETOROLAC AS  
TOCOLYTIC IN PRETERM LABOR***

*Comparison with Nifedipine*



**Tesis**

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

**Jenny Jusuf**

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

TESIS

**EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING KETOROLAC  
SEBAGAI TOKOLITIK PADA ANCAMAN  
PERSALINAN PREMATUR**  
Tinjauan perbandingan dengan nifedipin

disusun oleh:

Jenny Jusuf

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 16 September 2008  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. Fadjar Siswanto, SpOG(K)  
NIP. 140 090 444

dr. Herman Kristanto, MS, SpOG(K)  
NIP. 131 844 805

Mengetahui,

Ketua Program Studi  
Obstetri Ginekologi  
Fakultas Kedokteran UNDIP

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Program Pasca Sarjana UNDIP

dr. Syarief Thaufik, 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, April 2008

Jenny Jusuf

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. Jenny Jusuf  
Tempat/ tgl. Lahir : Kendari/ 28 April 1977  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Kemaraya Timur : Lulus tahun 1989
2. SMPN 1 Kendari : Lulus tahun 1992
3. SMAN 1 Kendari : Lulus tahun 1995
4. FK UKI Jakarta : Lulus tahun 2002
5. PPDS-1 OBSGIN UNDIP Semarang : Lulus tahun 2008
6. Magister Ilmu Biomedik PPs UNDIP Semarang : (2003- sekarang)

### C. Riwayat pekerjaan

Tahun 2006 – sekarang : Pegawai Negeri Sipil Departemen  
Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara

### D. Riwayat keluarga

1. Nama orang tua :  
Ayah : Drs. H. M. Jusuf Ponea, MSi  
Ibu : H. Nontje Dinar
2. Nama suami : Aji pramito
3. Anak : Allyssa Nadhirah Tsaqieb

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Efektivitas dan efek samping ketorolac sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur, Tinjauan perbandingan dengan nifedipin”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan 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 memberi 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 Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik 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, M.Med.Sc, SpAnd**, Rektor Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD**, Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

3. **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)**, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. **Dr. Soejoto, SpKK(K)**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam rangka menyelesaikan Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik 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-RSUP. Dr. Kariadi Semarang dan selaku pembimbing saya yang telah memberikan kesempatan, penuh kesabaran dan ketekunan membimbing dan mengarahkan saya selama mengikuti Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang hingga selesainya tesis ini.
7. **dr. Syarief 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 bidang Obstetri Ginekologi dan mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan tesis ini.
8. **dr. Fajar Siswanto, SpOG(K)** selaku pembimbing yang selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.
9. **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 Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program

Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang agar saya dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dalam bidang Obstetri Ginekologi dan selalu mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan tesis ini.

10. **Seluruh Guru Besar dan Staf Program Pascasarjana 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 Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
11. **dr. Suhartono** yang telah membantu menganalisis data.
12. Seluruh **keluarga** terutama **orang tua, suami** dan **anak** saya yang telah sabar membantu, memberi semangat dan begitu sabar menunggu selama saya menyelesaikan pendidikan ini.
13. **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.
14. **Semua pihak** yang telah membantu menyelesaikan tesis ini.

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

Akhir kata, saya mohon maaf atas segala kesalahan dan kehilafan baik itu perkataan ataupun perbuatan yang dilakukan selama menyelesaikan tesis ini dan dalam menempuh pendidikan.

Semarang, April 2008

Jenny Jusuf

## 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     |
| Abstrak                         | xiii    |
| <i>Abstract</i>                 | xiv     |
| Bab 1. PENDAHULUAN              | 1       |
| 1.1 Latar belakang              | 1       |
| 1.2 Rumusan masalah             | 5       |
| 1.3 Keaslian penelitian         | 5       |
| 1.4 Tujuan penelitian           | 7       |
| 1.5 Manfaat penelitian          | 7       |
| Bab 2. TINJAUAN PUSTAKA         | 8       |
| 2.1 Mekanisme persalinan        | 8       |
| 2.2 Ancaman persalinan prematur | 19      |
| 2.3 Ketorolac                   | 28      |
| 2.4 Nifedipin                   | 33      |
| 2.5 Kerangka teori              | 37      |
| 2.6 Kerangka konsep             | 38      |
| Bab 3. HIPOTESIS                | 39      |
| Bab 4. METODE PENELITIAN        | 40      |
| 4.1 Rancangan penelitian        | 40      |
| 4.2 Tempat penelitian           | 40      |
| 4.3 Waktu penelitian            | 40      |
| 4.4 Subyek penelitian           | 40      |
| 4.5 Besar sampel                | 42      |
| 4.6 Cara pemilihan sampel       | 45      |
| 4.7 Bahan dan cara kerja        | 45      |
| 4.8 Alur penelitian             | 49      |
| 4.9 Variabel penelitian         | 50      |
| 4.10 Alat-alat yang digunakan   | 50      |
| 4.11 Batasan operasional        | 51      |
| 4.12 Penilaian hasil            | 53      |
| 4.13 Analisis data              | 54      |
| 4.14 Etika penelitian           | 54      |
| Bab 5. HASIL PENELITIAN         | 56      |
| Bab 6. PEMBAHASAN               | 63      |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Bab 7. SIMPULAN DAN SARAN | 71 |
| Daftar pustaka            | 72 |
| Lampiran                  | 78 |

## DAFTAR TABEL

| Nomor |  | Halaman |
|-------|--|---------|
| 1     | Penelitian mengenai ketorolac sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur             | 6       |
| 2     | Skor pelvik menurut Bishop   | 23      |
| 3     | Skor tokolitik menurut Baumgarten  | 24      |
| 4     | Karakteristik penderita  | 57      |
| 5     | Efektivitas ketorolac dan nifedipin pada ancaman persalinan prematur                         | 58      |
| 6     | Efektivitas ketorolac dan nifedipin pada ancaman persalinan prematur menurut skor Bishop     | 59      |
| 7     | Efektivitas ketorolac dan nifedipin pada ancaman persalinan prematur menurut skor Baumgarten | 61      |
| 8     | Efek samping ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur      | 62      |

## DAFTAR GAMBAR

| Nomor |   | Halaman |
|-------|---|---------|
| 1     | Pembukaan serviks pada primigravida dan multigravida                                | 16      |
| 2     | Patofisiologi persalinan  | 19      |
| 3     | Patofisiologi persalinan prematur   | 26      |
| 4     | Permukaan desidua yang banyak mengandung makrofag                                   | 27      |
| 5     | Struktur kimia ketorolac  | 28      |
| 6     | Struktur kimia nifedipin  | 33      |
| 7     | Patofisiologi ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur | 36      |

## DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor |  | Halaman |
|-------|--|---------|
| 1     | <i>Ethical clearance</i>                               | 78      |
| 2     | Persetujuan penelitian dari RSUP. Dr. Kariadi Semarang | 79      |
| 3     | Lembar informasi dan penjelasan                        | 80      |
| 4     | Persetujuan ikut serta dalam penelitian                | 81      |
| 5     | Status penelitian                                      | 82      |
| 6     | Persetujuan perbaikan tesis                            | 90      |

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Persalinan prematur berkisar 6-10% dari seluruh kehamilan dan merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian perinatal tanpa kelainan kongenital yaitu 75% dari seluruh kematian perinatal. Hampir separuh dari neonatus yang berhasil hidup akan mengalami kecacatan neurologis kongenital termasuk serebral palsy dan akan menderita penyakit kronis yang merupakan komplikasi prematur. Melihat hal ini diperlukan usaha-usaha untuk menunda terjadinya persalinan prematur yaitu dengan pemberian tokolitik seperti ketorolac dan nifedipin.

**Tujuan :** Membandingkan efektivitas dan efek samping ketorolac dan nifedipin dalam mencegah persalinan prematur.

**Metode :** Penelitian kontrol acak (*randomized control trial*) terhadap 84 kasus ancaman persalinan prematur periode bulan Nopember 2007 sampai Maret 2008. Sampel penelitian dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat kapsul nifedipin peroral sebagai kelompok kontrol (n=42) dan kelompok yang mendapat injeksi ketorolac intramuskuler sebagai kelompok perlakuan (n=42). Dilakukan penilaian terhadap efektivitas dan efek samping obat.

**Hasil :** Ketorolac dan nifedipin mempunyai efektivitas yang sama dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam dengan  $p = 0,658$ . Pada skor Bishop  $< 5$  dan skor Baumgarten  $\leq 3$  nifedipin lebih efektif dibanding ketorolac dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Efek samping ketorolac lebih sedikit dibanding nifedipin.

**Kesimpulan :** Ketorolac tidak terbukti lebih efektif tetapi efektivitasnya sama dengan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur dengan efek samping yang lebih sedikit.

**Kata kunci :** Ancaman persalinan prematur, ketorolac, nifedipin, tokolitik.

## **ABSTRACT**

**Background:** Preterm birth occurs in approximately 6-10% of all gestations and is the most important cause of neonatal mortality after congenital anomalies have been excluded, accounting for 75% of all neonatal deaths. More than half of the neonatus will have premature complications such as congenital neurologic abnormality including cerebral palsy and various chronic disease. To overcome premature complication, we need to delay preterm labor with tocolytic agents such as ketorolac and nifedipin.

**Objective :** To compare the effectivity and side effect of ketorolac and nifedipine in delay preterm labor.

**Methods :** Randomized control trial study of 84 cases with preterm labor from November 2007 until March 2008. Study divided in 2 groups. The first group was given nifedipin capsule per oral as a control group, and the other group was given ketorolac injection intramuscular as the experiment group. The effectivity and side effect of ketorolac and nifedipine were evaluated.

**Results :** Ketorolac and nifedipine have the same effectiveness in delay preterm labor for  $\geq 2 \times 24$  hours ( $p=0,658$ ). With Bishop score  $< 5$  and Baumgarten score  $\leq 3$ , nifedipine is more effective than ketorolac as tocolytic in preterm labor for  $\geq 2 \times 24$  hours. Side effect of ketorolac is less than nifedipin .

**Conclusions :** Ketorolac has the same effectiveness as nifedipine in delay preterm labor for  $\geq 2 \times 24$  hours, with less side effect.

**Keywords :** preterm labor, ketorolac, nifedipine, tocolytic.

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Persalinan prematur merupakan penyebab utama kematian dan kesakitan neonatus. Persalinan prematur berkisar 6-10% dari seluruh kehamilan dan merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian perinatal tanpa kelainan kongenital yaitu 75% dari seluruh kematian perinatal<sup>1-9</sup>. Angka kejadian persalinan prematur cenderung makin meningkat setiap tahunnya. Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa angka kejadian persalinan prematur telah meningkat dari 9,5% pada tahun 1980 menjadi 11% pada tahun 2000. Sementara di negara berkembang 10% dari seluruh kelahiran<sup>10-16</sup>. Di Indonesia angka kejadian berat badan lahir rendah dan prematur masih tinggi yakni sekitar 14% dari sekitar 4 juta kelahiran. Kematian perinatal untuk bayi-bayi ini adalah 5–6 kali daripada bayi dengan berat badan lahir cukup<sup>17-19</sup>.

Persalinan prematur merupakan masalah serius karena dapat menyebabkan kematian dan kesakitan neonatus. Risiko kelahiran prematur antara lain kematian bayi, kecacatan bayi, gawat nafas, perdarahan otak, infeksi/sepsis dan gagal jantung. Pengelolaan neonatus prematur ini membutuhkan biaya dan tenaga yang banyak. Jika tidak terjadi kematian neonatus, hampir separuh dari neonatus yang berhasil hidup akan mengalami kecacatan neurologis kongenital termasuk serebral palsi dan akan menderita penyakit kronis yang merupakan komplikasi prematur seperti displasia bronkopulmoner, enterokolitis nekrotikan,

retinopati prematuritas dan kerusakan organ akibat septikemia. Komplikasi ini menyebabkan disabilitas kronik dengan tambahan biaya untuk pengelolaan kesehatan jangka panjang. Selain itu, kenyataan bahwa hanya sebagian kecil bayi yang dapat diselamatkan setelah mendapat perawatan intensif yang lama dan mahal sehingga merupakan beban bagi keluarga, masyarakat maupun negara<sup>1,20-22</sup>.

Melihat hal tersebut di atas, perlu usaha – usaha untuk menunda persalinan prematur, baik pada ancaman persalinan prematur maupun pada kasus ketuban pecah dini pada usia kehamilan belum cukup bulan dimana paru – paru janin belum matang. Ini terutama untuk tempat–tempat yang belum memiliki fasilitas perawatan intensif bagi neonatus<sup>1-18,23</sup>.

Demikian juga pada kasus–kasus dimana kortikosteroid diharapkan dapat bekerja untuk meningkatkan maturitas paru janin sebelum kehamilan diakhiri. Penundaan persalinan dengan tokolitik perlu diberikan agar tersedia cukup waktu bagi kortikosteroid untuk bekerja<sup>1-19,23</sup>.

Para peneliti terus berusaha untuk menemukan jenis tokolitik yang efektif dalam menghambat persalinan prematur serta mempunyai efek samping minimal terhadap ibu dan janinnya. Berbagai macam obat telah dicoba untuk melakukan penundaan persalinan prematur, antara lain obat–obatan golongan beta simpatomimetik (isoksuprin, ritodrin, terbutalin), kalsium antagonis (nifedipin, nikardipin), antiprostaglandin (indomethasin, ketorolac, sulindac), dan magnesium sulfat. Obat–obatan ini telah terbukti secara klinis dapat menunda

persalinan prematur untuk beberapa hari dengan efektifitas dan efek samping yang berbeda<sup>1-9,11-16,23-31</sup>.

Tujuan pemberian tokolitik adalah untuk menghilangkan kontraksi uterus sehingga persalinan prematur dapat dihambat. Sudah dibuktikan secara meta analisis bahwa tokolitik dapat memperpanjang fase laten persalinan prematur antara 24–48 jam, yang dipergunakan untuk mempersiapkan pematangan paru janin serta memberikan kesempatan merujuk pasien ke fasilitas pelayanan kesehatan tersier yang mempunyai fasilitas perawatan bagi bayi prematur. Tujuan akhir tokolitik adalah menurunkan angka kematian dan kesakitan janin akibat prematuritas<sup>1-19</sup>.

Pada saat ini nifedipin digunakan sebagai tokolitik dalam protokol tetap pengelolaan ancaman persalinan prematur di Bagian Obstetri Ginekologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Nifedipin selain sebagai obat hipertensi, juga mempunyai efek pada uterus sebagai tokolitik. Penelitian in vitro menunjukkan bahwa nifedipin secara signifikan menghalangi aktifitas kontraksi otot polos uterus wanita hamil dan pasca persalinan dengan menghalangi aliran kalsium pada membran sel otot. Banyak penelitian menunjukkan angka keberhasilan yang tinggi mengenai penggunaan nifedipin sebagai tokolitik dengan efek samping yang sedikit pada ibu dan janin<sup>2,7,13-19,32</sup>.

Di Semarang pernah dilakukan penelitian membandingkan efektivitas nifedipin dan isoksuprin dalam menghambat proses persalinan prematur. Didapatkan hasil nifedipin lebih efektif dalam mencegah proses persalinan prematur dibandingkan isoksuprin (86,4% vs 36,4%). Efek samping nifedipin

lebih sedikit dibandingkan isoksuprin<sup>19</sup>. Pengaruh pengobatan nifedipin dan isoksuprin terhadap tekanan darah dan nadi tidak jauh berbeda<sup>2</sup>.

Beberapa penelitian menyatakan obat penghambat sintesis prostaglandin termasuk salah satu tokolitik yang efektif. Dari kelas ini indometasin merupakan tokolitik pilihan pertama yang terbukti efektif untuk memperpanjang fase laten persalinan prematur > 48 jam dengan efek samping minimal terhadap ibu. Ketorolac secara struktural dan farmakologi mirip indometasin, tetapi ketorolac mempunyai tingkat selektivitas yang lebih tinggi terhadap COX-2 dibandingkan indometasin, sehingga diharapkan efek samping yang timbul akan lebih sedikit<sup>1,11-16,33,34</sup>. Penelitian di Mississippi membandingkan penggunaan ketorolac dan magnesium sulfat sebagai tokolitik. Didapatkan hasil ketorolac lebih cepat menghentikan persalinan prematur dibandingkan dengan magnesium sulfat (2,71 hari  $\pm$  2,16 vs 6,22 hari  $\pm$  5,65), tidak terdapat perubahan bermakna dari volume air ketuban setelah terapi, pasien tidak menunjukkan reaksi alergi, keluhan gastrointestinal, ataupun perdarahan, tetapi beberapa mengeluh mual tanpa disertai muntah<sup>11</sup>. Sampai saat ini penelitian mengenai efektivitas dan efek samping ketorolac dibandingkan dengan nifedipin sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur belum pernah dilakukan. Efek samping yang diteliti dalam penelitian ini adalah mual dan pusing. Berdasarkan penelitian sebelumnya dan dari kepustakaan efek samping yang paling sering dijumpai dan mencolok pada pemakaian ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik adalah mual dan pusing<sup>16,33,34</sup>.

Diharapkan dengan pemakaian ketorolac sebagai tokolitik dapat memberikan harapan baru dalam penanganan persalinan prematur, dimana obat ini dapat menghambat kontraksi uterus secara efektif dengan efek samping yang minimal<sup>1-19</sup>.

## **1.2 Rumusan masalah**

Bagaimanakah efektivitas dan efek samping ketorolac dibandingkan dengan nifedipin dalam mencegah persalinan prematur ?

## **1.3 Keaslian penelitian**

Sampai saat ini penelitian mengenai efektivitas dan efek samping ketorolac dibandingkan dengan nifedipin sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur belum pernah dilakukan.

- Mississippi (1998) penelitian prospektif secara acak terkontrol pada 88 wanita dengan persalinan preterm pada usia kehamilan  $\leq 32$  minggu dirandomisasi ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (magnesium sulfat n=44) dan kelompok eksperimen (ketorolac n=44) didapatkan hasil ketorolac lebih cepat menghentikan persalinan prematur (2,71 hari $\pm$ 2,16) dibandingkan dengan magnesium sulfat (6,22 hari $\pm$ 5,65) dan dibutuhkan dosis magnesium sulfat 2 kali lipat untuk menghasilkan efek yang sama dengan ketorolac ( $p < 0,0003$ ). Tidak terdapat perbedaan efek samping kedua obat tersebut<sup>11</sup>.
- Di Jakarta (2001) penelitian studi uji klinis dengan membandingkan awitan kerja ketorolac dan terbutalin sebagai tokolitik pada persalinan prematur yang

dilakukan pada 66 pasien dengan persalinan prematur usia kehamilan antara 26 sampai 35 minggu yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (terbutalin n=33) dan kelompok eksperimen (ketorolac n=33). Didapatkan hasil awitan kerja ketorolac dalam menghambat persalinan preterm lebih cepat daripada terbutalin dengan skor pelvik yang berbeda bermakna (p 0,013) walaupun tidak terdapat perbedaan efektivitas ketorolac dan terbutalin dalam menghambat persalinan prematur (p 1,00) dengan efek samping ketorolac jauh lebih sedikit dibandingkan terbutalin (p 0,004)<sup>12</sup>.

