

## Persalinan Prematur pada Pasien dengan Riwayat Keguguran Berulang yang Belum Teridentifikasi Faktor Penyebabnya: Laporan Kasus

Ilonna Putri Pertiwi,<sup>1</sup> Anita Rachmawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Sub Divisi Fertilitas Endokrinologi Reproduksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Korespondensi: Ilonna Putri Pertiwi, Email: ilonnaputri23@gmail.com

### Abstrak

**Pendahuluan:** Persalinan prematur dikaitkan dengan beberapa faktor, antara lain faktor kehamilan, gaya hidup dan perilaku, genetik, dan riwayat obstetrik, termasuk riwayat keguguran berulang. Pada pasien dengan riwayat keguguran berulang investigasi faktor penyebab penting dilakukan sebelum merencanakan kehamilan lagi. Dalam sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis riwayat keguguran berulang secara keseluruhan meningkatkan risiko persalinan prematur sebesar 1,6 kali lipat. Laporan kasus ini akan membahas persalinan prematur pada pasien dengan riwayat keguguran berulang yang belum diketahui faktor penyebabnya.

**Presentasi kasus:** Pasien berusia 32 tahun, G4P1A2 hamil 30 – 31 minggu, datang dengan gejala dan tanda persalinan. Kehamilan pertama cukup bulan dan bersalin normal. Pasien memiliki riwayat dua kali keguguran secara berturut-turut pada kehamilan kedua (usia gestasi 7 minggu) dan ketiga (usia gestasi 10 minggu), tanpa riwayat diabetes melitus ataupun penyakit kronik lain. Pasien tidak mengonsumsi alkohol/obat-obatan tertentu dan tidak merokok. Suami pasien juga bukan seorang perokok. Penyebab keguguran berulang belum dapat diidentifikasi karena pemeriksaan belum dilakukan secara terarah, sehingga tata laksana untuk mencegah risiko persalinan prematur pada kasus ini belum optimal.

**Kesimpulan:** Pada kasus ini risiko persalinan prematur mungkin terkait dengan riwayat keguguran berulang, sehingga investigasi penyebab keguguran berulang harus dilakukan agar dapat diberikan tata laksana medis yang sesuai untuk mencegah keguguran berulang dan persalinan prematur.

Kata kunci: Keguguran berulang, persalinan prematur, tata laksana

## *Preterm Birth in Patient with History of Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: A Case Report*

### Abstract

**Introduction:** *Premature birth is associated with several factors, including pregnancy factors, lifestyle and behavior, genetics, and obstetric history, including a history of recurrent miscarriage. In patients with a history of recurrent miscarriage, investigation of risk factor is important before planning another pregnancy. In systematic review and meta-analysis a history of recurrent miscarriage increased the risk of preterm birth by 1.6-fold. This case report will discuss premature labor in a patient with a history of recurrent miscarriage whose cause is unknown.*

**Case presentation:** *32 year old patient, G4P1A2 30 – 31 weeks pregnant, presented with symptoms and signs of labor. The first pregnancy was full term and normal. The patient had a history of two consecutive miscarriages in the second (7 weeks' gestation) and third (10 weeks' gestation) pregnancies, without a history of diabetes melitus or other chronic diseases. The patient does not consume alcohol/certain drugs and does not smoke. The patient's husband is also not a smoker. The cause of recurrent miscarriage cannot be identified because examinations have not been carried out in a targeted manner, management to prevent the risk of preterm labor in this case is not optimal.*

**Conclusion:** *In this case risk of preterm labor may be related to history of recurrent miscarriage, an investigation into the cause of recurrent miscarriage must be carried out, and the appropriate medical treatment can be given to prevent recurrent miscarriage and premature labor.*

