

**ASSOSIASI TINGKAT KEKENTALAN, ADANYA
STERKOBILIN DAN BILIRUBIN PADA AIR KETUBAN
KERUH DENGAN TERJADINYA SINDROM ASPIRASI
MEKONIUM**

**Association between Viscosity, Stercobilin, Bilirubin in Meconium
Stained Amniotic Fluid with Meconium Aspiration Syndrome**



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

**Chrisna Hendarwati
G4A005021**

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2010**

ABSTRAK

Latar belakang. Air ketuban keruh bercampur mekonium meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas neonatus. Sindrom Aspirasi Mekonium (SAM) banyak terjadi pada bayi dengan air ketuban keruh dan terjadi sekitar 2-6% dari persalinan dengan air ketuban keruh. Kekentalan air ketuban keruh berhubungan dengan jumlah mekonium yang dikeluarkan.

Tujuan. Membuktikan asosiasi tingkat kekeruhan, adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh dengan terjadinya SAM.

Metode. Penelitian ini merupakan observasional cohort. Subyek adalah bayi-bayi yang lahir dengan air ketuban keruh yang lahir di RSUP dr. Kariadi Semarang selama bulan Agustus 2009-Mei 2010 Pengambilan air ketuban pada saat persalinan, kondisi klinis bayi diikuti sampai dengan hari ke lima dengan melihat adanya gangguan napas dan dilakukan x-foto thorax pada saat timbul gejala atau sampai usia 5 hari bila tidak timbul gejala. Analisis statistik menggunakan Chi-square, Fisher exact test dan risiko relatif (95% confidence interval) dengan menggunakan program komputer

Hasil. Subyek 48 bayi, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (54,2%) dengan rerata masa gestasi $39,9 \pm 1,73$ minggu. Pemeriksaan makroskopik air ketuban keruh yang kental dan encer berturut-turut: 22,9% dan 77,1%. Uji kappa=0,741. Pemeriksaan sterkobilin dan bilirubin positif didapatkan berturut-turut: 25% dan 35,4%. Air ketuban keruh yang kental berhubungan dengan terjadinya SAM ($p=0,03$) dan faktor risiko terjadinya SAM pada air ketuban keruh yang kental 10,1 kali dibandingkan pada air ketuban keruh yang encer (95% CI=1,2-87,6). Sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh tidak berhubungan dengan terjadinya SAM.

Simpulan. Air ketuban keruh yang kental berhubungan dengan terjadinya SAM dan merupakan faktor risiko SAM. Sterkobilin dan bilirubin air ketuban keruh tidak berhubungan dengan terjadinya SAM.

Kata kunci: air ketuban keruh, sterkobilin, bilirubin, sindrom aspirasi mekonium.

ABSTRACT

Background. Meconium-stained amniotic fluid (MSAF) increases morbidity and mortality in neonates. Meconium Aspiration Syndrome (MAS) occurs frequently in neonate with MSAF about 2-6%. Viscosity of MSAF is associated with the amount of the meconium release.

Aims. To determine the association between viscosity, stercobilin and bilirubin in MSAF with SAM.

Methods. Design was observational cohort study. Subjects were neonates were born with MSAF in dr. Kariadi Hospital during August 2009-Mei 2010. Amniotic fluid was taken at birth and neonates were observed about respiratory failure at day 1 until day 5. Viscosity of the meconium stained amniotic fluid was determined by 2 observers who has been done Kappa test previously. Chest x-ray was taken when respiratory problem was occurred or at day 5 if there was no respiratory problem. Analysis used computer program and the significancy between variable were analyzed by Chi-square, Fisher exact test and relative risk (95% confidence interval).

Results. Subjects were 48, majority were male (54.2%) and the mean of gestasional age was 39.9 ± 1.73 weeks. Macroscopic examinations of MSAF were thick MSAF and thin MSAF: 22.9% and 77.1% respectively. Kappa test=0.741. Positive stercobilin and bilirubin in MSAF were 25% and 35.4% respectively. Thick MSAF was associated with MAS ($p=0.03$) and the risk of MAS occurred 10.1 times (95% CI=1.2-87.6). Stercobilin and bilirubin in MSAF were not associated with MAS

Conclusion. Thick MSAF is associated with MAS and a risk factor for MAS. Stercobilin and bilirubin are not associated with MAS.

Keywords: meconium stained amniotic fluid, stercobilin, bilirubin, meconium aspiration syndrome.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Gangguan napas pada neonatus merupakan suatu keadaan neonatus yang sebelumnya normal atau neonatus dengan asfiksia yang sudah dilakukan resusitasi dan berhasil, namun beberapa saat kemudian mengalami gangguan napas. Gangguan napas ini masih merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas bayi baru lahir selain infeksi dan kelahiran prematur dan salah satu kegawatan perinatal yang dapat memberi dampak buruk bagi neonatus yaitu kematian atau sekuele jika dapat bertahan hidup.¹

Gangguan napas dapat diakibatkan oleh banyak faktor. Penyebab gangguan napas dapat dibagi menurut masa gestasi yaitu pada bayi kurang bulan dan bayi cukup bulan. Pada bayi cukup bulan antara lain sindrom aspirasi mekonium, pneumonia, transient tachypnea of the newborn (TTN), asidosis, malformasi kongenital serta inaktivasi surfaktan karena berbagai penyebab.² Pada bayi kurang bulan dapat disebabkan karena kekurangan surfaktan, pneumonia, kelemahan otot dan dinding dada maupun karena susunan saraf pusat yang belum matang.^{1,2}

Sindrom aspirasi mekonium (SAM) merupakan masalah kegawatan respirasi bidang perinatologi dan secara khusus didefinisikan sebagai adanya mekonium di bawah pita suara.³ Di Amerika, diperkirakan terjadi 520.000 kelahiran (12% dari

kelahiran hidup) berkomplikasi sebagai air ketuban bercampur mekonium dan 35% berkembang menjadi sindrom aspirasi mekonium.³ Sumber lain mengemukakan kejadian persalinan dengan air ketuban keruh khususnya bercampur mekonium masih tinggi kira-kira 8-20% dan sindrom aspirasi mekonium terjadi 2–6% dari persalinan tersebut.⁴ Di Indonesia kejadian sindrom aspirasi mekonium belum ada data. Angka kematian sindrom aspirasi mekonium masih tinggi dan 90% mempunyai prognosis buruk yang berhubungan dengan gagal napas, asidosis, hiperkapnea dan hipoksemia.^{4,5} Adanya mekonium di dalam air ketuban merupakan indikasi adanya gangguan pada bayi yang berkaitan dengan masalah intrauterin berupa hipoksia akut maupun hipoksia kronis.^{5,6} Bayi dengan air ketuban keruh bercampur mekonium, 2–36% menghirup mekonium sewaktu di dalam rahim maupun saat napas pertama,⁷ namun tidak semuanya berkembang menjadi sindrom aspirasi mekonium. Diagnosis sindrom aspirasi mekonium ditegakkan berdasarkan adanya riwayat persalinan dengan ketuban bercampur mekonium, klinis didapatkan adanya gangguan napas, retraksi, mekonium staining, apabila berat didapatkan sianosis dan perlu dilakukan pemeriksaan penunjang analisis gas darah (BGA) dan x-foto thorax.⁵

Adanya mekonium dalam air ketuban secara kualitas dinilai sebagai thick (kental), medium atau thin (encer).⁴ Suatu penelitian menyebutkan terjadinya sindrom aspirasi mekonium dengan air ketuban thick mekonium sebanyak 19% sedangkan pada moderate mekonium 4,6% dan 2,9% pada thin mekonium. Hal ini berhubungan dengan banyaknya mekonium yang dikeluarkan ke dalam air ketuban atau kekentalan air ketuban yang bercampur mekonium atau kandungan mekonium.⁸ Semakin kental

air ketuban keruh semakin banyak ekskresi saluran cerna, epitel usus, lanugo, debris seluler yang dikeluarkan. Namun demikian, resusitasi yang benar dengan penghisapan trakea secara agresif dengan melihat kebugaran bayi, menurunkan kejadian sindrom aspirasi mekonium.⁴

Faktor-faktor yang menyebabkan air ketuban keruh bercampur mekonium meliputi faktor ibu antara lain hipertensi, eklampsia, penyakit paru, ibu dengan diabetes mellitus, infeksi pada ibu, ibu minum jamu, primigravida; faktor janin antara lain umur kehamilan, adanya gawat janin, pertumbuhan janin terhambat; dan faktor persalinan antara lain persalinan yang berlangsung lama.⁷ Faktor risiko terjadinya SAM antara lain persalinan dengan air ketuban keruh yang kental, hipoksia intra uterine yang lama, adanya skor Apgar yang rendah, pH darah yang rendah dan faktor penolong baik ketrampilan maupun ketersediaan alat-alat yang memadai.⁴

Kandungan dalam mekonium yang dapat mengakibatkan sindrom aspirasi mekonium sampai saat ini masih belum jelas. Apakah lemak atau garam empedu yang menyebabkan respons inflamasi bronkus dan alveolar.⁴ Komposisi air ketuban yang membedakan dengan mekonium adalah adanya garam empedu dan empedu. Garam empedu yang terdapat dalam tinja dewasa antara lain urobilin dan sterkobilin, di samping air, sisa makanan, zat hasil ekskresi saluran cerna, epitel usus, bakteri apatogen, asam lemak, gas indol, skatol. Sterkobilin merupakan hasil pemecahan bilirubin yang terdapat di usus. Diasumsikan mekonium juga mengandung sterkobilin, oleh karena itu adanya mekonium dalam air ketuban dibuktikan dengan adanya sterkobilin pada air ketuban.

Hubungan tingkat kekentalan air ketuban keruh dengan terjadinya SAM sudah banyak diketahui. Derajat beratnya SAM tergantung dari kekentalan mekonium dan durasi sejak mekonium dikeluarkan intra uterine. Air ketuban keruh yang kental sebagian besar mengandung partikel mekonium dapat menyebabkan obstruksi bronkus dan alveolus sehingga terjadi atelektasis dan emfisema. Air ketuban keruh yang encer, juga mengandung partikel mekonium yang dapat menginduksi pneumonitis kemikal.⁹ Saat ini belum ada penelitian yang membuktikan adanya hubungan sterkobilin dan bilirubin yang merupakan ekskresi saluran cerna dengan terjadinya sindrom aspirasi mekonium, sehingga jika pada saat persalinan ada air ketuban keruh dapat meningkatkan kewaspadaan terjadinya sindrom aspirasi mekonium.

1.2. Perumusan masalah

Apakah ada asosiasi tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh dengan terjadinya sindrom aspirasi mekonium?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan asosiasi tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh dengan terjadinya sindrom aspirasi mekonium.

1.3.2. Tujuan khusus

- 1) Menganalisis tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh sebagai faktor risiko terhadap terjadinya sindroma aspirasi mekonium.
- 2) Mendeskripsikan proporsi terjadinya sindrom aspirasi mekonium pada air ketuban keruh.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Klinis

Dengan menjawab permasalahan yang ada, diharapkan dapat memperbaiki pengelolaan dan kewaspadaan bayi yang lahir dengan air ketuban keruh.

1.4.2. Iptek

Dapat memberikan sumbangan pengetahuan tentang peran air ketuban keruh pada bayi baru lahir terhadap terjadinya gangguan napas neonatus terutama sindrom aspirasi mekonium.

1.4.3. Pelayanan

Menetapkan alternatif pengelolaan yang tepat untuk meningkatkan mutu pengelolaan bayi yang lahir dengan air ketuban keruh dan menetapkan pengelolaan yang memadai untuk bayi yang lahir dengan air ketuban keruh.

1.5. Originalitas penelitian

Belum ada penelitian yang membuktikan hubungan adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh dengan sindrom aspirasi mekonium. Namun demikian beberapa penelitian terdahulu yang telah dilakukan berhubungan dengan neonatus yang lahir dengan air ketuban bercampur mekonium:

Peneliti	Judul	Design penelitian	Hasil
Narli N, Kirimi E, Satar M, Turkmen M, Halaza M, Yapicioglu H (1999) ⁴	Evaluation and management of neonates with meconium stained amniotic fluid	Prospektif (n=278)	Air ketuban bercampur dengan mekonium yang kental dapat menyebabkan problem respirasi berat dan komplikasi lainnya dibandingkan air ketuban dengan mekonium yang encer (p < 0,0001). Suction trakea direkomendasikan untuk bayi

Peter A, Beverly Copnell (2005) ¹⁰	The epidemiology of meconium aspiration syndrome: Incidence, risk factors, therapies and outcome	Retrospektif (n= 1061)	yang lahir distress dan dengan air ketuban dengan mekonium yang kental (p < 0,0001). Risiko terjadinya sindrom aspirasi mekonium lebih besar pada janin dengan fetal distress dan nilai Apgar yang rendah (p < 0,001).
Sanlialp C, Caglar GS, Tapisiz OL, Avsar AF (2004) ¹¹	An assessment of the accuracy of visual diagnosis of meconium-stained amniotic fluid	Cross sectional (n=95)	Tingkat keakuratan diagnosis air ketuban bercampur mekonium secara visual bermakna secara statistik (p < 0,001).
Weitzner JS, Strassner HT, Rawlins RG, Mack SR, Anderson RA (1990) ¹²	Objective assessment of meconium content of amniotic fluid	Cross sectional (n=15)	Nilai meconium-crit secara linear berhubungan dengan konsentrasi mekonium (r = 0,901-0,995 (mean 0,980).
Khazardoost S, Hantoushzadeh S, Khooshideh M, Borna S (2007) ¹³	Risk factors for meconium aspiration in meconium stained amniotic fluid	Retrospektif (n= 2603)	Thick mekonium merupakan faktor risiko yang bermakna terjadinya sindrom aspirasi mekonium (p=0,01).

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian di atas karena menggunakan desain cohort dan menentukan secara subyektif secara makroskopis dan secara obyektif adanya mekonium dalam air ketuban keruh dilakukan dengan pemeriksaan sterkobilin dan bilirubin air ketuban yang diharapkan dapat membuktikan hubungan air ketuban keruh bercampur mekonium dengan kejadian sindrom aspirasi mekonium sehingga tujuan penelitian ini berbeda dengan penelitian lainnya. Penelitian ini selanjutnya menuliskan air ketuban keruh bercampur mekonium sebagai air ketuban keruh (AKK).

