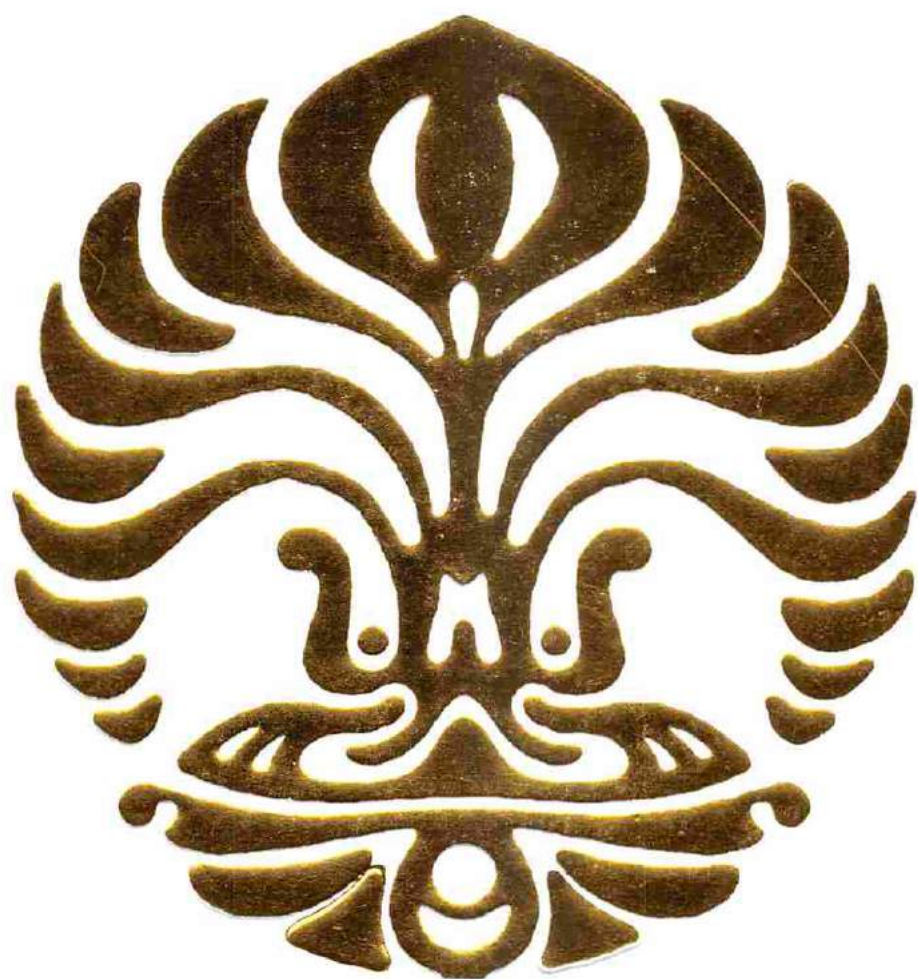
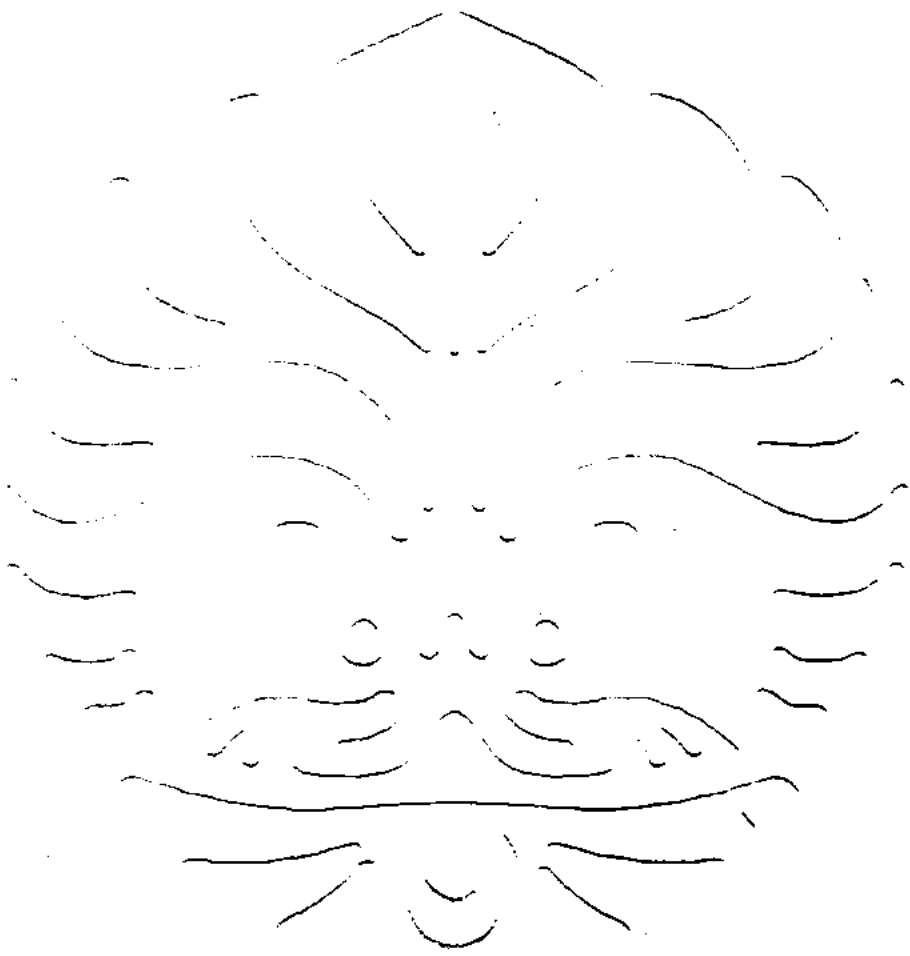








**UNIVERSITAS INDONESIA**

**HUBUNGAN KEPARAHAN PERIODONTITIS KRONIS  
DAN PROPORSI *Porphyromonas gingivalis* DENGAN  
KELAHIRAN BAYI PREMATUR**

**DISERTASI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar doktor**

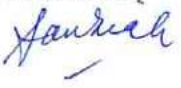
**Fauziah M Asim**

**1106125715**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN GIGI  
JAKARTA  
JANUARI 2017**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Disertasi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Fauziah M Asim  
NPM : 1106125715  
Tanda Tangan :   
Tanggal :



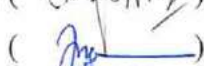
## HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh :

Nama : Fauziah M Asim  
NPM : 1106125715  
Program Studi : Ilmu Kedokteran Gigi  
Judul Disertasi : Hubungan Keparahan Periodontitis Kronis dan Proporsi  
*Porphyromonas gingivalis* dengan Kelahiran Bayi Prematur

Telah lolos uji etik penelitian dan telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.

## DEWAN PENGUJI

|                 |                                               |                                                                                           |
|-----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Promotor        | : Prof. Armasastra Bahar, drg., Ph.D          | (  ) |
| Kopromotor      | : Dr. Sri Lelyati, drg., SU., Sp.Perio(K)     | (  ) |
|                 | Prof. Boy Muchlis Bachtiar, MS., Ph.D         | (  ) |
| Ketua Penguji   | : drg. Anton Rahardjo, MKM, Ph.D              | (  ) |
| Anggota Penguji | : Prof. Dr. Lindawati S. K., drg., Sp.Pros(K) | (  ) |
|                 | Dr. Yuniarti Soeroso, drg., Sp.Perio(K)       | (  ) |
|                 | Dr. Ria Puspitawati, drg                      | (  ) |
|                 | Dr. Imam Rasjidi, dr., Sp.OG.Onk(K)           | (  ) |

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 16 Januari 2017



## **UNGKAPAN TERIMA KASIH**

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah Robbal alamin, puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, nikmat, dan karunia Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini. Salawat dan salam senantiasa disampaikan kepada junjungan kita Nabi besar Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya.

Kepada yang tercinta kedua orang tua saya, Abi almarhum GM Asim Miftah, dan ummi Munawarah Abdurrahman, merupakan yang pertama saya ucapkan terima kasih atas doa dan didikan, serta kasih sayang beliau, saya bisa mencapai gelar tertinggi. Saat saya lemah, kedua orang tua saya selalu menjadi yang pertama saya ingat, karena saya selalu membutuhkan doa dan cinta tulus mereka. Terima kasih Ummi selalu menyebut namaku di dalam doa, semoga diberi umur panjang, senantiasa diberi rahmat, kesembuhan dan kesehatan oleh Allah SWT.

Penulisan disertasi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Penulisan disertasi ini masih sangat jauh dari sempurna. Saya menyadari, tanpa bimbingan, asupan, saran, kritik dan bantuan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi saya untuk dapat menyelesaikan pendidikan ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenan saya untuk menyampaikan penghormatan dan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu saya dari sejak masa pendidikan, penelitian, dan penulisan disertasi ini.

Terima kasih kepada Rektor Universitas Indonesia, Prof. Dr. Ir. Muhammad Anis, M.Met. beserta seluruh jajarannya yang berkenan memberi kesempatan kepada saya untuk menjalani Program Doktor di Universitas Indonesia. Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Dr. Yosi Kusuma Eriwati, drg., M.Si., dan Prof. Bambang Irawan, drg., Ph.D beserta jajaran pimpinan terdahulu, yang telah mengizinkan saya untuk menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat yang tidak terhingga saya sampaikan kepada Prof. Armasastra Bahar, drg., Ph.D, selaku Guru Besar Tetap Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat dan Kedokteran Gigi Pencegahan, atas kebijaksanaan, pengertian dan dukungan yang luar biasa sebagai Promotor hingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini. Beliau juga telah menjadi dosen saya sejak menjalani program S2 di Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Komunitas di FKG UI. Di tengah kesibukan beliau yang sangat padat masih rela menyisihkan waktu untuk membimbing, memberikan saran, dan masukan, serta arahan yang sangat berharga dalam memperbaiki disertasi ini. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan membalas kebaikan beliau.

Kepada Dr. Sri Lelyati, drg., SU., Sp.Perio(K), selaku ko-promotor 1 dan juga Manager Pendidikan FKG UI, terima kasih yang tak terhingga untuk bimbingan, arahan dan motivasi yang tak henti-hentinya diberikan kepada saya. Konsep berpikir secara sistematis dan ketelitian merupakan beberapa hal yang sangat bermanfaat yang saya peroleh dari beliau. Sangat besar manfaat buah dari proses pembelajaran tersebut dalam hal meningkatkan wawasan saya untuk penulisan laporan penelitian ini. Waktunya selalu terbuka bila saya memohon bimbingannya dan berkonsultasi disela-sela kepadatan jadwal kegiatan dan tugas beliau sebagai Manager Pendidikan di FKG UI. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan pahala atas kebaikan beliau.