**Tabel 1.** Penelitian mengenai ketorolac sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur

| Peneliti                                   | Tempat      | Tahun | Metode          | Jumlah sampel | Hasil   |
|--|-------------|-------|-----------------|---------------|---|
| 1.Schorr S.J.,et al <sup>11</sup> .        | Mississippi | 1998  | RCT             | 88            | Ketorolac lebih cepat menghentikan persalinan prematur dibandingkan dengan magnesium sulfat. Tidak terdapat perbedaan efek samping kedua obat tersebut .                |
| 2.Bhimantoro F.X.A., et al <sup>12</sup> . | Jakarta     | 2001  | Studi uji kinis | 66            | Tidak terdapat perbedaan efektifitas ketorolac dan terbutalin dalam menghambat persalinan prematur dengan efek samping ketorolac lebih sedikit dibandingkan terbutalin. |

Penelitian ini ingin mengetahui efektivitas dan efek samping ketorolac dibandingkan dengan nifedipin dalam mencegah persalinan prematur.

#### **1.4 Tujuan penelitian**

##### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efektivitas dan efek samping ketorolac dibandingkan dengan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.

##### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui efektivitas ketorolac dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.
2. Mengetahui efek samping ketorolac dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.
3. Mengetahui efektivitas nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.
4. Mengetahui efek samping nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.

#### **1.5 Manfaat penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif lain untuk pemilihan tokolitik yang dapat digunakan untuk mencegah persalinan prematur sehingga diharapkan dapat bermanfaat pada pelayanan kesehatan terutama dalam pencegahan terjadinya persalinan prematur.

2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk pengadaan obat tokolitik di RSUP.dr.Kariadi Semarang terutama dalam hal farmakologi, aspek klinis dan harga.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Mekanisme 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 :

1. Teori rangsangan oksitosin.
2. Teori penurunan progesteron.
3. Teori kortisol/ACTH janin.
4. Teori prostaglandin.
5. Struktur uterus, nutrisi, sirkulasi dan syaraf
6. Mekanisme penurunan kepala janin<sup>8,35-44</sup>.

Proses persalinan merupakan peristiwa akhir kehamilan, dimana terjadi perubahan morfologik dan biokimiawi jaringan uterus untuk mempersiapkan kontraksi yang kuat dan terkoordinasi. Selanjutnya persalinan akan mengeluarkan janin dan plasenta, dan akhirnya kembali ke keadaan tidak hamil.

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

### **1. Fase 0 proses persalinan**

Selama kehamilan, uterus ditahan pada keadaan fungsional diam melalui beberapa inhibitor yakni progesteron, prostasiklin, relaksin, nitrit oksida, hormon paratiroid-peptida, *corticotropin-releasing hormone*, *human placental lactogen*, *peptida calcitonin gene-related*, adrenomedulin dan peptida vasoaktif intestinal. Peningkatan hormon estrogen dan progesteron menyebabkan responsifitas kontraksi miometrium dihambat, pengaruh uterotonin dibatasi serta reseptor oksitosin sedikit. *Human chorionic gonadotropine* akan mengaktifasi *adenilsiklase* sehingga terjadi peningkatan kadar *cAMP* yang merangsang penyimpanan kalsium pada retikulum sarkoplasma dan mengaktifasi pompa kalsium untuk mengeluarkannya ke ekstrasel sehingga tidak terjadi kontraksi. Paratiroid hormon menimbulkan relaksasi miometrium dan memaksimalkan aliran darah uterus. Sedangkan *corticotropine releasing hormone* bila berikatan dengan reseptor G-protein akan menyebabkan relaksasi dari miometrium<sup>35-37</sup>.

### **2. Fase 1 proses persalinan**

Sebelum aterm, uterus memasuki aktifasi dimana terjadi pematangan serviks, peningkatan kontraksi uterus, pembentukan segmen bawah rahim dan peningkatan kepekaan miometrium untuk berkontraksi<sup>35</sup>.

Pada fase ini terdapat sinyal dari janin melalui jalur autokrin, endokrin dan apokrin yang disalurkan melalui aksis hipofisis-adrenal janin untuk menghentikan fase 0. Adrenal janin memegang peranan penting pada sintesis steroid oleh kontribusi plasenta dengan prekursor androgen yakni *dehydroepiandrosteron sulfat*, yang diubah menjadi estrogen oleh sulfatase plasenta, aromatase dan aktifitas enzim lainnya<sup>35</sup>.

Tidak adanya perubahan steroid pada sirkulasi maternal menjadi awal bagi hipotesis lain untuk menjelaskan transisi dari ketenangan uterus selama kehamilan menjadi inisiasi kontraksi uterus pada saat *onset* persalinan. Hal ini mungkin disebabkan adanya perubahan pada sel miometrium. Kontraksi otot polos miometrium memiliki sifat alami dan dikendalikan oleh potensial aksi. Terdapat sinkronisasi yang tepat antara aktivitas elektrik dan influks kalsium ke dalam sel miometrium<sup>38</sup>.

Selama kehamilan uterus terpapar oleh banyak hormon. Diantaranya faktor pertumbuhan yang beroperasi melalui jalur reseptor tirosin kinase dan protein kinase yang diaktivasi mitogen (MAP kinase), dan bertanggung jawab pada hipertrofi dan hiperplasia sel miometrium yang penting untuk pertumbuhan fetus dan akumulasi protein kontraktil yang penting untuk kebutuhan persalinan. Reseptor terbanyak di uterus berasal dari *G-Protein Coupled Receptors (GPCR)*. *GPCR* tidak memiliki aktivitas tirosin kinase, namun berinteraksi dengan protein

heterotrimetrik (subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) yang karakteristiknya berdasarkan dari kapasitas untuk hidrolisis GTP dan aktivasi atau inhibisi sejumlah enzim efektor atau kanal ion, yang memiliki pengaruh kuat pada kontraktilitas uterus. Beberapa reseptor merupakan stimulator, sebagai contoh reseptor oksitosin, reseptor endothelin ET<sub>A</sub> atau reseptor prostanoid. Reseptor-reseptor ini terikat melalui protein dari famili G<sub>q/11</sub> dengan fosfolipase C $\beta$  (PLC- $\beta$ ) yang substratnya merupakan *pool* sensitif hormon fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP<sub>2</sub>) di dalam membran sel. Hidrolisis PIP<sub>2</sub> menggunakan dua *messenger* sekunder: inositol 1,4,5-trifosfat yang melepaskan kalsium melalui reseptor spesifik di retikulum sarkoplasma dan diasilgliserol, yang mengaktivasi protein kinase C<sup>39</sup>.

Peningkatan pengikatan oksitosin berhubungan dengan peningkatan sensitivitas uterus terhadap oksitosin, reseptor oksitosin dijumpai dalam endometrium maupun miometrium. Reseptor oksitosin merupakan reseptor membran dengan 7 domain transmembran yang terhubung melalui sebuah kompleks protein G kepada sistem transduksi fosfolipase protein-C kinase sinyal C. Protein *coupling* mencakup subunit  $\alpha_q$  dan  $\alpha_{11}$  dalam beberapa detik setelah stimulasi oksitosin, terdapat peningkatan tinggi konsentrasi inositol trifosfat dan Ca<sup>2+</sup> intraseluler. Konsentrasi Ca<sup>2+</sup> dan kalmodulin yang lebih tinggi ini meningkatkan miosin rantai ringan kinase yang mengkatalisasi respon kontraksi<sup>39</sup>.

Oksitosin merangsang kontraksi uterus melalui mekanisme yang melibatkan aktivasi *receptor-operated calcium channel* dengan pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma. Fosforilasi miosin yang tergantung pada kalsium memicu

interaksi aktin dan miosin, sehingga menyebabkan kontraksi. Setelah berikatan dengan reseptornya, kerja oksitosin diperantarai oleh *messenger* kedua, diperlukan *influks* kalsium ekstraseluler melalui *receptor-mediated calcium channel* yang dikontrol oleh hormon yang terdapat pada membran sel miometrium sehingga menyebabkan terjadinya kontraksi yang dimediasi oleh oksitosin. Oksitosin kemudian meningkatkan hidrolisis fosfoinositida, disertai pelepasan inositol 1,4,5 trifosfat. Inositol trifosfat bekerja untuk memobilisasi dan melepaskan simpanan kalsium intraseluler dari retikulum endoplasma atau retikulum sarkoplasma. Oksitosin juga menginduksi aliran listrik kedalam melalui *channel* kation non-selektif yang diaktivasi oleh reseptor. Aliran listrik ini dapat mendepolarisasi membran sel dan memicu potensial aksi, menyebabkan kontraksi otot<sup>35,37</sup>.

Pada sel miometrium manusia, oksitosin merangsang protein kinase yang diaktivasi oleh mitogen melalui suatu G-protein yang sensitif. Oksitosin juga merangsang aktivitas guanosisin trifosfatase dan fosfolipase-C dalam miometrium melalui interaksi reseptor oksitosin dengan protein pengikat melalui *coupling*  $G\alpha_q$  dan  $G\alpha_{11}$ <sup>39,40</sup>.

Aktivasi jalur PLC- $\beta$  dapat menginisiasi kontraksi dalam jaringan istirahat dan juga meningkatkan frekuensi dan intensitas kontraksi pada jaringan yang berkontraksi spontan. Peningkatan kalsium intraseluler berasal dari cadangan retikulum sarkoplasmik yang cukup untuk pematangan perangkat kontraksi, meskipun demikian cadangan ini habis dengan cepat dan kontraksi tidak dapat dipertahankan tanpa tambahan masukan kalsium melalui membran plasma.

Sensitivitas uterus terhadap oksitosin, endothelin atau agonis lainnya bergantung pada densitas setiap reseptor spesifik, ikatan Gq dan interaksi reseptor/ kompleks G protein dengan protein pengirim sinyal lainnya di dalam sel<sup>39,40</sup>.

Proses pematangan serviks berlangsung simultan saat proses persalinan dimulai yaitu saat terjadi aktivasi miometrium. Pada fase ini terdapat aktivasi poros Hipotalamus–Hipofise–Adrenal (HPA) Janin, perubahan steroid plasenta oleh kortisol, sintesis prostaglandin, dan perubahan keseimbangan progesteron-estrogen<sup>8</sup>.

Proses pematangan serviks berlangsung simultan saat proses persalinan dimulai. Serviks mengalami perubahan dalam dua fase, fase pematangan, yang meliputi pengaturan ulang kesegaringan serabut-serabut kolagen, dan fase dilatasi. Pematangan serviks terjadi tanpa bergantung kontraksi uterus dan merupakan 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 maksimal<sup>15</sup>. 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<sup>15,29</sup>.

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 misoprostol<sup>30-31</sup>.

Prostaglandin disintesis oleh sel setelah mendapat stimulus dari molekul ekstraseluler seperti thrombin, hormon, atau kerusakan sel. Kemudian sinyal menggerakkan fosfolipase A<sub>2</sub> 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 *Cyclo-oxygenase (COX)*. Reaksi oksidasi akan mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)<sup>15,32</sup>.

Nitrik oksida dapat menstimulasi dan menghambat pelepasan COX-2. 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 serviks<sup>15</sup>.

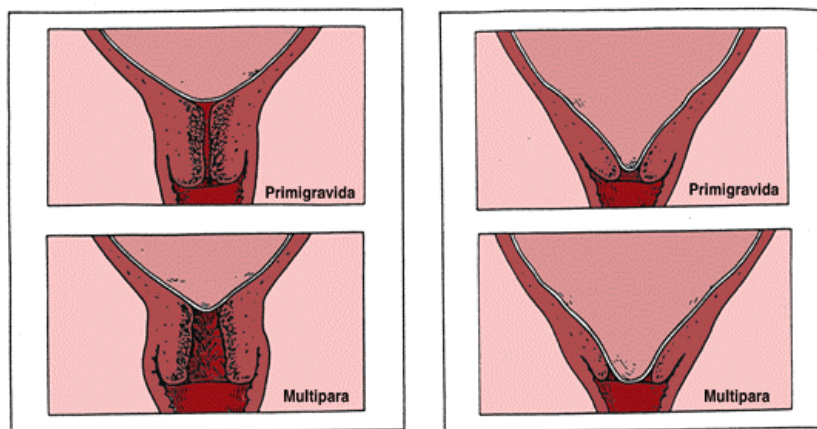
Progesteron tampaknya terlibat pada pengendalian pematangan serviks, dan semua antiprogestin yang telah diteliti sejauh ini adalah zat yang efektif untuk menginduksi pematangan serviks, walaupun mekanisme aksi progesteron masih tetap kurang dimengerti. Kadar progesteron serum turun pada abortus,

namun hal ini tak ditemukan sebelum parturien genap bulan. Meski begitu, terapi dengan antiprogesterin berhasil untuk induksi persalinan pada genap bulan. Reseptor progesteron (PR) manusia didapatkan dalam dua isoform (PR-A dan PR-B), memperantarai respon biologik yang berbeda-beda. 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 serviks. 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<sup>15,33</sup>.

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 serviks<sup>35</sup>.

### 3. Fase 2 proses persalinan

Merupakan fase aktif persalinan dimana terjadi dilatasi serviks, penurunan janin serta kelahiran janin. Dapat dibagi menjadi 3 kala persalinan : kala 1 kala pembukaan, kala 2 kala pengeluaran dan kala 3 kala uri plasenta terlepas dari dinding uterus dan dilahirkan. Persalinan dimulai bila timbul his dan keluarnya lendir darah (*bloody show*) yang berasal dari lendir kanalis servikalis karena serviks mulai membuka atau mendatar dan pecahnya pembuluh kapiler yang berada disekitar kanalis servikalis pecah.



Gambar 1. Pembukaan serviks pada primigravida dan multigravida (Dikutip dari Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG, 1999)<sup>8</sup>.

Mekanisme membukanya serviks berbeda antara primigravida dan multigravida. Pada primigravida ostium uteri internum akan membuka lebih dahulu, sehingga serviks akan mendatar dan menipis. Baru kemudian ostium uteri eksternum membuka. Pada multigravida ostium uteri internum sudah sedikit terbuka. Ostium uteri internum dan eksternum serta penipisan dan pendataran serviks terjadi dalam saat yang sama.

Aktivasi terjadi sebagai respon dari uterotropin, termasuk didalamnya estrogen serta adanya reseptor prostaglandin dan oksitosin di miometrium. Peningkatan *gap junction* antara sel miometrium yang berhubungan akan mengakibatkan hubungan elektrik di miometrium sehingga menyebabkan koordinasi kontraksi. Setelah teraktivasi, uterus dapat dirangsang untuk berkontraksi dengan uterotonin seperti oksitosin dan stimulator prostaglandin E<sub>2</sub> dan F<sub>2α</sub><sup>35,39,40</sup>.

Dasar dari kontraktilitas uterus, sama seperti otot polos yang lain yakni interaksi antara aktin dan miosin, yang diatur oleh enzim *myosin light chain kinase (MLCK)*. Enzim ini sangat sensitif terhadap kalsium dan ketika kadar kalsium rendah akan beristirahat dengan cara *autoinhibisi*. Ketika kadar kalsium meningkat di dalam sel, ia akan berikatan dengan kalmodulin dan kompleks kalsium-kalmodulin mengaktivasi MLCK, yang akan memfosforilasi regulator *light chain* dari miosin. Fosforilasi miosin berinteraksi dengan aktin membentuk kompleks struktural fungsional yang sesuai untuk mengubah energi kimia ATP menjadi energi mekanik untuk kontraksi. Reaksi ini bersifat reversibel karena miosin cepat terfosforilasi oleh fosfatase yang mengakibatkan relaksasi. Agonis stimulator dapat meningkatkan kontraktilitas uterus melalui jalur independen kalsium yang melibatkan aktivasi GTPase kecil dari famili Rho<sup>37,39</sup>.

Uterus merupakan organ yang menarik, karena uterus membesar sesuai dengan pertumbuhan dan relatif tenang, namun saat persalinan uterus berkontraksi reguler dan dengan kuat mengeluarkan janin melalui jalan lahir. Perubahan dari keadaan tenang menjadi awal kontraksi akibat input stimulasi

sehingga menyebabkan hilangnya mekanisme yang mendukung relaksasi yaitu aktivasi jalur nukleotida siklik (cAMP, cGMP)<sup>40</sup>.

Nukleotida siklik mendukung otot polos dalam relaksasi melalui reaksi intraseluler yang melibatkan protein kinase spesifik. Produksi cAMP dari ATP dikatalisasi oleh enzim *adenilil siklase (AC)*. Adanya peningkatan ikatan positif reseptor AC bertanggung jawab untuk ketenangan uterus selama kehamilan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengikatan reseptor pada AC melalui  $G\alpha_s$  meningkat pada kehamilan dan pengaruh agonis yang merelaksasi uterus melalui cAMP mengalami potensiasi. Mekanisme di mana *cAMP dependent protein kinase (PKA)* memicu relaksasi tidak diketahui, tetapi diperkirakan bahwa beberapa substrat menjadi targetnya, termasuk kanal kalium pada membran sel, komponen PLC/ jalur kalsium, menghambat PLC- $\beta$ , mendukung ekstrusi kalsium dan kemungkinan MLCK yang dapat memicu fosforilasi oleh PKA serta kehilangan afinitas pada kalsium-kalmodulin yang kemudian menghambat reaksi kontraksi<sup>41,42</sup>.

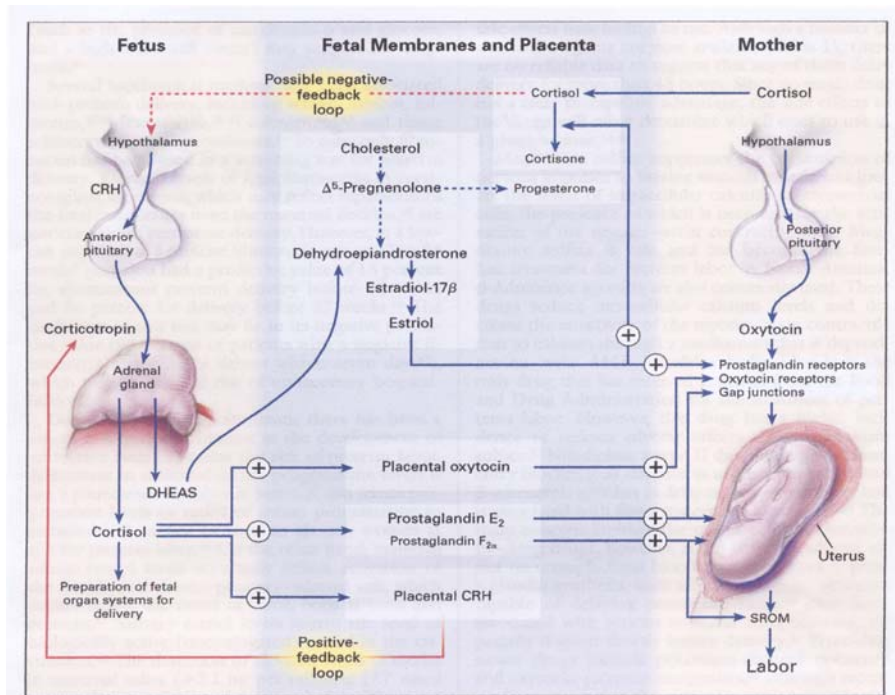
Stimulasi oksitosin dari reseptor oksitosin miometrium menyebabkan segera terjadinya *influks*  $Ca^{2+}$  ke dalam sitoplasma sehingga menimbulkan respon kontraktile. Oksitosin juga dapat merangsang sel-sel desidua manusia untuk memproduksi prostaglandin yang bersifat uterotonik. Penelitian lebih lanjut mendukung bahwa prostaglandin merupakan stimulan yang penting untuk reseptor oksitosin. Peningkatan reseptor oksitosin pada masa akhir kehamilan dapat dihambat oleh inhibitor sintesis prostaglandin. Oleh karena itu terdapat sistem umpan balik positif antara reseptor oksitosin dan prostaglandin dalam

uterus pada keadaan hamil yang meningkatkan kontraktilitas miometrium pada saat persalinan<sup>39,43</sup>.