Key words: *Recurrent miscarriage, premature labor, management*

## Pendahuluan

Persalinan prematur didefinisikan sebagai persalinan sebelum usia kehamilan 37 minggu. Persalinan prematur dikelompokkan menjadi persalinan prematur dini (*early*), yaitu persalinan sebelum usia 34 minggu, dan *late*, yaitu persalinan pada usia 34 minggu sampai sebelum 37 minggu.<sup>1</sup> Selain itu, terdapat persalinan prematur ekstrim (*extremely premature*) yaitu persalinan yang terjadi pada usia gestasi <28 minggu.<sup>1</sup> Indonesia termasuk kedalam sepuluh negara dengan jumlah persalinan prematur terbesar di dunia, yaitu sebanyak 675.700 kasus dengan rasio sebesar 15,5 per 100 kelahiran hidup.<sup>2</sup> Persalinan prematur berhubungan dengan beberapa faktor yaitu faktor kehamilan, gaya hidup dan perilaku, genetik, serta riwayat obstetrik.<sup>1</sup>

Faktor risiko persalinan prematur adalah usia ibu >35 tahun (OR 1,4; 95% CI [1,3 – 1,5]), ras/etnisitas, indeks massa tubuh (IMT) (<18,5 dan ≥30), merokok, stres pada ibu, serta tingkat pendidikan dan sosial yang rendah. Faktor terkait obstetri dan ginekologi antara lain interval kehamilan yang singkat (<6 bulan), riwayat persalinan prematur (risiko absolut 20 – 30%), kuretase, operasi serviks (konisasi atau trakelektomi), serviks pendek (<15 mm), dan malformasi uterus. Faktor terkait kehamilan saat ini antara lain perdarahan uterus trimester kedua atau ketiga, malformasi fetus, gestasi multipel, infeksi sistemik maternal, vaginosis bakterialis, infeksi atau inflamasi intraamniotik, dan vaginal disbiosis.<sup>3</sup>

Patogenesis persalinan prematur disebabkan oleh infeksi atau inflamasi, perdarahan uteroplasenta, overdistensi uterus, atau stres. Bayi prematur berisiko mengalami gangguan kognitif dan neurologis seperti *cerebral palsy*, komplikasi pernapasan dan pencernaan. Bayi prematur berisiko mengalami penyakit kronik di masa dewasa, seperti obesitas, diabetes, dan hipertensi.<sup>4</sup>

*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) 2018 mendefinisikan keguguran berulang sebagai kegagalan dua atau lebih kehamilan yang dibuktikan secara klinis.<sup>5</sup> Keguguran berulang merupakan salah faktor risiko terjadinya persalinan prematur. Dalam sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis, riwayat keguguran berulang meningkatkan risiko persalinan prematur sebesar 1,6 kali lipat (OR=1,60; 95% CI [1,45 – 1,78]). Pasien dengan keguguran berulang yang tidak diketahui penyebabnya menunjukkan peningkatan risiko persalinan prematur secara signifikan (OR=2,05; 95% CI [1,46 – 2,89]).<sup>6</sup> Penelitian melaporkan bahwa keguguran berulang mempengaruhi 1–2% wanita.<sup>7</sup>

Patofisiologi keguguran berulang bervariasi sesuai dengan usia ibu dan usia kehamilan. Mekanisme yang umum terjadi adalah kesalahan kromosom pada konsepsi yang menghalangi perkembangan lebih lanjut dan kerusakan *fetal-maternal interface*, yang menyebabkan perdarahan, nyeri abdomen, dan keguguran. Ada beberapa faktor penyebab keguguran berulang, tetapi hampir >50% keguguran berulang tidak teridentifikasi setelah dilakukan investigasi.<sup>7</sup> Kasus ini akan membahas mengenai kejadian persalinan prematur pada ibu yang telah mengalami keguguran berulang sebanyak 2 kali dengan etiologi yang belum diinvestigasi.

## Laporan Kasus

Seorang wanita, G4P1A2 berusia 32 tahun memiliki riwayat dua kali keguguran secara berturut-turut pada kehamilan kedua (usia kehamilan 7 minggu) dan ketiga (usia kehamilan 10 minggu). Pasien dilakukan kuretase pada keguguran pertama dan kedua. Pasien merasa hamil 7 bulan, datang dengan keluhan mules-mules yang tidak semakin sering dan tidak bertambah kuat sejak 11 jam sebelum masuk rumah sakit. Keluhan lendir bercampur sedikit darah dari jalan lahir