Kepada Prof. Boy Muchlis Bachtiar, MS., Ph.D, selaku ko-promotor 2, terima kasih yang tak terhingga atas inspirasi, ide-ide yang sangat berarti dalam membuka wawasan saya untuk mengembangkan konsep penelitian disertasi ini. Kesungguhan dan kesabaran beliau membimbing secara intens, memberikan alternatif solusi terbaik saat saya menemui kendala selama proses pengerjaan di laboratorium Oral Biologi FKG UI. Tak jarang kata-kata apresiasi beliau sampaikan untuk segala upaya yang saya lakukan dalam menyelesaikan penelitian, sehingga menimbulkan rasa semangat pada saya untuk dapat menyelesaikan penelitian secepatnya. Semoga Allah SWT selalu memberi rahmat dan limpahan pahala atas budi baik beliau.

Kepada yang terhormat Tim Penguji Prof. Dr. Lindawati S. Kusdhany, drg., Sp.Pros(K); Anton Rahardjo, drg., MKM., Ph.D; Dr. Ria Puspitawati, drg.; Dr.

Yuniarti Soeroso, drg., Sp.Perio(K); Dr. Imam Rasyidi, dr., Sp. OG.Onk(K). Terima kasih setinggi-tingginya saya haturkan atas kesediaan memeriksa, memberi masukan untuk menyempurnakan disertasi ini.

Terima kasih dan rasa hormat saya haturkan kepada para Guru Besar dan seluruh dosen Program Studi Doktor FKG UI: Prof. Dr. Lindawati S Kusdhany, drg., Sp.Pros(K); Dr. Ratna Meidyawati, drg., Sp.KG(K); Dr. Sri Lelyati, drg., S.U., Sp.Perio(K); drg. Anton Rahardjo, MKM., Ph.D, dan drg. Ariadna A Djais, M.Biomed., Ph.D, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan.

Perkenalkan saya untuk mengucapkan terima kasih kepada Dekan FKG UPDM(B) Dr. Paulus Januar, drg., M.S. dan kepada para Wakil Dekan atas kesempatan belajar yang diberikan. Tanpa dukungan jajaran pimpinan FKG UPDM(B) saya tidak mungkin menyelesaikan program ini.

Kepada ketua Yayasan Universitas UPDM(B) drg. H. Hermanto JM., MM. beserta jajarannya, Rektor UPDM(B) Prof. Dr. Drs. Sunarto, M.Si beserta jajaran pimpinan UPDM(B), saya mengucapkan terima kasih atas seluruh dukungan dalam menjalani program ini.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat kepada dr. Umar Wahid, Sp.P atas bantuannya dalam memfasilitasi kepada Rumah Sakit tempat penelitian, sehingga saya dapat diterima dengan mudah dalam melaksanakan penelitian di RSUD Koja dan RSUD Pasar Rebo.

Terima kasih saya ucapkan kepada direktur Rumah Sakit Ibu dan Anak Tambak dr. Amir; direktur Rumah Sakit Umum Daerah Koja; direktur Rumah Sakit Islam Jakarta; dan direktur Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Rebo, yang telah mengizinkan saya untuk melaksanakan penelitian disana.

Pada kesempatan ini saya juga menyampaikan rasa terima kasih kepada ibu Endang Winiati, M.Biomed., drg., Ph.D atas saran dan masukannya yang diberikan sehingga penelitian ini berjalan dengan baik. Tak lupa pula terima kasih kepada seluruh rekan-rekan staf Laboratorium Oral Biologi FKG UI, khususnya kepada Asti untuk kerja kerasnya menyelesaikan pekerjaan seluruh sampel penelitian ini.

Terima kasih kepada ketua dan staf pengajar departemen IKGMP; kepada ketua dan staf departemen Periodonsia atas dukungannya selama ini. Tidak lupa saya ucapkan terima kasih kepada ibu Iwany Amalliah Badruddin, drg., M.Epid bersama bp. Anton Rahardjo, drg., M.K.M., Ph.D yang telah membantu menganalisis data akhir dari penelitian ini.

Kepada sahabatku seangkatan Dr. Dewa Ayu Nyoman Putri Artiningsih, drg., Sp.KG.; Dr. Witriana Latifa, drg., Sp.KGA.; Dr. Maria G. Ernawati, drg., Sp.BM.; dan Dr. Rina Permatasari, drg., Sp.KG terima kasih untuk kebersamaannya di dalam menghadapi semua hal-hal yang baik dan yang sulit selama menjalankan program S3 ini.

Kepada Nadhia Harsas, drg., Sp.Perio; Yani Widyastuti, drg., Sp.Perio; Arrad, drg., terima kasih atas kesediaan membantu dan terlibat sebagai tim peneliti. Kepada adik-adik dari FKG UI, Zelyphtharani PDGA, drg., SKG, dan Avina Anin Nasia, drg., SKG., dan Majda Infiraj, SKG., yang telah bekerja keras, membantu dengan penuh semangat, kerja kalian luar biasa selama persiapan hingga terlaksananya penelitian ini dengan baik.

Terima kasih saya ucapkan kepada ibu Emy Yunara bagian administrasi pendidikan beserta staf, kepada pak Asep Rachmat Hidayat, S.I.P., M.I.Kom. beserta staf perpustakaan yang telah membantu saya dalam menjalani proses pendidikan di FKG UI.

Kepada adik-adikku Akhmad Qusyairi Asim, Ida Kharida Asim terima kasih banyak atas persaudaraan yang tulus serta dukungan dan doa yang luar biasa selama proses studi ini. Doa dan ampunan saya panjatkan kehadirat Allah SWT untuk almarhum suami tercinta dr. Mustafid Dahlan. Demikian pula untuk anak dan menantu Ir. Farah Sataria dan Afla Zulfahmi, drg. Ferigina Sataria, SKG., dan dr. Yudha Kinantan, S.Ked, serta Felina Sataria, yang merupakan pembangkit semangat untuk terus berjuang, terima kasih atas dukungan dan pengertian kalian. Semoga apa yang mama lakukan dapat menjadi contoh yang baik untuk hari depan kalian semua.

Jazakumollahu khairan katsira, terima kasih banyak saya ucapkan kepada semua pihak yang telah membantu saya yang tidak saya sebutkan diatas, semoga Allah

SWT membalas semuanya dengan yang lebih baik. Saya sangat menyadari sepenuhnya bahwa dalam masa pendidikan ini banyak kesalahan dan kekhilafan yang telah saya lakukan, sehingga saya mohon dibukakan pintu maaf yang sebesar-besarnya. Akhirul kalam, wallahul muwaffiq ilaa aqwamit toriq semoga Allah SWT mengampuni semua dosa-dosa kita dan selalu melimpahkan rahmat dan hidayah Nya. Amin yaa Robbal alamiin.

Jakarta, Januari 2017



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Fauziah M Asim  
NPM : 1106125715  
Program Studi : Ilmu Kedokteran Gigi  
Fakultas : Kedokteran Gigi  
Jenis Karya : Disertasi

Demi kepentingan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**Hubungan Keparahan Periodontitis Kronis dan Proporsi *Porphyromonas gingivalis* dengan Kelahiran Bayi Prematur**

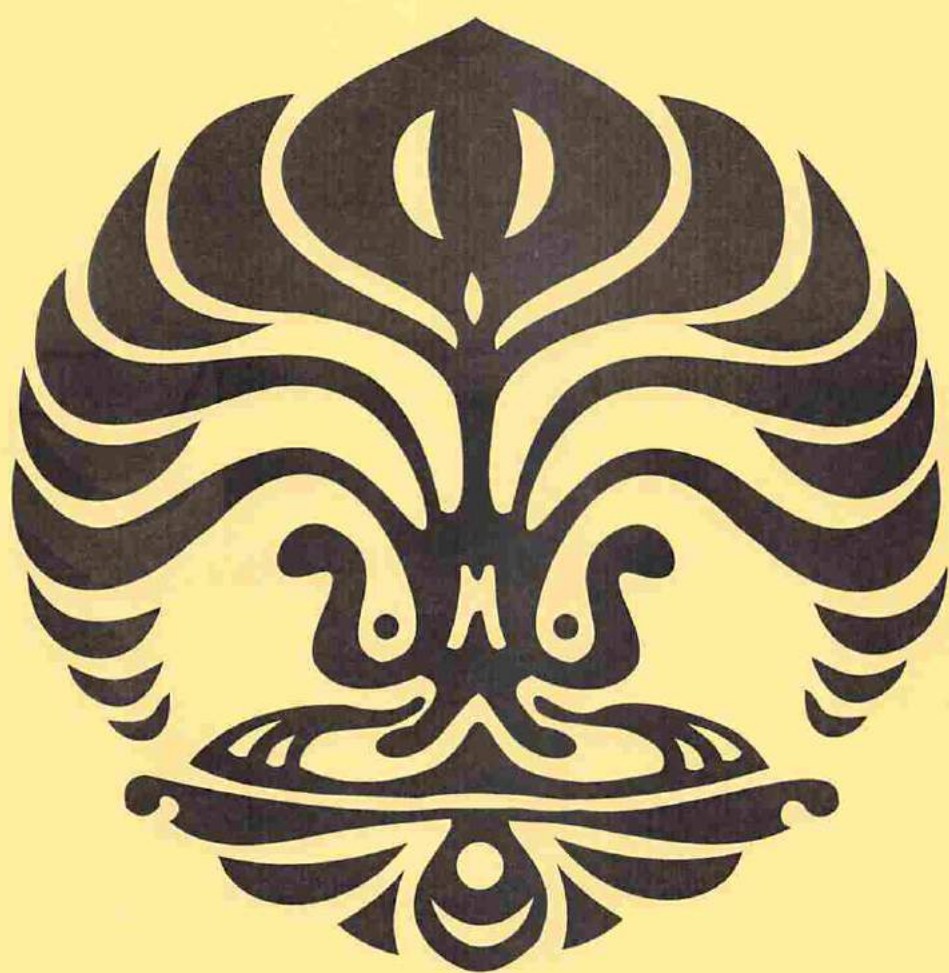
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta  
Pada tanggal : 16 Januari 2017

Yang menyatakan

(Fauziah M Asim)



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Berbagai penelitian menyebutkan terdapat hubungan antara penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur (KBP), namun belum ada kajian hubungan keparahan periodontitis kronis dan proporsi *Porphyromonas gingivalis* dalam plak subgingiva dengan KBP. **Metode:** Penelitian retrospektif dengan metode wawancara, kuesioner, dan pemeriksaan klinis periodontal pada subjek maksimum 48 jam paska persalinan. Penentuan keparahan periodontitis kronis berdasarkan kriteria gabungan CAL, PPD, BOP, dan penyebaran. Pengambilan sampel plak subgingival dari poket terdalam untuk *P. gingivalis* dengan metode *qPCR*. Analisis statistik (*Chi-square* dan Regresi Logistik) menggunakan SPSS. **Hasil:** Ada hubungan antara keparahan periodontitis kronis dengan KBP ( $p=0,002$ ); dan antara proporsi *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis ( $p=0,015$ ) dengan distribusi terbanyak pada periodontitis kronis berat. Tidak ada hubungan antara proporsi *P. gingivalis* dengan KBP ( $p=0,466$ ). **Kesimpulan:** KBP berhubungan dengan keparahan periodontitis kronis, namun tidak dengan proporsi *P. gingivalis*. Perlu penelitian lanjutan yang mengkaji hubungan bakteri periodontopatogen kuat lainnya dengan KBP.