#### 4. Fase 3 proses persalinan

Involusi uterus setelah persalinan terjadi pada fase 3, selanjutnya kembalinya kesuburan terjadi 4-6 minggu setelah kelahiran bayi<sup>35</sup>.

Pengaturan mekanisme kontraksi uterus sebagian besar dipengaruhi oleh mekanisme humoral, faktor intrinsik sel miometrium atau keduanya. Faktor endokrin, parakrin dan autokrin dari unit fetoplasenta membawa perubahan pada aktivitas miometrium dari kontraksi ireguler menjadi reguler<sup>8,35-47</sup>.



Gambar 2. Patofisiologi persalinan

(Dikutip dari Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG, 1999)<sup>8</sup>.

## 2.2 Ancaman persalinan prematur

Menurut World Health Organisation (WHO), yang dimaksud dengan persalinan

prematum adalah persalinan yang terjadi pada umur kehamilan kurang dari 259 hari berdasarkan hari pertama haid terakhir. Ancaman persalinan prematur sering menimbulkan masalah bagi ibu hamil, karena ibu hamil dengan umur kehamilan kurang dari 259 hari sering datang mengeluh timbulnya kontraksi yang memberikan ancaman terjadinya proses persalinan. Pada ancaman persalinan prematur terjadi kontraksi uterus yang reguler diikuti dengan dilatasi serviks yang progresif dan atau penipisan serviks<sup>1-16,35,48-53</sup>. Persalinan prematur di berbagai negara dan di Indonesia masih tinggi dengan angka kejadian yang bervariasi<sup>1,7,9-16</sup>. Di RSUP. Dr. Kariadi angka kejadian persalinan prematur pada tahun 1997 adalah 4,15%<sup>22</sup>. Di RS. Hasan Sadikin Bandung angka kejadian persalinan prematur pada tahun 2000 adalah 8,2%. Sedangkan data di Amerika Serikat menunjukkan angka kejadian persalinan prematur sebesar 11% pada tahun 2000<sup>1,2,7,14,24</sup>.

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya partus prematurus antara lain<sup>1-3,54-68</sup> :

1. Faktor yang terjadi selama kehamilan

- a. Pecahnya kulit ketuban

Pecahnya kulit ketuban secara spontan sebelum kehamilan cukup bulan banyak dihubungkan dengan amnionitis yang menyebabkan terjadinya lokus minoris pada kulit ketuban. Amnionitis ini diduga sebagai dampak asenden infeksi saluran kemih.

- b. Infeksi

Invasi bakteri akan menghasilkan produk-produk bakteri berupa fosfolipase A2 (PLA2), endotoksin, kolagenase. Hal ini akan menyebabkan peningkatan produksi *lipoxigenase*, *cycloxygenase*, dan sitokin ( IL-1, IL-6, IL-8, TNF). Makrofag juga akan mensintesis prostaglandin dan tromboksan dalam jumlah besar yang bekerja secara bersamaan dalam menimbulkan persalinan prematur.

c. Perdarahan antepartum

d. Kehamilan ganda dan hidramnion

Distensi uterus berlebihan sering menyebabkan persalinan prematur.

Usia kehamilan makin pendek pada kehamilan ganda, 25% bayi kembar 2, 50% bayi triplet dan 75% bayi kuadriplet lahir 4 minggu sebelum kehamilan cukup bulan.

e. Kelainan uterus

Uterus yang tidak normal mengganggu resiko terjadinya abortus spontan dan persalinan prematur. Pada serviks inkompeten dimana serviks tidak dapat menahan kehamilan terjadi dilatasi serviks mengakibatkan kulit ketuban menonjol keluar pada trimester 2 dan awal trimester 3 dan kemudian pecah yang biasanya diikuti oleh persalinan. Terdapat penelitian menyatakan bahwa risiko terjadinya persalinan prematur akan makin meningkat bila serviks < 30 mm. Hal ini dikaitkan dengan makin mudahnya terjadi infeksi amnion bila serviks makin pendek.

f. Penyakit sistemik kronis pada ibu : diabetes mellitus, penyakit jantung, hipertensi, penyakit ginjal dan paru kronis.

## 2. Faktor epidemiologi

### a. Umur ibu

Angka kejadian persalinan kurang bulan tinggi pada usia ibu dibawah 20 tahun dan diatas 35 tahun, kejadian paling rendah pada usia 26-35 tahun.

### b. Berat badan ibu

Kejadian persalinan prematur hampir 3 kali lebih tinggi pada ibu yang berat badannya kurang 50 kg pada saat hamil.

### c. Keadaan sosial ekonomi

Wanita pada tingkat sosial ekonomi (pekerjaan dan pendidikan) lebih rendah mempunyai kemungkinan 50% lebih tinggi mengalami persalinan kurang bulan dibandingkan dengan tingkat sosial ekonomi lebih tinggi. Frekuensi persalinan kurang bulan hampir 2 kali lipat pada buruh kasar dibandingkan dengan yang terpelajar.

### d. Sanggama

Prostaglandin yang terlibat dalam mekanisme orgasme serta ada dalam cairan seminal dapat merangsang pematangan serviks dan kontraksi miometrium sehingga menyebabkan persalinan kurang bulan pada ibu yang sensitif.

### e. Riwayat obstetri sebelumnya

Riwayat persalinan prematur dan abortus merupakan faktor yang berhubungan sangat erat dengan persalinan prematur berikutnya. Penderita yang pernah mengalami 1 kali persalinan prematur mempunyai resiko 37% untuk mengalami persalinan prematur lagi dan penderita yang pernah mengalami persalinan prematur 2 kali atau lebih mempunyai resiko 70% untuk mengalami persalinan prematur.

f. Kebiasaan buruk seperti merokok dan narkoba.

Berdasarkan penelitian, 1 dari 3 wanita yang merokok lebih dari 20 batang sehari melahirkan bayi dengan berat badan kurang. Juga resiko kelahiran prematur meningkat, yaitu rata-rata dua kali lipat dari wanita bukan perokok. Lebih dari itu resiko keguguran pada usia kehamilan antara minggu ke 28 sampai 1 minggu sebelum persalinan empat kali lebih tinggi dari yang bukan perokok.

Seringkali terjadi kesulitan untuk menentukan diagnosis ancaman persalinan prematur, karena tidak jarang seseorang dengan hamil prematur yang disertai dengan timbulnya kontraksi tidak benar-benar dalam ancaman terjadinya proses persalinan dimana bila hal ini dibiarkan saja persalinan tak akan terjadi. Akhirnya timbul beberapa kriteria untuk menegakkan diagnosis ancaman persalinan prematur yaitu :

- Adanya kontraksi adekuat minimal 2 - 3 kali dalam waktu 10 menit dengan selang waktu relaksasi yang cukup.
- Adanya perubahan dilatasi serviks pada 2 pemeriksaan dengan selang waktu 1 jam yang dilakukan oleh pemeriksa yang sama disertai dengan

adanya kontraksi uterus.

- Adanya kontraksi yang teratur disertai dilatasi serviks 1-2 cm dan penipisan serviks<sup>2,48-50,69-71</sup>.

Parameter-parameter yang dipakai untuk memprediksi persalinan prematur :

a. Skor pelvik menurut Bishop

**Tabel 2.** Skor pelvik menurut Bishop<sup>12</sup>

| <b>Nilai</b>        | <b>0</b>  | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> |
|---------------------|-----------|----------|----------|----------|
| Dilatasi serviks    | 0         | 1-2 cm   | 3-4 cm   | >4 cm    |
| Penipisan serviks   | 0-30%     | 40-50%   | 60-70%   | >70%     |
| <i>Station</i>      | -3        | -2       | -1       | 0        |
| Konsistensi serviks | Kenyal    | Medium   | Lunak    |          |
| Posisi serviks      | Posterior | Medial   | Anterior |          |

Skor pelvik yang dinilai disini adalah skor pelvik modifikasi Bishop yang meliputi penilaian dilatasi serviks, penipisan serviks, *station*, konsistensi serviks dan posisi serviks. Skor Bishop merupakan parameter yang baik untuk memprediksi terjadinya persalinan prematur. Semakin besar nilai skor Bishop menunjukkan ancaman persalinan prematur yang terjadi makin progresif sehingga makin sulit untuk dihambat. Pada beberapa penelitian didapatkan angka kejadian persalinan prematur berkisar 76% pada skor Bishop  $\geq 5$ <sup>55-66,72-91</sup>.

b. Skor tokolitik menurut Baumgarten

**Tabel 3.** Skor tokolitik menurut Baumgarten<sup>12</sup>

| <b>Nilai</b> | <b>1</b>      | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |
|--------------|---------------|----------|----------|----------|
| Kontraksi    | Tidak teratur | Teratur  | -        | -        |

|                  |          |                              |      |               |
|------------------|----------|------------------------------|------|---------------|
| Ketuban          | Utuh     | Pecah diatas<br>/tidak jelas | -    | Pecah dibawah |
| Perdarahan       | Spotting | Banyak                       |      |               |
| Dilatasi serviks | 1 cm     | 2 cm                         | 3 cm | 4 cm          |

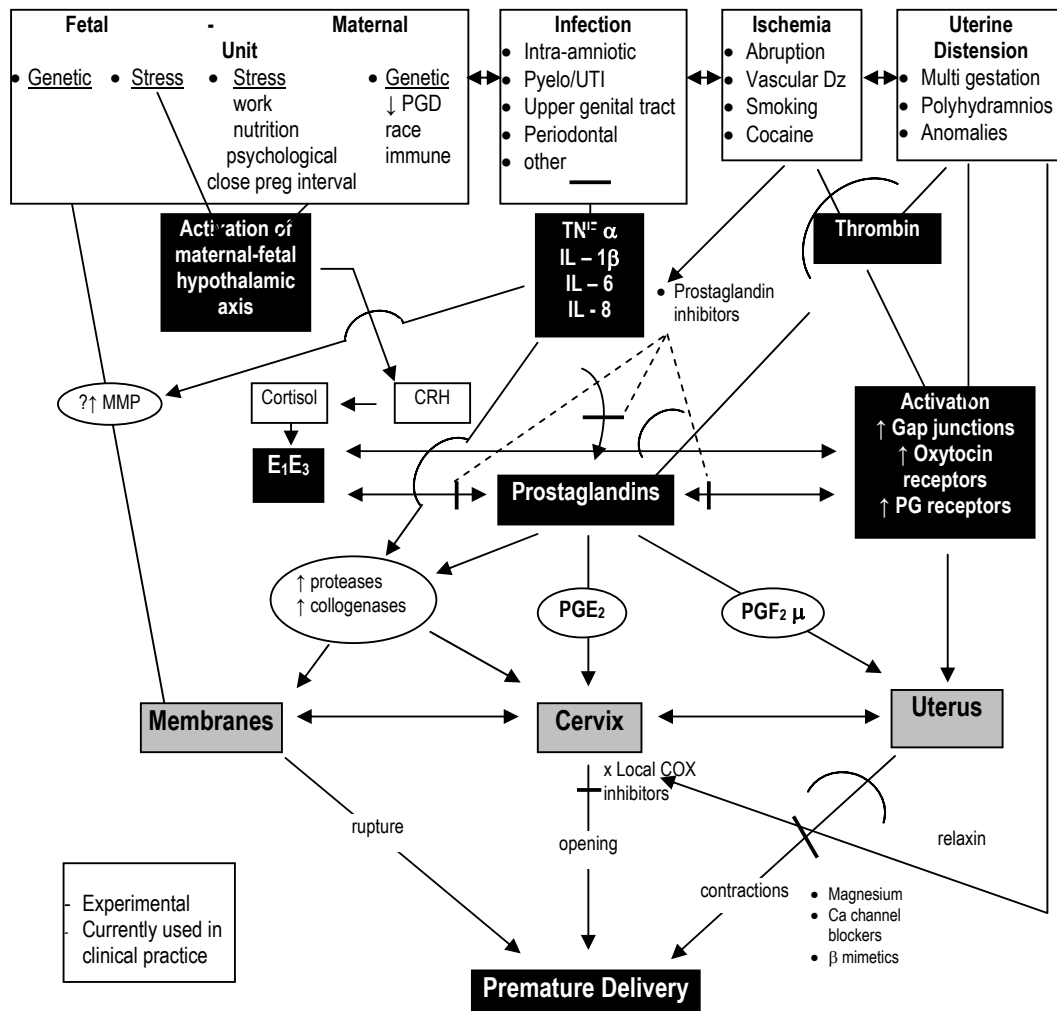
Skor tokolisis menurut Baumgarten merupakan parameter yang baik untuk memprediksi persalinan prematur dengan atau tanpa adanya ketuban pecah dini. Skor tokolisis ini mengevaluasi kemungkinan terjadinya persalinan prematur dengan mengkombinasikan 4 faktor klinis yaitu adanya kontraksi uterus, utuh/tidaknya kulit ketuban, keluarnya lendir darah dan dilatasi serviks. Pada beberapa penelitian didapatkan angka kejadian persalinan prematur sebesar 10% pada skor tokolisis Baumgarten  $\leq 3$ . Bila skor tokolisis Baumgarten  $\geq 4$  maka angka kejadian persalinan prematur meningkat sebesar 85%<sup>55-56</sup>.

Usia kehamilan ditentukan dengan tanggal hari pertama haid terakhir, pemeriksaan fisik ataupun dengan alat pemeriksaan penunjang ultrasonografi. Sedangkan kontraksi uterus dikonfirmasi baik dengan pemeriksaan fisik ataupun dengan kardiotokografi<sup>2,38-40</sup>.

Ada dua macam pendekatan pada usaha-usaha untuk menurunkan angka persalinan prematur. Pendekatan pertama adalah upaya-upaya untuk mencegah atau menunda terjadinya persalinan prematur. Pada pendekatan ini, penting diketahui apakah wanita hamil tersebut mempunyai risiko untuk mengalami proses persalinan prematur atau tidak dan juga diharapkan ada obat-obat yang dapat menghambat persalinan prematur secara efektif dengan efek

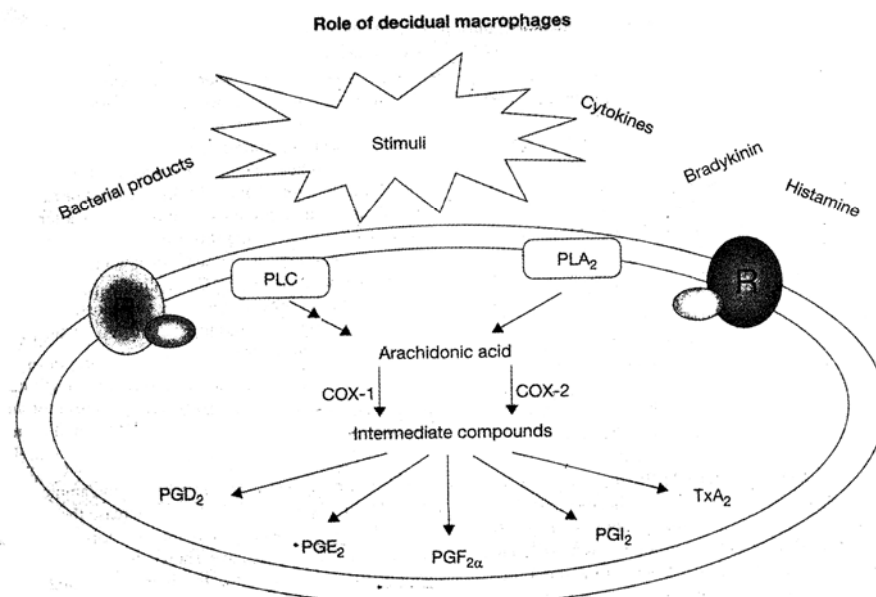
samping minimal. Pendekatan kedua adalah usaha-usaha yang ditujukan untuk mengurangi kematian dan kelahiran prematur yaitu dengan regionalisasi pelayanan kesehatan perinatal, yang memastikan bayi prematur dilahirkan pada unit perawatan intensif dengan fasilitas dan staf yang terlatih<sup>1-3,14-16,72</sup>.

Semua usaha-usaha untuk menghambat proses persalinan prematur hendaknya didasarkan pada patofisiologi terjadinya persalinan, dimana banyak faktor akan berperan dalam terjadinya proses itu<sup>1,8,35-47</sup>.



Gambar 3. Patofisiologi persalinan prematur (Dikutip dari Palenik SR, Morrisson JC, 2002)<sup>24</sup>.

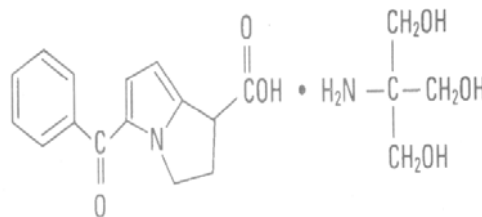
Persalinan prematur dapat dipicu oleh beberapa keadaan seperti infeksi, iskemik pada janin dan distensi uterus. Pada permukaan plasenta dan membran amnion banyak mengandung makrofag. Bila ada invasi bakteri akan dihasilkan produk-produk bakteri seperti *Phospholipase A2*(PLA<sub>2</sub>), endotoksin, dan *collagenase*. Peningkatan *Phospholipase* (PLC, PLA<sub>2</sub>) akan melepaskan asam arachidonat yang dipakai untuk mensintesis COX-1 dan COX-2 pada jalur sintesis prostaglandin. Selain itu terjadi peningkatan produksi *lipoxygenase*, *cyclooxygenase*, dan sitokin ( IL-1, IL-6, IL-8, TNF). Makrofag akan mensintesis prostaglandin, enzim protease dan *collagenase* yang akan menyebabkan penipisan serviks dan kontraksi otot miometrium sehingga menginduksi persalinan prematur<sup>1,7,34,72-78</sup>.