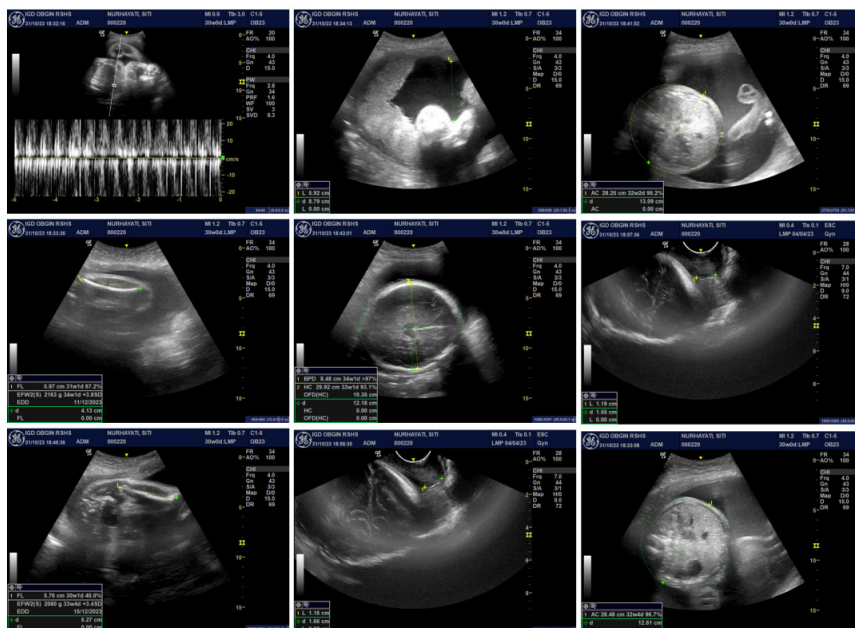
disangkal. Keluar cairan banyak dari jalan lahir disangkal. Gerak anak masih dirasakan ibu. Riwayat nyeri buang air kecil dan keputihan yang banyak, gatal, dan berbau disangkal. Riwayat gigi berlubang disangkal. Riwayat penyakit lain seperti tekanan darah tinggi, diabetes melitus, asma, dan jantung disangkal. Karena keluhannya, pasien datang ke bidan dan dirujuk ke rumah sakit kami. Pada kehamilan ini, pasien telah melakukan pemeriksaan antenatal ke bidan sebanyak 4 kali dan ke Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi sebanyak 4 kali. Selama pemeriksaan antenatal, pasien mengakui tidak dilakukan penelusuran lebih lanjut terkait riwayat keguguran berulang sebelumnya.

Pada pemeriksaan luar didapatkan his yang jarang. Pada pemeriksaan dalam, didapatkan *portio* tebal dan lunak, pembukaan sekitar 1 jari, dan ketuban utuh. Kardiotokografi menunjukkan kategori I. Pemeriksaan laboratorium darah dan urinalisis dalam batas normal. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen menunjukkan janin tunggal hidup intrauterin, letak kepala, biometri sesuai usia kehamilan 30 - 31

minggu, detak jantung janin (+), taksiran berat badan janin 2160 gram. Plasenta berinsersi di fundus. Cairan ketuban cukup dengan *single deepest pocket* (SDP) 5,92 cm. USG transvaginal menunjukkan panjang serviks yang sudah memendek pada 1,16 cm tanpa adanya *funneling*.

Pasien didiagnosis dengan G4P1A2 gravida 30 – 31 minggu; kontraksi prematur; dan riwayat keguguran berulang. Pasien direncanakan tata laksana konservatif dengan pemberian tokolitik nifedipin 20 mg oral diulangi setiap 30 menit hingga his hilang, evaluasi setiap 30 menit, dilanjutkan dosis rumatan nifedipin 3x20 mg oral. Pasien diberikan pematangan paru deksametason 2x6 mg intramuskular. Pemberian antibiotik pada pasien tidak diberikan karena dalam anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang tidak ditemukan adanya tanda-tanda infeksi.