Kata kunci: proporsi *Porphyromonas gingivalis*, keparahan periodontitis kronis, kelahiran bayi prematur

## ABSTRACT

**Background:** A number of researches have studied on the association between periodontal disease and preterm birth, but none have studied on the association between chronic periodontitis severity and *Porphyromonas gingivalis* proportion in subgingival plaque samples with the incidence of preterm birth. **Methods:** This retrospective study was conducted by performing a series of interviews, questionnaires, and clinical periodontal examination on subjects who have just given birth in the last 48 hours. The severity of chronic periodontitis was categorized into mild and severe chronic periodontitis based on clinical findings of CAL, PPD, BOP, and periodontitis spread. Subgingival plaque sample was taken from the deepest pocket found in each subject. Chi-square and Logistic Regression Statistical Analysis was done using SPSS. **Results:** There was a significant association between chronic periodontitis severity with the incidence of preterm birth ( $p=0.002$ ); and between *P. gingivalis* proportion with chronic periodontitis severity ( $p=0.015$ ) in which the highest number of preterm subjects and detectable *P. gingivalis* samples belong to severe chronic periodontitis group. The significant association between proportion of *P. gingivalis* with the incidence of preterm birth was not found. **Conclusion:** The incidence of preterm birth was significantly associated with the severity of chronic periodontitis, but not with the proportion of *P. gingivalis*. Further studies on the association between other highly virulent periodontopathogens with the incidence of preterm birth are needed.

**Keywords:** chronic periodontitis severity, proportion of *Porphyromonas gingivalis*, incidence of preterm birth



## DAFTAR ISI

|                                                                                                                                  |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>HALAMAN JUDUL .....</b>                                                                                                       | <b>i</b>    |
| <b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>                                                                                     | <b>ii</b>   |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>                                                                                                  | <b>iii</b>  |
| <b>UCAPAN TERIMA KASIH .....</b>                                                                                                 | <b>iv</b>   |
| <b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH .....</b>                                                                                 | <b>ix</b>   |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                                                                                             | <b>x</b>    |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                                                            | <b>xi</b>   |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                                                                                          | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                                                                                                       | <b>xv</b>   |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                                                                                        | <b>xvi</b>  |
| <b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>                                                                                                    | <b>xvii</b> |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                                                                                                     | <b>xx</b>   |
| <br>                                                                                                                             |             |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>                                                                                                   | <b>1</b>    |
| 1.1 Latar Belakang .....                                                                                                         | 1           |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                                                                                                        | 6           |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....                                                                                                      | 7           |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....                                                                                                          | 7           |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....                                                                                                        | 7           |
| 1.4 Manfaat Penelitian .....                                                                                                     | 7           |
| 1.5 Originalitas Penelitian .....                                                                                                | 8           |
| <br>                                                                                                                             |             |
| <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                                                                                              | <b>9</b>    |
| 2.1 Kelahiran Bayi Prematur .....                                                                                                | 9           |
| 2.1.1 Epidemiologi .....                                                                                                         | 12          |
| 2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko Kelahiran Bayi Prematur .....                                                                   | 15          |
| 2.2 Penyakit Periodontal .....                                                                                                   | 21          |
| 2.2.1 Klasifikasi Kondisi dan Penyakit Periodontal .....                                                                         | 21          |
| 2.2.2 Etiologi Periodontitis & Faktor Risiko Periodontis .....                                                                   | 26          |
| 2.2.3 Bakteri Periodontopatogen .....                                                                                            | 29          |
| 2.2.4.1 <i>Porphyromonas gingivalis</i> .....                                                                                    | 30          |
| 2.2.5 Gingivitis pada Kehamilan .....                                                                                            | 37          |
| 2.2.6 Penelitian Penyakit Periodontal yang Berhubungan dengan Kelahiran Bayi Prematur .....                                      | 38          |
| 2.2.6.1 Penelitian Mengenai Hubungan <i>Porphyromonas gingivalis</i> dengan Gangguan Kehamilan dan Kelahiran Bayi Prematur ..... | 42          |
| 2.3 Mekanisme Infeksi Periodontal terhadap Kelahiran Bayi Prematur .....                                                         | 45          |

|                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.4 Kerangka Teori .....                                                         | 52         |
| <b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>                                 | <b>55</b>  |
| 3.1 Kerangka konsep .....                                                        | 55         |
| 3.2 Hipotesis .....                                                              | 56         |
| 3.2.1 Hipotesis Mayor .....                                                      | 56         |
| 3.2.2 Hipotesis Minor .....                                                      | 56         |
| <b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>                                             | <b>57</b>  |
| 4.1 Desain Penelitian .....                                                      | 57         |
| 4.2 Desain Kasus Kontrol .....                                                   | 57         |
| 4.3 Populasi dan Sampel .....                                                    | 58         |
| 4.4 Kasus dan Kontrol .....                                                      | 59         |
| 4.5 Bagan Kasus dengan Kontrol .....                                             | 60         |
| 4.6 Besar Sampel .....                                                           | 60         |
| 4.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                                          | 61         |
| 4.8 Pengumpulan Data .....                                                       | 62         |
| 4.9 Definisi Operasional Variabel Penelitian .....                               | 66         |
| 4.10 Cara Pengambilan Data .....                                                 | 68         |
| 4.11 Alat dan Bahan Penelitian .....                                             | 69         |
| 4.12 Alir Penelitian .....                                                       | 70         |
| 4.12 Pengolahan dan Analisis Data .....                                          | 71         |
| 4.13 Etika Penelitian .....                                                      | 72         |
| <b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>                                              | <b>73</b>  |
| 5.1 Analisis Univariat .....                                                     | 73         |
| 5.2 Analisis Bivariat .....                                                      | 75         |
| 5.3 Analisis Multivariat .....                                                   | 81         |
| <b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>                                                    | <b>83</b>  |
| 6.1 Hubungan Status Periodontal Ibu dengan Kelahiran Bayi Prematur .....         | 84         |
| 6.2 Faktor Konfounding yang Turut Berpengaruh Terhadap Kelahiran Bayi Prematur.. | 88         |
| 6.3 Signifikansi Faktor Risiko Kelahiran Bayi Prematur.....                      | 93         |
| <b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                          | <b>96</b>  |
| 7.1 Kesimpulan .....                                                             | 96         |
| 7.2 Saran .....                                                                  | 96         |
| <b>DAFTAR REFERENSI .....</b>                                                    | <b>98</b>  |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                                             | <b>111</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 Tren Angka Kematian Neonatal, Bayi, dan Balita                                                                 | 13 |
| Gambar 2.2 Estimasi Derajat Kelahiran Prematur Secara Nasional, Regional,<br>dan Dunia pada Tahun 2010                    | 14 |
| Gambar 2.3 Patogenesis Kelahiran Bayi Prematur                                                                            | 21 |
| Gambar 2.4 Hubungan Patogenesis Penyakit Periodontal dan Kelahiran Bayi<br>Prematur                                       | 48 |
| Gambar 2.5 Diagram Kerangka Teori                                                                                         | 52 |
| Gambar 3.1 Diagram Kerangka Konsep                                                                                        | 55 |
| Gambar 4.1 Proses pengolahan sampel plak subgingiva untuk perhitungan<br>proporsi bakteri <i>Porphyromonas gingivalis</i> | 65 |
| Gambar 4.2 Skematik Pengambilan Sampel                                                                                    | 69 |
| Gambar 4.3 Osung <i>Periodontal Probe</i> dengan Skala 1-2-3-4-7-8-9-10 (mm)                                              | 71 |
| Gambar 4.4 Diagram Alir Penelitian                                                                                        | 72 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1 Klasifikasi Kelahiran Bayi Prematur Berdasarkan Usia Kehamilan                                                                            | 9  |
| Tabel 2.2 Tabel Efek Jangka Panjang Kelahiran bayi prematur pada Bayi Lahir<br>Hidup                                                                | 11 |
| Tabel 4.1 Definisi Operasional                                                                                                                      | 67 |
| Tabel 5.1 Karakteristik Variabel Utama                                                                                                              | 74 |
| Tabel 5.2 Karakteristik Variabel Konfounding                                                                                                        | 74 |
| Tabel 5.3 Perbedaan Proporsi <i>Porphyromonas gingivalis</i> Berdasarkan Tingkat<br>Keparahan Periodontitis Secara Keseluruhan (Log <sub>10</sub> ) | 75 |
| Tabel 5.4 Hubungan Status Periodontal dengan Kejadian Prematur                                                                                      | 76 |
| Tabel 5.5 Hubungan Faktor Konfounding dengan Kejadian Kelahiran Bayi<br>Prematur                                                                    | 77 |
| Tabel 5.6 Hubungan Variabel Konfounding Potensial dengan Kejadian Bayi<br>Prematur                                                                  | 77 |
| Tabel 5.7 Ringkasan Hasil Analisis Bivariat terhadap Kejadian Prematur                                                                              | 81 |
| Tabel 5.8 Analisis Multivariat Model Akhir                                                                                                          | 82 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                                 |                                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>A. actinomycetemcomytans</i> | <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>    |
| <i>ADHD</i>                     | <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> |
| <i>AIDS</i>                     | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>       |
| AKB                             | Angka Kematian Bayi                             |
| <i>ANC</i>                      | <i>Antenatal Care</i>                           |
| <i>ASEAN</i>                    | <i>Association of South East Asian Nations</i>  |
| BBLR                            | Bayi Berat Lahir Rendah                         |
| BBLER                           | Bayi Berat Lahir Ekstrim Rendah                 |
| BBLSR                           | Bayi Berat Lahir Sangat Rendah                  |
| <i>BMI</i>                      | <i>Body Mass Index</i>                          |
| <i>BOP</i>                      | <i>Bleeding on Probing</i>                      |
| <i>C. rectus</i>                | <i>Campylobacter rectus</i>                     |
| <i>CAL</i>                      | <i>Clinical Attachment Level/Loss</i>           |
| <i>CFU</i>                      | <i>Colony Forming Units</i>                     |
| <i>CI</i>                       | <i>Confidence Interval</i>                      |
| CKG                             | Cairan Krevikular Gingiva                       |
| <i>CO</i>                       | <i>Carbon Monoxide</i>                          |
| <i>DPP</i>                      | <i>Dipeptil Peptidase</i>                       |
| <i>F. nucleatum</i>             | <i>Fusobacterium nucleatum</i>                  |
| <i>FGR</i>                      | <i>Fetal Growth Restriction</i>                 |
| FKG UI                          | Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia  |
| <i>HIV</i>                      | <i>Human Immunodeficiency Virus</i>             |