Gambar 4. Permukaan desidua/ kulit ketuban banyak mengandung makrofag yang kaya akan sintesis prostaglandin (PG) dan tromboksen (Tx) yang terlibat pada terjadinya persalinan prematur. *Phospholipase* (PLC, PLA<sub>2</sub>) dapat diaktivasi oleh sejumlah reseptor (R), pelepasan asam arachidonat untuk sintesis prostanoide lewat jalur *cyclo-oxygenase*. Pelepasan PG dan mediator inflamasi oleh makrofag merupakan penyebab terjadinya kontraksi miometrium. (Dikutip dari Husslein P, Lamont R, 2003)<sup>1</sup>

Keputusan menunda persalinan prematur hendaklah didasarkan pada evaluasi lengkap keadaan klinis saat itu. Kontraindikasi untuk menunda persalinan prematur yaitu adanya pertumbuhan janin terhambat, dilatasi serviks lebih dari 4 cm, kelainan bawaan letal, janin mati. Pada ketuban pecah dini, penundaan persalinan diperlukan untuk pemberian kortikosteroid untuk maturasi paru janin dimana hal ini membutuhkan waktu minimal 2 x 24 jam. Ada banyak obat yang telah dicoba untuk menunda persalinan prematur seperti preparat hormonal, sedatif, betamimetik, antagonis kalsium dan antibiotik<sup>1,2,23-33,69,72,79</sup>.

## 2.2 Ketorolac



Gambar 5. Struktur kimia ketorolac  
(Dikutip dari Abbott Laboratories, 1997)<sup>80</sup>.

Ketorolac termasuk golongan obat antiinflamasi non steroid (NSAID), obat ini untuk penggunaan jangka pendek (tidak lebih dari 5 hari). Ketorolac adalah derivat dari *pyrrolo-pyrrole* pada kelompok NSAID dengan nama kimianya ( $\pm$ )-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid, yang merupakan

gabungan dari *2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol*. Ketorolac secara struktural dan farmakologi mirip dengan indometasin<sup>1,12,80,81</sup>.

Absorbsinya terjadi di usus dengan bioavailabilitasnya pada pemberian oral, intramuskular dan intravena bolus 100%. Konsentrasi puncak pemberian oral akan tercapai dalam waktu 45 menit, pemberian intramuskular 30–45 menit dan intravena bolus 1–3 menit. Obat ini 99% berikatan dengan protein plasma. Konsentrasi di plasma akan berkurang setelah 6 jam<sup>11,12,80,81</sup>.

Ketorolac mengalami metabolisme di hepar dan metabolitnya diekskresikan melalui urin (91,4%) dan feses (6,1%). Ketorolac tidak mempengaruhi hemodinamik pasien. Ketorolac tidak menstimulasi reseptor opioid sehingga tidak menimbulkan efek depresi pernafasan, sedatif dan euforia<sup>2,7,14-16</sup>.

Ketorolac adalah obat golongan analgetik non-narkotik yang mempunyai efek antiinflamasi dan antipiretik. Ketorolac bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin yang merupakan mediator yang berperan pada inflamasi, nyeri, demam dan sebagai penghilang rasa nyeri perifer. Ketorolac merupakan obat penghambat prostaglandin yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin dan menghambat aksi prostaglandin pada organ target<sup>2,7,14-16</sup>.

Ketorolac tidak boleh digunakan pada penderita dengan riwayat asma, bronchospasme, polip hidung, alergi ketorolac dan obat-obat NSAID lainnya, perdarahan, gangguan pembekuan darah, angiodema, ulkus peptikum, penderita jantung dan hipertensi, hipovolemia, gangguan ginjal dan hati yang berat, anak

dibawah usia 16 tahun, riwayat sindroma stevens-johnson, pemberian epidural atau intratekal dan perdarahan serebrovaskuler<sup>2,34,80,81</sup>.

Obat ini boleh digunakan pada wanita hamil karena efek teratogeniknya belum dapat dibuktikan melalui beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya. Ketorolac merupakan salah satu obat yang efektif dalam menghambat persalinan prematur. Penggunaan obat ini masih dibatasi, selama 48 – 72 jam karena adanya efek samping pada ibu berupa gangguan saluran pencernaan yaitu iritasi lambung, ulkus peptikum, perdarahan gastrointestinal, mual, pusing, sakit kepala, meningkatkan ureum dan creatinin, menyebabkan retensi cairan dan edema, pada kulit menimbulkan ekimosis, rasa panas, edema dan hematoma kulit pada bekas luka suntikan. Terjadinya perdarahan disebabkan karena obat ini menghambat fungsi agregasi trombosit sehingga waktu perdarahan memanjang. Angka kejadian efek samping meningkat sesuai dosis dan lamanya terapi. Efek samping pada janin berupa oligohidramnion sekunder, menurunkan perfusi ginjal fetus, penutupan duktus arteriosus prematur dan hipertensi pulmonal primer pada saat lahir, enterokolitis nekrotikans dan adanya kemungkinan terjadinya perdarahan intrakranial pada neonatus. Sebagian besar efek samping ini terjadi akibat pemberian ketorolac ini selama lebih dari 48–72 jam<sup>2,7,34,80,81</sup>. Masih terdapat perbedaan pendapat tentang kemungkinan terjadi peningkatan perdarahan intrakranial dan enterokolitis nekrotikans pada pemakaian obat ini<sup>11,34</sup>.

Penutupan duktus arteriosus prematur akibat pemakaian obat ini meningkat setelah umur kehamilan 32 minggu. Ditemukan lebih dari 50% janin

mengalami pengecilan duktus arteriosus pada pemakaian obat ini pada umur kehamilan lebih dari 32 minggu , sedangkan pada umur kehamilan lebih muda dari 32 minggu hanya ditemukan 5-10 % fetus mengalami kejadian ini. Pengecilan duktus arteriosus prematur ini dapat menyebabkan hipertensi pulmonal pada fetus dan neonatus dan menyebabkan sirkulasi persisten janin saat lahir. Ekokardiografi dilakukan untuk mendeteksi terjadinya kontraksi duktus arteriosus dan kejadian regurgitasi tricuspid sebagai efek samping yang tidak diharapkan. Pemeriksaan serial ekokardiografi pada janin yang mendapat terapi ketorolac kurang dari 72 jam tidak menunjukkan kelainan<sup>2,7,34,80,81</sup> .

Gangguan fungsi ginjal janin tergantung dari sirkulasi prostaglandin dan ini merupakan penyebab oligohidramnion. Menurunnya jumlah urin dilaporkan terjadi setelah 5 jam pasca pemberian indometasin dan hal ini mungkin berhubungan dengan aktivitas hormon antidiuretik pada ginjal janin. Efek ini timbul dalam waktu singkat dan reversibel bila terapi dihentikan<sup>2,14,34,80,81</sup> .

Penelitian yang dilakukan di Mississippi tentang penggunaan ketorolac sebagai obat tokolitik dibandingkan dengan magnesium sulfat. Didapatkan hasil ketorolac lebih cepat menghentikan persalinan prematur dibandingkan dengan magnesium sulfat, tidak terdapat perubahan bermakna dari jumlah air ketuban setelah terapi. Pasien tidak menunjukkan reaksi alergi, keluhan gastrointestinal, ataupun perdarahan, tetapi beberapa mengeluh mual tanpa disertai muntah<sup>11</sup> .

Dari beberapa penelitian didapatkan efek tokolitik obat penghambat sintesis prostaglandin lebih baik dibanding obat-obat tokolitik yang lain. Ketorolac mempunyai resiko kecil terhadap janin pada umur kehamilan kurang

dari 32 minggu dan pemakaian kurang dari 48 jam, maka diharapkan ketorolac parenteral dapat sebagai tokolitik pilihan untuk menghilangkan kontraksi uterus tanpa peningkatan efek samping pada ibu dan fetus<sup>1,2,34,80,81</sup>.

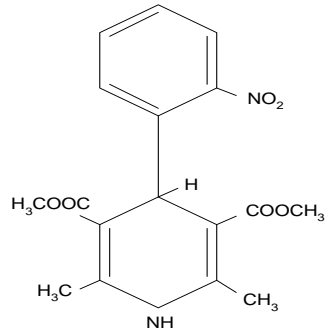
Untuk terjadinya kontraksi harus terdapat kalsium bebas intraseluler yang cukup. Salah satu penyebab meningkatnya kadar kalsium intrasel adalah akibat pengaruh prostaglandin dalam hal ini dihasilkan oleh enzim cyclooxygenase. Ketorolac menghambat kerja enzim ini sehingga produksi prostaglandin akan menurun, kadar kalsium sel menurun dan kontraksi dihambat. Mekanisme penghambatan sistem COX-2 ketorolac lebih selektif sehingga diharapkan efek samping ke janin minimal<sup>12,34,80,81</sup>.

Mekanisme kerja ketorolac dalam menghambat terjadinya persalinan prematur melalui mekanisme :

1. Penghambatan rantai kaskade sitokin.
2. Penghambatan secara selektif di sistem COX-2.
3. Menghambat pembentukan anion superoksida oleh sel leukosit polimorfonuklear.
4. Menghambat kemotaksis neutrofil.

Dosis awal ketorolac untuk tokolitik adalah 60 mg intramuskular. Apabila masih terdapat kontraksi uterus, pemberian diulang 6 jam kemudian dengan dosis 30 mg intramuskular. Untuk terapi pemeliharaan diberikan ketorolac 3 X 10 mg intramuskular. Dosis maksimal ketorolac dalam 24 jam adalah 90 mg, apabila masih terdapat kontraksi setelah dosis maksimum dicapai maka tokolitik dinyatakan gagal<sup>7,11,12,14-16</sup>.

## 2.3 Nifedipin



Gambar 6. Struktur kimia nifedipin  
(Dikutip dari Carr DB, Clarck AL, Kernek K, Spinnato JA ,1999)<sup>88</sup>.

Nifedipin termasuk obat golongan antagonis kalsium. Nifedipin adalah derivat *dihydropyridin* dengan nama kimia *1,4 dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-Nitrophenyl) - pyridin -3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester*<sup>19,82</sup>.

Absorpsi nifedipin terjadi di usus. Walaupun dikatakan bahwa absorpsinya nyaris sempurna setelah pemberian peroral, *bioavailability* nya setelah pemberian peroral kurang lebih sebesar 65%. Konsentrasi puncak tercapai dalam 30 menit. Efek nyata dari obat ini akan nampak 30-60 menit setelah pemberian oral. Obat ini hampir 70-99% berikatan dengan plasmaprotein dan waktu paruh dalam plasma berkisar sekitar 2 jam<sup>19,82</sup>.

Nifedipin mengalami metabolisme di hepar dimana 70-80% dari metabolitnya akan diekskresikan melalui ginjal sedangkan sisanya melalui feses. Pada penderita dengan kelainan hepar seperti sirosis hati, *bioavailability* dan waktu paruh mungkin akan memanjang sehingga perlu dipertimbangkan untuk pemberian dosis yang lebih rendah<sup>19,82</sup>.

Nifedipin dipergunakan secara luas sebagai obat antihipertensi yang diberikan secara oral ataupun sublingual. Selain itu ada juga efeknya pada uterus yaitu sebagai tokolitik<sup>1,2,19,82,88</sup>. Pada penderita hipertensi, pemberian 10-20 mg nifedipin sublingual dengan cepat akan menurunkan tekanan darahnya. Penurunan ini dapat mencapai 20% dari tekanan awalnya, dan terjadi dalam 30 menit setelah pemberian. Efeknya dapat berakhir sampai 5 jam<sup>82,84</sup>. Pada orang normal, penurunan tekanan darah ini tidak bermakna. Diduga bahwa mekanisme reflek baroreseptor yang masih baik akan mempertahankan tekanan darah pada orang normal, sedangkan mekanisme ini pada penderita hipertensi sudah terganggu. Kontraindikasi pemakaian nifedipin yaitu adanya riwayat alergi nifedipin, hipotensi, kehamilan multipel, infeksi intrauterin, plasenta previa, diabetes mellitus, penyakit jantung, hipertiroid dan preeklampsia berat<sup>82-88</sup>.

Penelitian invitro menunjukkan bahwa nifedipin secara signifikan menghalangi aktifitas kontraksi otot polos uterus pada wanita hamil dan pasca persalinan dengan menghalangi aliran kalsium pada membran sel otot. Miometrium terdiri dari otot polos dimana kontraksi terjadi karena interaksi aktin dan miosin. Interaksi ini tergantung pada kalsium sehingga peka terhadap obat-obat yang dapat mempengaruhi aliran kalsium sel seperti golongan obat antagonis kalsium. Obat antagonis kalsium akan mengurangi konsentrasi kalsium bebas di sitoplasma sehingga menghambat kontraksi otot polos uterus<sup>45-47,71,82-88</sup>.

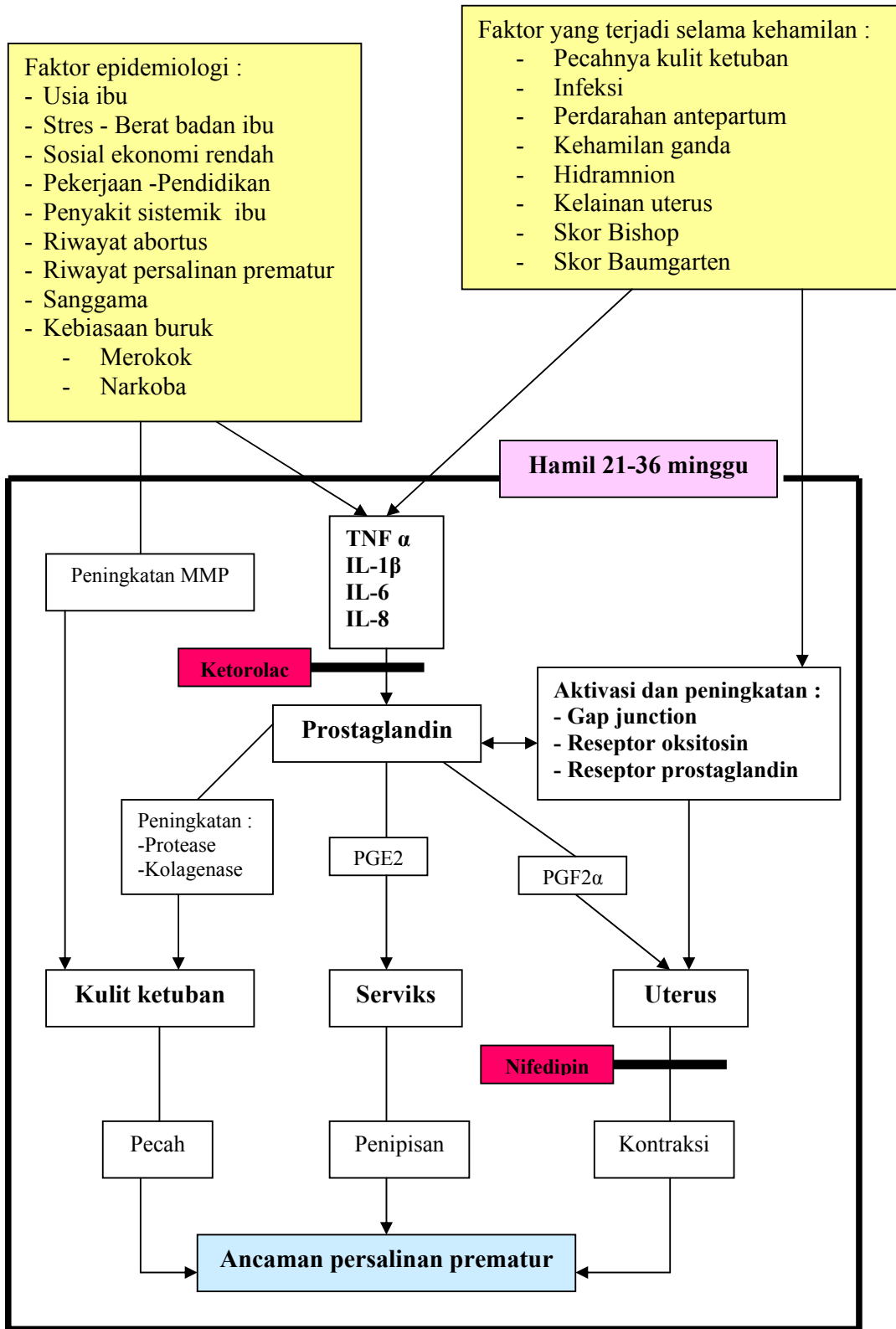
Nifedipin mengurangi amplitudo, frekwensi kontraksi dan irama dasar

miometrium. Nifedipin menghalangi aktifitas kontraksi spontan sebaik potasium, oksitosin, prostaglandin dan vasopressin. Nifedipin lebih efektif mengurangi aktifitas kontraktile miometrium pada kehamilan dibanding tidak hamil. Banyak penelitian dengan angka keberhasilan yang tinggi pada penggunaan nifedipin sebagai tokolitik<sup>1,219,82-88</sup>. Sebagian besar manfaat yang dicatat dalam penelitian tersebut adalah berkurangnya jumlah efek samping pada ibu dan janin yang menggunakan nifedipin dibanding dengan obat-obat lainnya<sup>15,19,89,90</sup>.

Efek samping nifedipin merupakan akibat vasodilatasi yang berlebihan berupa pusing, mual, flushing, hipotensi, edema paru dan gagal jantung. Penurunan tekanan darah pada wanita normotensi yang sedang diberi tokolitik pada umumnya terjadi tetapi asimtomatik dan secara klinik tampaknya tidak bermakna. Dikatakan bahwa semua efek samping ini biasanya timbul dalam waktu singkat, ringan dan reversibel bila terapi dihentikan<sup>13,34,82-88</sup>.