Satu jam setelah observasi, pasien mengeluhkan keluar cairan banyak dari jalan lahir. Pada pemeriksaan inspekuo tampak cairan jernih keluar dari ostium uteri eksterna. Pemeriksaan tes lakmus pada



**Gambar 1 Hasil Pemeriksaan USG Menunjukkan Kehamilan 30 minggu, letak Kepala dengan Panjang Serviks 1.16 cm**

cairan ketuban menunjukkan hasil positif. Dilakukan pemeriksaan dalam, terdapat dilatasi serviks 1cm, dan selaput ketuban tidak intak. Dalam tiga jam kemudian, pasien mengeluh mulas yang semakin sering dan bertambah kuat. Dilakukan pemeriksaan dalam, terdapat dilatasi serviks 4 – 5cm. Dua jam kemudian, pasien gelisah ingin meneran. Pada pemeriksaan dalam ditemukan dilatasi serviks lengkap, kemudian pasien dipimpin meneran. Bayi lahir menangis, tonus otot lemah, ketuban jernih, dengan berat badan 1660 gram, panjang badan 41 cm, skor APGAR pada menit ke-1 = 7, dan menit ke-5 = 8. Pemeriksaan skor *New Ballard* setara dengan usia 31 minggu. Setelah dilakukan langkah awal resusitasi, denyut jantung bayi 128x/menit, merintih, dan terdapat retraksi subkostal, bayi kemudian dilakukan pemasangan nCPAP FiO2 30% via *T-Piece resuscitator*. Setelah dilakukan resusitasi, bayi dipindahkan ke ruang NICU untuk perawatan intensif.

## Diskusi

Persalinan prematur dan keguguran berulang merupakan sebuah kondisi patologis yang bersifat multifaktorial. Jalur kemiripan antara kedua kondisi patologis tersebut yang mungkin berperan adalah kondisi disfungsi plasenta. Pada kasus ini pasien mengalami persalinan prematur, dan diketahui terdapat riwayat keguguran berulang sebanyak dua kali secara berturut-turut. Wanita dengan keguguran berulang dilaporkan memiliki peningkatan risiko persalinan prematur.<sup>6</sup>

Meta-analisis yang dilakukan oleh Bhattacharya, dkk., menunjukkan peningkatan risiko persalinan prematur sebesar 60% di antara wanita hamil yang memiliki riwayat keguguran berulang.<sup>8</sup> Dalam sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang diteliti oleh Nichols K, dkk., riwayat keguguran berulang secara keseluruhan meningkatkan risiko persalinan prematur sebesar 1,6 kali lipat (OR

= 1,60; 95% CI [1,45 - 1,78]). Kemungkinan persalinan prematur meningkat dengan meningkatnya jumlah keguguran: 2 kali keguguran (OR = 1,31; 95% CI [1,09 - 1,57]); >2 kali keguguran (OR = 1,58; 95% CI [1,27 - 1,96]); dan >3 kali keguguran (OR = 1,81; 95% CI [1,58 - 2,07]). Berdasar penelitian di atas, maka pasien ini memiliki risiko terjadi persalinan prematur hingga 1,5 kali lipat dan mungkin lebih besar hingga 2 kali lipat karena belum dilakukan investigasi penyebab keguguran berulangnya.

Mekanisme persalinan prematur pada riwayat keguguran berulang masih belum diketahui secara jelas. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh etiologi yang sama yaitu disfungsi genetik, uterus, atau plasenta. Sebagai contoh, kerentanan genetik, infeksi intrauterin, dan autoantibodi tiroid terlibat dalam penyebab keguguran berulang dan persalinan prematur. Sekira 50% keguguran trimester pertama disebabkan oleh kelainan kromosom, dengan trisomi menjadi penyebab yang paling umum. Para ahli percaya bahwa 25 - 40% persalinan prematur disebabkan oleh faktor genetik dan baik persalinan prematur atau keguguran berulang sering kali terlihat menurun dalam keluarga. Namun, lokus gen yang terlibat dalam keguguran berulang dan persalinan prematur tidaklah sama. Hal ini menyiratkan bahwa keguguran berulang dapat dikaitkan dengan bentuk kelainan genetik yang lebih parah, sedangkan persalinan prematur mungkin merupakan hasil dari interaksi lingkungan gen yang mengakibatkan efek genetik menjadi tidak terlihat.<sup>8</sup>