|                               |                                                    |
|-------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>IgG</i>                    | <i>Immunoglobulin G</i>                            |
| <i>IgM</i>                    | <i>Immunoglobulin M</i>                            |
| <i>IL-1<math>\beta</math></i> | <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>             |
| <i>IL-6</i>                   | <i>Interleukin-6</i>                               |
| <i>IL-8</i>                   | <i>Interleukin-8</i>                               |
| <i>IL-10</i>                  | <i>Interleukin-10</i>                              |
| ISK                           | Infeksi Saluran Kemih                              |
| Jampersal                     | Jaminan Persalinan                                 |
| JKN                           | Jaminan Kesehatan Nasional                         |
| KIA                           | Kesehatan Ibu dan Anak                             |
| KPD                           | Ketuban Pecah Dini                                 |
| <i>LOA</i>                    | <i>Loss of Attachment</i>                          |
| <i>LPS</i>                    | <i>Lipopolisaccharides</i>                         |
| <i>mRNA</i>                   | <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>                  |
| <i>OR</i>                     | <i>Odds Ratio</i>                                  |
| <i>P. gingivalis</i>          | <i>Porphyromonas gingivalis</i>                    |
| <i>P. intermedia</i>          | <i>Prevotella intermedia</i>                       |
| <i>P. micros</i>              | <i>Peptostreptococcus micros</i>                   |
| <i>PAI-1</i>                  | <i>Plasminogen Activator Inhibitor Type 1</i>      |
| <i>PCR</i>                    | <i>Polymerase Chain Reaction</i>                   |
| <i>PGE<sub>2</sub></i>        | <i>Prostaglandin E<sub>2</sub></i>                 |
| <i>PMN</i>                    | <i>Polymorphonuclear</i>                           |
| PONED                         | Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Dasar        |
| PONEK                         | Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Komprehensif |

|                                |                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <i>PPD</i>                     | <i>Periodontal Pocket Depth</i>                         |
| P4K                            | Program Perencanaan Kelahiran dan Pencegahan Komplikasi |
| RSGM                           | Rumah Sakit Gigi dan Mulut                              |
| RSIJ                           | Rumah Sakit Islam Jakarta                               |
| RSIA                           | Rumah Sakit Islam Jakarta                               |
| RSUD                           | Rumah Sakit Umum Daerah                                 |
| <i>SRP</i>                     | <i>Scaling and Root Planing</i>                         |
| <i>T. denticola</i>            | <i>Treponema denticola</i>                              |
| <i>T. forsythia</i>            | <i>Tannerella forsythia</i>                             |
| <i>TNF-<math>\alpha</math></i> | <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>                      |
| <i>WHO</i>                     | <i>World Health Organization</i>                        |

## **DAFTAR LAMPIRAN**

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| Lampiran 1 Surat Bukti Lulus Kode Etik Penelitian                      | 108 |
| Lampiran 2 Penjelasan Bagi Relawan Penelitian                          | 109 |
| Lampiran 3 Surat Permohonan Kesiediaan Berpartisipasi dalam Penelitian | 110 |
| Lampiran 4 Lembar Persetujuan                                          | 112 |
| Lampiran 5 Lembar Kuesioner                                            | 113 |
| Lampiran 6 Tabel Pemeriksaan Klinis Oral                               | 114 |
| Lampiran 7 Output Statistik                                            | 116 |



## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kelahiran bayi prematur adalah kelahiran yang terjadi pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu atau 259 hari sejak hari pertama periode menstruasi yang terakhir kali dialami oleh ibu hamil.<sup>1</sup> Usia kehamilan merupakan salah satu hal yang dapat mempengaruhi kelangsungan hidup dan kualitas hidup janin, oleh sebab itu kelahiran bayi prematur merupakan salah satu penyebab terbesar kematian perinatal.<sup>2</sup> Persalinan prematur menyebabkan bayi lahir sebelum mencapai pertumbuhan yang sempurna, oleh karena itu kelahiran bayi prematur pada umumnya menyebabkan berat bayi lahir rendah (BBLR). Meski demikian, BBLR tidak selalu disebabkan oleh kelahiran bayi prematur, melainkan juga dapat disebabkan oleh faktor lainnya, seperti ras, kelahiran bayi kembar, usia ibu yang terlalu muda, faktor nutrisi, kebiasaan merokok, alkohol, atau penggunaan obat-obatan terlarang pada ibu, dan juga dapat disebabkan oleh komplikasi kehamilan.<sup>3</sup>

Kelahiran bayi prematur hingga saat ini masih merupakan masalah yang belum berhasil di atasi dalam ilmu Kebidanan dan Kandungan. Kondisi tersebut merupakan faktor utama dalam peningkatan kesakitan, kematian dan disabilitas pada bayi. Lebih dari empat juta bayi yang lahir di dunia meninggal di empat minggu pertama dalam kehidupannya, dan sepertiga dari bayi tersebut adalah lahir prematur dengan BBLR.<sup>4</sup> *World Health Organization (WHO)* juga melaporkan sekitar lima juta kematian neonatal (98%) di negara berkembang disebabkan lahir prematur.<sup>5</sup> Menurut *United Nation General Assembly Session on Children in 2002* lebih dari 20 juta bayi (15%) dari seluruh kelahiran di seluruh dunia lahir prematur.<sup>5</sup> Bayi lahir prematur merupakan salah satu faktor utama penyebab kematian perinatal dan neonatal.<sup>3</sup> Laporan studi di Amerika menyatakan bahwa angka kematian perinatal sekitar 12% terjadi pada bayi yang lahir prematur (kurang dari 37 minggu).<sup>6</sup> Bayi lahir prematur memiliki risiko kematian lima kali lebih tinggi dibanding bayi aterm,

dan sekitar 25% meninggal dunia pada saat kelahiran dan lainnya 50% meninggal saat masih bayi.<sup>6</sup> Apabila bayi berhasil bertahan hidup, kondisinya sangat rentan terhadap berbagai penyakit dan infeksi serta sering mengalami keterlambatan perkembangan saraf, penurunan kecerdasan, sehingga berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan fisik maupun mental anak, yang pada akhirnya berdampak serius terhadap kualitas generasi mendatang.<sup>6</sup>

Angka kelahiran bayi prematur tidak sama pada setiap negara, di Eropa sekitar 5-11%, Amerika Serikat 11,9%, dan Australia sekitar 7%.<sup>7</sup> Di negara berkembang angka kelahiran bayi prematur lebih tinggi, seperti Sudan (31%), India (30%), Afrika Selatan (15%), dan Malaysia (15%).<sup>7</sup> Indonesia memiliki estimasi angka kelahiran bayi prematur yang bervariasi antara satu daerah dengan daerah lainnya. Hasil survei tahun 2011 oleh mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia di Puskesmas Serpong mencatat sebanyak 36 orang (23,5%) ibu melahirkan prematur.<sup>8</sup> Menurut *WHO* (2012), angka kelahiran bayi prematur di Indonesia pada tahun 2010 adalah 19,0% dan pada tahun 2010 Indonesia menempati peringkat kelima negara dengan bayi prematur terbanyak di dunia (675.700 bayi) setelah India (3,5 juta bayi), Cina (1,2 juta bayi), Nigeria (773.600 bayi), dan Pakistan (748.100 bayi). Lima puluh persen bayi prematur lahir dari ibu yang masih remaja.<sup>1</sup> Laporan oleh *UNICEF* mengatakan bahwa Indonesia merupakan salah satu negara di kawasan Asia Timur dan Pasifik dengan angka prevalensi tertinggi perkawinan usia anak, yang berisiko melahirkan bayi prematur.<sup>9</sup> Dibandingkan dengan negara *ASEAN* lainnya, saat ini Indonesia memiliki angka kelahiran bayi prematur tertinggi, dan Angka Kematian Bayi (AKB) tertinggi di *ASEAN* yaitu 51,0 per 1000 kelahiran hidup.<sup>2</sup>

Kelahiran bayi prematur penyebabnya multifaktorial, sebagian besar belum diketahui secara pasti, namun faktor-faktor tersebut terkait dengan kelahiran spontan/idiopatik (20-25%), yaitu ketuban pecah dini (KPD) sekitar 20-25%, dan yang berkaitan dengan faktor infeksi (30%).<sup>10</sup> Terkait dengan risiko individual ibu meliputi status sosial ekonomi rendah, usia ibu hamil terlalu muda <15-19 tahun atau terlalu tua >35 tahun, stres, merokok, pengguna narkoba, kurangnya pelayanan

prenatal, asupan gizi, anemia, riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya atau keguguran, paritas, jarak antar kehamilan yang terlalu dekat, adanya riwayat dalam keluarga, serta kehamilan ganda, merupakan faktor-faktor risiko terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>11</sup> Kondisi yang sering terjadi pada ibu hamil yang dapat berpengaruh terhadap kelahiran bayi prematur ialah preeklamsi, tekanan darah tinggi, diabetes melitus, dan gangguan plasenta previa.<sup>11</sup> Beberapa penelitian epidemiologis memperlihatkan faktor demografik, suku dan ras mempunyai pengaruh pada kelahiran bayi prematur.<sup>4-6</sup>

Penyakit infeksi maternal selama kehamilan dilaporkan berkontribusi 50% terhadap terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>12</sup> Telah dibuktikan bahwa ibu yang mempunyai riwayat infeksi selama kehamilan mempunyai risiko 5,6 kali melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan yang tidak mengalami riwayat infeksi, yaitu infeksi maternal seperti infeksi intra-uterin, vaginosis, infeksi saluran kemih (ISK) dan infeksi yang lokasinya lebih jauh (*distant infection*) seperti periodontitis.<sup>12</sup> Penyakit periodontal adalah infeksi rongga mulut oleh bakteri anaerob Gram negatif yang diderita oleh 90% populasi, dan telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa insidensinya cenderung lebih tinggi pada wanita hamil.<sup>13</sup>

Offenbacher *et al.* sebagai pionir penelitian telah membuktikan adanya hubungan antara penyakit periodontal selama kehamilan dan kelahiran bayi prematur dengan BBLR (*Preterm Low Birth Weight*).<sup>14</sup> Beberapa penelitian selanjutnya dilakukan untuk melihat hubungan penyakit periodontal dengan kejadian bayi lahir prematur, diantaranya oleh El-Gharib *et al.* yang menunjukkan terdapat hubungan antara ibu periodotitis kronis dengan kelahiran bayi prematur BBLR.<sup>15</sup> Penelitian Jeffcoat *et al.*, memperlihatkan adanya hubungan bermakna antara subjek yang terapi periodontalnya berhasil dengan kelahiran bayi aterm (*OR* 6,02; 95% *CI* 2,57-14,03), sedangkan subjek yang masih periodontitis (sulit disembuhkan) secara bermakna mempunyai kecenderungan melahirkan bayi prematur.<sup>16</sup>

Shaila *et al.*, menggunakan parameter kesehatan mulut dengan skoring, yaitu : 0 (*Healthy*), 1 (*Bleeding on Probing present*), 2 (*Present of calculus*), 3 (*Present of periodontal pockets <5mm deep*), dan 4 (*Present of periodontal pockets*

>5mm deep). Penelitian tersebut menemukan adanya hubungan antara usia kehamilan dengan status periodontal ibu, secara bermakna ( $p=0,033$ ) menyatakan bahwa ibu dengan periodontitis berpotensi untuk melahirkan bayi prematur.<sup>17</sup>