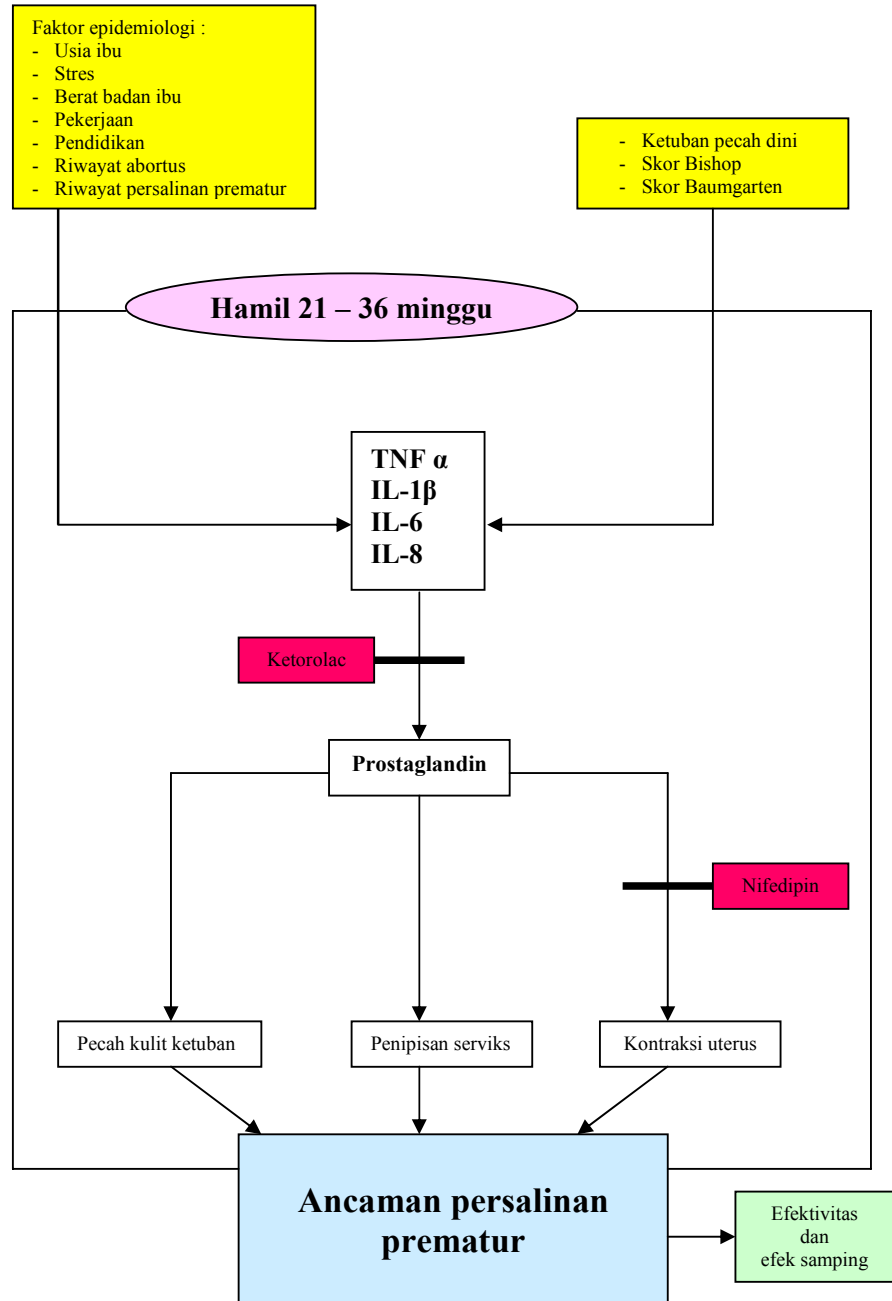
Penelitian meta analisis menunjukkan bahwa nifedipin lebih efektif daripada beta agonis dalam menunda persalinan prematur minimal 48 jam<sup>84</sup>.

Dosis awal nifedipin untuk tokolitik 30 mg secara oral dan diikuti 20 mg tiap 8 jam selama 3 hari cukup efektif untuk menghambat proses persalinan prematur dengan efektifitas yang cukup tinggi<sup>2,19,83,86-88</sup>.



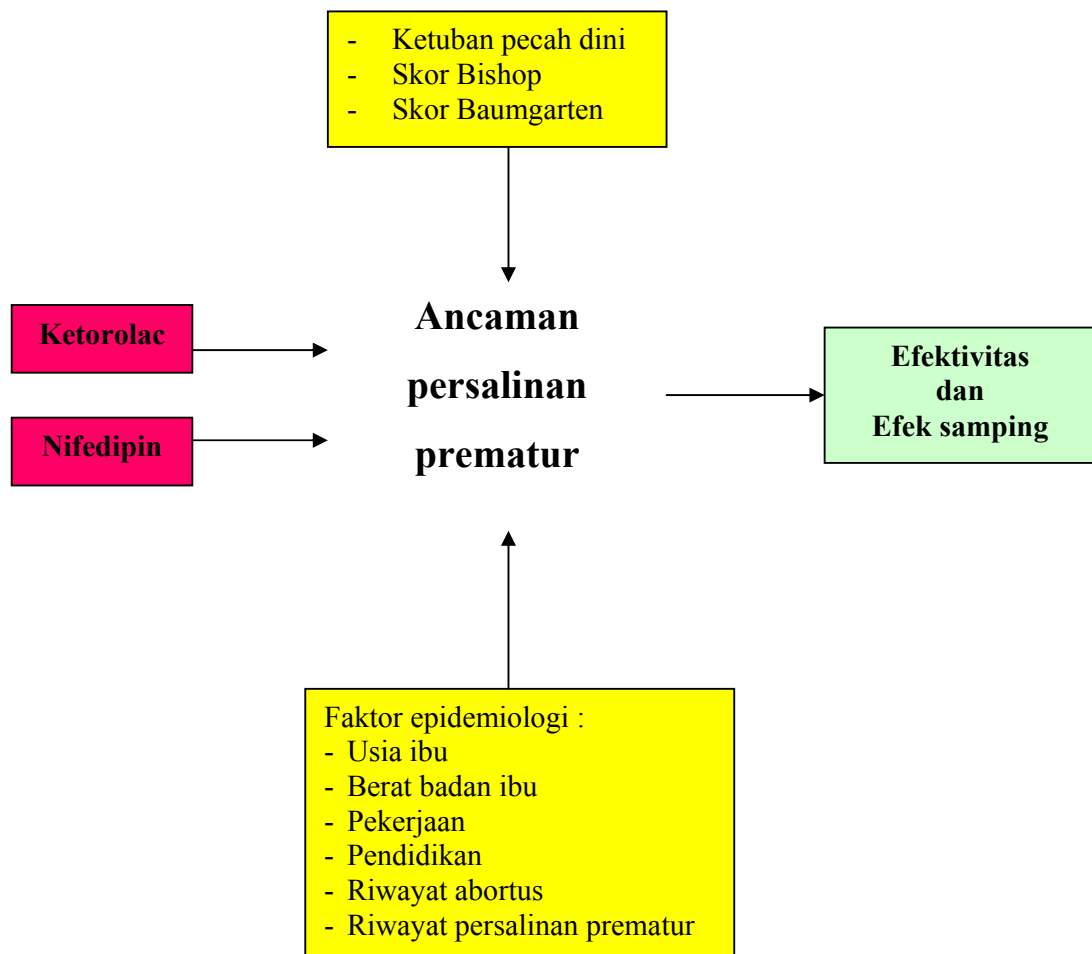
Gambar 7. Patofisiologi ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.

## 2.5. Kerangka teori



## 2.6. Kerangka konsep

Pada penelitian ini peneliti tidak akan mencari faktor predisposisi stres terhadap ancaman persalinan prematur karena sulit untuk menentukan secara objektif pengaruh hal tersebut terhadap kejadian ancaman persalinan prematur.



### **BAB 3**

### **HIPOTESIS**

Berdasarkan beberapa pernyataan yang telah diuraikan di atas maka hipotesis penelitian ini adalah :

- Ketorolac lebih efektif dibandingkan dengan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur.
- Efek samping ketorolac lebih sedikit dibandingkan dengan nifedipin.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kontrol acak ( *randomized control trial*).

#### **4.2 Tempat penelitian**

Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro-RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

#### **4.3 Waktu penelitian**

Penelitian dilakukan mulai periode Nopember 2007 sampai Maret 2008 untuk memenuhi jumlah sampel.

#### **4.4 Subyek penelitian**

Subyek penelitian adalah penderita dengan ancaman persalinan prematur di kamar bersalin RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi syarat penerimaan sampel penelitian dan telah menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian ini.

#### **Syarat penerimaan sampel :**

- Umur kehamilan 21-36 minggu.

- Kehamilan tunggal.
- Janin hidup.
- Normotensi.
- Ancaman persalinan prematur.
- Tidak mempunyai riwayat asma, penyakit jantung, ginjal, hati dan hipertensi, diabetes mellitus, hipertiroid dan preeklampsia berat, polip hidung, riwayat alergi ketorolac, nifedipin dan obat-obat NSAID lainnya, riwayat sindroma stevens-johnson.
- Tidak terdapat hidramnion, oligohidramnion, kelainan kongenital, pertumbuhan janin terhambat dan gawat janin.
- Tidak ada gangguan pembekuan darah, infeksi intrauterin, solusio plasenta dan plasenta previa.
- Setuju ikut dalam penelitian.

**Syarat penolakan sampel :**

- Terjadi persalinan.
- Terdapat indikasi untuk terminasi kehamilan.
- Terjadi reaksi alergi ketorolac dan nifedipin.
- Terjadi efek samping ketorolac dan nifedipin : tekanan darah turun > 20%, ulkus peptikum, perdarahan gastrointestinal, edema paru, dan gagal jantung.
- Pasien mengundurkan diri dari penelitian

## 4.5 Besar sampel

4.5.1. Untuk menguji hipotesis dalam membandingkan efektivitas injeksi ketorolac intramuskuler dan kapsul nifedipin peroral dalam menghambat terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam dengan *power* 90% dan menggunakan kemaknaan 0,05 serta perbedaan 25,1% ( $P_1 - P_2$ ) dari kepustakaan<sup>11,13</sup> dibutuhkan besar sampel ( $n$ ) dengan menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = \frac{\{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{(P_1Q_1) + (P_2Q_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P = \frac{1}{2}(P_1 + P_2)$$

$$Q_1 = (1 - P_1)$$

$$Q_2 = (1 - P_2)$$

$$Q = \frac{1}{2}(Q_1 + Q_2)$$

Keterangan :

$n$  : Besar sampel untuk masing-masing kelompok.

$P_1$  : Persentase keberhasilan terapi nifedipin (kontrol) dalam menunda persalinan prematur.

Dari hasil penelitian terdahulu didapat angka 65,6%<sup>13</sup>.

$P_2$  : Persentase keberhasilan terapi ketorolac (eksperimen) dalam menunda persalinan prematur.

Dari hasil penelitian terdahulu didapatkan angka 90,7%<sup>11</sup>.

$\alpha$  : Tingkat signifikansi.

Pada penelitian ini dipergunakan tingkat signifikansi sebesar 0,05. Dari

tabel diperoleh angka  $Z\alpha$  sebesar 1,96.

$\beta$  atau  $Z\beta$  : Kekuatan ( power penelitian ).

Pada penelitian ini dipergunakan power sebesar 90%. Dari tabel diperoleh angka  $Z\beta$  sebesar 0,842.

Pada perhitungan didapatkan :

$$\begin{aligned} P &= \frac{65,6 + 90,7}{2} \\ &= 78,15 \\ n &= \frac{\{1,96\sqrt{2(0,7815 \times 0,2185)} + 0,842\sqrt{(0,656 \times 0,344) + (0,907 \times 0,093)}\}^2}{(65,6 - 90,7)} \\ &= 41,36 \text{ dibulatkan menjadi } 42 \end{aligned}$$

Perhitungan diatas memberikan  $n = 42$  kasus untuk setiap kelompok.

4.5.2. Untuk menguji hipotesis dalam membandingkan efek samping injeksi ketorolac intramuskuler dan kapsul nifedipin peroral dalam menghambat terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam terutama yang mencolok mual dan pusing.

4.5.2.1. Untuk mual dengan *power* 90% dan menggunakan kemaknaan 0,05 serta perbedaan sebesar 12% dari kepustakaan<sup>12,13</sup> dibutuhkan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{P1(100 - P1) + P2(100 - P2)Xf(\alpha\beta)}{(P1 - P2)^2}$$

Keterangan :

P1= Efek samping ketorolac berupa mual<sup>12</sup>= 12%

P2= Efek samping nifedipin berupa mual<sup>13</sup>= 0%

$f(\alpha\beta) = 3,74$

$$n = \frac{12(100 - 12) + 0(100 - 0) \times 3,74}{(12,5 - 0)^2}$$

$$n = 25,28$$

Perhitungan diatas memberikan n = 26 kasus untuk setiap kelompok.

4.5.2.2. Untuk pusing dengan *power* 90% dan menggunakan kemaknaan 0,05 serta perbedaan sebesar 12,5% dari kepustakaan<sup>11,13</sup> dibutuhkan besar sampel (n) dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{P1(100 - P1) + P2(100 - P2) \times f(\alpha\beta)}{(P1 - P2)^2}$$

Keterangan :

P1= Efek samping ketorolac berupa pusing<sup>11</sup> = 0%

P2= Efek samping nifedipin berupa pusing<sup>13</sup> = 12,5%

$f(\alpha\beta) = 3,74$

$$n = \frac{0(100 - 0) + 12,5(100 - 12,5) \times 3,74}{(12,5 - 0)^2}$$

$$n = 26,18$$

Perhitungan diatas memberikan n = 27 kasus untuk setiap kelompok.

Berdasarkan perhitungan besar sampel diatas maka besar sampel yang terbesar digunakan pada penelitian ini adalah  $n= 42$  kasus untuk setiap kelompok.

Jumlah sampel tiap kelompok adalah 42, jumlah sampel keseluruhan adalah 84.

42 penderita masuk kelompok I (mendapat terapi nifedipin ).

42 penderita masuk kelompok II (mendapat terapi ketorolac).

#### **4.6 Cara pemilihan sampel**

Subyek penelitian yang memenuhi syarat penerimaan sampel dilakukan pengacakan dengan menggunakan cara blok randomisasi sesuai tabel random dalam menentukan jenis tokolitik yang akan digunakan dalam penanganan ancaman persalinan prematur. Dilakukan cara pengacakan pemberian tokolitik yang pertama hingga mencapai jumlah 10, kemudian dilanjutkan dengan pemberian tokolitik lainnya hingga mencapai jumlah 10, selanjutnya kembali dilakukan cara pemberian tokolitik pertama hingga mencapai jumlah sampel yang diperlukan dan begitu juga cara lainnya.

#### **4.7 Bahan dan cara kerja**

1. Diagnosis ancaman persalinan prematur ditegakkan oleh residen obstetri ginekologi yang bertugas dan telah dilatih sebelumnya.
2. Calon peserta penelitian akan diberikan penjelasan mengenai tujuan dan cara penelitian yang akan dilakukan. Bila pasien setuju, diminta menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian ini,

sedangkan bila pasien tidak setuju maka tidak diikutsertakan dalam penelitian.

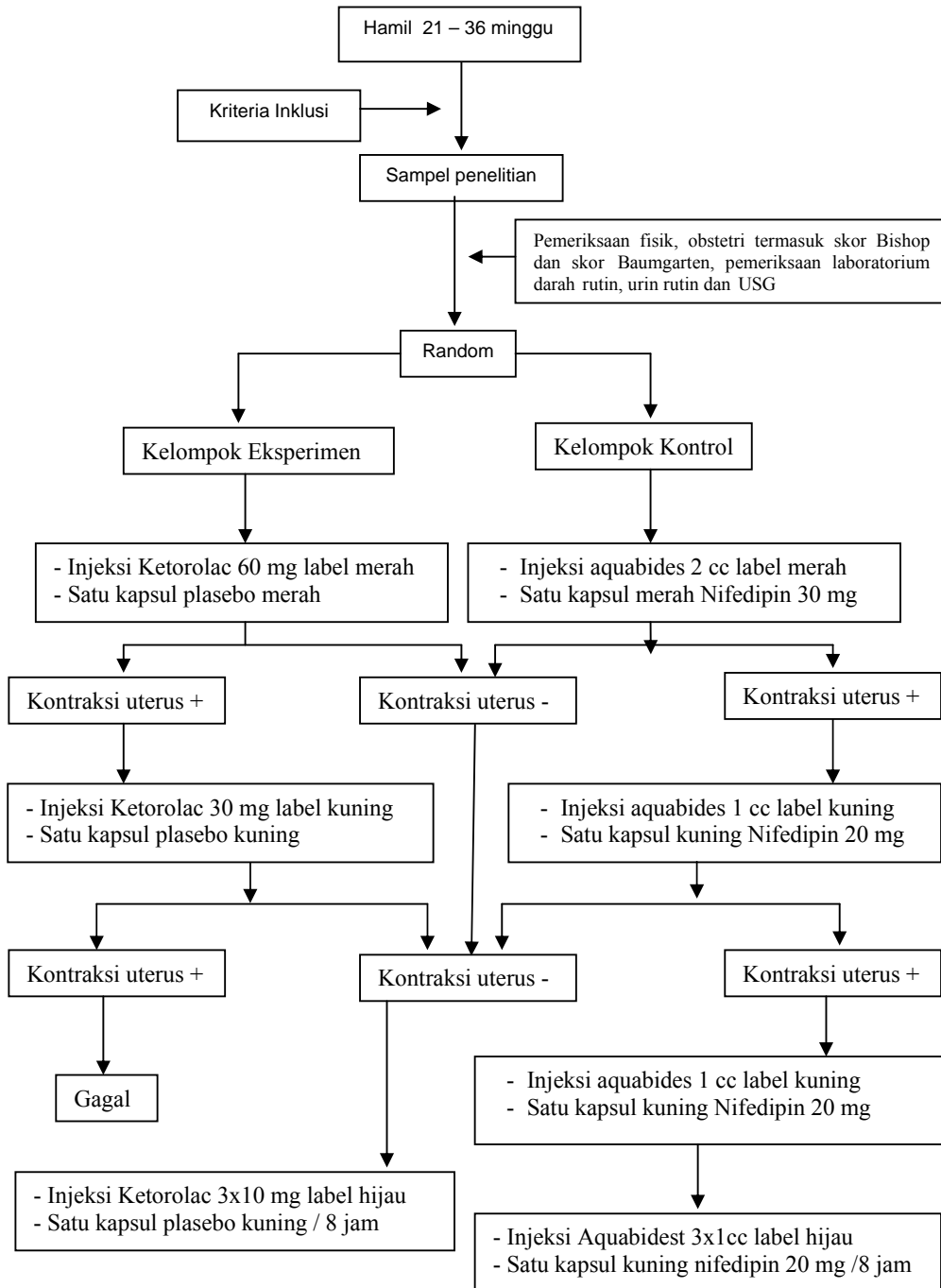
3. Apabila subyek penelitian memenuhi syarat penerimaan sampel maka pengamat penelitian akan melakukan penelitian berdasarkan urutan yang telah diatur secara acak dengan blok randomisasi.
4. Semua subyek penelitian dilakukan pemeriksaan fisik, pemeriksaan obstetri termasuk skor Bishop dan skor Baumgarten, pemeriksaan laboratorium darah rutin, urin rutin dan pemeriksaan ultrasonografi.
5. Data-data mengenai penderita diambil sesuai variabel yang diperlukan.
6. Dilakukan pemilihan jenis tokolitik yang akan diberikan sesuai hasil random diatas, penderita akan diawasi mengenai efektivitas dan efek samping tokolitik oleh residen obstetri ginekologi yang bertugas dan telah dilatih sebelumnya.
7. Kapsul nifedipin dibuat dengan mengerus tablet nifedipin 10 mg. Pada kapsul nifedipin merah dimasukkan tablet nifedipin 10 mg sebanyak 3 tablet yang telah digerus sebelumnya. Pada kapsul nifedipin kuning dimasukkan tablet nifedipin 10 mg sebanyak 2 tablet yang telah digerus sebelumnya. Kapsul plasebo adalah kapsul berwarna merah dan kuning yang berisi laktulosa untuk mengganti kapsul nifedipin.
8. Pelaksanaan pemberian tokolitik sesuai dengan protokol yang telah ditentukan yaitu :
  - a. Setiap kasus yang masuk kelompok eksperimen akan mendapatkan terapi ketorolac 60 mg (2 cc) intramuskular sebagai dosis awal yang

dimasukkan ke dalam spuit 3 cc berlabel merah dan 1 kapsul plasebo warna merah. Bila masih terdapat kontraksi uterus pemberian diulang setelah 6 jam dengan dosis 30 mg (1 cc) intramuskular yang dimasukkan ke dalam spuit 3 cc berlabel kuning dan 1 kapsul plasebo kuning. Bila dengan dosis maksimal 90 mg intramuskular/ 24 jam masih timbul kontraksi, tokolitik dinyatakan gagal. Untuk terapi pemeliharaan diberikan ketorolac 3 x 10 mg (1 cc) yang dimasukkan ke dalam spuit 3 cc berlabel hijau dan 1 kapsul plasebo kuning setiap 8 jam selama 2 hari.