Sindrom antifosfolipid, yang paling sering terlibat dalam keguguran sporadis atau berulang, juga dapat dikaitkan dengan persalinan prematur (OR 1,35 [1.13 – 1.61]; p <0,01)<sup>9</sup> akibat disfungsi plasenta. Anomali uterus (*unicornuate uterus*, *uterus didelphys*, *bicornuate uterus*, atau *septate uterus*) atau infeksi rongga rahim dapat dikaitkan dengan keguguran berulang dan persalinan

prematuur.<sup>10</sup> Selain itu, infeksi intrauterin yang persisten atau berulang dapat memicu jalur inflamasi yang mengakibatkan disfungsi plasenta yang mengakibatkan keguguran atau persalinan prematur. Namun demikian, meskipun memiliki faktor etiologi yang sama, baik keguguran berulang maupun persalinan prematur tetap heterogen dalam hal penyebab.<sup>8</sup>

Ada beberapa faktor risiko persalinan prematur, yaitu faktor karakteristik pasien, faktor terkait obstetri dan ginekologi, dan faktor terkait kehamilan. Faktor risiko karakteristik antara lain usia ibu >35 tahun (OR 1,4; 95% CI [1,3 – 1,5]), ras, IMT (<18,5 dan ≥30), merokok, stres pada ibu, serta tingkat pendidikan dan sosial yang rendah. Faktor terkait obstetri dan ginekologi antara lain interval kehamilan yang singkat (<6 bulan), riwayat persalinan prematur (risiko absolut 20 – 30%), kuretase, operasi serviks (konisasi atau trakelektomi), serviks pendek (<15 mm), dan malformasi uterus. Faktor terkait kehamilan saat ini antara lain perdarahan uterus trimester kedua atau ketiga, malformasi fetus, gestasi multipel, infeksi maternal sistemik, vaginosis bakterialis, infeksi atau inflamasi intraamniotik, dan vaginal disbiosis.<sup>3</sup> Pada kasus ini faktor risiko persalinan prematur yang ditemukan yaitu tingkat pendidikan dan sosial yang rendah, yaitu pendidikan sekolah menengah pertama dan riwayat kuretase dua kali.

Pada kehamilan kedua dan ketiga hasil

pemeriksaan USG oleh Dokter Spesialis diketahui menunjukkan adanya kantung kehamilan dan janin dengan aktivitas jantung (+) berdasar pemeriksaan USG. Pada kehamilan pertama, pasien mengalami abortus inkomplit pada usia kehamilan 7 minggu dan pada kehamilan kedua USG di usia kehamilan 10 minggu menunjukkan pulsasi negatif, sehingga dilakukan kuretase.

Berdasarkan Konsensus Keguguran Berulang oleh HIFERI tahun 2010 penyebab keguguran preembrionik/ biokimiawi (<6 minggu), embrionik (6 – 8 minggu) dan keguguran janin (8 – 20 minggu) memiliki latar belakang etiologi dan penelusuran yang berbeda. Tabel 1 menunjukkan kejadian keguguran berulang berdasar usia kehamilan dikaitkan dengan kemungkinan penyebab dan cara investigasi.

Ada beberapa faktor risiko keguguran berulang, antara lain usia ibu (usia optimal untuk hamil adalah 20 – 35 tahun), jumlah keguguran sebelumnya, sindrom antifosfolipid, malformasi uterus bawaan (septum uterus), malformasi uterus yang didapat (mioma uterus, polip, atau perlengketan), endometritis kronik dan gangguan desidualisasi, hipotiroidisme klinis, kariotipe orang tua yang tidak normal, obesitas (IMT>30 kg/m<sup>2</sup>), faktor gaya hidup (stres, merokok, dan konsumsi alkohol yang berlebihan). Pada 50 – 70 % kasus, faktor risiko keguguran berulang tidak teridentifikasi.<sup>5,7</sup>