Kebersihan mulut yang buruk selama hamil akan meningkatkan penumpukan debris dan plak, sehingga terjadi dominasi bakteri anaerob yang mengakibatkan timbulnya penyakit lokal seperti periodontitis.<sup>18</sup> Penyakit periodontal yang biasa dijumpai yaitu gingivitis dan periodontitis. Gingivitis merupakan bentuk penyakit periodontal ringan dengan tanda klinis warna gingiva merah, bengkak, dan mudah berdarah. Gejala peradangan ini dapat berlanjut menjadi periodontitis, jika tidak segera dirawat, dengan tanda adanya kerusakan tulang pendukung gigi. Sejalan dengan waktu, bakteri dalam plak gigi akan menyebar dan berkembang dan mengeksekusikan toksin.<sup>18</sup>

Infeksi periodontal tidak lepas dari efek bakteri periodontopatogen sebagai penyebab terjadinya penyakit periodontitis. Mikroorganisme yang berhubungan dengan keparahan periodontitis adalah bakteri-bakteri Gram negatif anaerob diantaranya ialah, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, dan *Treponema denticola*. Spesies bakteri yang banyak ditemukan dalam plak subgingiva dan paling berhubungan dengan kerusakan jaringan periodontal adalah *P. gingivalis* dan dikatakan sebagai indikator untuk pertumbuhan penyakit periodontal.<sup>19,20</sup>

Seiring dengan maturisasi dan proliferasi biofilm, komponen-komponen *soluble* yang diproduksi oleh bakteri patogen berpenetrasi ke dalam epitel sulkus dan memicu sel inang untuk memproduksi mediator inflamasi. Mediator-mediator inflamasi tersebut adalah *IL-1 $\beta$* , prostaglandin, *TNF- $\alpha$* , dan matriks metalloproteinase, yang kesemuanya mampu merekrut neutrofil ke area tersebut via *chemotaxis* dan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah gingival, sehingga protein plasma dapat bermigrasi dari dalam pembuluh darah ke jaringan sekitarnya. Sitokin proinflamasi kemudian diproduksi oleh tubuh sebagai respon terhadap adanya proses inflamasi kronis. Protein-protein ini kemudian dapat terus meningkatkan respon

inflamasi lokal, dan mempengaruhi inisiasi dan perkembangan penyakit dan inflamasi sistemik.<sup>13</sup>

Ketidakseimbangan hormonal pada ibu hamil dapat mengakibatkan terjadinya peradangan gusi eksaserbasi, sehingga komposisi bakteri pada plak dan kalkulus subgingiva mengalami perubahan yang akan mengaktifkan bakteri patogen diantaranya bakteri *P. gingivalis*. Penelitian mengenai efek *P. gingivalis* terhadap terjadinya kelahiran bayi prematur telah dilaporkan oleh Collin *et al.*, Offenbacher *et al.*, dan Lin *et al.* melalui penelitian pada hewan, yaitu memberikan infeksi *P. gingivalis* pada jaringan subkutan, atau dengan menyuntikan LPS dari *P. gingivalis* dengan cara intravena. Perlakuan ini menyebabkan perkembangan janin menjadi tidak sempurna, keguguran, atau bayi lahir prematur.<sup>14,21,22</sup>

Dortbudak *et al.* dalam penelitiannya menemukan adanya bakteri kelompok *Red* dan *Orange Complex* dalam sampel subgingiva pada 18% kelompok ibu dengan kelahiran aterm dan 100% kelompok ibu yang melahirkan bayi prematur ( $p < 0,001$ ). Penelitian ini juga menemukan kadar sitokin *IL-1* dan *PGE<sub>2</sub>* dalam cairan amnion yang lebih tinggi pada ibu dengan kelahiran bayi prematur dibandingkan ibu yang melahirkan bayi aterm.<sup>19</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Katz *et al.* memperlihatkan adanya antigen dari *P. gingivalis* pada jaringan plasenta ibu dengan kelahiran bayi prematur yang lebih tinggi dibandingkan ibu yang melahirkan bayi cukup bulan.<sup>23</sup>

Berbagai penelitian membuktikan bahwa infeksi bakteri pada jaringan periodontal yang sering terjadi pada ibu hamil dapat menjadi faktor risiko kelahiran bayi prematur.<sup>1,15,25-27</sup> Penelitian-penelitian tersebut di atas telah mengkaji mengenai penemuan bakteri periodontopatogen dan efek reaksi inflamasi dalam penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur, namun masih diperlukan studi yang mengkaji keterkaitan faktor proporsi bakteri dalam perkembangan penyakit periodontal terhadap kejadian bayi lahir prematur. Pengkajian keterlibatan bakteri utama penyebab penyakit periodontal, yaitu *P. gingivalis*, yang dihubungkan dengan faktor klinis keparahan periodontitis dalam mulut penderita ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah dalam upaya mencari metode pencegahan kelahiran bayi

prematur. Adapun jenis penyakit periodontal yang dikaji dalam penelitian ini adalah dibatasi pada periodontitis kronis.

Sampai saat ini Indonesia merupakan negara dengan kematian bayi tertinggi di ASEAN, salah satu upaya pencegahan kematian neonatal dan kematian bayi ialah dengan mengurangi faktor risiko kelahiran bayi prematur, termasuk diantaranya adalah faktor infeksi maternal. Selama ini penelitian-penelitian yang mengkaji mengenai bakteri periodontopatogen dan efek reaksi inflamasi dalam penyakit periodontal terhadap terjadinya kelahiran bayi prematur banyak dilakukan di luar negeri, sementara penelitian serupa belum banyak dilakukan di Indonesia.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini difokuskan pada dua faktor periodontitis kronis, yaitu faktor klinis dan faktor proporsi bakteri. Faktor klinis yaitu kondisi oral dengan menganalisis tingkat keparahan periodontitis kronis melalui pemeriksaan kehilangan perlekatan klinis, perdarahan *probing*, dan sebaran periodontitis kronis. Faktor proporsi bakteri yaitu temuan *P. gingivalis* dalam total bakteri yang diambil dari sampel plak subgingiva ibu. Belum banyak penelitian pada subjek Indonesia yang mengkaji hubungan antara keparahan periodontitis kronis dan faktor proporsi bakteri terhadap kelahiran bayi prematur. Adapun variabel dependen dalam penelitian ini difokuskan pada kasus kelahiran bayi prematur (<37 minggu usia kehamilan), tanpa mempertimbangkan berat badan bayi lahir.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Apakah derajat keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* pada plak subgingiva berhubungan dengan kelahiran bayi prematur?
- 1.2.2 Apakah derajat keparahan periodontitis kronis berhubungan dengan terjadinya kelahiran bayi prematur?
- 1.2.3 Apakah proporsi *P. gingivalis* pada plak subgingiva berhubungan dengan keparahan periodontitis kronis?
- 1.2.4 Apakah proporsi *P. gingivalis* pada plak subgingiva ibu yang menderita periodontitis kronis berhubungan dengan kelahiran bayi prematur?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis hubungan keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur setelah dilakukan pengendalian terhadap faktor konfounding yang turut berpengaruh (usia ibu, pendidikan, status bekerja, hipertensi, anemia, kontrol kehamilan, paritas, riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya, dan suami perokok).

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Menganalisis hubungan antara derajat keparahan periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur
- 1.3.2.2 Menganalisis hubungan antara proporsi *P. gingivalis* pada plak subgingiva dengan keparahan periodontitis kronis
- 1.3.2.3 Menganalisis hubungan antara proporsi *P. gingivalis* pada plak subgingiva ibu yang menderita periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur
- 1.3.2.4 Menganalisis hubungan antara variabel konfounding yang paling berperan terhadap kelahiran bayi prematur

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan teori baru di bidang ilmu Kedokteran Gigi Masyarakat mengenai proporsi *P. gingivalis* dan keparahan periodontitis kronis terhadap terjadinya kelahiran bayi prematur.

#### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Penemuan hubungan antara proporsi *P. gingivalis* dan derajat keparahan periodontitis kronis diharapkan dapat digunakan sebagai instrumen pencegahan kelahiran bayi prematur dan komplikasinya dalam program *Antenatal Care (ANC)*.

#### 1.4.3 Manfaat bagi Pembuat Kebijakan

Dapat memberikan sumbangan bagi pemerintah dalam mengembangkan kebijakan program pencegahan, khususnya dalam program JKN (Jaminan Kesehatan Nasional).

#### 1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat khususnya kepada kader Posyandu agar mereka memotivasi para ibu yang sedang hamil agar meningkatkan kesehatan gigi dan mulut selama masa kehamilan.

### 1.5 Originalitas Penelitian

Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai faktor keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* dalam total bakteri yang ditemukan dalam sampel plak subgingiva ibu dengan kelahiran bayi prematur untuk dijadikan upaya pencegahan dan penurunan angka kematian neonatal dan kematian bayi di Indonesia.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kelahiran Bayi Prematur

Kelahiran bayi prematur oleh *WHO* didefinisikan sebagai kelahiran sebelum usia kehamilan mencapai 37 minggu atau kurang dari 259 hari sejak hari pertama haid terakhir.<sup>4,28</sup> Menurut usia kehamilan, kelahiran bayi prematur dapat dibedakan menjadi : *extremely preterm*, *very preterm*, dan *moderate to late preterm*. *Extremely preterm* yaitu kelahiran bayi prematur pada usia kehamilan kurang dari 28 minggu. *Very preterm* pada usia kehamilan 28 hingga 31 minggu, sementara itu *moderate to late preterm* adalah kelahiran bayi prematur pada usia 32 hingga 36 minggu.<sup>3,1</sup>

**Tabel 2.1 Klasifikasi Kelahiran Bayi Prematur Berdasarkan Usia Kehamilan (dalam hitungan minggu)<sup>1</sup>**

| KEHAMILAN       |                                         |    |    |                  |                                     |                                                 |                             |                                          |
|-----------------|-----------------------------------------|----|----|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
| Trimester kedua |                                         |    |    | Trimester ketiga |                                     |                                                 | Term                        |                                          |
| Usia kehamilan: | 16                                      | 20 | 24 | 28               | 32                                  | 36                                              | 40                          |                                          |
|                 | <i>Extremely preterm</i><br>< 28 minggu |    |    |                  | <i>Very preterm</i><br>28-31 minggu | <i>Moderate or late preterm</i><br>32-36 minggu | <i>Term</i><br>37-41 minggu | <i>Post-term</i><br>Lebih dari 41 minggu |

Adapun berkaitan dengan penanganan dan harapan hidup yang didasarkan pada berat bayi lahir, kelahiran bayi prematur dibagi menjadi tiga, yaitu Berat Badan Lahir Rendah (BBLR: 1500-2500 gram), Berat Badan Lahir Sangat Rendah (BBLSR: 1000-1500 gram), dan Berat Badan Lahir Ekstrem Rendah (BBLER: kurang dari 1000 gram).<sup>3</sup>

Sejak tahun 1961 *World Health Organization (WHO)* telah mengganti istilah bayi prematur dengan *Low Weight Birth Baby (BBLR)*. Hal ini dilakukan karena tidak semua bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 2500 gram adalah bayi lahir prematur. Keadaan ini dapat disebabkan oleh masa kehamilan

kurang dari 37 minggu dengan berat yang sesuai (masa kehamilan dihitung mulai dari hari pertama haid terakhir dari haid yang teratur).<sup>3,29</sup>