- b. Setiap kasus yang masuk kelompok kontrol akan mendapatkan terapi peroral 1 kapsul warna merah yang berisi nifedipin dengan dosis awal 30 mg dan 2 cc aquabides dalam spuit 3 cc berlabel merah. Bila masih terdapat kontraksi uterus pemberian diulang setelah 8 jam dengan memberikan 1 kapsul warna kuning yang berisi nifedipin 20 mg dan 1 cc aquabides dalam spuit 3 cc berlabel kuning. Untuk terapi pemeliharaan diberikan 1 kapsul kuning yang berisi nifedipin 20 mg dan 1 cc aquabides dalam spuit 3 cc berlabel hijau setiap 8 jam selama 2 hari.
9. Setiap pasien mendapatkan injeksi deksametason 6 mg setiap 12 jam IV untuk pematangan paru janin yang diberikan selama 2 hari.
10. Efektivitas tokolitik dilihat dari keberhasilan tokolitik dalam menunda terjadinya persalinan dalam waktu 2 X 24 jam
11. Jika tokolitik berhasil, pasien dirawat sampai 2 hari bebas kontraksi.

12. Jika tokolitik gagal, persalinan dilakukan dengan cara yang sesuai.
13. Bila terjadi efek samping ketorolac dan nifedipin : tekanan darah turun > 20%, ulkus peptikum, perdarahan gastrointestinal, edema paru, dan gagal jantung, terapi segera dihentikan, penderita akan diterapi sesuai dengan efek samping yang timbul dan penderita akan dikeluarkan dari penelitian.

#### 4.8 Alur penelitian



#### **4.9 Variabel penelitian**

- Variabel bebas adalah terapi dengan ketorolac dan nifedipin (skala nominal).
- Variabel tergantung adalah efektifitas terapi (skala ordinal) dan efek samping (skala nominal).
- Variabel pengganggu dan berpengaruh adalah ketuban pecah dini (skala nominal) , riwayat partus prematur (skala nominal), riwayat abortus (skala nominal), usia ibu (skala ratio), berat badan (skala ratio), pendidikan (skala ordinal), pekerjaan (skala nominal), skor Bishop (skala ratio), skor Baumgarten (skala ratio).

#### **4.10 Alat-alat dan obat-obatan yang digunakan**

##### **4.10.1 Alat-alat yang digunakan**

Pada penelitian ini digunakan alat-alat sebagai berikut:

- Tensimeter
- Stetoskop
- Termometer
- Timbangan
- Jarum suntik ukuran 3 ml

##### **4.10.2 Obat-obatan yang digunakan**

Pada penelitian ini digunakan obat-obatan sebagai berikut :

- Ketorolac ampul 30 mg dan 10 mg.
- Kapsul nifedipin 30 mg dan 20 mg.

#### **4.11 Batasan operasional**

1. Ancaman persalinan prematur adalah ancaman terjadinya suatu persalinan prematur pada umur kehamilan 21-36 minggu, ditandai adanya kontraksi uterus 2 – 3 kali selama 60 detik dan terjadi perubahan pada serviks tetapi pembukaan serviks tak lebih dari 4 cm.
2. Usia kehamilan ditentukan secara klinis berdasarkan perhitungan hari pertama haid terakhir, dinyatakan dalam minggu.
3. Hari pertama haid terakhir adalah tanggal dari hari pertama menstruasi normal yang terakhir yang diketahui berdasarkan anamnesis.
4. Ketuban pecah dini adalah ketuban pecah atau keluarnya air ketuban sebelum proses persalinan dimulai yang diketahui berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan obstetri.
5. Riwayat persalinan prematur adalah riwayat pernah melahirkan bayi sebelum umur kehamilan 37 minggu yang diketahui berdasarkan anamnesis.
6. Riwayat abortus adalah riwayat pernah hamil dan terjadi pengeluaran hasil konsepsi sebelum usia kehamilan 20 minggu yang diketahui berdasarkan anamnesis .
7. Umur ibu adalah umur pada saat tanggal ulang tahun ibu, dinyatakan dalam tahun, terhitung mulai lahir sampai ulang tahun terakhir.
8. Berat badan ibu adalah berat badan ibu saat masuk kamar bersalin, dalam satuan kilogram yang diketahui berdasarkan pemeriksaan fisik.

9. Pendidikan adalah pendidikan terakhir ibu yang diketahui berdasarkan anamnesis.
10. Pekerjaan adalah pekerjaan ibu saat masuk kamar bersalin yang diketahui berdasarkan anamnesis.
11. Skor Bishop adalah skor hasil penilaian terhadap dilatasi serviks, penipisan serviks, *station*, konsistensi serviks dan posisi serviks.

| <b>Nilai</b>        | <b>0</b>  | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> |
|---------------------|-----------|----------|----------|----------|
| Dilatasi serviks    | 0         | 1-2 cm   | 3-4 cm   | >4 cm    |
| Penipisan serviks   | 0-30%     | 40-50%   | 60-70%   | >70%     |
| <i>Station</i>      | -3        | -2       | -1       | 0        |
| Konsistensi serviks | Kenyal    | Medium   | Lunak    |          |
| Posisi serviks      | Posterior | Medial   | Anterior |          |

12. Skor Baumgarten adalah skor hasil penilaian terhadap adanya kontraksi uterus, utuhnya kulit ketuban, adanya lendir darah dan dilatasi serviks.

| <b>Nilai</b>     | <b>1</b>      | <b>2</b>                  | <b>3</b> | <b>4</b>      |
|------------------|---------------|---------------------------|----------|---------------|
| Kontraksi        | Tidak teratur | Teratur                   | -        | -             |
| Ketuban          | Utuh          | Pecah diatas /tidak jelas | -        | Pecah dibawah |
| Perdarahan       | Spotting      | Banyak                    |          |               |
| Dilatasi serviks | 1 cm          | 2 cm                      | 3 cm     | 4 cm          |

13. Tokolitik adalah obat-obatan yang digunakan untuk menghilangkan kontraksi uterus, menunda dan mencegah terjadinya persalinan prematur yang antara lain berupa obat-obatan golongan beta simpatomimetik (isoksuprin, ritodrin, terbutalin), kalsium antagonis (nifedipin, nikardipin), antiprostaglandin (indomethasin, ketorolac, sulindac), dan magnesium sulfat.

14. Ketorolac adalah obat injeksi dosis awal untuk tokolitik 60 mg intramuskular (label merah). Apabila masih terdapat kontraksi uterus, pemberian dapat diulang 6 jam kemudian dengan dosis 30 mg intramuskular (label kuning). Untuk terapi pemeliharaan diberikan 10 mg intramuskular (label hijau) setiap 8 jam dengan dosis maksimal 90 mg dalam 24 jam.
15. Nifedipin adalah kapsul yang berisi nifedipin dengan dosis awal untuk tokolitik 30 mg (kapsul merah) secara oral dilanjutkan 20 mg (kapsul kuning) tiap 8 jam.
16. Plasebo adalah kapsul berisi laktosa untuk menggantikan nifedipin.
17. Efektivitas adalah keberhasilan dalam menunda terjadinya persalinan dalam waktu  $\geq 2 \times 24$  jam
18. Efek samping adalah efek atau keluhan yang timbul akibat terapi.
19. Tokolitik gagal : Jika setelah pemberian injeksi ketorolac dengan dosis maksimal (90 mg/24 jam) masih didapatkan kontraksi uterus, terjadi efek samping : tekanan darah turun  $> 20\%$ , ulkus peptikum, perdarahan gastrointestinal, edema paru, dan gagal jantung dan bayi lahir dalam waktu  $< 2 \times 24$  jam setelah pemberian tokolitik.

#### **4.12 Penilaian hasil**

Efektifitas terapi tokolitik akan dinilai dengan keberhasilan menunda persalinan selama  $\geq 2 \times 24$  jam.

#### **4.13 Analisis data**

Sebelum analisis data, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan kelengkapan data, koding dan selanjutnya dengan komputer. Pengolahan dan analisis data menggunakan program SPSS. Perbedaan proporsi keberhasilan menunda persalinan selama 2 X 24 jam antara ketorolac dan nifedipin ( hubungan antara jenis tokolitik dan keberhasilan menunda persalinan) dihitung dengan uji *chi square*. Untuk membandingkan karakteristik diantara kelompok ketorolac dan nifedipin digunakan uji *chi square*. Bila variabel yang dibandingkan berskala ratio maka digunakan uji t (*independent*), bila variabel tersebut berdistribusi normal, bila variabelnya tak berdistribusi normal digunakan uji *Mann-whitney*. Bila variabel yang dibandingkan berskala nominal atau ordinal digunakan uji *chi square*. Hasil uji statistik bermakna apabila didapatkan nilai  $p < 0,05$ .

#### **4.14 Etika penelitian**

- Penelitian tidak membebani dan merugikan pasien maupun institusi serta tidak melanggar etika medis, agama dan kesusilaan masyarakat
- Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, disaksikan oleh suami/orang tua/keluarga subyek dan peneliti.
- Subyek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan efek samping pemberian tokolitik.
- Terhadap subyek penelitian tetap diutamakan pelayanan dengan selalu mengindahkan tata cara etika yang berlaku.

- Penelitian tidak merugikan atau membahayakan jiwa subyek penelitian maupun janin yang dikandungnya.
- Subyek penelitian akan mendapat pengawasan ketat. Apabila terdapat efek samping, terapi dihentikan, subyek penelitian dikeluarkan dari penelitian dan dikelola sesuai protokol pengelolaan efek samping yang timbul dan merupakan tanggung jawab dari peneliti.
- Hasil penelitian ini tidak akan menyebutkan nama subyek penelitian dan kerahasiaan pribadi tetap dijaga.
- Setiap saat selama penelitian, subyek penelitian dapat menghentikan keikutsertaannya dalam penelitian.
- Penelitian ini dilakukan setelah mendapat ijin dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro-RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

Telah dilakukan penelitian di Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP. Dr. Kariadi Semarang terhadap 84 kasus ancaman persalinan prematur yang memenuhi syarat penerimaan sampel penelitian periode bulan Nopember 2007 sampai Maret 2008. Setelah dilakukan random, sampel penelitian dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat kapsul nifedipin peroral sebagai kelompok kontrol dan kelompok yang mendapat injeksi ketorolac intramuskuler sebagai kelompok perlakuan. Setiap kelompok terdiri dari 42 kasus, dan tidak ada yang dieksklusi.

#### **5.1 Karakteristik penderita**

Pada tabel 4 tampak bahwa karakteristik penderita pada kedua kelompok mempunyai perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Jadi usia ibu, umur kehamilan, berat badan ibu, ketuban pecah dini, riwayat partus prematur, riwayat abortus, pendidikan, pekerjaan, skor Bishop dan skor Baumgarten pada kedua kelompok sama.

**Tabel 4.** Karakteristik penderita

| Karakteristik           | Ancaman persalinan prematur |           |             |           | P        |
|-------------------------|-----------------------------|-----------|-------------|-----------|----------|
|                         | Ketorolac                   |           | Nifedipin   |           |          |
|                         | Rerata(SB)                  | n (%)     | Rerata(SB)  | n (%)     |          |
| Usia ibu (tahun)        | 26,9 (5,95)                 |           | 25,9 (6,46) |           | 0,322*   |
| < 20                    |                             | 6 (14,3)  |             | 7 (16,7)  | 0,412*** |
| 25 – 35                 |                             | 29 (69,0) |             | 30 ( 7,4) |          |
| > 35                    |                             | 7 (16,7)  |             | 5 (11,9)  |          |
| Umur kehamilan (minggu) | 30,8 (2,00)                 |           | 31,6 (1,98) |           | 0,078**  |
| Berat badan (kg)        | 50,5 (8,20)                 |           | 52 (5,26)   |           | 0,166*   |
| < 50                    |                             | 31 (36,9) |             | 25(29,8)  | 0,232*** |
| ≥ 50                    |                             | 11 (13,1) |             | 17(20,2)  |          |
| Ketuban pecah dini      |                             |           |             |           | 1,000*** |
| Ya                      |                             | 14 (33,3) |             | 13 (31,0) |          |
| Tidak                   |                             | 28 (66,7) |             | 29 (69,0) |          |
| Riwayat partus prematur |                             |           |             |           | 1,000*** |
| Ya                      |                             | 2 (4,8 )  |             | 2 ( 4,8)  |          |
| Tidak                   |                             | 40 (95,2) |             | 40 (95,2) |          |
| Riwayat abortus         |                             |           |             |           | 0,518*** |
| Ya                      |                             | 7 (16,7)  |             | 4 ( 9,5)  |          |
| Tidak                   |                             | 35 (83,3) |             | 38 (90,5) |          |
| Pendidikan              |                             |           |             |           | 0,803*** |
| SD                      |                             | 14 (13,3) |             | 10 (23,8) |          |
| SMP                     |                             | 10 (10,0) |             | 12 (28,6) |          |
| SMA                     |                             | 14 (33,3) |             | 15 (35,7) |          |
| S1                      |                             | 4 ( 9,5)  |             | 5 (11,9)  |          |
| Pekerjaan               |                             |           |             |           | 1,000*** |
| Bekerja                 |                             | 9 (21,4)  |             | 10 (23,8) |          |
| Tidak bekerja           |                             | 33 (78,6) |             | 32 (76,2) |          |
| Skor Bishop             |                             |           |             |           | 0,655*** |
| < 5                     |                             | 27 (64,3) |             | 24 (57,1) |          |
| ≥ 5                     |                             | 15 (35,7) |             | 18 (42,9) |          |
| Skor Baumgarten         |                             |           |             |           | 1,000*** |
| ≤ 3                     |                             | 11 (26,2) |             | 12 (28,6) |          |
| ≥ 4                     |                             | 31 ( 7,8) |             | 30 (71,4) |          |

Keterangan : \* Uji statistik t (*independent*)\*\*\*Uji *chi square*

\*\* Uji statistik Mann Whitney

## 5.2 Efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur

Dari 84 pasien yang diteliti, 42 pasien mendapat ketorolac dan 42 pasien mendapat nifedipin. Bila dilihat dari efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam didapatkan efektivitas ketorolac lebih kecil daripada nifedipin yaitu 54,8% vs 61,9%. Bila perbedaan ini diuji secara statistik dengan uji *chi square* didapatkan  $p = 0,658$ . Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara penggunaan ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Ketorolac dan nifedipin mempunyai efektivitas yang sama dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam.

**Tabel 5.** Efektivitas ketorolac dan nifedipin pada ancaman persalinan prematur

| Kelompok  | Efektivitas |      |                        |      | p      |
|-----------|-------------|------|------------------------|------|--------|
|           | <2x24 jam   |      | $\geq 2 \times 24$ jam |      |        |
|           | n           | %    | n                      | %    |        |
| Ketorolac | 19          | 45,2 | 23                     | 54,8 | 0,658* |
| Nifedipin | 16          | 38,1 | 26                     | 61,9 |        |

Keterangan : \*Uji statistik *chi square*

### 5.2.1 Efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur menurut skor Bishop

Dari 42 pasien pada kelompok ketorolac, 27 pasien mempunyai skor Bishop < 5 dan 15 pasien dengan skor Bishop  $\geq$  5. Pada 15 pasien dengan skor Bishop  $\geq$  5 yang mendapat ketorolac menunjukkan angka keberhasilan lebih tinggi bila dibandingkan 27 pasien dengan skor Bishop < 5 yaitu 60% vs 51,9%.

Dari 42 pasien pada kelompok nifedipin, 24 pasien mempunyai skor Bishop < 5 dan 18 pasien dengan skor Bishop  $\geq$  5. Pada 24 pasien dengan skor Bishop < 5 yang mendapat nifedipin menunjukkan angka keberhasilan lebih tinggi bila dibandingkan 18 pasien dengan skor Bishop  $\geq$  5 yaitu 91,7% vs 22,2%.

**Tabel 6.** Efektivitas ketorolac dan nifedipin pada ancaman persalinan prematur menurut skor Bishop

| Skor Bishop | Kelompok  | Efektivitas |      |                 |      | p      |
|-------------|-----------|-------------|------|-----------------|------|--------|
|             |           | <2x24 jam   |      | $\geq$ 2x24 jam |      |        |
|             |           | n           | %    | n               | %    |        |
| < 5         | Ketorolac | 13          | 48,1 | 14              | 51,9 | 0,005* |
|             | Nifedipin | 2           | 8,3  | 22              | 91,7 |        |
| $\geq$ 5    | Ketorolac | 6           | 40   | 9               | 60   | 0,064* |
|             | Nifedipin | 14          | 77,8 | 4               | 22,2 |        |

Keterangan : \*Uji statistik *chi square*

Pada skor Bishop < 5, bila diuji secara statistik dengan uji *chi square* didapatkan perbedaan yang bermakna (p = 0,005) antara penggunaan ketorolac

dan nifedipin sebagai tokolitik dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Nifedipin lebih efektif dibanding ketorolac dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam .

Pada skor Bishop  $\geq 5$ , bila diuji secara statistik dengan uji *chi square* didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p = 0,064$ ) antara penggunaan ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Ketorolac dan nifedipin mempunyai efektivitas yang sama dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam..

### **5.2.2 Efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur menurut skor Baumgarten**

Dari 42 pasien pada kelompok ketorolac, 11 pasien mempunyai skor Baumgarten  $\leq 3$  dan 31 pasien dengan skor Baumgarten  $\geq 4$ . Pada kedua kelompok yang mendapat ketorolac menunjukkan angka keberhasilan yang hampir sama bila dibandingkan yaitu 54,5% skor Baumgarten  $\leq 3$  dan 54,8 pada skor Baumgarten  $\geq 4$ .

Dari 42 pasien pada kelompok nifedipin, 12 pasien mempunyai skor Baumgarten  $\leq 3$  dan 30 pasien dengan skor Baumgarten  $\geq 4$ . Pada kelompok yang mendapat ketorolac dengan skor Baumgarten  $\leq 3$  menunjukkan angka keberhasilan yang lebih tinggi bila dibandingkan skor Baumgarten  $\geq 4$  yaitu 100% vs 46,7%.

Pada skor Baumgarten  $\leq 3$ , bila diuji secara statistik dengan uji *chi square* didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,014$ ) antara penggunaan ketorolac

dan nifedipin sebagai tokolitik dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Nifedipin lebih efektif dibanding ketorolac dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam .