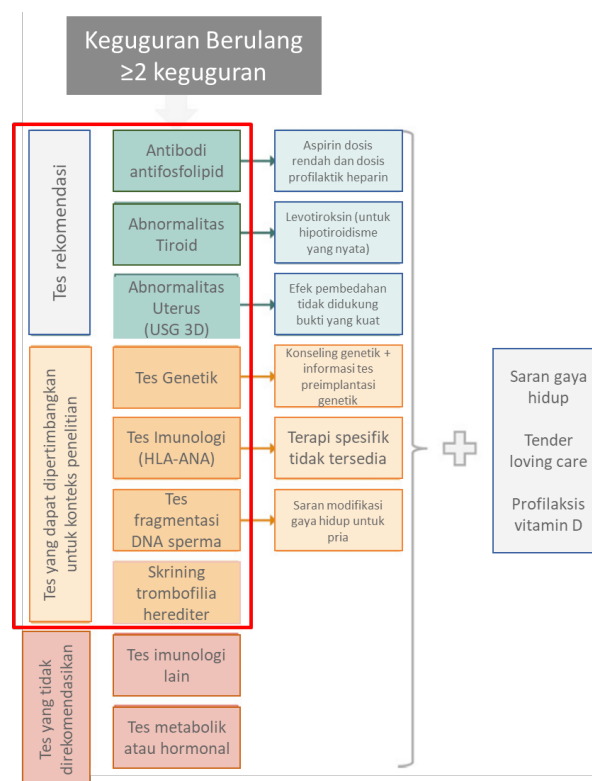
**Tabel 1 Kejadian Keguguran Berulang Berdasar Usia Kehamilan dikaitkan dengan Kemungkinan Penyebab dan Investigasi<sup>11</sup>**

Jenis Keguguran	Kondisi yang mungkin berhubungan	Investigasi
<b>Keguguran preembrionik dan embrionik</b>	Kelainan kromosom	Pemeriksaan kromosom
	Kelainan hormon	Pemeriksaan hormon
	Kelainan endometrium	Pengambilan sample endometrium
	Kelainan imunologis	ACA dan LA
<b>Keguguran janin</b>	Antiphospholipid Syndrome (APS)	ACA dan LA
	Trombofilia	Pemeriksaan hemostatis dan skrining untuk trombofilia
<b>Keguguran trimester kedua</b>	Kelainan anatomi	Histeroskopi, USG
	Kelemahan serviks	USG



Tabel 2 Persentase Faktor Risiko Penyebab Keguguran Berulang<sup>12</sup>

Faktor Risiko Keguguran Berulang	Persentase
Usia ibu	9–75%
• ≤19 tahun	13%
• 20 – 29 tahun	11–12%
• 30 – 34 tahun	15%
• 35 – 39 tahun	25%
• 40 – 44 tahun	51%
• ≥45 tahun	93%
Idiopatik	50–75%
Gangguan autoimun	20%
<b>Faktor Risiko Keguguran Berulang</b>	<b>Persentase</b>
Penyakit endokrin	17–20%
Sindrom antifosfolipid	15–20%
Anomali uterus	10–15%
Kelainan kromosom	2–8%
Agen infeksius	0,5–5%



Gambar 2 Rekomendasi Investigasi Keguguran Berulang. Kotak Merah Mengindikasikan Investigasi yang Direkomendasikan pada Pasien Ini.<sup>5</sup>

Pada pasien ini keguguran terjadi pada periode embrionik dan janin sehingga kemungkinan penyebab kegugurannya adalah kelainan kromosom, hormon, endometrium, imunologi, sindroma antifosfolipid dan trombofilia.<sup>13</sup> Dengan demikian, pemeriksaan untuk mencari penyebab keguguran berulang sebelum pasien hamil kembali sebaiknya dilakukan dan difokuskan pada faktor-faktor penyebab tersebut.

Berdasar anamnesis ulang tidak ada riwayat keguguran berulang dalam keluarga. Pasien juga belum pernah dilakukan pemeriksaan untuk mencari faktor-faktor keguguran berulang seperti yang telah dijelaskan di atas. ESHRE merekomendasikan beberapa pemeriksaan untuk mencari penyebab keguguran berulang seperti tampak pada Gambar 2. Pasien direkomendasikan untuk menjalani pemeriksaan faktor penyebab tersebut apabila pasien memiliki rencana untuk hamil kembali. Selain pemeriksaan pada wanita, evaluasi faktor laki-laki dalam keguguran berulang harus dilakukan karena faktor sperma disebutkan menjadi salah satu faktor penyebab keguguran berulang. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah analisis sperma dan fragmentasi DNA sperma.