Menurut *WHO*, bayi lahir prematur merupakan masalah kesehatan masyarakat karena merupakan faktor risiko yang tinggi bagi kematian bayi.<sup>3,6</sup> Kelahiran bayi prematur merupakan penyebab utama kematian bayi dan tingginya risiko penurunan potensi manusia secara jangka panjang di antara kelahiran hidup di seluruh dunia.<sup>1</sup> Komplikasi kelahiran bayi prematur merupakan penyebab terbesar kematian bayi paska kelahiran, sebesar 35% dari 3,1 juta kematian di dunia per tahunnya, dan penyebab kedua kematian usia di bawah lima tahun akibat pneumonia.<sup>1</sup>

Bayi lahir prematur juga seringkali memiliki masalah ketidakmatangan sistem organ, sehingga cenderung meningkatkan risiko terjadinya infeksi dan mudah terserang komplikasi. Bayi lahir kurang bulan/prematur umumnya mengalami masalah seperti gangguan sistem pernafasan, susunan saraf pusat, kardiovaskular, hematologi, gastrointestinal, ginjal, dan termoregulasi.<sup>30,31</sup> Berbagai masalah kesehatan tersebut selain dapat menjadi beban bagi keluarga dan masyarakat sekitar, juga dapat berakibat fatal apabila tidak dikelola sesuai dengan standar pelayanan medis.<sup>1</sup> Hal ini dengan demikian menjadi tantangan yang berat tersendiri bagi sistem kesehatan nasional, dimana kelahiran bayi prematur menjadi kondisi terbesar dalam Analisis *Global Burden of Disease* karena menyebabkan tingginya tingkat kematian dan risiko gangguan jangka panjang.<sup>1</sup>

**Tabel 2.2 Tabel Efek Jangka Panjang Kelahiran Bayi Prematur pada Bayi Lahir Hidup**<sup>32-33</sup>

| Efek Jangka Panjang                                      | Contoh Gangguan / Kelainan :                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                              | Frekuensi Kasus Diantara Kelahiran Bayi Hidup                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efek fisik yang spesifik                                 | Gangguan penglihatan                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kebutaan atau myopia berat setelah terjadinya kelainan retinopathy</li> <li>- Naiknya hypermetropia dan myopia</li> </ul>                                                                           | Terjadi pada sekitar 25% dari seluruh kelahiran bayi prematur ekstrim. <sup>32</sup> Risiko ini juga dapat terjadi pada bayi lahir prematur tipe sedang khususnya yang mengalami kekurangan terapi oksigen |
|                                                          | Gangguan pendengaran                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                              | 5-10% kasus kelahiran bayi prematur ekstrim <sup>34</sup>                                                                                                                                                  |
|                                                          | Penyakit paru-paru kronis akibat perkembangan organ belum sempurna                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Turunnya ambang kemampuan beraktivitas, dan membutuhkan asupan oksigen di rumah</li> </ul>                                                                                                          | Hingga 40% kasus kelahiran bayi prematur ekstrim <sup>35</sup>                                                                                                                                             |
|                                                          | Kesehatan jantung jangka panjang, dan penyakit-penyakit <i>noncommunicable</i> lainnya                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tekanan darah naik</li> <li>- Fungsi paru-paru menurun</li> <li>- Derajat asthma naik</li> <li>- Gangguan pertumbuhan pada bayi, dan peningkatan berat badan yang cepat pada usia dewasa</li> </ul> | Tingkat beban maksimal masih diperhitungkan                                                                                                                                                                |
| Efek perkembangan neurologis atau perilaku <sup>36</sup> | Gangguan ringan pada fungsi eksekutif                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gangguan proses pembelajaran, disleksia, penurunan kemampuan akademis</li> </ul>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                            |
|                                                          | Lambatnya pertumbuhan global dalam derajat sedang hingga berat                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kelainan kognitif (sedang hingga berat)</li> <li>- Kelainan motorik</li> <li>- <i>Cerebral palsy</i></li> </ul>                                                                                     | Dipengaruhi oleh usia kandungan dan faktor dependen perawatan kehamilan <sup>37</sup>                                                                                                                      |
|                                                          | Perilaku-perilaku psychiatric                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADHD (<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)</li> <li>- Meningkatnya perasaan khawatir dan depresi</li> </ul>                                                                             |                                                                                                                                                                                                            |
| Efek pada keluarga, ekonomi, dan aspek sosial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efek pada keluarga</li> <li>- Efek pada layanan kesehatan<sup>33</sup></li> <li>- Efek pada keturunan</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efek psikososial, emosional, dan ekonomi</li> <li>- Biaya perawatan<sup>38</sup></li> <li>- Risiko kelahiran bayi prematur pada keturunan / kehamilan selanjutnya</li> </ul>                        | Bervariasi berdasarkan faktor risiko medis, disabilitas, dan status sosioekonomi <sup>38</sup>                                                                                                             |

### 2.1.1 Epidemiologi

Kejadian kelahiran bayi prematur berbeda pada tiap Negara. Indonesia memiliki angka kelahiran bayi prematur sekitar 9-19% yang bervariasi antara satu daerah dengan daerah lain dan merupakan penyebab utama kematian perinatal. Sementara itu, pada tahun 2000 di Amerika sekitar 11,9%, Eropa 5-11%, dan Australia 7%.<sup>5</sup>

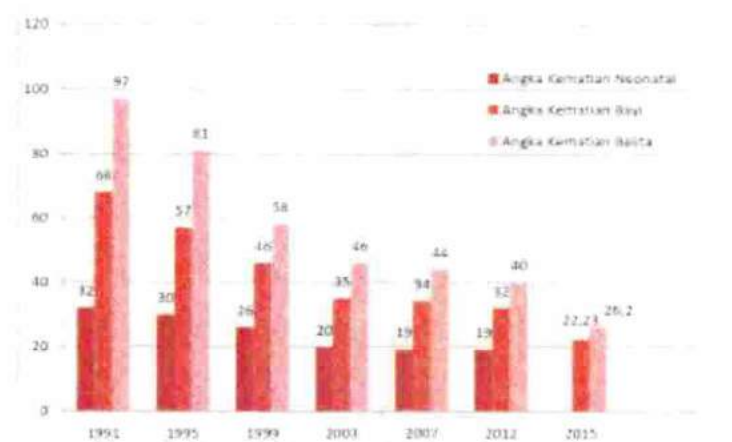
Delapan puluh lima persen dari seluruh kelahiran bayi prematur terjadi setelah 31 minggu. Secara mendunia diperkirakan 10% dari seluruh kelahiran bayi adalah kelahiran bayi prematur, dengan temuan bahwa sebagian besar negara mengalami peningkatan derajat kelahiran bayi prematur selama 20 tahun terakhir. Di Inggris dan Wales terdapat 7% kelahiran bayi prematur, sementara hasil yang sangat kontras ada di Asia Selatan yaitu sebesar 13,3%. India memiliki persentase kelahiran bayi prematur sebesar 13% yang merupakan 24% dari kelahiran bayi prematur secara global.<sup>39</sup>

Berbagai upaya perawatan dan penatalaksanaan dewasa ini mengalami perkembangan dan kemajuan yang pesat, namun sampai saat ini upaya-upaya tersebut belum bisa menurunkan prevalensi kelahiran bayi prematur.<sup>5</sup> Prevalensi kelahiran bayi prematur sekitar 15% dari seluruh kelahiran di dunia, di negara-negara berkembang angka kejadiannya lebih tinggi terutama pada kelas sosio-ekonomi rendah. Kelahiran bayi prematur secara statistik menunjukkan 90% terjadi di negara berkembang dan angka kematiannya 35 kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara yang maju.<sup>5,3,6</sup>

Secara global di negara-negara berkembang, populasi data dan rekam medik yang akurat umumnya tidak tersedia dengan lengkap. Estimasi derajat kelahiran bayi prematur di negara-negara berkembang dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya adalah bermacam prosedur yang digunakan untuk menentukan usia kehamilan, perbedaan proses registrasi kelahiran secara nasional, definisi-definisi yang berbeda dalam mengartikan kelahiran bayi prematur, dan perbedaan praktek keagamaan dalam adat penguburan, sehingga dapat mempengaruhi kemauan keluarga untuk melaporkan adanya kelahiran bayi prematur.<sup>40</sup>

Berdasarkan sebuah studi sistematis oleh Beck *et al.* mengenai insiden kelahiran bayi prematur secara global yang dikumpulkan dari keseluruhan studi

mengenai kelahiran bayi prematur, diperkirakan 9,6% atau sejumlah 12,9 juta kelahiran di dunia merupakan kelahiran bayi prematur di tahun 2005. Kurang lebih 11 juta (85%) dari kelahiran bayi prematur tersebut terpusat di benua Afrika dan Asia, sementara itu 0,5 juta kelahiran bayi prematur terjadi di Eropa dan Amerika Utara (kecuali Meksiko) dan 0,9 juta lainnya terjadi di Amerika Latin dan Karibia. Derajat kelahiran bayi prematur tertinggi adalah di Afrika dan Amerika Utara (11,9% dan 10,6% dari seluruh kelahiran), sedangkan yang terendah di benua Eropa (6,2%).<sup>36</sup>