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. AIR KETUBAN KERUH

2.1.1. AIR KETUBAN

Air ketuban merupakan cairan berwarna kuning transparan, agak keruh, albuminos berada di sekitar fetus, di dalam ruang yang diliputi oleh selaput janin yaitu lapisan amnion dan chorion.¹⁴ Volume cairan ketuban pada hamil cukup bulan 1000–1500 ml; mempunyai bau yang khas, agak amis dan manis. Cairan ini mempunyai berat jenis 1,008 terdiri atas 98% air, sisanya terdiri atas garam anorganik serta bahan organik dan bila diteliti benar terdapat rambut lanugo (rambut halus berasal dari bayi), sel-sel epitel dan vernix kaseosa (=lemak yang meliputi kulit bayi). Protein ditemukan rata-rata 2,6% g per liter, sebagian besar sebagai albumin.^{15, 16} Didalamnya mengandung lecithin dan sphingomyelin yang penting untuk mengetahui fungsi paru-paru yang sudah siap. Kadar lecithin yang meningkat menunjukkan permukaan alveolus paru-paru diliputi oleh surfaktan dan merupakan syarat untuk berkembangnya paru-paru saat bernapas.¹⁴

Asal cairan ini belum diketahui dengan pasti; masih dibutuhkan penyelidikan lebih lanjut. Banyak teori mengemukakan bahwa air ketuban berasal dari lapisan

amnion, sedangkan teori lain mengemukakan kemungkinan berasalnya dari plasenta.¹⁷

Peredaran cairan ketuban dikatakan cukup baik. Dalam satu jam didapatkan perputaran \pm 500 ml. Mengenai cara perputaran ini terdapat banyak teori antara lain bayi menelan air ketuban yang kemudian dikeluarkan melalui air kencing. Prichard dan Sparr menyuntikkan chromat radioaktif ke dalam air ketuban. Mereka menemukan bahwa janin menelan \pm 8–10 ml air ketuban atau 1% dari seluruh volume air ketuban dalam tiap jam. Apabila janin tidak menelan air ketuban ini maka didapatkan keadaan hidramnion, yang berhubungan dengan adanya stenosis oesophagus, anencephali, spina bifida dan chorioangioma.¹⁸

Berat jenis cairan ini menurun dengan sesuai umur kehamilan (1,025–1,010).¹⁴ Sumber paling besar air ketuban adalah urin fetus. Fetus manusia mensekresi urin dengan waktu trisemester 1 dan berlanjut sampai terjadi peningkatan volume saat bayi aterm. Wadimiroff dan Campbell mengatakan bahwa kecepatan produksi urin 230 ml pada 20 minggu umur kehamilan dan meningkat sampai 655 ml saat aterm.¹⁸

Fungsi air ketuban bagi janin antara lain: sebagai proteksi terhadap injury janin, membantu mempertahankan temperatur, mencegah kulit fetus dari pergesekan amnion, untuk pergerakan bayi, sebagai medium apabila terjadi perubahan kimiawi dan membantu mempertahankan supply oksigen fetus. Komposisi dari air ketuban seperti dijelaskan di bawah ini:

Tabel 1. Komposisi air ketuban normal.

Komposisi	
Warna	Tidak berwarna/transparan
Kalsium	4 mEq/L
Chlorida	102 mEq/L
CO ₂	16 mEq/L
Creatinin	1,8 mg/Dl
Glukosa	29,8 mg/Dl
Ph	7,04
Potasium	4,9 mEq/L
Sodium	133 mEq/L
Total protein	2,5 gram/Dl
Albumin	1,4 gr/Dl
Urea	31 mg/Dl
Asam urat	4,9 mg/Dl

Sumber: Williams W.¹⁴

Selain itu, air ketuban pada umumnya berisi sel-sel yang berasal dari kulit, saluran pencernaan, saluran napas dan saluran kencing fetus.

2.1.2. Air ketuban keruh

Air ketuban keruh merupakan air ketuban yang tidak jernih atau mengalami pewarnaan oleh karena adanya darah bila didapatkan warna merah atau merah jambu atau karena mekonium bila didapatkan warna amber sampai hijau gelap.¹⁴ Air ketuban keruh bercampur mekonium (kotoran pertama yang dikeluarkan bayi dan yang mengandung empedu) memiliki dampak terhadap outcome bayi baru lahir termasuk: infeksi, perawatan di unit intensif neonatus dan kelainan paru khususnya SAM.

Mabina melaporkan adanya peningkatan frekuensi air ketuban keruh yang tinggi akibat riwayat minum jamu pada ibu selama masa kehamilannya. Penyebab pasti air ketuban keruh pada peminum jamu belum jelas, namun diduga akibat aktivitas hipertonic rahim.¹⁹

2.1.3. Mekonium

Istilah mekonium berasal dari kata Yunani yaitu mekon yang berarti poppy juice atau opium²⁰ atau meconium-arion atau seperti opium.³ Aristoteles mengembangkan istilah tersebut karena dipercaya mekonium membuat janin tidur³ dan depresi neonatal.²⁰ Mekonium merupakan hasil pengeluaran saluran cerna (isi usus janin) yang dapat diamati pada bayi baru lahir mempunyai konsistensi sangat kental, berwarna hijau tua terdiri dari sel epitel skuamosa, lanugo, mukosa dan sekresi saluran pencernaan seperti empedu, enzim, protein plasma, mineral, lipid, debris seluler, benang mukus, darah dan vernik. Mekonium ini mulai ada pertama kali di ileum fetus kira-kira minggu ke 10 dan 16 kehamilan. Sekresi mukosa, sel mukosa dan elemen padat yang ada merupakan tiga komponen padat utama dari mekonium, walaupun demikian air merupakan komponen cairan utama yaitu 85-95% mekonium.⁵

Tabel 2. Komposisi mekonium janin pada bayi cukup bulan

Kolesterol dan prekursor sterol	Lemak
Substansi golongan darah	Asam empedu dan garam empedu
Air	Enzim
Mukopolisakarida	Sel epitel skuamosa
Protein	Verniks kaseosa

Sumber: Glantz CJ, Wood JR Jr²¹

2.1.4. Penyebab pasase mekonium

Terdapat kontroversi berkenaan dengan penyebab pasase mekonium intra uterine. Keadaan hipoksia kronik intra uterine dapat menyebabkan keluarnya mekonium ke dalam air ketuban.^{5,6} Faktor-faktor tersebut meliputi: insufisiensi plasenta, hipertensi ibu, preeklampsia, ibu dengan penyakit jantung, oligohidramnion, penggunaan obat-obatan pada ibu misalnya drug abuse (kokain), ibu merokok, ibu dengan infeksi uterin, sepsis maternal dan penyakit paru kronik.^{2,6} Keadaan-keadaan tersebut di atas dapat menyebabkan aliran darah maternal ke janin terganggu sehingga janin dalam keadaan hipoksia dan terjadi pengeluaran mekonium sehingga air ketuban bercampur mekonium. Selain itu, keluarnya mekonium dikarenakan stimulasi kematangan saraf saluran cerna. Lebih dari 30% kehamilan dengan umur kehamilan lebih dari 42 minggu didapatkan adanya mekonium dalam air ketuban.⁶ Keluarnya mekonium jarang sebelum umur gestasi 34 minggu. Setelah umur gestasi 37 minggu, kejadian keluarnya mekonium dalam air ketuban meningkat sesuai usia gestasi. Hal ini difasilitasi oleh mielinisasi serabut syaraf, peningkatan tonus

parasimpatis, peningkatan motilin (merupakan suatu peptida yang menstimulasi kontraksi otot usus).⁵ Stres hipoksia fetal akut juga dapat menyebabkan keluarnya mekonium intra uterine. Apabila fetus mendekati cukup bulan/aterm, saluran cerna telah matang dan adanya stimulasi berupa kompresi kepala dan cord akan menyebabkan timbulnya peristaltik dan relaksasi dari sphincter ani, sehingga menyebabkan keluarnya mekonium. Komponen mekonium khususnya garam empedu dan enzim dapat menyebabkan komplikasi serius apabila terhirup bayi selama tahap persalinan.²²

Efek mekonium yang ada di air ketuban telah diketahui secara baik yaitu akan menyebabkan gangguan langsung terhadap air ketuban yaitu mengurangi aktivitas antibakteri, menyebabkan peningkatan risiko infeksi bakterial perinatal, mekonium secara langsung dapat menyebabkan iritasi kulit janin sehingga terjadi peningkatan kejadian eritema toksikum. Komplikasi yang paling serius adalah adanya mekonium di dalam air ketuban mengakibatkan aspirasi air ketuban tersebut sebelum, selama dan setelah kelahiran. Aspirasi yang terjadi akan memperberat hipoksia melalui 3 efek pulmonari mayor yaitu obstruksi jalan napas, disfungsi surfaktan dan pneumonitis kimiawi.²³

Keluarnya mekonium menyebabkan staining di cairan amnion terjadi 12–16% dari semua kelahiran dan sering tidak berhubungan dengan gawat janin atau kematian neonatal atau disability. Keluarnya mekonium jarang terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu, tetapi terjadi lebih dari 20% kehamilan dengan umur gestasi aterm dan terjadi lebih dari 35% kehamilan dengan umur gestasi 42 minggu. Adanya mekonium

dalam air ketuban paling sering terjadi pada bayi intra uterine growth retardation (IUGR) atau bayi kecil masa kehamilan dan bayi posterm.⁵

2.1.5. Penilaian adanya air ketuban keruh

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui adanya mekonium di dalam air ketuban karena mortalitas dan morbiditas neonatus yang tinggi. Penelitian penilaian air ketuban keruh secara kualitatif yaitu dengan melihat tingkat kekentalan air ketuban secara visual di mana dibedakan air ketuban dengan thick, medium, dan thin. Namun pada penilaian secara visual mempunyai kelemahan yaitu subyektivitas dari penilai yang sangat tinggi. Sanlialp C dkk meneliti keakuratan penilaian secara visual air ketuban keruh bercampur mekonium yang dibandingkan dengan spektrofotometri menunjukkan bahwa penilaian secara visual sama akuratnya dengan penilaian spektrofotometri (accuracy rate = 54,74%, $p < 0,001$).¹¹ Penelitian penilaian air ketuban keruh bercampur mekonium secara in vitro dengan mengukur konsentrasi mekonium dengan cara menggunakan tabung hematokrit yang kemudian disentrifugasi dan panjang dari endapan yang diukur, menunjukkan bahwa nilai dari meconium-crit secara linear berhubungan dengan konsentrasi mekonium dalam air ketuban ($r = 0,901-0,995$).¹²

2.1.5.1. Tingkat kekentalan air ketuban keruh

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa tingkat kekentalan air ketuban berpengaruh terhadap outcome neonatus. Dartford dan Gravesham NHS Trust membagi kekentalan air ketuban keruh menjadi 3 tingkatan yaitu:²⁴

- 1) Grade 1 (encer) apabila didapatkan adanya air ketuban yang berwarna hijau bening dan sebagian besar merupakan cairan.
- 2) Grade 2 (medium) apabila didapatkan adanya air ketuban yang berwarna hijau sampai coklat, encer tetapi hampir memberikan pewarnaan ke cairan ketuban.
- 3) Grade 3 (kental) apabila didapatkan adanya air ketuban berwarna hijau tua sampai coklat tua yang mewarnai semua cairan ketuban.

Menurut O'Driscoll and Meagher membagi tingkat kekentalan menjadi dua meliputi:²⁵

- 1). air ketuban dengan mekonium yang kental apabila didapatkan grade 2 yaitu air ketuban dengan mekonium suspensi yang banyak, masih didapatkan adanya sedikit cairan dan grade 3 yaitu air ketuban seperti bubur kacang, kental atau mekonium yang tidak dilarutkan air.
- 2). air ketuban dengan mekonium yang encer apabila didapatkan grade 1 yaitu air ketuban dengan warna kuning atau hijau dan sebagian besar mengandung air.

Kekentalan air ketuban keruh ini berhubungan dengan jumlah mekonium yang dikeluarkan ke dalam cairan amnion, jumlah amnion dan keadaan hipoksia.

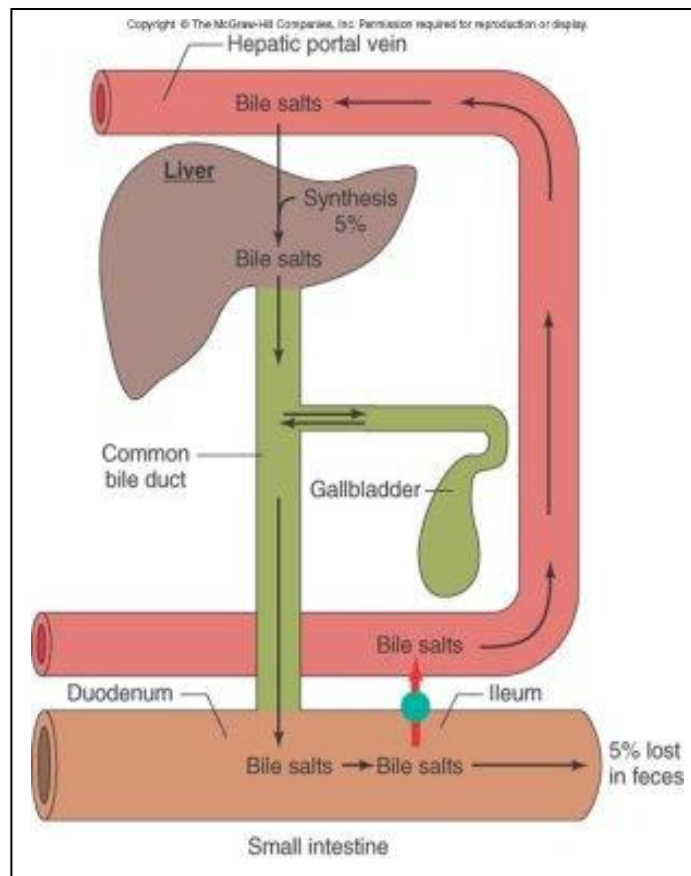
2.2. Sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh

Sterkobilin merupakan produksi oksidasi sterkobilinogen, yang dibentuk dari degradasi bilirubin dan diekskresi ke dalam feses. Bilirubin tak terkonjugasi berasal dari reduksi biliverdin pada suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim biliverdin reduktase. Adanya bilirubin tak terkonjugasi ini mengalami glukoronidase di hati membentuk bilirubin terkonjugasi yang kemudian dikeluarkan oleh hati ke dalam saluran empedu dan diubah menjadi urobilinogen dan disekresi ke dalam urin dalam bentuk urobilin atau sterkobilin yang kemudian diekskresi ke feses, sebagian dipecah oleh bakteri di dalam usus menjadi bilirubin tak terkonjugasi yang kemudian diabsorpsi kembali ke dalam aliran darah dan kembali ke hepar atau disebut sirkulasi enterohepatik. Metabolisme bilirubin ini juga terjadi pada fetus walaupun hanya sebagian kecil pemecahan bilirubin yang diekskresi lewat saluran cerna.²⁶ (lihat gambar 1).

Namun demikian, sumber lain mengatakan bahwa adanya air ketuban keruh bercampur mekonium yang berwarna hijau sampai hijau gelap berhubungan dengan adanya biliverdin.¹⁴ Pemeriksaan untuk mengetahui adanya biliverdin, sampai saat ini belum ada

Mekonium merupakan produk intestinal fetus yang berisi bermacam-macam seperti air, mukopolisakarida, bilirubin, enzim, rambut dan sel skuamosa. Karakteristik mekonium yang berwarna hijau ini dihubungkan dengan adanya pigmen empedu²⁷ di mana salah satu yang diekskresi ke dalam usus adalah sterkobilin,

sehingga mekonium merupakan hasil pengeluaran saluran cerna janin sehingga diasumsikan juga mengandung sterkobilin dan bilirubin.