Tata laksana keguguran berulang dilakukan berdasar etiologi dari hasil investigasi penyebab keguguran berulang. Sayangnya, pada kasus ini tidak dilakukan investigasi pada penyebab keguguran berulangnya. Pada kasus seperti ini Konsensus HIFERI 2018 dan Rekomendasi ESHRE 2018 merekomendasikan dapat dilakukan pemberian progesteron dan aspirin. Pada kasus ini, pasien tidak mendapatkan terapi yang disarankan sehingga risiko persalinan prematur meningkat.

Efek progesteron dalam kehamilan antara lain sebagai anti inflamasi yang dapat mencegah kontraksi uterus, melindungi membran fetus, dan menghambat dilatasi serviks prematur.<sup>14</sup> Beberapa penelitian

menunjukkan perempuan hamil dengan pemendekan serviks kurang dari 25 mm yang diberikan progesteron pervaginam dengan dosis 250 mg/minggu, menurunkan probabilitas persalinan prematur sebelum usia kehamilan 35 minggu. Pada perempuan dengan pemendekan serviks di bawah 15 mm, pemberian progesteron tidak mengurangi risiko persalinan prematur. *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* telah merekomendasikan pemberian profilaksis progesteron dengan riwayat persalinan prematur. Namun, penggunaan profilaksis progesteron pada kehamilan kembar tidak memberikan hasil yang diharapkan.<sup>14</sup>

Berdasar tinjauan Cochrane, progesteron dikaitkan dengan penurunan risiko kelahiran prematur <34 minggu yang signifikan secara statistik (RR 0,31, 95%CI [0,14 – 0,69]) dan kelahiran prematur <37 minggu (RR 0,55, 95% CI [0,42 – 0,74]) pada wanita dengan riwayat keguguran spontan.<sup>15</sup> Berdasar tinjauan Cochrane terbaru, progesteron dapat mengurangi kejadian keguguran pada wanita yang mengalami riwayat keguguran berulang tanpa sebab yang jelas (RR 1,07, 95% [CI 1,00 – 1,13]). Mekanisme kerja progesteron dalam mencegah keguguran spontan sebagai pendukung fase luteal.<sup>16</sup> Progesteron dapat diberikan secara oral, injeksi intramuskular atau per vaginam. Namun, belum ada penelitian yang menyatakan rute pemberian terbaik untuk mencegah keguguran berulang. Progesteron dapat diberikan sejak tes kehamilan positif hingga usia kehamilan 18 minggu.<sup>16</sup>

Pada penelitian lain ditemukan juga bahwa penggunaan aspirin memiliki pengaruh terhadap pencegahan persalinan prematur. Penggunaan aspirin dosis rendah dikaitkan dengan penurunan risiko persalinan prematur (RR = 0,87; 95% CI [0,77 - 0,99]). Berdasar penelitian oleh Kupka, dkk., aspirin dosis rendah (75 – 160 mg) mungkin merupakan profilaksis yang efektif untuk persalinan

prematur berulang. Menurut Cochrane, penggunaan aspirin sebaiknya dilakukan pada masa prakonsepsi yaitu 12 minggu sebelum kehamilan dan dilanjutkan hingga kelahiran bayi. Hal ini dilakukan juga untuk meminimalisasi kemungkinan risiko akibat riwayat keguguran berulang.<sup>17</sup>