**Tabel 7.** Efektivitas ketorolac dan nifedipin pada ancaman persalinan prematur menurut skor Baumgarten

| Skor Baumgarten | Kelompok  | Efektivitas |      |                        |      | p       |
|-----------------|-----------|-------------|------|------------------------|------|---------|
|                 |           | <2x24 jam   |      | $\geq 2 \times 24$ jam |      |         |
|                 |           | n           | %    | n                      | %    |         |
| $\leq 3$        | Ketorolac | 5           | 45,5 | 6                      | 54,5 | 0,014*  |
|                 | Nifedipin | 0           | 0    | 12                     | 100  |         |
| $\geq 4$        | Ketorolac | 14          | 45,2 | 17                     | 54,8 | 0,702** |
|                 | Nifedipin | 16          | 53,3 | 14                     | 46,7 |         |

Keterangan : \* Uji statistik *Fisher's Exact*  
 \* Uji statistik *Chi square*

Pada skor Baumgarten  $\geq 4$ , bila diuji secara statistik dengan uji *chi square* didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p = 0,702$ ) antara penggunaan ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Ketorolac dan nifedipin mempunyai efektivitas yang sama dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam.

### 5.3 Efek samping ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik dalam ancaman persalinan prematur

Efek samping yang diidentifikasi pada kedua kelompok penelitian secara statistik tidak bermakna. Kejadian efek samping pada pemberian nifedipin lebih

banyak dibandingkan pada kelompok ketorolac. Pada kelompok nifedipin kejadian efek samping lebih banyak dalam hal terjadinya pusing pada 1 pasien (2,4%), sedangkan kejadian efek samping mual pada kedua kelompok adalah sama ( 2,4%).

**Tabel 8.** Efek samping ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur

| Kelompok  | Efek samping |     |        |     |           |      | p      |
|-----------|--------------|-----|--------|-----|-----------|------|--------|
|           | Mual         |     | Pusing |     | Tidak ada |      |        |
|           | n            | %   | n      | %   | n         | %    |        |
| Ketorolac | 1            | 2,4 | 0      | 0   | 41        | 97,6 | 0,603* |
| Nifedipin | 1            | 2,4 | 1      | 2,4 | 40        | 95,2 |        |

Keterangan : \* Uji statistik *chi square*

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Tujuan pemberian tokolitik adalah untuk menghilangkan kontraksi uterus sehingga persalinan prematur dapat dihambat. Sudah dibuktikan secara meta analisis bahwa tokolitik dapat memperpanjang fase laten persalinan prematur antara 24–48 jam, yang dipergunakan untuk mempersiapkan pematangan paru janin serta memberikan kesempatan merujuk pasien ke fasilitas pelayanan kesehatan tersier yang mempunyai fasilitas perawatan bagi bayi prematur. Tujuan akhir tokolitik adalah menurunkan angka kematian dan kesakitan janin akibat prematuritas<sup>1-19</sup>.

Pada saat ini nifedipin digunakan sebagai tokolitik dalam protokol tetap pengelolaan ancaman persalinan di Bagian Obstetri Ginekologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Nifedipin selain sebagai obat hipertensi, juga mempunyai efek pada uterus sebagai tokolitik. Penelitian in vitro menunjukkan bahwa nifedipin secara signifikan menghalangi aktifitas kontraksi otot polos uterus wanita hamil dan pasca persalinan dengan menghalangi aliran kalsium pada membran sel otot. Banyak penelitian menunjukkan angka keberhasilan yang tinggi mengenai penggunaan nifedipin sebagai tokolitik dengan efek samping yang sedikit pada ibu dan janin<sup>2,7,13-19,32</sup>.

Beberapa penelitian menyatakan obat penghambat sintesis prostaglandin termasuk salah satu tokolitik yang efektif. Dari kelas ini indometasin merupakan tokolitik pilihan pertama yang terbukti efektif untuk memperpanjang fase laten

persalinan prematur > 48 jam dengan efek samping minimal terhadap ibu. Ketorolac secara struktural dan farmakologi mirip indometasin, tetapi ketorolac mempunyai tingkat selektivitas yang lebih tinggi terhadap COX-2 dibandingkan indometasin, sehingga diharapkan efek samping yang timbul akan lebih sedikit<sup>1,11</sup>.

Pada penelitian ini digunakan tokolitik ketorolac dan nifedipin untuk mencegah terjadinya persalinan prematur. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas dan efek samping ketorolac dan nifedipin sebagai tokolitik pada ancaman persalinan prematur.

Telah dilakukan penelitian terhadap 84 pasien dengan ancaman persalinan prematur yang memenuhi syarat penerimaan sampel penelitian di ruang bersalin Bagian/SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang dari bulan Nopember 2007 sampai Maret 2008. Jumlah sampel terpenuhi dan tidak ada yang dieksklusi.

Berdasarkan jenis obat tokolitik yang diberikan, sampel dibagi atas 2 kelompok penelitian yaitu :

- 42 orang menerima injeksi ketorolac 30 mg dan 10 mg intramuskuler sebagai kelompok perlakuan.
- 42 orang menerima kapsul nifedipin 30 mg dan 20 mg per oral sebagai kelompok kontrol.

Hasil penelitian menunjukkan karakteristik anatara kedua kelompok yang meliputi usia ibu, umur kehamilan, berat badan ibu, ketuban pecah dini, riwayat

partus prematur, riwayat abortus, pendidikan, pekerjaan, skor Bishop dan skor Baumgarten sama, sehingga analisis berikutnya layak untuk diperbandingkan.

### **6.1 Efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur**

Penilaian hasil pengobatan pada penelitian ini didasarkan pada angka keberhasilan obat tokolitik dalam mencegah persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Dengan kesetaraan karakteristik sampel penelitian pada kedua kelompok, dan hanya berbeda pada pemberian jenis obat tokolitik yang digunakan, maka secara garis besar dapat dikatakan bahwa bila ada perbedaan efektivitas yang terjadi, hal ini menunjukkan efek dari kerja obat yang diberikan.

Pada penelitian ini dari 42 pasien yang menerima pengobatan dengan ketorolac dan 42 pasien yang menerima pengobatan dengan nifedipin didapatkan angka keberhasilan ketorolac 54,8% dan nifedipin 61,9% dalam mencegah terjadinya persalinan prematur. Efektivitas ketorolac dan nifedipin sama dalam mencegah persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam. Hasil ini sama dengan hasil penelitian oleh Bhimantoro F.X.A. dan kawan-kawan di Jakarta pada tahun 2001 pada 66 wanita dengan persalinan preterm pada usia kehamilan antara 28 minggu sampai 35 minggu didapatkan hasil efektivitas ketorolac dan terbutalin dalam mencegah persalinan prematur  $\geq 48$  jam tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $p.1.000$ )<sup>12</sup>. Hal ini mungkin disebabkan karakteristik penderita dan metode penelitian pada kedua penelitian ini hampir sama.

### **6.1.1 Efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur menurut skor Bishop**

Skor Bishop merupakan parameter yang baik untuk memprediksi terjadinya persalinan prematur. Pada beberapa penelitian didapatkan angka kejadian persalinan prematur berkisar 76% pada skor Bishop  $\geq 5$ <sup>55-56</sup>.

Pada penelitian ini tampak efektivitas ketorolac dalam menghambat persalinan prematur pada skor Bishop  $< 5$  dan  $\geq 5$  hampir sama yaitu 51,9% vs 60%. Pada skor Bishop  $< 5$  nifedipin lebih efektif menghambat persalinan prematur dibandingkan pada skor Bishop  $\geq$  dengan angka keberhasilan 91,7% vs 22,2%.

Pada skor Bishop  $< 5$  tampak nifedipin lebih efektif dibanding ketorolac dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam .dengan angka keberhasilan 91,7% vs 51,9%.

Pada skor Bishop  $\geq 5$  ketorolac menunjukkan angka keberhasilan lebih tinggi dalam mencegah persalinan prematur dibanding nifedipin yaitu 60% vs 22,2%. Tetapi setelah dilakukan uji statistik ditemukan perbedaan yang tidak bermakna. Ketorolac dan nifedipin mempunyai efektivitas yang sama dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam.

Berdasarkan hasil penelitian ini pada skor Bishop  $< 5$  sebaiknya dipakai tokolitik nifedipin untuk mencegah terjadinya persalinan prematur . Se jauh yang diketahui dari berbagai kepustakaan patofisiologi mengapa tokolitik nifedipin lebih baik digunakan pada skor Bishop  $< 5$  belum diketahui. Jenis tokolitik yang

dihubungkan dengan skor Bishop tidak pernah disebutkan secara jelas diberbagai kepustakaan.

### **6.1.2 Efektivitas ketorolac dan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur menurut skor Baumgarten**

Skor tokolitik menurut Baumgarten merupakan parameter yang baik untuk memprediksi persalinan prematur dengan atau tanpa adanya ketuban pecah dini. Pada beberapa penelitian didapatkan angka kejadian persalinan prematur sebesar 10% pada skor tokolitik Baumgarten  $\leq 3$ . Bila skor tokolitik Baumgarten  $\geq 4$  maka angka kejadian persalinan prematur meningkat sebesar 85%<sup>55-56</sup>.

Pada penelitian ini tampak efektivitas ketorolac dalam menghambat persalinan prematur pada skor Baumgarten  $\leq 3$  dan  $\geq 4$  hampir sama yaitu 54,5% vs 54,8%. Nifedipin menunjukkan angka keberhasilan 100% pada skor Baumgarten  $\leq 3$ . Pada skor Baumgarten  $\geq 4$  nifedipin mempunyai angka keberhasilan 46,7%.

Pada skor Baumgarten  $\leq 3$  tampak nifedipin mempunyai angka keberhasilan lebih tinggi dalam menunda terjadinya persalinan prematur dibanding ketorolac yaitu 100% vs 54,5%. Nifedipin lebih efektif dibanding ketorolac dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam .

Pada skor Baumgarten  $\geq 4$  tampak ketorolac menunjukkan angka keberhasilan lebih tinggi dalam menghambat persalinan prematur dibandingkan nifedipin yaitu 54,8% vs 46,7%. Tetapi setelah dilakukan uji statistik ditemukan perbedaan yang tidak bermakna. Ketorolac dan nifedipin

mempunyai efektivitas yang sama dalam menunda terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam.

Berdasarkan hasil penelitian ini pada skor Baumgarten  $\leq 3$  sebaiknya dipakai tokolitik nifedipin untuk mencegah terjadinya persalinan prematur. Sejauh yang diketahui dari berbagai kepustakaan, patofisiologi tokolitik nifedipin dipakai pada skor Baumgarten  $\leq 3$  belum diketahui. Jenis tokolitik yang dihubungkan dengan skor Baumgarten tidak pernah disebutkan secara jelas diberbagai kepustakaan.

Pada ancaman persalinan prematur, biasanya pasien datang dengan keluhan adanya kontraksi pada uterus. Biasanya kontraksi ini tidak disertai penipisan dan dilatasi serviks sehingga bila dilakukan pemeriksaan obstetri akan didapatkan skor Bishop dan Skor Baumgarten yang rendah. Berdasarkan logika mengapa pada skor Bishop  $< 5$  dan skor Baumgarten  $\leq 3$  nifedipin lebih efektif dibandingkan ketorolac untuk mencegah terjadinya persalinan prematur karena nifedipin hanya bekerja menghalangi aliran kalsium pada membran sel otot sehingga tidak terjadi kontraksi uterus sehingga nifedipin sangat efektif mencegah terjadinya persalinan prematur pada skor Bishop  $< 5$  dan skor Baumgarten  $\leq 3$  karena pada skor yang rendah biasanya hanya terjadi kontraksi uterus tanpa disertai penipisan dan pembukaan serviks.

## **6.2 Efek samping pengobatan**

Sebelum memilih suatu tokolitik, hal yang perlu juga dipertimbangkan adalah efek samping obat yang mungkin timbul. Pada penelitian ini didapatkan bahwa

efek samping obat ketorolac lebih minimal dibanding nifedipin. Pada kelompok ketorolac terdapat 1 kasus (2,4%) yang mengeluh mual. Pada kelompok nifedipin terdapat 1 kasus mengeluh mual (2,4%) dan 1 kasus mengeluh sakit kepala (2,4%). Keadaan mual dan sakit kepala ini dapat diatasi dengan pemberian obat antimual dan analgetik.

Schorr SJ dan kawan-kawan melakukan penelitian prospektif secara acak terkontrol pada 88 wanita dengan persalinan prematur di Mississippi pada tahun 1998 menemukan efek samping mual pada beberapa pasien<sup>11</sup>. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bhimantoro F.X.A. dan kawan-kawan pada 66 wanita dengan persalinan prematur di Jakarta pada tahun 2003 menemukan 4 pasien dengan keluhan gastrointestinal dan 2 pasien mengeluh sakit kepala<sup>12</sup>.

Pada penelitian kami terdapat lebih sedikit komplikasi pada penggunaan ketorolac dibanding nifedipin, kejadian efek samping pada penelitian umumnya lebih kecil daripada penelitian yang lain, kemungkinan pada penelitian lain mempunyai pengawasan yang lebih baik.

Kelemahan pada penelitian ini yaitu tidak dilakukannya pengamatan terhadap efek samping yang terjadi pada bayi dari ibu yang mendapat tokolitik, hal ini disebabkan keterbatasan biaya dan waktu. Dan juga tidak dihubungkan antara skor Bishop, skor Baumgarten dan paritas yang mungkin dapat mempengaruhi efektivitas dari obat tokolitik yang digunakan pada penelitian ini.

### **6.3 Pemilihan obat**

Pada penelitian ini, dibandingkan obat yang diberikan secara injeksi yaitu ketorolac dan obat dengan pemberian per oral yaitu kapsul nifedipin. Pemilihan ini didasarkan pada keinginan untuk mencari tokolitik yang efektif dan aman untuk pencegahan persalinan prematur. Dosis obat diberikan didasarkan pada dosis obat yang telah digunakan pada penelitian sebelumnya.

Pada saat ini injeksi ketorolac 30 mg dijual di apotik dengan harga berkisar antara @Rp.41.200,- sampai Rp.53.550,- / ampul, injeksi ketorolac 10 mg dijual dengan harga @Rp.27.850,- sampai Rp.36.200,- / ampul dengan harga spuit disposable 3 ml @Rp.1000,- sampai Rp.3000,- /unitnya. Disamping itu cara pemberian injeksi ketorolac perlu keterampilan khusus. Nifedipin tablet 10 mg dijual diapotik dengan harga berkisar antara @Rp.200,- sampai Rp.500,- / tablet. Nifedipin lebih praktis dalam cara pemberian, penyimpanan mudah dan tidak perlu keterampilan khusus dalam hal pemakaian. Apabila ditinjau dari segi ekonomis dan biaya, penggunaan injeksi ketorolac lebih mahal daripada nifedipin per oral.

Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa ketorolac dan nifedipin mempunyai efektivitas yang sama dalam mencegah terjadinya persalinan prematur selama  $\geq 2 \times 24$  jam dengan efek samping ketorolac terhadap ibu lebih sedikit daripada nifedipin.

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Simpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

Ketorolac tidak terbukti lebih efektif tetapi efektivitasnya sama dengan nifedipin dalam mencegah terjadinya persalinan prematur dengan efek samping yang lebih sedikit.

#### **7.2 Saran**

Diluar pertimbangan harga dan cara pemberian, ketorolac dapat digunakan sebagai tokolitik dalam penatalaksanaan persalinan prematur, tetapi pada skor Bishop  $< 5$  dan skor Baumgarten  $\leq 3$  nifedipin lebih baik untuk digunakan sebagai tokolitik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Husslein P, Lamont R, editors. Strategies to prevent the morbidity and mortality associated with prematurity. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:1-135 .
2. Manajemen persalinan preterm : Panduan klinik. Semarang : Himpunan Kedokteran Fetomaternal POGI, 2005.
3. Steer Philip. The epidemiology of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:1-3
4. Steer PJ. The epidemiology of preterm labour-why have advances not equated to reduced incidence?. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 ; 113 : 1-3.
5. Gilbert WM. The cost of preterm birth: The low cost versus high value of tocolysis. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 ; 113 : 4-9.
6. Costeloe K. EPICure : Facts and figures : why preterm labour should be treated. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 ; 113 : 10-2.
7. Rust OA. Preterm delivery: risks versus benefit intervention. *Current Women's Health Report* 2002;2: 59-64 .
8. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *Massachusetts Medical Society* 1999; 341: 660-6 .
9. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factor for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 98:709-16.
10. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:10-5.
11. Schorr SJ , Ascarelli MH, Rust OA , Ross EL, Calfee EL, Perry KG et al. A Comparative study of ketorolac ( toradol ) and magnesium sulfate for arrest of preterm labor. *South Med J* 1998 ; 91: 1028-32 .
12. Bhimantoro FXA ,Wibowo N. Perbandingan awitan kerja ketorolac dengan terbutalin sebagai obat tokolitik pada persalinan preterm. *Maj Obstet Ginekol Indones* 2003 ; 27 : 21-6 .
13. Abdullah MN, Sumampouw H, Djuanda I. Perbandingan efektivitas nifedipin dan isoksuprin dalam menghambat proses persalinan prematur di RSUD dr. Soetomo Surabaya. *Maj Obstet Ginekol Indones* 1997 ; 21 : 30-8 .
14. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998 : 339 : 313-20.
15. ACOG Practice Bulletin. Management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ;101:1039-46.
16. Genc MR , Ledger WJ. Preterm birth . *Snow Tiger Medical Systems* 2001.
17. Kusnawara Y. Hubungan infeksi saluran kemih dengan partus prematurus. [ Tesis]. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; Semarang, 2001.

18. Atmono BD. Keluaran perinatal pengelolaan konservatif kehamilan belum genap bulan dengan ketuban pecah dini .Tesis. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; Semarang, 2000.
19. Ichtiarti P. Perbandingan efektifitas nifedipin dan isoksuprine dalam menghambat proses persalinan preterm. [Tesis]. Lab. / UPF Ilmu kebidanan dan Penyakit kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUD Dr. Kariadi ; Semarang,2003.
20. Wiknosastro H, Wibowo H. Kelainan dalam lamanya kehamilan. Dalam Saifuddin AB, Rachimhadhi T. Ilmu Kebidanan Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo ; 1999: h.312 - 7.
21. Soejoenoes A. Sejauh mana keberhasilan kita di bidang obstetri ? ditinjau dari audit perinatal rumah sakit pendidikan di Semarang. Kumpulan makalah POGI cabang Semarang. PIT XI POGI Semarang, 1999.
22. Merry V. Mochtar AB. Prognosis bayi kurang bulan di RSUP Dr.Kariadi Kumpulan makalah POGI cabang Semarang. PIT XI POGI Semarang . 1999.
23. Lamont RF. Setting up a preterm prevention clinic : a practical guide. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 86-92.
24. Palenik SR, Morrisson JC. Tocolysis: An Update for the practitioner. In : Jones III HW, Jaffe RB, Cefalo RC, Bowes WA. Supplement to obstetrical & gynecological survey. Lippincott Williams & Wilkins 2002 ;57: S9-34.
25. Ramos LS, Kaunitz AW, Gaudier FL, Deke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis : A meta analysis. Am J Obstet Gynecol 1999;181:484-90.
26. Renzo GC, Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G. Use of tocolytics : What is the benefit of gaining 48 hours for the fetus?. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 72-7.
27. Jacquemyn Y. Use tocolytics : What is the benefit of gaining even more time?. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 78-80.
28. Thornton JG. The quality of randomized trials of tocolysis. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 93-5.
29. Lamont RF. A quality assessment tool to evaluate tocolytic studies. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 96-9.
30. Kim A, Shim JY. Emerging tocolytics for maintenance therapy of preterm labour : oxytocin antagonist and calcium channel blockers. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 113-5.
31. How HY, Zafaranchi L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM, et al. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation : A Randomized controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol 2006;194:976-81.
32. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L , Parazzini F. Nifedipin administered in pregnancy : effect on the development of children at 18 months. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 792 4.