Gambar 1. Metabolisme bilirubin.²⁶

Komposisi mekonium tidak hanya berubah dengan kematangan gestasi maupun kemungkinan berhubungan dengan gangguan motilitas usus, tetapi juga tergantung dengan proses yang menyebabkan keluarnya mekonium baik fisiologi maupun patologi. Beberapa peneliti beranggapan bahwa neonatus yang terpapar adanya asfiksia saat lahir mempunyai jumlah bilirubin dalam mekonium yang lebih besar dibandingkan neonatus tanpa asfiksia.²⁷

Sterkobilin yang diasumsikan merupakan bagian dari mekonium, diperiksa dengan menggunakan metode Schlessinger yaitu suatu pemeriksaan kualitatif. Pemeriksaan adanya bilirubin secara kualitatif dapat diperiksa dengan metode Fauchet.²⁸

2.3. SINDROM ASPIRASI MEKONIUM

2.3.1. Aspirasi mekonium

Aspirasi mekonium terjadi pada 20-30% bayi dengan air ketuban keruh. Sindrom aspirasi mekonium (SAM) secara klasik didefinisikan sebagai distress respirasi yang berkembang segera setelah lahir, dengan daya pengembangan paru yang rendah dan hipoksemia serta adanya bukti radiografi sebagai pneumonitis aspirasi dan adanya riwayat air ketuban bercampur mekonium. SAM terjadi kira-kira 5% persalinan dengan air ketuban bercampur mekonium dan merupakan satu penyebab paling sering distress respirasi pada neonatal. Bayi yang lahir dengan air ketuban bercampur mekonium 100 kali lipat berisiko berkembang menjadi distress respirasi dibandingkan dengan bayi yang lahir dengan air ketuban jernih, bahkan wanita dengan risiko komplikasi persalinan yang rendah pun air ketuban bercampur mekonium sangat sering dan dihubungkan dengan peningkatan 5 kali lipat mortalitas perinatal. Kematian terjadi kira-kira 12% bayi dengan SAM dan SAM juga menjadi penyebab kejang pada neonatus dan kejang kronik.

2.3.2. Faktor risiko SAM

Faktor-faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya sindrom aspirasi mekonium antara lain: faktor ibu, faktor janin, penolong persalinan.²⁹ Faktor ibu antara lain: adanya penyakit kronik preeklampsia/eklampsia, hipertensi, diabetes mellitus (DM), profil biofisik abnormal, merokok, penyakit paru kronik, penyakit kardiovaskuler kronik, minum jamu dan oligohidramnion. Faktor janin: adanya gawat janin/hipoksia akut intrauterin, intra uterine growth retardation (IUGR), aterm dan postterm. Faktor penolong dipengaruhi oleh ketersediaan alat suction dan ketrampilan dari penolong sendiri. Teraspirasinya mekonium yang ada di dalam air ketuban tergantung dari lamanya hipoksia intra uterine yang mengakibatkan terjadi pernapasan dalam dan gasping, aspirasi post partum serta tindakan resusitasi yang diberikan.³⁰

Pada penelitian Khazardoost dkk menemukan bahwa risiko terjadinya sindrom aspirasi mekonium pada air ketuban keruh bercampur mekonium adalah konsistensi mekonium, nilai/skor appearance pulse grimace activity respiration (APGAR) yang rendah pada menit ke-5 (kurang dari 5) dan peningkatan denyut jantung janin.¹³

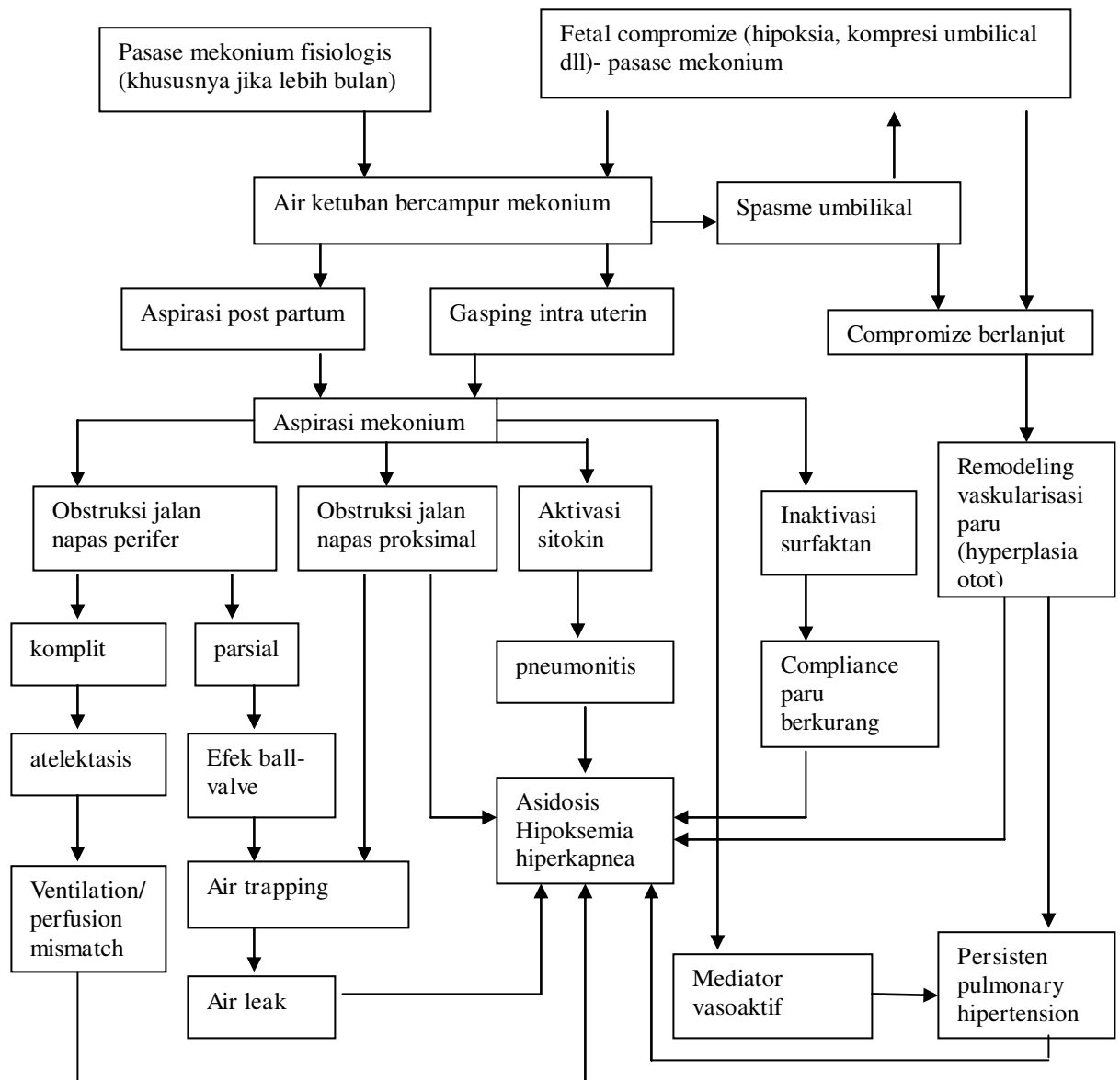
2.3.3. Patofisiologi terjadinya SAM

Keluarnya mekonium ke dalam air ketuban oleh karena proses fisiologis maupun patologis menyebabkan air ketuban keruh bercampur mekonium. Adanya gasping intra uterine dan aspirasi pasca lahir menyebabkan terjadinya aspirasi mekonium. Mekanisme terjadinya sindrom aspirasi mekonium sangat kompleks dan waktu kapan menyebabkan terjadinya SAM masih kontroversial, namun demikian diketahui adanya mediator vasoaktif yang berperan dan aktivasi sitokin. Mekanisme tersebut dijelaskan dalam gambar 2.⁵

Fetal gasping intra uterine, obstruksi jalan napas mekanik, pneumonitis, inaktivasi surfaktan dan kerusakan pembuluh darah umbilikus berperan penting dalam patofisiologi aspirasi mekonium.

1) Fetal gasping

Sebagian besar kasus SAM, fetal gasping terjadi di dalam kandungan sesaat sebelum lahir karena hipoksia akut dan hipercarbia intra uterine. Bukti menunjukkan bahwa adanya mekonium di distal saluran napas khususnya alveoli pada bayi yang lahir mati dan meninggal beberapa jam setelah persalinan, menunjukkan bahwa SAM juga dapat terjadi karena manajemen jalan napas yang tidak betul.⁵



Gambar 2. Patofisiologi SAM
Sumber: Klingner.⁵

2) Obstruksi mekanik jalan napas

Obstruksi jalan napas besar total oleh mekonium yang kental sangat jarang. Biasanya, sejumlah kecil mekonium berpindah ke jalan napas perifer/ yang lebih sempit. Mekanismenya seperti dijelaskan seperti fenomena ball valve di mana terjadi gangguan aliran udara di bawah saluran napas yang tersumbat

mekonium selama inspirasi dan juga udara terjebak saat ekspirasi, sehingga menyebabkan resistensi paru saat ekspirasi, kapasitas fungsional residual dan diameter anteroposterior dinding dada meningkat. Adanya sumbatan total jalan napas kecil menyebabkan terjadi atelektasis regional dan ventilation-perfusion mismatch.⁵

3) Pneumonitis

Gambaran pneumonitis terjadi karena respons inflamatori bronkus dan alveolus yang terjadi beberapa jam setelah aspirasi mekonium. Respons ini menyebabkan parenkim paru dan jalan napas terinfiltrasi sejumlah besar sel leukosit polimorfonuklear dan makrofag oleh karena injuri/jejas lokal, sehingga dikeluarkan mediator inflamasi dan reactive oxygen spesies. Respon inflamatori ini disebabkan oleh sitokin kemotaksis (seperti IL-8) yang ada di mekonium.⁵ Leukosit merupakan sumber penting untuk tiga mediator inflamasi utama yang diinduksi oleh mekonium yaitu sitokin, metabolit asam arachidonat dan reactive oxygen spesies. Secara in vitro dan pada percobaan binatang, mekonium memicu makrofag untuk memproduksi sitokin proinflamatori yaitu tumor necrosis factor- α . Bukti terjadinya pneumonitis kemikal yang disebabkan karena mekonium, pertama kali dilaporkan pada kelinci yaitu adanya infiltrasi leukosit polimorfonuklear di septa alveolar dalam 6 jam setelah diberi mekonium dan penelitian terakhir menunjukkan adanya peningkatan jumlah dan aktivitas kemotaktik netrofil pada lavase cairan paru babi. Secara in vitro, mekonium menunjukkan adanya rangsangan makrofag peritoneal dalam memproduksi

sitokin proinflamatori TNF- α . Pada binatang yang diberi mekonium manusia, IL-6, IL-8, TNF- α dan IL-1 β dapat dideteksi pada bagian sel lavase paru dalam 8 jam setelah instilasi mekonium. Pada penelitian binatang lainnya (tikus) pada waktu yang bersamaan, TNF-alfa dan IL-8 telah terdeteksi pada lavase cairan bronkoalveolar dan terjadi peningkatan IL-5 dan IL-13 pada hari ke-7. Kemampuan mekonium merangsang kemotaksis ditunjukkan adanya IL-8 di dalam mekonium.^{31,32}

Mekonium manusia berisi phospholipase A2, dapat secara langsung merusak sel alveolar. Adanya mekonium meningkatkan produksi metabolit asam arakhidonat oleh fosfolipase A2 dan peningkatan aktivitas katalitik fosfolipase A2 ditemukan baik pada jaringan maupun pada cairan lavase. Kemampuan mekonium dalam mengatur ekspresi mRNA siklooksigenase-2 telah ditunjukkan pada percobaan paru tikus. Proses ini dapat dihambat oleh dexametason (bukan endometasin) dan dapat ditingkatkan oleh pengeluaran tromboxan A2 pada sel epitelial jalan napas. Terjadinya apoptosis berhubungan dengan mekonium dapat dihambat dengan blokade reseptor angiotensin II.³¹

Efek mekonium pada oxidative burst (pengeluaran ROS) sangat sulit diinterpretasi. Bukti dari suatu penelitian menunjukkan mekonium menstimulasi makrofag alveolar untuk menghasilkan anion superoxide, penelitian yang lainnya menunjukkan mekonium encer dan sangat encer menghambat oxidative burst neutrofil. Telah ditunjukkan bahwa mekonium mempunyai efek inhibitor pada neutrofil pada konsentrasi rendah (0,2 mg/ml) tetapi pada konsentrasi yang tinggi

(1 dan 2 mg/ml) mekonium menstimulasi secara progresif radikal oksigen neutrofil. Peranan komplemen pada mekonium yang menginduksi burst oksidatif telah diketahui.³¹

4) Inaktivasi surfaktan

Protein dan asam lemak dalam mekonium dapat berhubungan dengan fungsi surfaktan. SAM pada manusia, sebagian disebabkan karena inaktivasi surfaktan endogen, sehingga terjadi atelektasis paru, penurunan compliance paru, shunting intrapulmonal dan hipoventilasi. Moses dkk menemukan bahwa hambatan/inaktivasi surfaktan berhubungan dengan kekentalan mekonium dan konsentrasi surfaktan.⁵ Ghidii A (2001) seperti yang dikutip Koigi-Kamau menyebutkan adanya bagian-bagian dari mekonium, selain menginduksi pneumonitis kemikal juga mencegah produksi surfaktan melalui kerusakan alveoli dan pneumocytes tipe 2.⁹

5) Kerusakan pembuluh darah umbilikus

Efek mekonium terhadap jaringan fetus sangat bervariasi. Paparan ke beberapa jaringan menunjukkan adanya inflamasi dan injuri lokal bahkan ke pembuluh darah umbilical bisa sampai berat sehingga terjadi spasme dan nekrosis yang selanjutnya akan mengakibatkan potensial hipoperfusi fetal.⁵ Adanya nekrosis atau injuri lokal ini dapat menyebabkan masuknya bakteri sehingga menyebabkan terjadinya infeksi.