Mekanisme yang menjelaskan peran aspirin sebagai profilaksis persalinan prematur dengan mengurangi kontraktilitas uterus dan inflamasi melalui inhibisi siklooksigenase.<sup>18</sup> however, it is unclear whether low-dose aspirin may reduce the risk of recurrent preterm birth. Objective: This study aimed to investigate the association between low-dose aspirin use and preterm birth among women with a previous preterm birth. Study Design: We conducted a Swedish register-based cohort study and included women who had a first and second pregnancy between 2006 and 2019, with the first pregnancy ending in preterm birth (medically indicated or with spontaneous onset <37 weeks of gestation). Saat ini belum ada konsensus yang menangani terapi empiris untuk mencegah keguguran ataupun persalinan prematur. Terapi empiris hanya memberi manfaat minimal bagi pasien. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang membandingkan efikasi berbagai terapi keguguran berulang idiopatik menemukan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam angka kelahiran hidup, ketika asam asetilsalisilat dan heparin berat molekul rendah digunakan sebagai terapi pencegahan keguguran. Namun, terapi dengan progesteron yang dimulai pada fase luteal tampaknya efektif dalam meningkatkan angka kelahiran hidup; RR 1,18 (95% CI 1,09 - 1,27) tetapi tidak bermakna ketika dimulai setelah pembuahan. Roepke, dkk., tidak merekomendasikan terapi khusus untuk mencegah keguguran berulang idiopatik, kecuali progesteron.<sup>19</sup> Namun, pada penelitian lain yang dilakukan oleh Jevé, dkk., menunjukkan bahwa kombinasi aspirin dosis

rendah dan heparin berat molekul rendah mengurangi tingkat keguguran berulang sebesar 54%.<sup>20</sup>

Berdasarkan data-data di atas dapat diketahui bahwa progesteron dan aspirin memiliki potensi untuk mencegah persalinan prematur dan keguguran berulang. Sampai saat ini belum ada penelitian yang menunjukkan efektivitas kedua agen tersebut bila diberikan bersamaan sebagai pencegahan persalinan prematur dan keguguran berulang. Penelitian selanjutnya diperlukan untuk mengetahui potensi efektivitas kombinasi antara kedua obat tersebut.

Simpulan pada kasus ini risiko persalinan prematur mungkin terkait dengan riwayat keguguran berulang sehingga investigasi penyebab keguguran berulang harus dilakukan agar dapat diberikan tata laksana medis yang sesuai untuk mencegah keguguran berulang dan persalinan prematur.

## Referensi

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS. Williams obstetrics, 26e. New York: Mcgraw-hill New York, NY, USA; 2022.
2. Tingleff T, Vikanes Å, Räsänen S, Sandvik L, Murzakanova G, Laine K. Risk of preterm birth in relation to history of preterm birth: a population-based registry study of 213 335 women in Norway. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. .
3. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. Int J Gynecol Obstet. 2020;150(1):17–23.
4. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. Vol. 119, Journal of Reproductive Immunology. 2017.
5. Eshre T, Group G, Atik RB, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum



- Reprod Open. 2018;10:1–12.
6. Wu CQ, Nichols K, Carwana M, Cormier N, Maratta C. Preterm birth after recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2022;117(4):811–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.004>
  7. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(98). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>
  8. Bhattacharya S, McCall SJ, Woolner AMF. Recurrent pregnancy loss and subsequent preterm birth: association or causation? *Fertil Steril* [Internet]. 2022;117(4):820–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.038>
  9. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. 2021.
  10. Kausen B, Dontsi M, Postlethwaite DA, Regenstein AC. Preterm birth risk in women with uterine anomalies. *J Reprod Med*. 2021;66(5–6).
  11. A B, K S, B S. Panduan Tata Laksana Keguguran Berulang. HIFERI POGI. 2010;
  12. Turesheva A, Aimagambetova G, Ukybassova T, Marat A, Kanabekova P, Kaldygulova L, et al. Recurrent Pregnancy Loss Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Fresh Look into a Full Box. J Clin Med*. 2023;12(12):1–26.
  13. KA HH, B S. Konsensus Keguguran Berulang. HIFERI POGI; 2018.
  14. Śmiech O, Bonior J. Preterm delivery – etiopathogenesis and treatment. *Szt Leczenia*. 2019;(1):47–57.
  15. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7).
  16. David H, Taylor H, Patrick R. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;11:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953238/>
  17. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
  18. Kupka E, Hesselman S, Hastie R, Lomartire R, Wikström AK, Bergman L. Low-dose aspirin use in pregnancy and the risk of preterm birth: a Swedish register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023;228(3):336.e1-336.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.006>
  19. Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Matthiesen L, Henic E, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):921–41.
  20. Jevé YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. Vol. 7, *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014.