33. Caritis S. Adverse effect of tocolytic therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112: 79-83.
34. Sakai M, Tanebe k, Sasaki Y, Momma K , Yoneda S, Saito S. Evaluation of the tocolytic effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in a mouse model of lipopolysaccharide-induced preterm delivery. *Molecular Human Reproduction* 2001; 7: 595–602.
35. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap II LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Mechanism of normal labor. In *Williams obstetrics* . 21<sup>st</sup> ed. McGraw Hill Inc ,2001: p. 291-308 .
36. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap II LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Parturition. In *Williams obstetrics*. 21<sup>st</sup> ed. McGraw Hill Inc ,2001: p. 251-90.
37. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The Endocrinology of pregnancy. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005 : p. 275-338.
38. Rosati A, Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. The changing role of progesterone in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112: 57-60.
39. Blackburn ST. Parturition and uterine physiology. In : *Maternal, Fetal. & Neonatal physiology : A clinical perspective*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington : Saunders, 2003 : p.130-57.
40. Carsten ME, Lu MC. Endocrinology of pregnancy and parturition. In: Hacker NF, Moore JG, Gambore JC, editors. *Essential of obstetrics and gynecology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004: p.57-64.
41. Sutanto A, Taufik S. *Endokrinologi persalinan [Tinjauan pustaka]*. Semarang : Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RSUP Dr. Kariadi, 2003.
42. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi S-Q, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Human Reproduction Update* 1998;4:673-95.
43. Weiss G. Endocrinology of parturition : Clinical review 118. *JCE & M* 2000;85:4421-5.
44. Laksmana S, Hadisaputro H. *Imunologi Kehamilan [Tinjauan pustaka]*. Semarang : Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2003.
45. Sanborn BM, Ku CY, Shlykov S, Babich L. Molecular signalling through G-protein- couple receptors and the control of intracellular calcium in myometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:479-87.
46. Lucka MJM, Taggart MJ, Wray S. Intracellular calcium stores and agonist - induced contractions in isolated human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 468-76.
47. Bernal AL. Overview of current research in parturition: uterine contractility symposium. *Exp Physiol* 2001;86.2:213-22.
48. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap II LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Preterm birth. In *Williams obstetrics* .21<sup>st</sup> ed. McGraw Hill Inc ,2001: p. 689-721 .

49. Genc MR, Ledger WJ, Emeritus C. Preterm birth. New York : Departement of Obstetrics and Gynecology Weill Medical College of Cornell University New York Presbyterian Hospital,2001.
50. Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, Waspodo D. Masalah yang berhubungan dengan lamanya kehamilan. Dalam buku Acuan Nasional Pelayanan kesehatan maternal dan neonatal. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo Jakarta ; 2000 : h. 300-5.
51. Sachs BP. Menghentikan persalinan prematur dalam Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri edisi kedua. Binarupa aksara ; 1998 : h.178-9.
52. Hastuti TT, Dasuki D. Keberhasilan penanganan kasus partus prematurus imminens analisis faktor resiko. Kumpulan makalah bebas POGI cabang Yogyakarta. KOGI XI 2000 Bali.
53. Usman L, Effendi JS. Tinjauan kasus persalinan prematur di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 1998 - 2002. Kumpulan makalah bebas POGI cabang Bandung. PIT XII POGI Palembang; 2001.
54. Sanders S. Disorders of labour. In : Endocrine and reproductive systems. 2<sup>nd</sup> ed. Nottingham : Mosby, 2003 : p.187-9.
55. Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 2005;112: 38-47.
56. Leitich H. Secondary predictors of preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 2005;112: 48-50.
57. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes : diagnosis, evaluation and management strategies. Br J Obstet Gynaecol 2005;112: 32-7.
58. Esplin MS, Varner MW. Genetic factors in preterm bith-the future. Br J Obstet Gynaecol 2005;112:97-102.
59. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F. Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 17-42.
60. Edward JW, Grizzard TA. Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2005;192:S30-5.
61. Boggess KA, Moss K, Murtha A, Offenbacher S, Beck JD. Antepartum vaginal bleeding, fetal exposure to oral pathogens and risk for preterm birth at < 35 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 2006;194:954-60.
62. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. Clin Obstet Gynecol 1984;27:539-52.
63. Mc Donald H. The role of vagina flora in normal pregnancy and in preterm labor. In : Elder MG, Lamont FR, Romero R, editors. Preterm labor. 1<sup>st</sup> ed. New York : Churchill Livingstone, 1997 : p.65-83.
64. Mercer BM, Marcpherson CA, Goldenberg RL, Goeffert AR, Mouzan SH, Varner MW, et al. Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history?. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1176-85.
65. Hogue CJR, Bremner JD. Strees model for research into preterm delivery among black women. Am J Obstet Gynecol 2005;192:S47-55.

66. O'Campo P, Schempf A. Racial inequalities in preterm delivery : Issues in the measurement of psychosocial constructs. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: S56-63.
67. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The preterm prediction study : Association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:882-6.
68. Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: A risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:678-89.
69. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1234-42.
70. Herbst A, Nilsson C. Diagnosis of early preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 ; 113 : 60-7.
71. Leitich H. Controversies in diagnosis of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:61-3.
72. Iams JD. Prematurity: Prevention and Treatment. In: Queenan JT, Editor. *Management of High Risk Pregnancy*. 3<sup>rd</sup> edition. Boston: Blackwell Scientific Publication, 1994 : p. 464-70.
73. Romero R, Erez O, espinoza J. Intrauterine infection, preterm labor, and cytokines. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:463-5.
74. Olson DM. The promise of prostaglandin: Have they fulfilled they potential as therapeutic targets for the delay of preterm birth?. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:466-78.
75. Yoshimura K, Hirsch E. Effect of stimulation and antagonism of interleukin-1 signaling on preterm delivery in mice. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:533-8.
76. Edwards RK, Ferguson RJ, Shuster JJ, Theriaque D, Gentry s, Duff P. Assessment of cervical antibody concentrations fails to enhance the value of cervical length as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:887-91.
77. Tahara M, Kawagishi R, Sawada K, Morishige K, Sakata M, Tasaka K. Tocolytic effect of rho-kinase inhibitor in a mouse model of lipopolysaccharide-induced preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:903-8.
78. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *Br J Obstet Gynecol* 2003;110:118-23.
79. Spinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:630-7.
80. Ketorolac tromethamine injection, USP IV / IM. Abbott Laboratories, North Chicago 1997.
81. Toradol, Product monograph, PT. Roche Indonesia.

82. Wahdi, Hadisaputro H. Nifedipin sebagai anti hipertensi pada pre eklampsia berat. [Tinjauan pustaka]. Bagian / SMF Obstetri Ginekologi Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang 2001
83. Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials : Effectiveness and safety aspects. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112: 79-83.
84. Smith P, Anthony J, Johnson R. Nifedipin in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 299-307.
85. Nifedipin in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:299-307.
86. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipin or Beta Adrenergic agonists : A meta analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2001 ;97 : 840-7.
87. Van Geijn, Papatsonis DNM, Ader JJ, Lange FM, Blekker OP, Dekker GA. Nifedipin and Ritodrin in the management of Preterm Labor : A Randomized Multicenter Trial. International Symposium " Management of Preterms ". Batam Islands, Indonesia, 1999.
88. Carr DB, Clarck AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipin for preterm labor: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 822-7.
89. Papatsonis DNM, Kok JH, Van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipin and ritodrine for preterm labor. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 95 : 477-81.
90. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MHH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipin does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-63.
91. Levis S. What is a Bishop's score and how does it relate to inducing labor?.<http://Amazing pregnancy.com>.
92. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sample. Dalam Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar- dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: CV. Sagung Seto ; 2002 : h.259-87.
93. Kristanto H. Usulan penelitian. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang .
94. Noerpramana NP. Penentuan besar sample penelitian. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang .
95. Noerpramana NP. Overview penelitian. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang .
96. Noerpramana NP. Model sitasi dan penulisan daftar pustaka dalam artikel ilmiah biomedik. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang .
97. Noerpramana NP. Sistem Vancouver cara untuk menyeragamkan penulisan dan penunjukan rujukan pada majalah ilmiah kesehatan. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang .

Lampiran 1. *Ethical clearance*

|   |  |  |
|---|--|--|
|  <p><b>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)<br/>FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO<br/>DAN RS dr KARIADI SEMARANG</b><br/>Sekretariat : Kantor PD IV. Dekanat FK Undip<br/>Jl. Dr. Sutomo 18. Semarang<br/>Telp/Fax. 024-8446905</p>   |  |  |
| <p><b>ETHICAL CLEARANCE</b><br/><b>No. 73 /EC/FK/RSDK/2007</b></p>  |  |  |
| <p>Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/<br/>RS. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian<br/>dengan judul :</p>   |  |  |
| <p><b>EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING KETOROLAC SEBAGAI TOKOLITIK<br/>PADA ANCAMAN PERSALINAN PREMATUR, TINJAUAN<br/>PERBANDINGAN DENGAN NIFEDIPIN</b></p>   |  |  |
| <p>Peneliti Utama : dr. Jenny Jusuf</p> <p>Pembimbing : 1. dr. Fadjar Siswanto, Sp. OG(K)<br/>2. dr. Herman Kristanto MS, Sp. OG(K)</p> <p>Penelitian : Dilaksanakan di RS. Dr. Kariadi, RSU Tugurejo<br/>&amp; RSU Kodya Semarang.</p>   |  |  |
| <p>Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang<br/>dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik<br/>Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004</p> <p>Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui<br/>dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.</p>   |  |  |
| <p>Semarang, 24 Nopember 2007</p>   |  |  |
| <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; text-align: center;"><p>Menyetujui<br/>Fakultas Kedokteran Undip<br/>Dekan</p><p><b>dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K)</b><br/>NIP. 130 368 078</p></td><td style="width: 50%; text-align: center;"><p>Komisi Etik Penelitian Kesehatan<br/>Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi<br/>Ketua</p><p><b>Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC</b><br/>NIP. 130 368 076</p></td></tr></table> | <p>Menyetujui<br/>Fakultas Kedokteran Undip<br/>Dekan</p>  <p><b>dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K)</b><br/>NIP. 130 368 078</p>  | <p>Komisi Etik Penelitian Kesehatan<br/>Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi<br/>Ketua</p>  <p><b>Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC</b><br/>NIP. 130 368 076</p> |
| <p>Menyetujui<br/>Fakultas Kedokteran Undip<br/>Dekan</p>  <p><b>dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K)</b><br/>NIP. 130 368 078</p>   | <p>Komisi Etik Penelitian Kesehatan<br/>Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi<br/>Ketua</p>  <p><b>Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC</b><br/>NIP. 130 368 076</p> |  |

**Lampiran 2. Persetujuan penelitian dari RSUP Dr. Kariadi Semarang**

Nomor : DL.00.02. 1766  
Lamp. : -  
Perihal : **Penelitian**

Semarang, 10 NOV 2007

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

Menjawab surat saudara No.377/OG/J07.1.17/PP/2007 tanggal 1 Oktober 2007 perihal permohonan ijin penelitian, dengan ini diberitahukan bahwa pada prinsipnya :

Nama : **Dr. Jenny Jusuf**  
Asal Instansi : PPDS-I Obsgin FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang  
Judul : *"Efektivitas dan Efek Samping Ketorolac Sebagai Tokolitik Pada Ancaman Persalinan Prematur, Tinjauan Perbandingan Dengan Nifedipi"*.  
Pembimbing I : Dr. Fajar Siswanto, Sp.OG(K)  
II : Dr. Herman Kristanto, MS, Sp.OG(K)

dijinkan melaksanakan Penelitian di Instalasi 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  $\pm 5$  (lima) bulan.
- o Instrumen yang digunakan/alat penunjang adalah Laboratorium Sentral (Patologi Klinik) dan Ultrasonografi Bagian Obsgin , dengan jumlah sampel yang dibutuhkan adalah  $\pm 46$  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.

Dir. Bagian SM & Pendidikan  
  
**Dr. H.M. Sholch Kosim, SpA(K)**  
NIP. 140 086 952

**Tembusan kepada Yth :**

1. Ka.Inst. Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi Semarang
2. Yang bersangkutan
3. Arsip.

### **Lampiran 3. Lembar informasi untuk pasien**

Sukarelawan yang terhormat,

Terdapat berbagai macam cara untuk menghambat persalinan kurang bulan (prematuur) dalam hal ini untuk menghilangkan kontraksi rahim yang timbul sebelum waktunya.

Pada penelitian ini kami bermaksud untuk mengamati efektivitas dan keamanan dari ketorolac dibandingkan nifedipin (zat tokolitik yang lazim digunakan untuk menghilangkan kontraksi).

Pada penelitian yang dilakukan terdahulu dengan memakai ketorolac telah dibuktikan bahwa zat tersebut cukup efektif dan aman untuk dipakai sebagai tokolitik.

Selama prosedur berlangsung, keadaan umum ibu, kesejahteraan janin serta efek samping yang mungkin timbul akan terus dipantau secara ketat.

Penelitian ini dilakukan mulai periode Nopember 2007 sampai jumlah sampel terpenuhi, dan akan dilakukan evaluasi untuk menganalisa apakah ketorolac cukup efektif dan aman untuk menghilangkan kontraksi.

Efek samping yang mungkin terjadi pada ibu adalah timbulnya rasa mual, muntah, iritasi lambung, ulkus peptikum, pusing, sakit kepala, hipotensi, perdarahan gastrointestinal, ekimosis, rasa panas, edema dan hematoma kulit pada bekas luka suntikan, edema paru, gagal ginjal dan gagal jantung. Efek samping yang bisa terjadi pada janin yaitu timbulnya penurunan jumlah air ketuban. Efek ini timbul dalam waktu singkat dan reversibel bila terapi dihentikan.

Sedangkan keuntungan anda ikut serta dalam penelitian ini bahwa anda memakai obat tokolitik yang lebih efektif dan aman.

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 dan dialihkan ke metode tokolitik lain.

Sangat dimaklumi bahwa nama anda dan informasi lain mengenai keamanan pribadi anda dirahasiakan.

Informasi yang dihasilkan dari penelitian ini dapat memberikan andil dalam kemajuan pengobatan persalinan prematur dan menurunkan angka kesakitan (morbiditas) dan angka kematian (mortalitas) bayi pada umumnya.

**Lampiran 4**

---

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN IKUT SERTA DALAM  
PENELITIAN ( INFORMED CONSENT)**

---

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat:

Nomor Rekam Medik :

Telah mendapat penjelasan secukupnya bahwa saat ini saya mengalami persalinan kurang bulan, yang akan dapat membahayakan bayi yang akan lahir. Oleh karena itu saya menyadari, bahwa keadaan ini harus dicegah.

Setelah mendapat penjelasan secukupnya tentang manfaat penelitian ini dan kemungkinan efek sampingnya, maka dengan ini saya menyatakan **SETUJU** untuk ikut serta dalam penelitian ” EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING **KETOROLAC** SEBAGAI TOKOLITIK PADA ANCAMAN PERSALINAN PREMATUR, TINJAUAN PERBANDINGAN DENGAN NIFEDIPIN”, sebagai usaha untuk mencegah persalinan kurang bulan yang saya alami.

Saya menyatakan sukarela 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

---

STATUS PENELITIAN NO. \_\_\_\_\_

**EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING KETOROLAC  
SEBAGAI TOKOLITIK PADA ANCAMAN  
PERSALINAN PREMATUR  
Tinjauan perbandingan dengan nifedipin**

---

### A. IDENTITAS

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

### B. DATA DASAR

Pendidikan : \_\_\_\_\_  
Pekerjaan : \_\_\_\_\_  
Paritas : \_\_\_\_\_, usia anak terkecil \_\_\_\_\_ tahun  
Hari pertama haid terakhir : \_\_\_\_\_ Umur kehamilan : \_\_\_\_\_  
Riwayat haid : Siklus haid : \_\_\_\_\_ Lama siklus : \_\_\_\_\_  
Berat badan : \_\_\_\_\_ Tinggi badan : \_\_\_\_\_

### C. ANAMNESIS

1. Keluhan : mules-mules/ perut terasa kenceng sejak.....jam/.....hari sebelum datang ke RSDK.
2. Riwayat penyakit : asma, jantung, ginjal, hati, hipertensi, diabetes mellitus, hipertiroid, preeklampsia berat, polip hidung, riwayat alergi ketorolac, nifedipin dan obat-obat NSAID lainnya, riwayat sindroma stevens-johnson : Ya/tidak
3. Riwayat operasi sebelumnya :
  - a. Kuretase : \_\_\_\_\_
  - b. Sectio sesaria : \_\_\_\_\_
  - c. Lain-lain : \_\_\_\_\_
4. Riwayat abortus : \_\_\_\_\_ ( Bila ya, berapa kali? \_\_\_\_\_ )
5. Riwayat lahir preterm : \_\_\_\_\_ ( Bila ya, berapa kali? \_\_\_\_\_ )
6. Kebiasaan merokok : Ya/tidak (Bila ya, berapa batang rokok sehari? \_\_\_\_\_ )
7. Keluar air ketuban : Ya/tidak ( Bila ya, tanggal.....jam.....)
8. Keluar lendir darah : Ya/tidak ( Bila ya, tanggal.....jam.....)

### D. PEMERIKSAAN FISIK

#### 1. Status generalis :

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 :

## 2. Status obstetrikus :

Tinggi fundus uteri : cm  
Kontraksi uterus (dalam 10 menit) : kali. Lama s/d detik  
Jumlah janin : Tunggal/ gemelli/.....  
Denyut jantung janin : Normal/tidak normal  
Nilai pelvic menurut Bishop (lihat petunjuk) :  
Nilai tokolitik menurut Baumgarten (lihat petunjuk) :

## E. PEMERIKSAAN PENUNJANG

### 1. Laboratorium

- Darah rutin : Hb : g/dl  
Leukosit : /mmk  
- Urin rutin : Bakteriuria

### 2. Ultrasonografi

- Presentasi : Kepala/bokong/lintang
- Biometri janin :
  - a. BPD : cm
  - b. AC : cm
  - c. FL : cm
  - d. Taksiran berat janin : gram
  - e. Sesuai usia gestasi : gram
- Letak plasenta  
Fundus/korpus depan/korpus belakang  
Menutupi/tidak mencapai OUI
- Gerak janin :
- Tonus Janin :
- Gerak nafas janin :
- *Amniotic fluid indeks* : cm

## F. EFEK SAMPING OBAT

1. Nifedipin : Pusing/mual/flushing/hipotensi/takikardia/edema paru/gagal jantung.....ya/tidak
2. Ketorolac : alergi/mual/muntah/nyeri lambung/pusing/sakit kepala/perdarahan gastrointestinal/edema paru/gagal ginjal/gagal jantung .....ya/tidak