6) Persistent pulmonary hypertension of the newborn/ PPHN

PPHN sering terjadi pada SAM, menyebabkan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Terjadinya vasokonstriksi arteri pulmonalis dapat disebabkan karena hipoksia (karena mekanisme di atas). Hipoksia kronik oleh berbagai faktor juga menyebabkan terjadinya PPHN melalui perkembangan abnormal muskularisasi arteri pulmonalis. Apapun penyebab hipoksia terjadi PPHN yang berhubungan dengan SAM dan menjadi sukar untuk diterapi.^{5,33}

2.3.4. Diagnosis SAM

Diagnosis sindrom aspirasi mekonium berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Anamnesis didapatkan adanya umur gestasi aterm atau post term, dan air ketuban berwarna kehijauan dengan viskositas yang kental. Pemeriksaan fisik didapatkan adanya obstruksi jalan lahir besar yang ditandai dengan apneu, gasping, sianosis dan didapatkan staining di kuku, kulit maupun umbilikal. Selain itu didapatkan adanya tanda-tanda distress respirasi sekunder karena peningkatan resistensi jalan napas, penurunan compliance dan adanya air trapping yaitu takipnea, napas cuping hidung, retraksi interkostal, sianosis maupun peningkatan diameter anteroposterior dada. Hasil analisa gas darah menunjukkan hipoksemia, alkalosis respiratori, asidosis respiratori maupun campuran. X-foto dada secara khusus ditandai adanya hiperinflasi seluruh lapangan paru, diafragma yang mendatar, infiltrate patchy

yang tidak teratur. Mungkin juga didapatkan adanya pneumothorax atau pneumomediastinum. Derajat beratnya SAM tidak selalu berkorelasi dengan buruknya gambaran x-foto dada. Ekokardiografi jantung didapatkan adanya hipertensi pulmonal karena hipoksemia dan adanya shunt arteri kanan ke kiri.^{29,33,34}

2.4. Hubungan tingkat kekentalan air ketuban dengan terjadinya SAM

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh air ketuban khususnya tingkat kekentalan terhadap morbiditas neonatus. Peningkatan risiko terhadap mortalitas dan morbiditas kelainan paru pada neonatus dengan air ketuban keruh yang kental dibandingkan dengan air ketuban yang encer telah banyak diketahui. Narli dkk mengemukakan bahwa adanya perbedaan yang bermakna pada skor Apgar menit pertama dan menit kelima, nilai pH darah bayi dan kelainan paru yang menyertai antara air ketuban keruh yang kental dan encer.⁴

Adanya air ketuban keruh yang kental dapat membuat kondisi janin intra uterine semakin hipoksia dan terjadi fetal gasping.⁵ Sebagian besar bayi dengan SAM menunjukkan adanya gawat janin dan acidemia neonatal. Penelitian menyebutkan bahwa adanya distress respirasi dan hipoksia pada SAM terjadi karena asfiksia berat yang akhirnya menyebabkan vasokonstriksi dan vasoreaktivitas paru.⁴ Mekanisme yang menyebabkan kelainan paru khususnya SAM pada air ketuban keruh telah dijelaskan dalam patofisiologi SAM.(lihat gambar 2)

2.5. Hubungan adanya sterkobilin dan bilirubin dengan terjadinya SAM

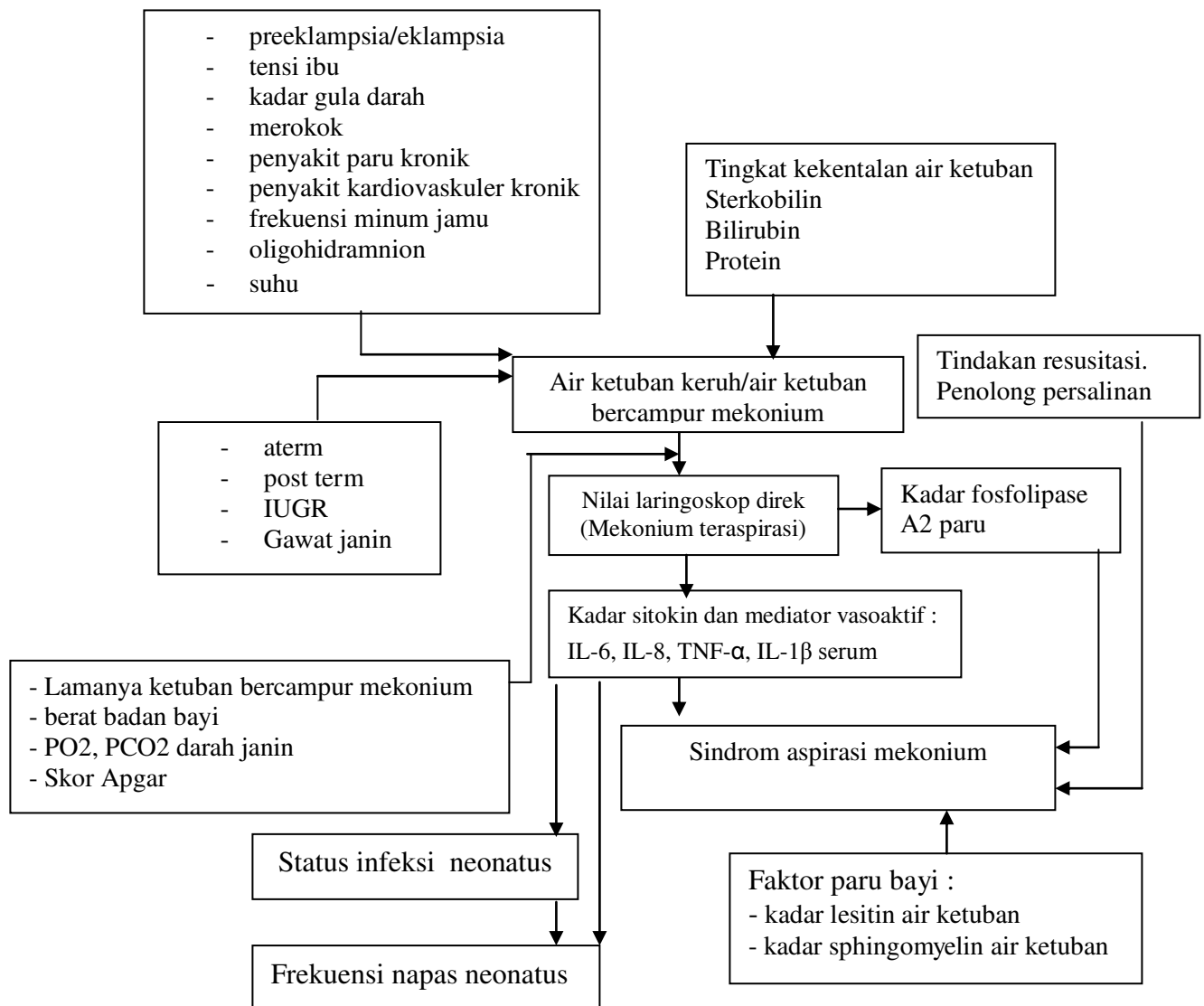
Komponen mekonium khususnya garam empedu dan enzim dapat menyebabkan komplikasi serius apabila terhirup bayi selama tahap persalinan. Pada penelitian *in vitro*, bilirubin yang ada di dalam mekonium menunjukkan efek vasokonstriksi vena-vena di plasenta.³⁵ Selain itu, keadaan pengeluaran mekonium karena proses patologi misalnya asfiksia atau infeksi intra uterine menyebabkan pengeluaran bilirubin yang meningkat.²⁷ Asfiksia intra uterine akan menyebabkan fetus dalam kondisi hipoksia berat sehingga terjadi fetal gasping dan akan menambah banyak jumlah mekonium yang terhirup dan memperberat kerusakan paru yang terjadi.

Mekanisme terjadinya SAM karena bahan empedu dan enzim proteolitik yang dapat menyebabkan dikeluarkannya sitokin inflamatori sehingga terjadi pneumonitis kemikal.⁵

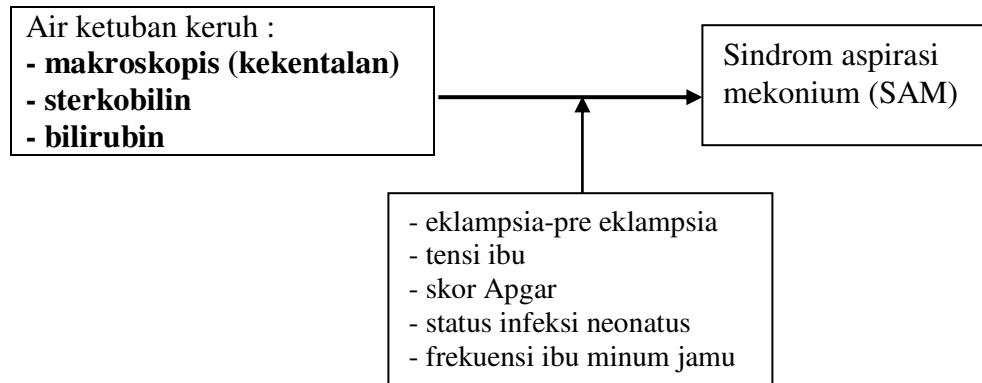
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka teori



3.2. Kerangka konsep



3.3. Hipotesis

3.3.1. Hipotesis mayor

Terdapat asosiasi antara tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh dengan sindrom aspirasi mekonium.

3.3.2. Hipotesis minor

- 1) Tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh merupakan faktor risiko terjadinya SAM.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang lingkup penelitian

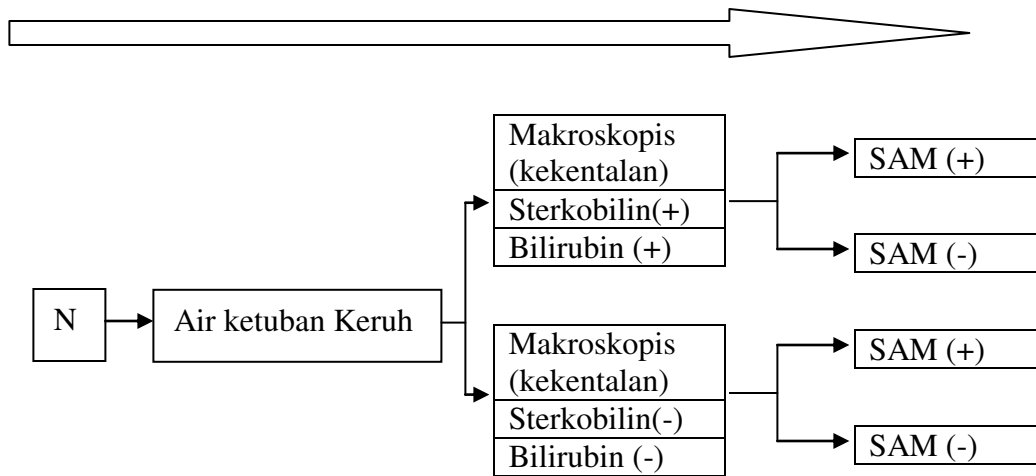
Ilmu Kesehatan Anak khususnya bidang Perinatologi, Obstetri Ginekologi dan Patologi Klinik.

4.2. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2009 sampai dengan Mei 2010, dilakukan di kamar bersalin, Instalasi Bedah Sentral, kamar operasi UGD, bangsal Perawatan Bayi Risiko Tinggi, Neonatal Intensive Care Unit dan rawat gabung RS dr. Kariadi Semarang.

4.3. Desain penelitian

Penelitian merupakan penelitian observasional cohort selama 5 hari.



Skema Rancangan Penelitian

4.4. Populasi dan sampel

4.4.1. Populasi target

Populasi target adalah bayi yang lahir dengan air ketuban keruh.

4.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah bayi yang lahir dengan air ketuban keruh yang lahir di RS dr. Kariadi Semarang.

4.4.3. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah bayi yang lahir dengan ketuban keruh yang lahir di RS dr. Kariadi Semarang pada periode Agustus 2009–Mei 2010 yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

4.4.3.1. Kriteria inklusi

- a. aterm/postterm
- b. bayi letak kepala
- c. bersedia mengikuti penelitian ini
- d. tidak ada kelainan kongenital berat
- e. berat lahir > 2500 gram
- f. lahir di RS dr. Kariadi Semarang
- g. suhu badan 36-37°C
- h. ibu bukan perokok
- i. ibu tanpa diabetes mellitus
- j. ibu tanpa penyakit jantung
- k. tidak ada riwayat hidramnion

4.4.3.2. Kriteria eksklusi

- a. adanya penyakit jantung bawaan pada bayi
- b. terbukti adanya aspirasi susu berdasarkan rontgen dada.
- c. kulit ketuban pecah > 18 jam.

4.5. Perkiraan besar sampel

Sesuai dengan rancangan penelitian, besar sampel dihitung dengan rumus besar sampel untuk sampel tunggal sebagai berikut:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

$Z\alpha$ ditetapkan sebesar 1,96 untuk 0,05. Proporsi neonatus dengan air ketuban keruh dengan terjadinya SAM positif yang besarnya menurut literatur adalah 35%.³, maka: $P=0,35$, $Q=1-P=0,65$. Ketepatan relatif (d) ditetapkan sebesar 20%, maka perhitungan besar sampel adalah:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,35 \times 0,65}{0,2^2} = 21,8 \approx 22$$

Berdasarkan cara perhitungan sampel tersebut di atas, maka jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 22 orang (sesuai perhitungan sampel untuk

hipotesis mayor). Apabila besarnya drop-out (do) diperkirakan adalah sebesar 20% (do=0,2) maka besar sampel setelah koreksi do (n_{do}) adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1 - do)^2} = \frac{22}{(1 - 0,2)^2} \approx 38$$

Berdasarkan perhitungan diatas jumlah sampel minimal adalah 38 neonatus.

4.5.1. Cara pemilihan sampel

Subyek penelitian dipilih dengan metode consecutive sampling yaitu berdasarkan kelahiran subyek penelitian di RS Dr. Kariadi Semarang. Neonatus yang memenuhi kriteria penelitian akan digunakan sebagai subyek penelitian. Diagnosis gangguan napas neonatus dan sindrom aspirasi mekonium berdasarkan tanda-tanda klinis dan pemeriksaan x-foto thorax AP dilakukan setelah didapatkan tanda klinis sindrom aspirasi mekonium atau gangguan napas neonatus.

4.6. Variabel penelitian

4.6.1. Variabel terikat: sindrom aspirasi mekonium. Skala nominal

4.6.2. Variabel bebas: tingkat kekentalan, sterkobilin dan bilirubin air ketuban keruh. Skala nominal

4.6.3. Variabel kendali: hipertensi pada ibu dengan skala nominal, eklampsia dengan skala nominal, skor Apgar dengan skala nominal, ibu minum jamu dengan skala nominal dan status infeksi neonatus dengan skala nominal.