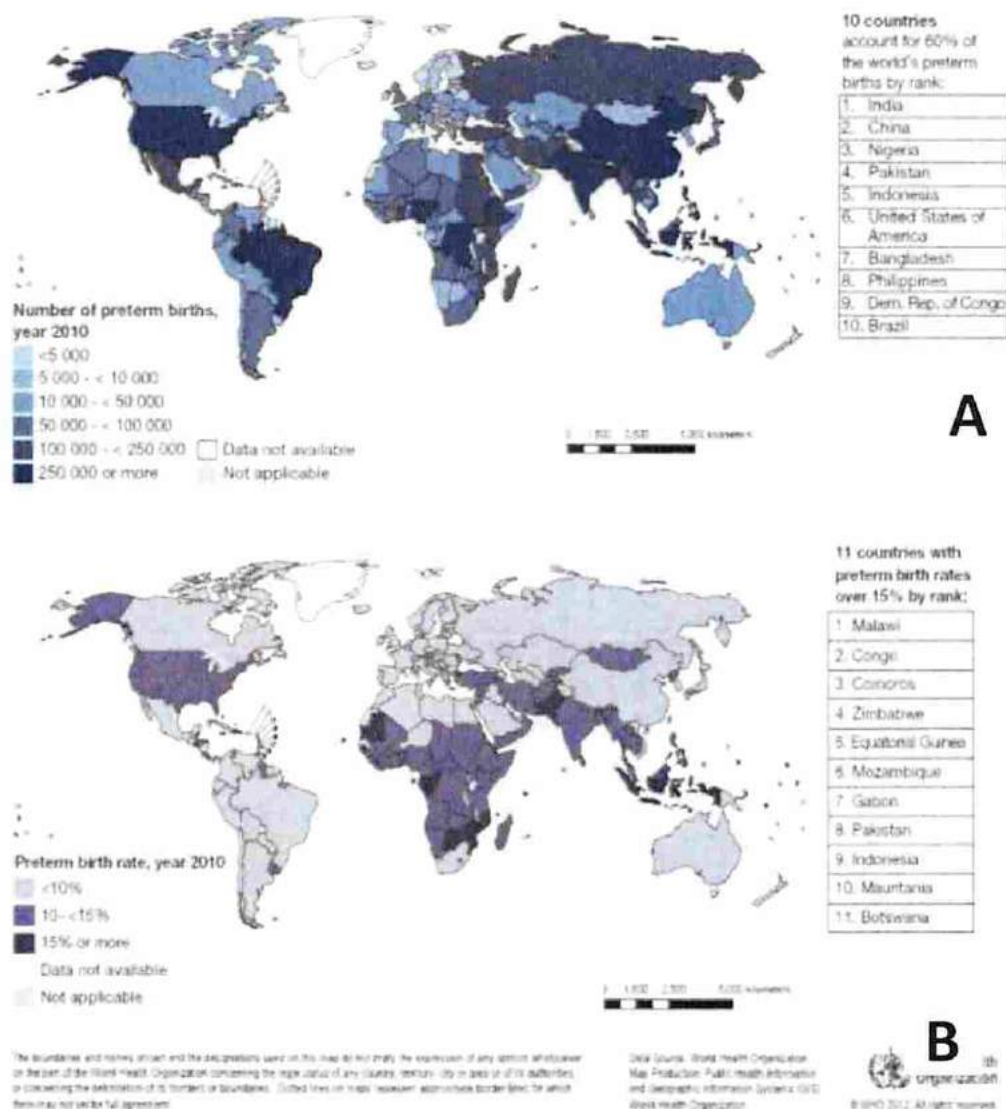


Gambar 2.1 Tren Angka Kematian Neonatal, Bayi, dan Balita<sup>30</sup>

Sementara itu di Indonesia, data di atas menyajikan jumlah kematian Neonatal, Bayi, dan Balita yang terjadi dari tahun 1991 hingga 2015. Angka kematian tersebut berkaitan dengan kelahiran bayi prematur dan efek gangguan fisik jangka panjang. Bayi yang lahir prematur cenderung memiliki kesehatan fisik yang kurang baik, sehingga berisiko mengalami berbagai macam komplikasi kesehatan yang dapat berakibat fatal hingga kematian terutama yang terjadi pada BBLR. Penyebab BBLR adalah pertumbuhan bayi yang terhambat baik karena kelahiran bayi prematur, atau cukup bulan namun terjadi gangguan pertumbuhan saat dalam kandungan.

Upaya penurunan angka kematian bayi telah dilakukan oleh pemerintah Indonesia dengan mengurangi dan mencegah angka kelahiran bayi prematur melalui intervensi preventif pada masa perawatan prenatal, diantaranya dengan penempatan bidan di Desa, pemberdayaan keluarga dan masyarakat dengan

menyebarkan luaskan penggunaan buku KIA, melalui Program Perencanaan Kelahiran dan Pencegahan Komplikasi (P4K). Layanan di Puskesmas dan Rumah Sakit juga ditingkatkan dengan adanya PONEC yaitu Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Dasar di Puskesmas, dan PONEK yaitu Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Komprehensif di Rumah Sakit.<sup>41</sup> Usaha pemerintah yang paling konkrit untuk menurunkan angka kematian anak (AKB) adalah program Jampersal (Jaminan Persalinan) pada tahun 2011, yang diperuntukkan bagi seluruh ibu hamil, bersalin, nifas, dan bayi baru lahir yang memiliki jaminan kesehatan.<sup>42</sup>



Gambar 2.2 Estimasi Derajat Kelahiran Prematur Secara Nasional, Regional, dan Dunia pada Tahun 2010.<sup>1</sup>

Peta penyebaran insidensi kelahiran bayi prematur di dunia oleh *WHO* pada tahun 2010 yang tertera di atas menunjukkan bahwa diantara sepuluh negara yang menjadi lokasi demografis 60% insiden kelahiran bayi prematur dunia, Indonesia berada pada peringkat kelima (Gambar 2.1 A). Sementara itu, diantara negara-negara di dunia yang memiliki derajat kelahiran bayi prematur lebih dari 15%, maka Indonesia menduduki peringkat ke-sembilan dari 11 negara yang tertera di atas (Gambar 2.1 B).

### 2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko Kelahiran Bayi Prematur

Penyebab kelahiran bayi prematur adalah multi faktor yang meliputi risiko individual seperti usia, status ekonomi rendah, stres, merokok dan narkoba, asupan gizi, BBLR, anemia, riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya, ras hitam, penyakit periodontal, *Body Mass Index* ibu hamil yang rendah (terlalu kurus), riwayat abortus, jarak kehamilan, paritas, kelahiran kembar, *antenatal care*, dan pendidikan ibu.<sup>11,14,43</sup> Serviks yang pendek dan peningkatan konsentrasi fibronektin servikal-vaginal fetus juga merupakan prediktor kelahiran bayi prematur yang paling kuat.<sup>5</sup> Sekitar 30% kelahiran bayi prematur tidak diketahui penyebabnya, sisanya 70% karena beberapa faktor seperti infeksi genitalia, perdararahan antepartum, ketuban pecah dini, inkompetensi serviks dan kelainan kongenital uterus (20-25%). Sekitar 20% sebagai akibat hipertensi kehamilan, pertubuhan janin terhambat dan penyakit-penyakit lain selama kehamilan, sisanya 30% karena kehamilan ganda.<sup>3,11</sup>

Kejadian bayi lahir prematur (kurang dari 37 minggu) dapat terjadi secara spontan tanpa ruptur membran, dengan diawali oleh ketuban pecah dini (KPD), atau dengan induksi ataupun secara caesar yang disebabkan oleh indikasi maternal atau kelainan kondisi fetus.<sup>5</sup> Penyebab yang paling umum atas kelahiran induksi adalah preeklamsia atau eklamsia maternal, dan restriksi perkembangan intrauterin. Kelahiran spontan dan KPD dapat disebabkan oleh berbagai macam kasus, termasuk infeksi atau inflamasi, penyakit vaskular, dan distensi uterus yang berlebihan.<sup>5</sup>

Adapun kondisi medis kehamilan seperti: perdarahan ante-partum, kelainan uterin servikal, plasenta previa, inkompetensi serviks, pre-eklamsia, dan hipertensi merupakan faktor yang berhubungan erat dengan kelahiran bayi

prematur. Infeksi sistemik yang berhubungan dengan kehamilan seperti bakteri vaginosis, pyelonephritis, malaria, pneumonia, infeksi intra-uterin, juga dapat meningkatkan risiko kelahiran bayi prematur.<sup>11,12,44</sup>

Kelahiran bayi prematur dapat terjadi secara spontan atau sebagai intervensi obstetrik ketika risiko untuk menunda kelahiran lebih membahayakan dibandingkan jika dilakukan persalinan prematur. Penyebab kelahiran bayi prematur ada dua, yaitu yang disebabkan oleh faktor maternal, misalnya yang berkaitan dengan kelainan medis ibu hamil seperti diabetes melitus; atau yang berkaitan dengan kehamilan itu sendiri, misalnya hipertensi yang dipicu oleh kehamilan.<sup>35</sup>

Faktor risiko yang telah diidentifikasi untuk kelahiran bayi prematur diantaranya ialah usia ibu (terlalu tua >34 tahun, terlalu muda <18 tahun), riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya, perdarahan antepartum, kurangnya pemeriksaan pada masa kehamilan, jarak dua kehamilan yang dekat atau kehamilan yang sering, faktor stres, pendidikan, gizi ibu yang buruk, keadaan sosial ekonomi yang rendah, pertambahan berat badan ibu kurang, infeksi saluran kemih, diabetes, hipertensi, merokok, minum alkohol. Infeksi genito-urinary, seperti infeksi saluran kemih dan vaginosis berisiko terhadap terjadinya kelahiran bayi prematur. Sekitar 25% etiologi kasus kelahiran bayi prematur belum diketahui.<sup>43</sup> Ibu hamil usia di bawah 20 tahun berisiko mengalami kelahiran bayi prematur sekitar dua kali dibanding usia dewasa.<sup>45</sup> Sebaliknya pada ibu hamil yang berusia di atas 35 tahun berisiko melahirkan bayi prematur karena kecenderungan terjadinya komplikasi akibat penyakit kronis seperti hipertensi dan diabetes, atau secara tidak langsung akibat program-program kehamilan seperti bayi tabung yang dilakukan akibat penurunan fungsi sistem reproduksi.<sup>46</sup>

*Bacterial vaginosis* merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh pertumbuhan berlebihan bakteri aerob dan anaerob pada flora vagina. Berbagai macam penelitian menunjukkan aborsi spontan, persalinan prematur, kelahiran bayi prematur, pecah ketuban dini, infeksi cairan amnion, endometriosis paska melahirkan, dan infeksi luka paska operasi cesar semuanya berhubungan dengan munculnya *bacterial vaginosis* selama kehamilan.<sup>43</sup> Penelitian membuktikan bahwa infeksi bakteri vaginosis dan *chorioamnionitis*, infeksi saluran kemih

intrauterine merupakan salah satu faktor risiko, selanjutnya dari sisi janin faktor janin sendiri misalnya infeksi kronis janin seperti *toxoplasmosis*, *rubella*, dan *cytomegalovirus*, dan anomaly kromosom merupakan faktor risiko utama terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>43</sup> Infeksi jarak jauh yang terlokalisasi pada organ lain yaitu seperti infeksi periodontal memiliki risiko yang besar terhadap kelahiran bayi prematur.<sup>43,4</sup>

Penelitian membuktikan bahwa ras memegang peranan dalam kelahiran bayi prematur. Wanita kulit hitam mempunyai risiko dua kali lebih banyak melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan perempuan kulit putih. Keturunan ras Afrika-Amerika diduga mempunyai faktor risiko kelahiran bayi prematur. Diduga, bahwa ras ini sering menderita stres karena perlakuan rasisme, selain itu juga perbedaan distribusi berat badan wanita Afrika-Amerika lebih rendah dibanding dengan wanita kulit putih.<sup>47</sup>

Jumlah anak yang pernah dilahirkan merupakan faktor risiko yang penting, terlalu sering melahirkan menyebabkan rahim lemah karena jaringan parut uterus akibat kehamilan berulang.<sup>5</sup> Jaringan parut ini menyebabkan berkurangnya aliran darah ke plasenta, sehingga plasenta tidak mendapatkan asupan nutrisi yang cukup dan asupan nutrisi ke janin berkurang, akibatnya pertumbuhan janin terganggu.<sup>6,12</sup> Jarak kehamilan terlalu dekat (kurang dari dua tahun) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kelahiran bayi prematur. Hal ini terjadi karena rahim belum pulih dengan sempurna, sehingga dapat menimbulkan pertumbuhan janin yang kurang baik.<sup>5</sup>

Riwayat kelahiran yang tidak normal, seperti perdarahan, abortus, prematuritas, bayi BBLR, dan lain-lain merupakan risiko untuk kelahiran berikutnya. Adanya riwayat kelahiran bayi prematur pada kehamilan sebelumnya juga merupakan faktor risiko terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>5,11</sup> Wanita dengan riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya lebih rentan untuk kembali mengalami kelahiran bayi prematur pada kehamilan selanjutnya, dengan estimasi derajat pengulangan kejadian antara 15-50%.<sup>35</sup>