4.7. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional dan Cara Mengukur	Skala
Tingkat kekentalan air ketuban keruh	Warna dan kekeruhan cairan pervaginam yang dikeluarkan ibu hamil yang akan melahirkan berwarna kuning kehijauan dan keruh. Bahan-bahan yang ada dalam air ketuban ditentukan dengan menetapkan konsistensi secara makroskopik warna dan kekentalannya yang dibagi menjadi 2 derajat yaitu thick dan thin. Uji kappa dilakukan antara peneliti dengan pemeriksa air ketuban keruh. Thick/kental apabila didapatkan warna ketuban hijau kental seperti bubur atau sup kacang. Thin/encer apabila didapatkan warna ketuban hijau atau kuning kehijauan dengan konsistensi cair.	Nominal : - AK thick /kental - AK thin/encer
Sterkobilin air ketuban keruh	Adanya sterkobilin dalam air ketuban keruh yang diperiksa dengan metode Schlessinger, ditentukan secara kualitatif yaitu sterkobilin positif dan sterkobilin negatif. Dikatakan sterkobilin positif jika terjadi perubahan warna menjadi ungu violet. Dikatakan sterkobilin negatif jika tidak terjadi perubahan warna.	Nominal : - AK sterkobilin (+) - AK sterkobilin (-)
Bilirubin air ketuban keruh	Adanya bilirubin dalam air ketuban keruh yang diperiksa dengan metode Fouchet ditentukan secara kualitatif yaitu bilirubin positif dan bilirubin negatif. Dikatakan bilirubin positif jika timbul perubahan warna yang makin lama makin jelas dan menjadi biru hijau. Dikatakan bilirubin negatif jika tidak terjadi perubahan warna.	Nominal : - AK bilirubin (+) - AK bilirubin (-)

Variabel	Definisi Operasional dan Cara Mengukur	Skala
Sindroma aspirasi mekonium	ditentukan dengan adanya gejala klinis dan radiologis sebagai SAM (+)/SAM (-) yaitu : - sesak napas - retraksi - grunting - meconium staining di kulit, kuku - x-foto thorax: Adanya gambaran hiperaerasi, hiperinflasi, diafragma yang mendatar, infiltrate patchy yang tidak teratur	Nominal : - SAM (+) - SAM (-)
Eklampsia-pre eklampsia	Keadaan ibu yang mengalami kejang seluruh tubuh akibat komplikasi kehamilan, sebelumnya didapatkan tensi >140/90 mmHg, edema dan proteinuria Disebut ada eklampsia-pre eklampsia apabila didapatkan kejang pada saat ibu tersebut hamil dan atau dalam proses persalinan. Disebut tidak ada eklampsia- pre eklampsia apabila tidak didapatkan kejang pada saat ibu tersebut hamil dan atau dalam proses persalinan.	Nominal: - eklampsia (+) - eklampsia (-)
Hipertensi	Keadaan ibu di mana didapatkan kelainan yaitu pada pemeriksaan tensi \geq 140/90 mmHg, edema dan atau proteinuria pada umur kehamilan > 20 minggu. Pemeriksaan tensi dilakukan dengan menggunakan tensimeter air raksa merk Riester.	Nominal: - hipertensi (+) - hipertensi (-)
Ibu minum jamu	Ibu yang mengkonsumsi atau minum jamu tradisional yaitu yang terdiri dari bahan tanaman berupa daun, akar, bunga maupun batang, dimunim dalam bentuk diseduh dengan air bukan berupa tablet atau kapsul. Disebut ibu minum jamu: bila selama kehamilan mengkonsumsi jamu secara rutin minimal 1 kali per hari. Disebut ibu tidak minum jamu: bila selama kehamilan tidak pernah atau jarang mengkonsumsi jamu secara rutin.	Nominal: - minum jamu (+) - minum jamu (-)
Skor Apgar menit ke-5	Skor yang digunakan untuk menilai warna kulit, nadi, menangis, refleks yang diukur pada saat menit ke-5 setelah bayi lahir. Dikatakan: - vigorous jika Apgar 8-10 - asfiksia ringan jika Apgar 7 - asfiksia sedang jika Apgar 4-6 - asfiksia berat jika Apgar 1-3	Nominal: - tidak asfiksia - asfiksia ringan - asfiksia sedang - asfiksia berat
Status infeksi neonatus	Keadaan bayi yang secara klinis didapatkan adanya kelainan sesuai dengan kategori/skor. Disebut	Nominal: - infeksi (+)

Variabel	Definisi Operasional dan Cara Mengukur	Skala
	<p>infeksi jika klinis dijumpai 2 gejala pada Kategori A dan 1 Kategori B atau 1 gejala pada Kategori A dan 2 gejala pada Kategori B.</p> <p><u>Kategori A:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kesulitan bernapas 2. kejang 3. tidak sadar 4. suhu tidak normal 5. persalinan di lingkungan yang kurang bersih 6. kondisi memburuk secara cepat dan dramatis <p><u>Kategori B:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tremor 2. letargi 3. mengantuk atau aktivitas berkurang 4. iritabel dan rewel 5. muntah 6. perut kembung 7. tanda-tanda muncul setelah hari ke empat 8. air ketuban keruh bercampur mekonium 9. malas minum 	- infeksi (-)

4.8. Cara pengumpulan data

4.8.1. Cara kerja:

- 1) Pemilihan subyek berdasarkan urutan lahir subyek yang mempunyai air ketuban keruh atau berdasarkan consecutive sampling.
- 2) Permintaan persetujuan/informed consent dari ibu yang memenuhi kriteria penelitian.
- 3) Pada seluruh subyek dilakukan pengambilan sampel air ketuban dalam wadah steril kemudian diperiksa secara makroskopis warna dari air ketuban oleh dua pemeriksa secara independen untuk menilai makroskopis

termasuk tingkat kekentalan kemudian diperiksa kesesuaian antara 2 pemeriksa (uji kappa), setelah itu dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban. Teknik pelaksanaan akan dijelaskan selanjutnya. Variabel bebas meliputi tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin dianalisis satu persatu dengan terjadinya sindrom aspirasi mekonium.

4) Bayi yang dilahirkan dari ibu dengan air ketuban keruh akan dirawat sesuai dengan kondisi saat itu (di PBRT, NICU maupun di rawat gabung). Selanjutnya akan dilakukan pengamatan dan pemeriksaan fisik setiap hari sampai ditentukan secara klinis terjadi sindrom aspirasi mekonium dan dilakukan pemeriksaan x-foto thorax AP pada hari terjadinya gangguan napas neonatus atau sindrom aspirasi mekonium atau maksimal hari ke 5 apabila tidak didapatkan adanya gangguan napas. X-foto thorax AP dibaca oleh satu expertis radiologi. Pemeriksaan laboratorium yaitu analisa gas darah tidak dijadikan dasar diagnosis SAM pada penelitian ini dikarenakan pemeriksaan tersebut sangat tergantung pada cara pengambilan dan invasif.

5) Bahan dan cara pemeriksaan sterkobilin dengan metode Schlessinger.

Alat dan reagen yang dibutuhkan: tabung reaksi, kristal sublimat 5 mg dan alkohol 70%. Cara kerja: campurkan 2 cc alkohol 70% dengan 5 mg kristal sublimat ditambahkan dengan 0,5 cc cairan ketuban kemudian rebus sampai mendidih dan interpretasikan hasilnya.

Interpretasi:

Positif jika terjadi perubahan warna menjadi ungu violet.

Negatif jika tidak terjadi perubahan warna.

6) Cara pemeriksaan bilirubin dengan metode Fouchet.

Prinsip pemeriksaan: bilirubin dalam urin dipekatkan atau diendapkan diatas kertas saring dengan Barium chlorida dengan reagen Fouchet, bilirubin akan teroksidasi dan berubah menjadi biliverdin yang berwarna hijau. Alat dan reagen yang dibutuhkan: tabung reaksi, kertas saring, corong dan reagen Fouchet. Cara kerja: campurkan 5 ml air ketuban segar dengan 5 ml $BaCl_2$ 10% kemudian disaring, angkat kertas saring dari corong dan biarkan agak kering, kemudian teteskan 2-3 tetes reagen Fouchet ke atas presipitat pada kertas saring dan amati hasilnya.

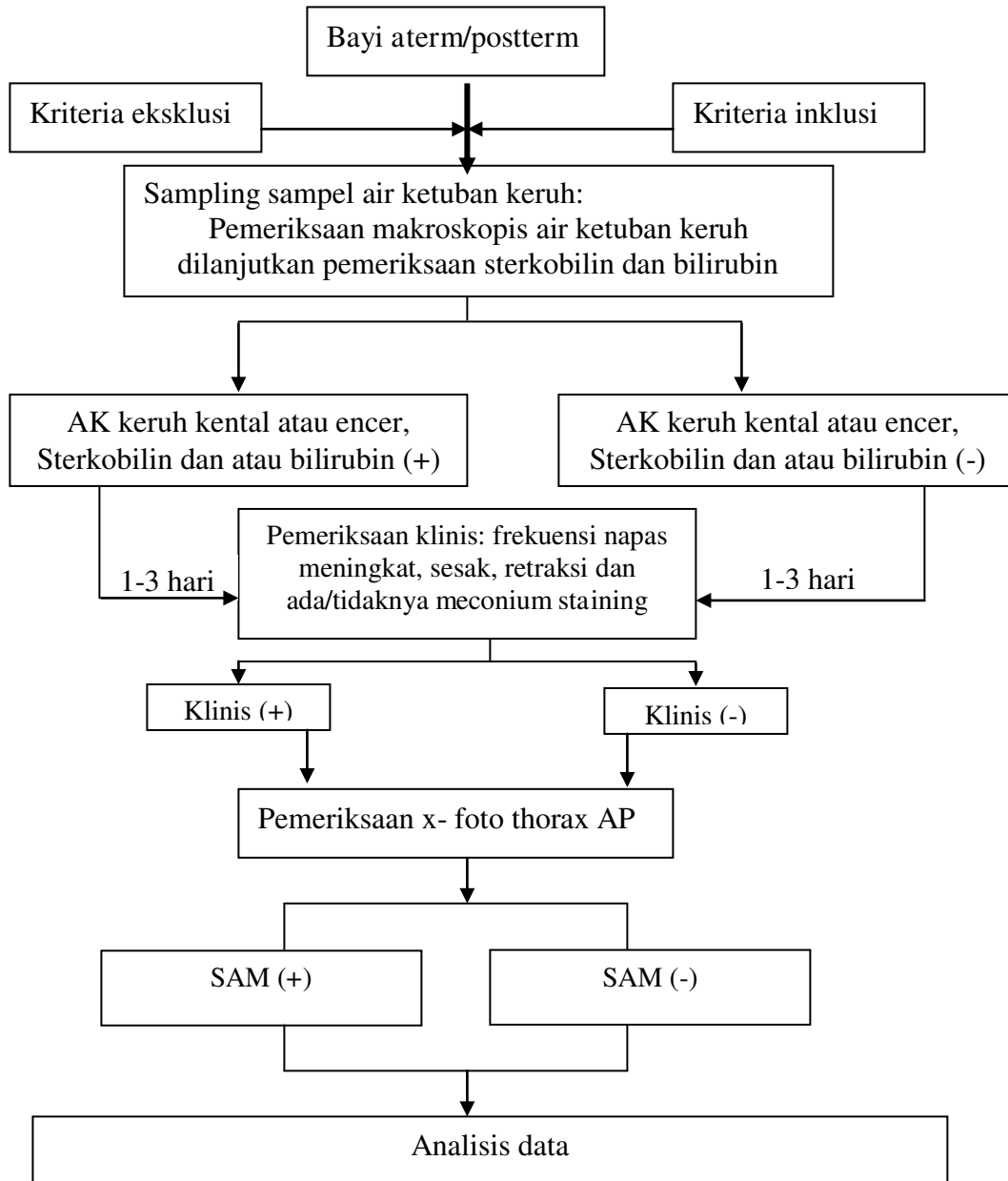
Interpretasi:

Negatif jika tidak terjadi perubahan warna.

Positif jika timbul warna hijau yang makin lama menjadi biru hijau.

Sensitivitas positif pada kadar 0,15-0,20 mg% bilirubin.

4.8. Alur penelitian



4.10. Metode analisis data

Data yang terkumpul akan dilakukan editing, koding, entry data dan analisis dengan menggunakan komputer. Data yang ada dianalisis secara diskriptif untuk melihat karakteristik subyek. Data jenis kelamin, kategori masa gestasi, cara persalinan, status gravida para dan abortus ibu, kategori skor Apgar, pendidikan dan pekerjaan ibu dengan skala kategorikal/nominal didiskripsikan dengan distribusi frekuensi dan persentase. Data masa gestasi, berat badan lahir, panjang badan dan umur ibu dengan skala numerik didiskripsikan sebagai rerata dan simpang baku. Terjadinya SAM dihitung dengan besaran proporsi terjadinya SAM pada air ketuban keruh yang kental dan yang encer.

Faktor ibu dan faktor janin yang berhubungan terjadinya air ketuban keruh dihitung dengan menghitung RR (risiko relatif). Assosiasi antara tingkat kekentalan, adanya sterkobilin dan bilirubin air pada ketuban keruh dengan terjadinya SAM dianalisis dengan uji Chi-square, apabila tidak memenuhi syarat dipakai Fisher-exact test. Selain itu juga dihitung dalam bentuk besaran risiko relatif (RR) terjadinya SAM akibat adanya mekonium pada air ketuban keruh. Faktor ibu dan faktor janin yang berhubungan dengan terjadinya SAM juga dengan menghitung RR (risiko relatif). Analisis multivariat yaitu uji regresi logistik digunakan untuk menghitung semua variabel yang berhubungan dengan terjadinya SAM.

4.11. Etika penelitian

- 1) Penelitian telah dimintakan ijin ethical clearance dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Undip/RSDK.
- 2) Dimintakan persetujuan orang tua atau walinya (informed consent) setelah mendapatkan penjelasan tentang penelitian ini. Penderita yang telah memenuhi syarat tersebut diikutkan dalam penelitian.
- 3) Kepentingan subyek tetap diutamakan sehingga bila terjadi komplikasi yang berhubungan dengan penelitian maka biaya akan ditanggung oleh peneliti.
- 4) Responden tidak dibebani biaya tambahan untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti.
- 5) Penatalaksanaan medikamentosa disesuaikan dengan prosedur tetap di bagian perinatologi.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik subyek

Penelitian ini melibatkan 48 bayi baru lahir dengan air ketuban keruh yang lahir RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Agustus 2009 sampai dengan Mei 2010 yang memenuhi kriteria inklusi. Tidak didapatkan subyek penelitian yang drop-out maupun dikeluarkan dari penelitian ini.

Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian (n=48)

Karakteristik	Rerata \pm SB	n (%)
Jenis kelamin		-
- Laki-laki		26 (54,2%)
- Perempuan		22 (45,8%)
Masa gestasi (minggu)	39,9 \pm 1,73	-
Kategori masa gestasi (minggu)		
- < 37		0 (0,0%)
- 37 – 42		44 (91,7%)
- > 42		4 (8,3%)
Berat badan lahir (gram)	3080,2 \pm 471,16	-
Panjang badan lahir	48,8 \pm 1,95	-
Cara lahir		
- Spontan	-	15 (31,3%)
- Ekstraksi vakum	-	9 (18,8%)
- Sectio Caecaria	-	24 (50,0%)

Tabel 3 tampak jenis kelamin subyek penelitian sebagian besar adalah laki-laki. Lama gestasi adalah 39,9 \pm 1,73 minggu, masa gestasi terpendek adalah 37

minggu dan terlama adalah 43 minggu. Berdasarkan kategori masa gestasi diketahui sebagian besar adalah aterm dan 4 kasus (8,3%) dengan posterm/serotinus.

Kategori skor Apgar ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Skor Apgar subyek penelitian (n=48)

Karakteristik	n (%)
Kategori skor Apgar menit ke-1	
- Tidak asfiksia	28 (58,3%)
- Asfiksia ringan	5 (10,4%)
- Asfiksia sedang	8 (16,7%)
- Asfiksia berat	7 (14,6%)
Kategori skor Apgar menit ke-5	
- Tidak asfiksia	34 (70,8%)
- Asfiksia ringan	5 (10,4%)
- Asfiksia sedang	8 (16,7%)
- Asfiksia berat	1 (2,1%)
Kategori skor Apgar menit ke-10	
- Tidak asfiksia	40 (83,3%)
- Asfiksia ringan	1 (2,1%)
- Asfiksia sedang	7 (14,6%)

Tabel 4 tampak pada menit pertama sebagian besar adalah neonatus tidak asfiksia dan 7 kasus dengan asfiksia berat. Pada menit ke-5 dan ke-10 sebagian besar tidak mengalami asfiksia dan dijumpai 1 kasus tetap menderita asfiksia berat.

Tabel 5 menunjukkan sebagian besar ibu termasuk gravida 1 dan paritas 1. Selain itu juga tampak sebagian besar ibu tidak ada riwayat abortus. Rerata umur ibu adalah $28,9 \pm 7,00$ dengan usia termuda adalah 17 tahun dan tertua adalah 43 tahun, sebagian besar ibu dengan tingkat pendidikan SMA dan tidak bekerja.

Karakteristik ibu ditampilkan ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik ibu subyek (n=48)

Karakteristik ibu	Rerata ± SD	n (%)
Status Gravida, Paritas dan Abortus		
Gravida		
- 1		30 (62,5%)
- 2-4		13 (27,1%)
- ≥ 5		5 (10,4%)
Paritas		
- 1		30 (62,5%)
- 2-4		15 (31,3%)
- ≥ 5		3 (6,3%)
Abortus		
- 0		40 (83,3%)
- 1		6 (12,5%)
- 2		2 (4,2%)
Umur ibu (tahun)	28,9 ± 7,00	
Pendidikan ibu		
- Sarjana		3 (6,3%)
- SMA		20 (41,7%)
- SMP		14 (29,2%)
- SD		10 (20,8%)
- Tidak sekolah		1 (2,1%)
Pekerjaan ibu		
- Wiraswasta		6 (12,5%)
- Buruh		3 (6,3%)
- Pegawai		3 (6,3%)
- Tidak bekerja		34 (70,8%)

5.2. Pemeriksaan air ketuban keruh

Berdasarkan hasil pemeriksaan makroskopis kekentalan air ketuban dijumpai 37 kasus (77,1%) adalah encer dan 11 kasus (22,9%) adalah kental. Pemeriksaan makroskopis air ketuban keruh dilakukan oleh dua pemeriksa dan dilakukan uji

kappa didapatkan 0,741. Hal ini berarti kesesuaian antar pemeriksa air ketuban keruh cukup baik. Karakteristik subyek berdasarkan kekentalan air ketuban keruh dapat dilihat di tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik subyek dan ibu menurut kekentalan air ketuban keruh

Karakteristik subyek dan ibu	Kelompok Air Ketuban Keruh		p
	Kental (thick)	Encer (thin)	
Jenis kelamin			
- Laki-laki (%)	8 (16,6)	18 (37,5)	0,1 ^{a)}
- Perempuan (%)	3 (6,3)	19 (39,6)	
Rerata berat badan lahir (gram)	3000 ± 569,65	3104,05 ± 444	0,5 ^{b)}
Rerata panjang badan lahir (cm)	50 (42-52)	49 (45-54)	0,6 ^{c)}
Rerata umur ibu (tahun)	33,09 ± 6,24	27,65 ± 6,80	0,2 ^{b)}
Rerata umur kehamilan (minggu)	39 (37-43)	40 (37-43)	0,5 ^{c)}
Rerata gravida	2 (1-8)	1 (1-6)	0,1 ^{c)}
Cara lahir			
- spontan (%)	5 (10,4)	10 (20,8)	0,9 ^{d)}
- vakum ekstraksi (%)	2 (4,2)	7 (14,6)	
- sectio caesaria (%)	4 (8,4)	20 (41,6)	

a) uji chi-square. b) independent t-test. c) Mann-Whitney test. d) Kolmogorov-Smirnov test. e) Fisher's exact test

Tabel 6 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara jenis kelamin, rerata berat badan lahir, rerata panjang badan, umur ibu, masa gestasi rerata gravida dan cara lahir pada air ketuban keruh yang kental dan encer. Nilai p ditunjukkan pada tabel 6.

Pemeriksaan adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh ditunjukkan pada tabel 7 dan tabel 8 di bawah.

Tabel 7. Adanya sterkobilin pada berbagai tingkat kekentalan air ketuban keruh

Karakteristik	Kekentalan air ketuban keruh		P
	Kental (n=11)	Encer (n=37)	
Sterkobilin			
- Positif	4 (36,4%)	8 (21,6%)	
- Negatif	7 (63,6%)	29 (78,4%)	0,4*

* Uji Fisher-exact
 Persentase dihitung berdasarkan kolom

Tabel 7 menunjukkan pemeriksaan kandungan sterkobilin, baik pada kelompok AKK kental maupun AKK encer sebagian besar adalah negatif, namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,4$).

Tabel 8. Adanya bilirubin pada berbagai tingkat kekentalan air ketuban keruh

Karakteristik	Kekentalan air ketuban keruh		P
	Kental (n=37)	Encer (n=11)	
Bilirubin			
- Positif	6 (54,5%)	11 (29,7%)	
- Negatif	5 (45,5%)	26 (70,3%)	0,2*

* Uji Fisher-exact
 Persentase dihitung berdasarkan kolom

Tabel 8 menunjukkan pemeriksaan kandungan bilirubin dijumpai pada kelompok AKK kental sebagian besar adalah bilirubin positif, sedangkan pada kelompok AKK encer sebagian besar bilirubin adalah negatif. Namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,2$).

5.3. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kekentalan air ketuban keruh

Faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap kekentalan AKK dibedakan menjadi faktor janin dan faktor ibu. Faktor janin (adanya gawat janin dan umur janin)

ditampilkan pada tabel 9, sedangkan faktor ibu (adanya riwayat hipertensi, preeklampsia, eklampsia dan riwayat ibu minum jamu) ditampilkan pada tabel 10.

Tabel 9. Faktor janin yang berpengaruh terhadap kekentalan air ketuban keruh

Faktor janin	AKK		P
	Kental n (%)	Encer n (%)	
Gawat janin			
- Ada	5 (45,5%)	7 (18,9%)	0,1*
- Tidak ada	6 (54,5%)	30 (81,1%)	
Umur janin			
- posterm	2 (18,9%)	2 (5,4%)	0,2*
- aterm	9 (81,1%)	35 (94,6%)	

*Uji Fisher-Exact

Persentase dihitung berdasarkan kolom

Tabel 9 menunjukkan pada kelompok AKK kental maupun AKK encer sebagian besar tidak ada tanda gawat janin dan umur janin aterm. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan pada distribusi adanya gawat janin dan umur janin berdasarkan kekentalan air ketuban adalah tidak bermakna ($p=0,1$).

Tabel 10 tampak bahwa sebagian besar ibu pada kelompok air ketuban kental maupun encer tidak didapatkan adanya kebiasaan minum jamu selama kehamilan. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kebiasaan minum jamu selama kehamilan dengan tingkat kekentalan air ketuban ($p=0,07$). Pada tabel tersebut sebagian besar ibu pada kelompok air ketuban kental maupun encer tidak didapatkan riwayat pre-eklampsia maupun eklampsia selama kehamilan. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara pre-eklampsia ($p=0,6$) dan eklampsia dengan kekentalan air ketuban. Sebagian besar ibu diketahui

tidak ada riwayat hipertensi dan hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan antara riwayat hipertensi dengan kekentalan air ketuban kental. Nilai p tercantum pada tabel.

Tabel 10. Faktor ibu yang berpengaruh terhadap kekentalan air ketuban keruh

Faktor ibu	AKK		p
	Kental n (%)	Encer n (%)	
Minum jamu selama hamil			
- Ya	4 (8,3%)	4 (8,3%)	0,07*
- Tidak	7 (14,6%)	33 (68,8%)	
Preeklampsia			
- Ya	2 (4,2%)	5 (10,4%)	0,6*
- Tidak	9 (18,8%)	32 (66,7%)	
Eklampsia			
- Ya	0 (0,0%)	2 (4,2%)	1,0*
- Tidak	11 (22,9%)	35 (72,9%)	
Hipertensi			
- Ya	0 (0,0%)	4 (8,3%)	0,6*
- Tidak	11 (22,9%)	33 (68,8%)	

*Uji Fisher-Exact

5.4. Hubungan antara kekentalan air ketuban dengan terjadinya asfiksia dan infeksi neonatus.

Tabel 11 menampilkan hubungan antara kekentalan air ketuban dengan terjadinya asfiksia berdasarkan skor Apgar menit ke-5.

Tabel 11. Hubungan antara kekentalan air ketuban keruh dengan kejadian asfiksia berdasarkan skor Apgar menit ke-5

Kekentalan air ketuban keruh	Skor Apgar menit ke-5		RR	95% CI
	Asfiksi sedang-berat n (%)	Tidak asfiksi-asfiksi ringan n (%)		
- Kental	4 (36,4%)	7 (63,6%)		
- Encer	5 (13,5%)	32 (86,5%)	2,7	0,9 s/d 8,3

Tabel 11 tampak pada kelompok AKK kental maupun AKK encer sebagian besar tidak asfiksia-asfiksia ringan. Nilai risiko relatif adalah 2,7 dengan rentang nilai 95% CI: 0,9-8,3 berarti bahwa kekentalan air ketuban bukan merupakan faktor risiko terjadinya asfiksia.

Tabel 12 menampilkan hubungan antara kekentalan air ketuban keruh dengan terjadinya infeksi neonatus.

Tabel 12. Hubungan antara karakteristik makroskopis air ketuban keruh dengan terjadinya infeksi neonatus.

Kekentalan air ketuban keruh	Infeksi neonatus		RR	95% CI
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
- Kental	6 (54,5%)	5 (45,5%)		
- Encer	4 (10,8%)	33 (89,2%)	5,0	1,7 s/d 14,7

Tabel 12 tampak berdasarkan persentase dalam kelompok kejadian infeksi neonatus lebih besar pada kelompok AKK kental dibanding AKK encer. Nilai RR AKK kental untuk terjadinya infeksi neonatus adalah 5,0. Hal ini berarti bayi baru lahir dengan AKK kental mempunyai risiko untuk menderita infeksi neonatus 5,0X lebih besar

dibanding AKK encer. Nilai 95% interval kepercayaan yang tidak melingkupi angka 1 dapat disimpulkan kekentalan air ketuban merupakan faktor yang risiko terhadap terjadinya infeksi neonatus.

5.5. Hubungan antara air ketuban keruh dengan sindrom aspirasi mekonium

5.5.1. Hubungan antara kekentalan air ketuban keruh dengan sindrom aspirasi mekonium

Tabel 13 menampilkan hubungan antara kekentalan air ketuban keruh dengan terjadinya SAM.

Tabel 13. Hubungan antara kekentalan air ketuban keruh dengan terjadinya SAM

Kekentalan air ketuban keruh	SAM		RR	95% CI
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
- Kental	3 (27,3%)	8 (72,7%)		
- Encer	1 (2,7%)	36 (97,3%)	10,1	1,2 s/d 87,6

Tabel 13 tampak berdasarkan persentase dalam kelompok, kejadian SAM lebih besar pada kelompok AKK kental dibanding AKK encer. Nilai RR AKK kental untuk terjadinya SAM adalah 10,1. Hal ini berarti bayi baru lahir dengan AKK kental mempunyai risiko untuk menderita SAM 10,1 X lebih besar dibanding AKK encer. Nilai 95% interval kepercayaan yang tidak melingkupi angka 1 sehingga dapat disimpulkan kekentalan air ketuban merupakan faktor yang risiko terhadap terjadinya

SAM. Pada tabel 1 juga dapat diketahui bahwa proporsi kejadian SAM pada air ketuban keruh yang kental dan air ketuban yang encer berturut-turut: 27,3% (3 sampel) dan 2,7% (1 sampel).

5.5.2. Hubungan antara sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh yang kental dan encer dengan terjadinya SAM

Tabel di bawah menunjukkan hubungan sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban yang kental dan encer dengan terjadinya SAM.

Tabel 14. Hubungan sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban yang kental dengan terjadinya SAM.

Pemeriksaan sterkobilin dan bilirubin	SAM		RR	95% CI
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
Sterkobilin				
- positif	0 (0%)	4 (50%)		
- negatif	3 (100%)	4 (50%)	-	-
Bilirubin				
- positif	3 (100%)	3 (37,5%)		
- negatif	0 (0%)	5 (62,5%)	-	-

Tabel 14 menunjukkan bahwa nilai RR sterkobilin dan bilirubin pada AKK kental untuk terjadinya SAM tidak bisa dinilai oleh karena didapatkan sel yang 0.

Tabel 15. Hubungan sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban yang encer dengan terjadinya SAM

Pemeriksaan sterkobilin dan bilirubin	SAM		RR	95% CI
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
Sterkobilin				
- positif	0 (0%)	8 (22,2%)		
- negatif	2 (100%)	28 (77,8%)	-	-
Bilirubin				
- positif	1 (50%)	11 (30,6%)		
- negatif	1 (50%)	25 (69,4%)	2,1	0,15 s/d 31,8

Tabel 15 menunjukkan bahwa nilai RR sterkobilin pada AKK yang encer untuk terjadinya SAM tidak dapat dinilai karena terdapat sel dengan nilai 0. Nilai RR bilirubin pada AKK yang encer adalah 2,1. Namun bilirubin dalam air ketuban keruh bukan merupakan faktor risiko terjadinya SAM.

5.6.3. Hubungan antara variabel perancu dengan terjadinya SAM.

Hubungan antara faktor bayi baru lahir (asfiksia dan infeksi neonatus) dengan terjadinya SAM ditampilkan pada tabel 16.

Tabel 16. Hubungan faktor bayi baru lahir dengan terjadinya SAM

Faktor bayi baru lahir	SAM		RR (95% CI)	p
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
Skor Apgar menit ke-5				
- Asfiksia sedang-berat	4 (44,4%)	5 (55,6%)		
- Tidak asfiksia -ringan	0 (0%)	39 (100%)	-	0,001*
Tanda infeksi neonatus				
- Ada	4 (40,0%)	6 (60,0%)		
- Tidak ada	0 (0%)	38 (100 %)	-	0,001*

*Uji Fisher-exact

Persentase dihitung berdasarkan baris

Tabel 16 menampilkan berdasarkan persentase terjadinya SAM dalam kelompok, terjadinya SAM lebih besar secara bermakna pada kelompok bayi baru lahir dengan asfiksia sedang-berat (berdasarkan skor Apgar menit ke-5) dibanding bayi baru lahir yang tidak asfiksia-asfiksia ringan ($p=0,001$). Namun nilai RR asfiksia sedang-berat untuk terjadinya SAM tidak dapat dihitung oleh karena ada sel dengan nilai 0. Pada tabel 16 juga tampak terjadinya SAM lebih besar secara bermakna pada kelompok bayi baru lahir dengan infeksi neonatus dibanding bayi baru lahir yang infeksi neonatus ($p=0,001$). Namun nilai RR infeksi neonatus untuk kejadian SAM juga tidak dapat dihitung oleh karena ada sel dengan nilai 0.

Hubungan antara faktor ibu dengan terjadinya SAM ditampilkan pada tabel 17.

Tabel 17. Hubungan faktor ibu dengan terjadinya SAM

Faktor ibu	SAM		RR	95% CI
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
Minum jamu				
- Ya	2 (25,0%)	6 (75,0%)	5,0	0,80 s/d 30, 5
- Tidak	2 (5,0%)	38 (95,0%)		
Hipertensi				
- Ya	0 (0,0%)	4 (100%)	-	-
- Tidak	4 (9,1%)	40 (90,9%)		

Tabel 17 menunjukkan berdasarkan persentase dalam kelompok, terjadinya SAM pada ibu dengan kebiasaan minum jamu lebih besar dibanding ibu yang tanpa kebiasaan minum jamu. Namun kebiasaan ibu minum jamu bukan merupakan faktor risiko terjadinya SAM. Pada tabel 17 juga tampak terjadinya SAM lebih banyak pada ibu yang tidak hipertensi, sedangkan pada kelompok ibu yang menderita hipertensi tidak terjadi SAM. Namun nilai RR tidak dapat dihitung oleh karena ada sel dengan angka nol.

Analisis bivariat di atas diketahui ada beberapa variabel yang berdasarkan analisis dapat disimpulkan sebagai faktor risiko terjadinya SAM pada bayi baru lahir. Faktor tersebut adalah tingkat kekentalan air ketuban keruh, ibu minum jamu, status infeksi neonatus dan skor Apgar menit ke-5. Keempat variabel tersebut diikutsertakan dalam analisis multivariat regresi logistik. Analisis regresi logistik dilakukan dengan metode Enter. Hasil analisis uji multivariat regresi logistik ditampilkan pada tabel 18.

Tabel 18. Hasil analisis uji multivariat regresi logistik

Variabel	adjusted OR	95% CI
Ibu minum jamu	3,7	0,5 s/d 25,3
Infeksi neonatus	8,0	0,3 s/d 193,3
Kekentalan air ketuban	1,4	0,8 s/d 1,3
Skor Apgar menit ke-5	1,0	0,04 s/d 21,8

Tabel 18 tampak dalam analisis multivariat regresi logistik didapatkan bahwa ibu minum jamu, infeksi neonatus, gawat janin dan skor Apgar menit ke-5 tidak berhubungan dengan terjadinya gangguan napas neonatus. Nilai Nagelkerke R square didapatkan 0,30 sehingga disimpulkan bahwa pengaruh variabel ibu minum jamu, infeksi neonatus, gawat janin dan skor Apgar dengan terjadinya SAM hanya 30% sedangkan 70% disebabkan oleh faktor lain.

Ada cara lain analisis regresi logistik menggunakan metode forward conditional. Hasil analisis uji tersebut mendapatkan variabel yang tersisa dalam persamaan multivariat regresi logistik adalah infeksi neonatus dimana variabel tersebut memiliki nilai adjusted odd ratio (OR) 9,9 dengan 95% CI: 2,0 s/d 47,9. Variabel AKK kental dan ibu minum jamu dieliminasi dari persamaan multivariat regresi logistik.

BAB 6

PEMBAHASAN

Air ketuban keruh telah banyak diketahui mempunyai dampak terhadap outcome yang jelek pada bayi baru lahir.²⁵ Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya air ketuban keruh akibat keluarnya mekonium. Penelitian ini mendapatkan hasil rerata masa gestasi $39,9 \pm 1,73$ minggu, jenis kelamin sebagian besar laki-laki dan rerata berat badan $3080,2 \pm 471,16$ gram. Hal ini hampir sama dengan penelitian Narli dkk yang mengemukakan air ketuban keruh yang kental berhubungan dengan masa gestasi.⁴ Keluarnya mekonium berkaitan dengan masa gestasi karena adanya hormon motilin yang disekresi semakin meningkat kuantitasnya dengan peningkatan umur gestasi.³⁶ Janin dengan pertumbuhan yang terganggu/IUGR/kecil masa kehamilan karena hipoksia kronik merupakan faktor risiko terjadinya air ketuban keruh sehingga terjadi staining mekonium.³⁶

Primigravida diketahui merupakan faktor yang berpengaruh terhadap outcome perinatal yang buruk dan berhubungan dengan air ketuban keruh bercampur mekonium. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa sebagian besar ibu termasuk primigravida. Saunders (2002) seperti yang dikutip David dkk menjelaskan bahwa berbagai faktor dapat terjadi pada primigravida antara lain keadaan janin dalam stress karena durasi persalinan yang lebih lama dan adanya partus macet.³⁷ Namun

penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa jumlah paritas lebih dari 4 yang berisiko terjadi air ketuban keruh.²⁵

Pemeriksaan makroskopik air ketuban keruh pada penelitian ini, didapatkan air ketuban encer dan kental berturut-turut: 77,1% dan 22,9%. Hal ini berbeda dengan penelitian Khazardoost dkk yang menemukan air ketuban keruh yang encer lebih sedikit yaitu 9,9% dan air ketuban yang kental sebesar 90,1%. Namun pada penelitiannya tersebut tidak disebutkan kriteria makroskopik air ketuban yang digunakan.¹³

Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna sterkobilin pada air ketuban keruh yang kental dan encer. Bahkan hampir sebagian besar tidak didapatkan adanya sterkobilin dalam air ketuban keruh. Hal ini disebabkan pemeriksaan yang bisa dilakukan adalah pemeriksaan kualitatif, sehingga mempunyai batas kadar tertentu untuk dapat membuat hasil pemeriksaan menjadi positif. Adanya air ketuban keruh yang kental menyebabkan kesulitan pemeriksaan sterkobilin karena sampel air ketuban harus melewati kertas saring sehingga perlu diencerkan sehingga hasil yang didapatkan tidak mencerminkan keadaan air ketuban keruh yang sebenarnya pada saat proses persalinan. Sarah mengemukakan bahwa diagnosis adanya mekonium secara tipikal dapat berdasarkan pengamatan visual dari air ketuban yang berwarna hijau.²⁷

Penelitian ini menunjukkan bahwa terjadinya gawat janin tidak berbeda bermakna pada air ketuban yang keruh dan encer ($p=0,1$). Hal ini disebabkan karena penelitian ini tidak menilai lebih lanjut kapan gawat janin yang terjadi, apakah pada

fase akselerasi atau deselerasi. Kewaspadaan atau monitoring denyut jantung janin pada fase aktif persalinan dilakukan dengan ketat menggunakan alat Doppler karena RS dr Kariadi merupakan RS pendidikan sehingga apabila didapatkan adanya kelainan pada monitoring denyut jantung janin cepat dilakukan tindakan medis untuk mengeluarkan janin. Penelitian Wong dkk menggunakan CTG (cardiotocography) atau menggunakan monitoring denyut jantung janin secara kontinyu pada fase aktif persalinan mendapatkan penilaian gawat janin lebih akurat dan dapat menentukan tindakan selanjutnya.³⁸ Berkus dkk mengatakan bahwa kelompok dengan mekonium yang kental mempunyai risiko yang lebih tinggi terjadinya kelainan denyut jantung pada setiap tingkatan persalinan dan pH arteri < 7,2 dibandingkan mekonium yang encer.³⁶ Nathan (1994) menyebutkan bahwa keadaan under diagnosis gawat janin yang sebenarnya dapat menyebabkan terjadinya hipoksia berat intra uterine yang berlangsung lebih lama.

Faktor ibu seperti hipertensi, diabetes mellitus, eklampsia, pre-eklampsia, merokok, minum jamu, infeksi ibu merupakan faktor risiko terjadinya air ketuban keruh. Penelitian ini menemukan bahwa faktor ibu yaitu keadaan hipertensi, minum jamu, eklampsia dan preeklampsia tidak berbeda bermakna pada air ketuban yang kental dan encer. Hal ini berbeda dengan penelitian Narli dkk bahwa terjadinya eklampsia pada ibu berbeda bermakna pada air ketuban yang kental dibandingkan dengan air ketuban yang encer.⁴ Adanya air ketuban keruh yang kental merupakan bukti bahwa sangat sedikit atau tidak ada cairan yang mengencerkan mekonium yang dikeluarkan (adanya oligohidramnion). Berbeda dengan penelitian Sean dkk

menemukan bahwa air ketuban keruh tidak nampak berhubungan dengan jumlah air ketuban/adanya oligohidramnion.³⁹ Keadaan oligohidramnion merupakan tanda kegagalan plasenta dimana plasenta kurang mendukung adanya stress persalinan sehingga terjadi fetal distress kronik akibat kontraksi uterus yang menyebabkan kompresi tali pusat atau plasenta.²⁵ Namun penelitian ini tidak menilai keadaan plasenta dan tali pusat. Selain itu, jumlah dari air ketuban sendiri tidak dapat dihitung. Altshuler dkk (1992) seperti yang dikutip Wong menyebutkan bahwa mekonium dapat menginduksi nekrosis vaskuler tali pusat dan ulserasi.³⁸ Dooley (1985) seperti yang dikutip Van Bogart menyebutkan bahwa induksi dengan misoprostol dan adanya etnik Afrika menyebabkan pengeluaran mekonium.⁴⁰

Penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan antara tingkat kekentalan air ketuban keruh dengan derajat asfiksia berdasarkan skor Apgar menit ke-5 ($p=0,2$). Hal ini bertentangan dengan penemuan Narli dkk yang menyatakan bahwa skor Apgar menit ke-5 berhubungan dengan kekentalan air ketuban.⁴ Khazardoost dkk menemukan bahwa skor Apgar ≤ 5 pada menit ke-5 berhubungan dengan air ketuban keruh yang kental.¹³ Hal ini terjadi karena di RS dr. Kariadi Semarang merupakan pusat rujukan RS sehingga apabila didapatkan adanya gawat janin pada pemantauan kala aktif persalinan dengan menggunakan alat Doppler maka secepatnya dilakukan sectio caesaria. Hal tersebut tampak dari persentase cara persalinan secara sectio caesaria yang tinggi (50 %). Hal serupa ditunjukkan oleh Shaikh dkk bahwa adanya adanya air ketuban keruh bercampur mekonium meningkatkan angka sectio caecaria.⁴¹ Khatun dkk mengemukakan bahwa angka

sectio caecaria sebesar 75% pada persalinan dengan air ketuban keruh.⁴² Selain itu, keadaan asfiksia tidak hanya dipengaruhi oleh kekentalan air ketuban. Banyak hal yang mempengaruhinya antara lain usia gestasi, lamanya persalinan, adanya distocia, ibu yang kecapekan atau tidak kuat mengedan, partus pervaginam dengan tindakan yang gagal (misal ekstraksi vaccum atau forsep) karena bayi besar.

Pemilihan skor Apgar pada menit ke-5 dipertimbangkan karena pada menit ke-5 bukan merupakan masa transisi bayi setelah mengalami persalinan dan sesuai dengan penelitian Collaborative Study on Cerebral Palsy menunjukkan bahwa skor Apgar menit ke-5 berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas neonatus dibandingkan skor Apgar menit ke-1.⁴³

Pemantauan selama 5 hari setelah lahir didapatkan 11 subyek terjadi gangguan napas neonatus yang ditandai dengan adanya peningkatan frekuensi napas, napas cuping hidung, retraksi suprasternal, epigastrial atau interkostal dan atau grunting. Bukti pemeriksaan x-foto thorax subyek yang mengalami gangguan napas didapatkan 4 subyek sebagai SAM dan 7 lainnya sebagai pneumonia neonatal. Hal ini dapat dijelaskan bahwa air ketuban keruh yang kental berisi sebagian besar mekonium antara lain debris yang tidak tercerna yang merupakan berbagai produk sekresi, ekskresi dan deskuamasi oleh saluran cerna seperti pigmen empedu, asam empedu, lanugo, sel skuamus, mukopolisakarida dan kolesterol yang dapat menyebabkan inflamasi kemikal dan pengeluaran sitokin inflamatori IL-6 dan IL-8 dan antiinflamatori IL-10.⁴⁴ Selain itu, mekanisme gangguan napas karena adanya mekonium di jalan napas oleh karena: 1) atelektasis yang berhubungan dengan

obstruksi komplis jalan napas besar dan kecil oleh partikel yang besar, 2) emfisema yang berhubungan dengan obstruksi parsial jalan napas besar dan kecil oleh partikel yang kecil, 3) pneumonitis kemikal berhubungan dengan asam atau garam empedu dan enzim proteolitik dalam mekonium, 4) bronkokonstriksi berhubungan dengan iritasi jalan napas.^{45,46} Gangguan napas sendiri dapat terjadi karena proses infeksi yang berkelanjutan sehingga menyebabkan kegagalan multi organ terutama paru. Yoder dkk dan Narli dkk menyebutkan bahwa persalinan dengan air ketuban keruh akan menyebabkan terjadinya gangguan napas selain SAM seperti transient tachypnoea of the newborn, gagalnya masa transisi, pneumonia, pneumothorax dan persistent pulmonary hypertension.^{44,47} Pembersihan jalan napas secara baik dan benar setelah bayi lahir dengan menilai apakah bayi bugur atau tidak bugur penting dilakukan. Rekomendasi AHA dan AAP menyebutkan resusitasi dilakukan menunggu sampai seluruh bayi lahir dan kemudian dinilai bayi bugur atau tidak. Penghisapan lendir dilakukan bila bayi bugur tanpa laringoskop, pembersihan langsung ke dalam trakea melalui laringoskop pada bayi yang tidak bugur menggunakan endotrakeal tube.⁴⁸ Hal serupa direkomendasikan oleh NW Newborn Clinical Guideline.⁴⁹

Penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara kekentalan air ketuban keruh dengan SAM ($p=0,03$) dengan nilai RR; 10,1 (95% CI: 1,2–87,6) sehingga kekentalan air ketuban keruh merupakan faktor risiko terjadi SAM sebanyak 10,1 kali. Hal ini sesuai dengan penelitian Ziadeh dkk bahwa sindrom aspirasi mekonium dan gangguan napas secara bermakna meningkat pada air ketuban keruh

yang kental.⁵⁰ Semakin kental air ketuban keruh semakin banyak partikel mekonium yang dikeluarkan sehingga menambah pekat dan lengket air ketuban. Hal ini akan menyebabkan terjadinya obstruksi bronkus besar atau bronkiolus sehingga menyebabkan obstruksi parsial maupun obstruksi total sehingga terjadi atelektasis dan emfisema. Kekentalan ini mempunyai dampak langsung terhadap outcome neonatus.⁴¹ Khatun dkk menyebutkan bahwa terjadinya SAM berhubungan dengan keadaan hipoksia akut yang menyertai persalinan yang lama, atau adanya penyakit kronik kehamilan yang kemudian terjadi hipoksia akut pada saat akhir fase aktif persalinan atau saat bayi lahir dan juga tergantung dari peningkatan konsistensi mekonium.⁴² Angka kejadian SAM pada air ketuban keruh yang kental dan air ketuban yang encer berturut-turut: 27,3% (3 sampel) dan 2,7% (1 sampel). Khazardoost dkk menemukan angka kejadian SAM pada air ketuban keruh yang kental 23,07% dan Bushan dkk yang mendapatkan angka kejadian SAM sebanyak 25% pada air ketuban keruh.^{13,51}

Hubungan antara kekentalan air ketuban dengan terjadinya infeksi neonatus bermakna secara statistik ($p=0,05$) dengan RR 5 (95% CI: 1,7-14,7). Hal ini berarti bahwa air ketuban keruh yang kental mempunyai risiko terjadinya infeksi neonatus sebanyak 5 kali lebih besar dibandingkan dengan air ketuban yang encer dan kekentalan air ketuban merupakan faktor risiko terjadinya infeksi neonatus. Hal ini terjadi karena mekonium merupakan media kultur yang baik untuk pertumbuhan kuman dan memicu infeksi.²⁵ Penelitian dengan menambahkan mekonium ke serum umbilikus manusia menginduksi suatu substansi yang meningkat pada formasi TCC

dimana ditemukan diperantarai utamanya melalui jalur alternatif aktivasi komplemen. Selain itu penelitian tersebut juga menilai peran komplemen dalam aktivasi leukosit yang diinduksi oleh mekonium dengan mengukur oxidative burst dan ekspresi marker aktivasi CD11b dan L-selektin. Aktivasi komplemen karena mekonium memberikan efek inflamasi yang bersifat sistemik sehingga mendekati gejala klinik systemic inflammatory response syndrome.³¹ Altshuler dkk (1992) seperti yang dikutip Wong menyebutkan bahwa mekonium dapat menginduksi nekrosis vaskuler dan ulserasi tali pusat.³⁸ Adanya ulserasi pada tali pusat merupakan *port d'entre* masuknya kuman yang dapat menimbulkan infeksi pada neonatus.

Penelitian ini mendapatkan hubungan yang bermakna antara skor Apgar menit ke-5 dan infeksi neonatus dengan terjadinya SAM. Hubungan antara skor Apgar menit ke-5 dapat diterangkan bahwa terjadinya SAM dikarenakan adanya kondisi hipoksia intra uterine yang lama sehingga berlanjut menjadi gasping intra uterine. Boddy dan Dawes seperti yang dikutip BCC Lam dkk menunjukkan bahwa hipoksia fetus akan berkembang menjadi gasping intra uterine yang lama diikuti dengan apnea attack sehingga fetus dengan air ketuban keruh akan berisiko terjadi aspirasi. Bukti aspirasi air ketuban keruh in utero diperlihatkan pada pemeriksaan autopsi bayi stillbirths.⁵² Falciglia seperti yang dikutip Neelam Kler menyebutkan bahwa adanya asfiksia intra uterine menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah paru sehingga mengurangi cairan paru fetal sehingga kehilangan kemampuan pembersihan jalan napas dan gagal mencegah aspirasi mekonium.³⁰

Faktor perancu antara lain faktor ibu yaitu hipertensi, eklampsia dan pre-eklampsia tidak berhubungan dengan terjadinya SAM. Faktor ibu berupa minum jamu berhubungan dengan terjadinya gangguan napas. Mekanisme bagaimana jamu dapat menyebabkan gangguan napas pada neonatus sampai saat ini belum didapatkan. Namun ada pendapat yang menyebutkan bahwa jamu dapat menimbulkan hipertonisitas dari uterus sehingga terjadi air ketuban keruh.¹⁹

Keterbatasan penelitian ini:

1. Tidak dapat mengukur lamanya ketuban bercampur mekonium karena proses pengeluaran mekonium terjadi secara in vivo.
2. Tidak mengambil air ketuban intra uterine (amniosintesis).
3. Tidak melakukan pengamatan berapa lama hipoksia intra uterine yang terjadi dan tidak mengukur pH darah bayi.
4. Tidak melakukan pemeriksaan komponen mekonium lainnya termasuk protein dalam air ketuban keruh.
5. Tidak melakukan pemeriksaan kadar sitokin pada bayi yang lahir dengan air ketuban keruh.
6. Hasil pemeriksaan sterkobilin dan bilirubin tidak sesuai dengan yang dihirup saat intra uterine/ napas pertama kali karena pada pemeriksaan air ketuban keruh yang kental, material harus diencerkan terlebih dahulu dengan aquades karena terlalu pekat.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. SIMPULAN

- 1) Tingkat kekentalan air ketuban keruh merupakan faktor risiko terjadinya SAM, sedangkan adanya sterkobilin dan bilirubin pada air ketuban keruh bukan merupakan faktor risiko terjadinya SAM.
- 2) Proporsi terjadinya SAM pada air ketuban keruh yang kental lebih besar dibandingkan pada air ketuban keruh yang encer.

7.2. SARAN

- 1) Perlunya evaluasi dan pengamatan klinis pada bayi yang lahir dengan air ketuban keruh dan apabila fasilitas memungkinkan dapat diperiksa laboratorium penunjang dan perubahan kadar sitokin yang terjadi pada bayi tersebut.
- 2) Tatalaksana resusitasi neonatus dengan air ketuban keruh harus dilaksanakan sesuai rekomendasi mengingat dampak yang terjadi selanjutnya.
- 3) Penelitian yang selanjutnya perlu dilakukan adalah perubahan-perubahan sitokin pada bayi yang lahir dengan air ketuban keruh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kosim S, Indarso F, Irawan G, Hendarto W. Pelatihan PONED komponen neonatal. Maternal Neonatal Health. Departemen Kesehatan RI-IDAI-MNH-JHPIEGO-MPK-KR Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 2007.
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Hyaline membrane disease (respiratory distress syndrome) In: Gomella TL eds, Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and drugs. 15th ed. New York: Lange Medical Book/Mc.Graw Hill.Co, 2004:p539-43.
3. Meconium aspiration syndrome[Internet]. 2006 [cited 2008 July19]. Available from: www.hon.ch/Dossier/MotherChild/labor_complication.
4. Narli N, Kirimi E, Satar M, Turkmen M, Halaza M, Yapicioglu H. Evaluation and management of neonates with meconium stained amniotic fluid. East J. Med. 2001; 6(1): 18-21
5. Klingner, Celeste M, Kruse, Jerry. Meconium aspiration syndrome: Pathophysiology and prevention. Clin rev 1999; 12(6): 450-66
6. Meconium Aspiration. Neonatal Intensive Care Unit; 16-7
7. Homeier BP, Spear ML. Meconium Aspiration [Internet]. 2006 [cited 2008 July19]. Available from: <http://kidshealth.org/parent/medical/lungs/meconium.html>.
8. Elena M, Rossi. Meconium aspiration syndrome: Intrapartum and neonatal attributes. Am J Obstet Gynecol. 1989;161:1106-10
9. Koigi-Kamau R, Kungu EC. Severe meconium aspiration syndrome: case report. East Afr Med J. 2006;83(8):465-8
10. Peter A, Beverly Copnell. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factor, therapies, and outcome. Pediatrics. 2006;117(5):1712-20
11. Sanlialp C, Caglar GS, Tapisiz OL, Avsar AF. An assesment of the accuracy of visual diagnosis of meconium-stained amniotic fluid. Pak J Med Sci. 2004;20 (2):137-40
12. Weitzner JS, Strassner HT, Rawlins RG, Mack SR, Anderson AA. Objective assessment of meconium content of amniotic fluid. Obstet Gynecol.1990;76: 1143-4
13. Khazardoost S, Hantoushzadeh S, Khooshideh M, Bornha S. Risk factors for meconium aspiration in meconium stained amniotic fluid. J Obstet Gynaecol. 2007;27(6): 577-9
14. Williams W. Amniotic fluid: Objectives with narration and illustrations[Internet]. 2006 [Update 2008 Oct 8; cited 2008 July 19]. Available from: www.CLS-1521. Tanggal 19 Juli 2008.
15. University of Maryland Medical Center. Amniotic fluid: Overview [Internet]. 2008 [cited 2008 July 19]. Available from www.umm.edu/ency/article/002220.htm.

-
16. Moghazy M. Amniotic fluid dynamic[Internet].2006.[cited 2008 July 19]. Available from: www.TheFetus_net-Amnitic.
 17. Underwood MA, Sherman MP. Nutritional characteristic of amniotic fluid. NeoReviews. 2006;7(6):e31014.
 18. Gillbert WM. Amniotic fluid dynamic. NeoReviews.2006;7(6):e292-7
 19. Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. SAMJ 1997;87:8.
 20. Ross MG. Meconium aspiration syndrome: More than intrapartum meconium. N Engl J Med. 2005; 353(9): 946-8
 21. Glantz CJ, Wood JR Jr. Significance of Amniotic Fluid Meconium. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD Eds. Maternal-Fetal Medicine. 5th ed. USA: Saunders. 2002:441-8
 22. Locatelli A, Regalia AL, Patregnani C, Ratti M, Toso L, Ghidini A. Prognostic value of change in amniotic fluid color during labor. Fetal Diagn Ther. 2005;20: 5-9
 23. Meconium aspiration. Available at URL: [http://: www.pregnancy.about.com](http://www.pregnancy.about.com). Tanggal 19 Juli 2008.
 24. Dartford dan Gravesham NHS Trust. Management of meconium stained liquor guidelines. 2008: 4-7.
 25. Klufio CA, Amoa A.B, Kariwiga G and Rageau O. A case control study of meconium staining of amniotic fluid in labour at Port Moresby General Hospital to determine associated risk factors and perinatal outcome. Papua New Guinea Medical Journal. 1996;39 (4):297-309
 26. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Hyperbilirubinemia. Dalam: Gomella TL, editor. Neonatology; Management procedures, On-call problems, diseases and drugs. New York: Lange Medical Book/Mc Graw-Hill Co; 2004: 381-95
 27. Poggi SH, Ghidini A. Pathophysiology of meconium passage into the amniotic fluid. Early Human Development. Elsevier[Internet]. 2009 [cited 2010 August 8]:607-10. Available from: www.sepeap.org/archivos/pdf/11327.pdf.
 28. Immanuel S, Dharma R, Wirawan R. Penilaian hasil pemeriksaan tinja [Internet].[cited 2009 April 4]. Available from: http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/12PenilaianhasilPemeriksaanTinja.pdf/12_PenilaianhasilPemeriksaanTinja.himi Tanggal 4 April 2009.
 29. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Meconium aspiration. In : Eyal RG eds. Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs. 15th eds. New York: Lange Medical Book/Mc Graw-Hill Co; 2004: p 543-47
 30. Kler N. Meconium Aspiraton Syndrome. Dalam: Rao MN, Sagar DV, Fernandez A editors. Recent advances in neonatology.New Delhi: Jaypee brothers.2004;49-56

-
31. Mollness TE, Castellheim A, Lindenskov PHH, Salvesen B, Saugstad OD. The role of complement in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol.* 2008;28: S116-9
 32. Castellheim A, Pharo A, Fung M, Saugstad, Mollness TE. Complement C5a is a key mediator of meconium-induced neutrophil activation. *Pediatr Res.* 2008;57(2):242-7
 33. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Gomella TL eds. *Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs.* 15th ed. New York: Lange Medical Book/Mc Graw-Hill Co; 2004:p 364-70
 34. Lee Js, Stark AR. Meconium aspiration. In: Cloherty JP, Elchenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 402-9
 35. Morhaim JL, Park K, Benirschke K, Baergen RN. Disappearance of meconium pigment in placental specimens on exposure to light. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:711-4
 36. Naveen S, Kumar SV, Ritu S, Kushla P. Predictor of meconium stained amniotic fluid: a possible strategy to reduce neonatal morbidity and mortality. *J Obstet Gynecol India.* 2006;56(6):516-7.
 37. David AN, Njokanma OF, Iroha E. Incident of and factors associated with meconium staining of the amniotic fluid in a Nigerian University Teaching Hospital. *J Obstet and Gynaecol.* 2006;26(6):518-20.
 38. Wong SF, Chow KM, HO LC. The relative risk of fetal distress in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22:594-9.
 39. Blackwell SC, Wolfe HM, Redman ME, Hassan SS, Berry SM, Treadwell MC et al. Relationship between meconium staining and amniotic fluid volume in term pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17:78-82
 40. Van Bogaert, Misra A. Neonatal outcome after caesarean birth for fetal distress and/or meconium staining in a south African rural setting. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(1):56-9.
 41. Shaikh EM, Mehmood S, Shaikh MA. Neonatal outcome in meconium stained amniotic fluid-one year experience. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(9): 711-4
 42. Khatun MH, Arzu J, Haque E, Kamal MA, Al-Mamun A, Khan MFH et al. Fetal outcome in deliveries with meconium stained liquor. *Bangladesh J Child Health.* 2009;33(2):41-45
 43. Papile L. The Apgar score in the 21st century. *N Engl J Med.* 2001;344(7):519-20
 44. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M et al. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 2008;121(4):e748-53
 45. Chi Je G, Choi JH. A fullterm neonate with respiratory distress and meconium staining. *The Soul J Med.* 1991;32(3):171-6

-
46. Velaphi S, Vidyasagar. Intrapartum and postdelivery management of infants born to mother with meconium-stained amniotic fluid: evidence-based recommendations. *Clin Perinatol*. 2006;33:29-42.
 47. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulder: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:597-602
 48. American Heart Association. Neonatal resuscitation guidelines. *Circulation* 2005;112: IV188-95.
 49. Newborn Service Clinical Guideline. Meconium-stained amniotic fluid [Internet]. 2009.[cited 2010 Sept 5]. Available from: <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Admission/MeconiumStainedLiquorAndMAS.htm>.
 50. Ziadeh S.M, Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynaecol Obstet*. 2000;264:84-7.
 51. Bushan PK, Prasad R, Prasad US, Krishna SA, Gupta NP, Mishra KN et al. Observation of meconium aspiration syndrome and its correlation with gestational age and outcome. *Pediatric Oncall*[Internet].2006. [cited 2010 Mar 5]. Available from: [http://: www.pediatriconcall.com](http://www.pediatriconcall.com)
 52. Lam BCC, To WK, Yeung CY. Meconium aspiration syndrome-incidence and perinatal risk factors. *HK J Paediatr* 1999;4:21-24
 52. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto. 2006
 53. Budiarto. *Biostatistika untuk Kedokteran dan Kesehatan Masyarakat*. Edisi ke-1. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC:2002