Faktor demografis dan sosio-ekonomi yang dapat meningkatkan risiko kelahiran bayi prematur diantaranya adalah etnisitas, indikasi status sosio-ekonomi yang rendah, dan usia ibu yang ekstrim.<sup>35</sup> Kelahiran bayi prematur

tertinggi pada golongan sosial ekonomi rendah, hal ini berhubungan dengan pemenuhan kebutuhan gizi, dan pemenuhan kesehatan, kemampuan untuk melakukan kunjungan prenatal. Wanita dengan tingkat sosial ekonomi rendah (pekerjaan dan pendidikan rendah) mempunyai kemungkinan 50% lebih tinggi mengalami kelahiran bayi prematur.<sup>11</sup>

Pendidikan secara tidak langsung berpengaruh terhadap kelahiran bayi prematur. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat pendidikan ibu mempunyai pengaruh kuat pada perilaku reproduksi, kelahiran, kesakitan, kematian bayi, sikap dan perilaku, serta kesadaran terhadap kesehatan keluarga.<sup>3,11</sup> Latar belakang pendidikan ibu mempengaruhi sikapnya dalam memilih pelayanan kesehatan, konsumsi makanan yang berhubungan dengan kehamilan, sehingga akan mempengaruhi kelahiran bayi prematur. Kenyataan ini sesuai dengan hasil penelitian Cruz *et al.* yang memperlihatkan hubungan antara penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur pada ibu dengan pendidikan rendah.<sup>18</sup>

Faktor-faktor risiko kelahiran bayi prematur yang dapat dicegah diantaranya adalah kebiasaan merokok dan infeksi intra-uterin. Ibu hamil yang memiliki kebiasaan merokok dapat mengalami peningkatan risiko kelahiran bayi prematur (*OR* 1,27), sementara faktor infeksi diperkirakan dapat berkontribusi terhadap 40% kelahiran bayi prematur.<sup>35</sup> Kebiasaan ibu yang menjadi faktor risiko seperti merokok, baik aktif maupun pasif, atau menggunakan NAPZA (Narkotika, Psikotropika, dan Zat Adiktif). Asap rokok mengandung 2000 lebih substansi toksik diantaranya yaitu nikotin, CO, sianida, dan tar. Zat tersebut selain bersifat toksik juga menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah, sehingga kadar oksigen berkurang menyebabkan aliran nutrisi dari ibu ke janin terganggu dan berkurang.<sup>11,48</sup>

Komplikasi kehamilan seperti perdarahan, trauma, kelainan uterin dan servikal (ruptur prematur), hipertensi, preeklamsia, dan diabetes melitus merupakan faktor risiko kelahiran bayi prematur. Kelainan plasenta karena tidak berfungsinya plasenta dengan baik, menyebabkan terganggunya sirkulasi oksigen dalam plasenta yang dapat mengakibatkan gangguan pada pertumbuhan janin.<sup>5,12</sup> Preeklamsi berisiko terjadinya kelahiran bayi prematur, hal ini disebabkan adanya tekanan darah tinggi yang disertai protein-uria di dalam darah ibu. Usia 52-57

tahun paling sering mengalami preeklamsia, dan menurun dengan bertambahnya usia.<sup>3,12</sup>

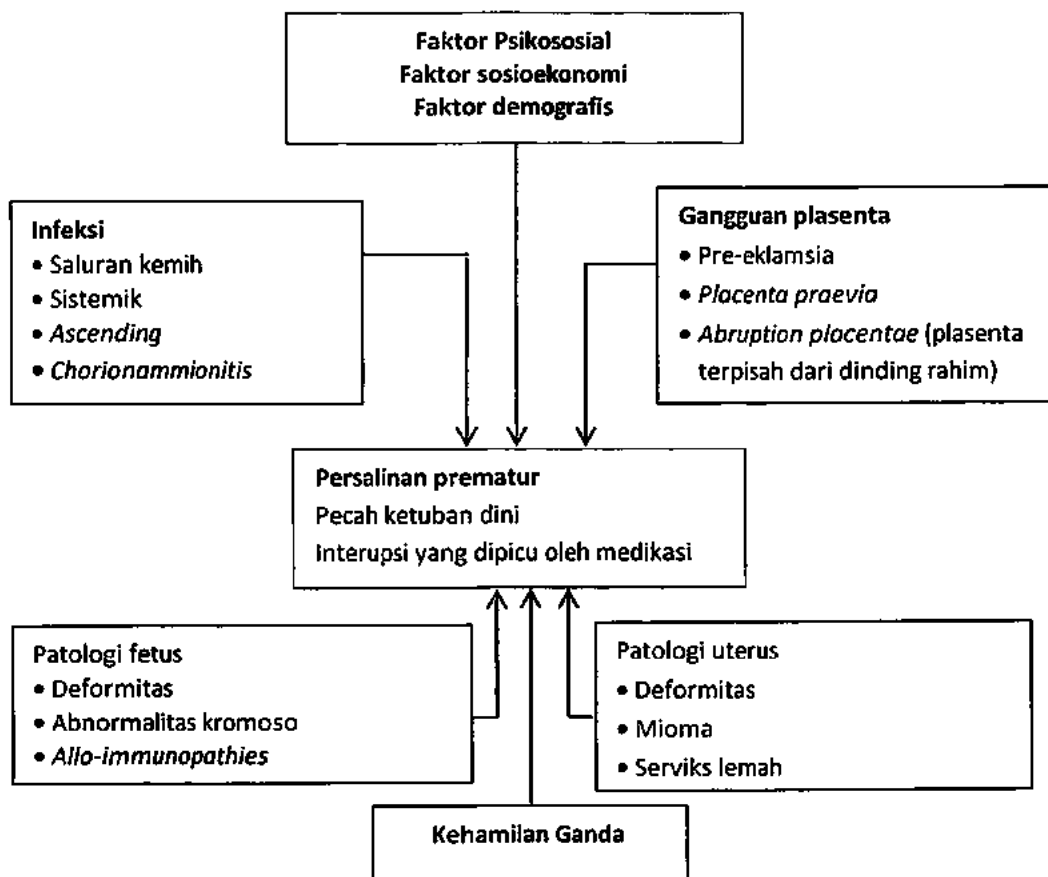
Faktor obesitas (*Body Mass Index/BMI* yang tinggi) dan kekurangan (*BMI* rendah) yang lebih umum terjadi di negara yang kurang berkembang dapat dihubungkan juga dengan peningkatan faktor risiko kelahiran bayi prematur.<sup>35</sup> Cui *et al.* yang melakukan studi atas 24 penelitian sebelumnya menyimpulkan bahwa faktor *BMI* memiliki *summary odds ratio* sebesar 1,33.<sup>49</sup> Parker *et al.* menyebutkan bahwa ibu hamil dengan obesitas/*BMI* tinggi berisiko 1,78 kali lebih tinggi mengalami kelahiran bayi prematur yang disebabkan oleh kondisi medis. Pada ibu yang memiliki *BMI* rendah berisiko 1,46 kali lebih tinggi mengalami kelahiran bayi prematur spontan (*spontaneous preterm birth*) dibandingkan ibu dengan *BMI* normal.<sup>50</sup>

Kehamilan kembar (*multiple gestation*) juga memiliki risiko yang lebih tinggi dapat lahir dalam keadaan prematur. Sekitar setengah dari kelahiran bayi prematur janin kembar terjadi secara spontan, sementara sebagian lainnya terjadi akibat komplikasi seperti preeklamsia.<sup>35</sup>

Lopez *et al.* melakukan uji analisis bivariat dan multivariat pada faktor-faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya kelahiran bayi prematur, BBLR, ataupun prematur dengan BBLR. Faktor-faktor tersebut adalah riwayat kelahiran bayi prematur/BBLR, kontrol kehamilan yang kurang dari 6 (enam) kali, riwayat penyakit periodontal, riwayat aborsi, kenaikan berat badan ibu yang rendah, dan obesitas. Hasil analisis bivariat menemukan hubungan bermakna antara kelahiran bayi prematur dengan faktor risiko riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya (*OR* 9,06) dan dengan faktor risiko penyakit periodontal (*OR* 3,5). Penyakit periodontal merupakan satu-satunya faktor risiko yang memiliki hubungan bermakna dengan BBLR dalam analisis bivariat. Sementara itu, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor risiko yang berhubungan dengan kelahiran bayi prematur diantaranya adalah riwayat kelahiran bayi prematur, kontrol kehamilan yang kurang dari 6 (enam) kali, riwayat penyakit periodontal, dan rendahnya peningkatan berat badan ibu selama kehamilan. Faktor-faktor risiko tersebut juga signifikan dalam kasus kelahiran bayi prematur, kecuali faktor peningkatan berat badan ibu yang rendah. Dapat disimpulkan

bahwa berdasarkan hasil uji analisis multivariat, penyakit periodontal adalah satu-satunya faktor risiko yang memiliki hubungan bermakna dengan ketiga kejadian tersebut, yaitu kelahiran bayi prematur, BBLR, dan kelahiran bayi prematur dengan BBLR. Hubungan antara penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur, dan antara penyakit periodontal dengan BBLR terbukti konsisten tanpa perubahan substansial bahkan setelah penyesuaian dengan faktor-faktor risiko lainnya dan kovariasi dalam model regresi logistik yang telah dikonstruksi. Temuan ini secara kuat membuktikan bahwa penyakit periodontal merupakan faktor risiko yang independen dalam kelahiran bayi prematur maupun BBLR.<sup>51,52</sup>

Penelitian oleh Offenbacher *et al.* menunjukkan bahwa wanita yang menderita periodontitis berisiko lebih tinggi melahirkan prematur dengan berat badan lahir bayi yang rendah.<sup>14</sup> Namun sebaliknya, Davenport *et al.* menemukan hasil penelitian yang berlawanan dengan Offenbacher *et al.* yaitu tidak terdapat hubungan bermakna antara penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur.<sup>53</sup> Perbedaan kesimpulan antara kedua penelitian ini dapat disebabkan oleh faktor sosioekonomi dan etnisitas berbeda yang mempengaruhi risiko kelahiran bayi prematur.<sup>54</sup> Meski demikian beberapa studi intervensial menemukan bahwa terapi periodontal non-bedah pada ibu hamil dengan periodontitis dapat mengurangi risiko kelahiran bayi prematur dan bayi dengan BBLR.<sup>51,52,55</sup>



Gambar 2.3 Patogenesis Kelahiran Bayi Prematur<sup>11</sup>

## 2.2 Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal merupakan penyakit infeksi kompleks yang diakibatkan oleh infeksi bakteri dan respon sel inang yang saling mempengaruhi. Penyakit periodontal juga dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan, genetik, dan faktor risiko lainnya.<sup>56</sup> Infeksi periodontal dipicu oleh patogen oral spesifik yang secara invasif mengkolonisasi biofilm plak pada permukaan gigi, dimana respon imun sel inang dalam proses inflamasi berperan besar dalam patogenesis penyakit ini.<sup>56</sup>

### 2.2.1 Klasifikasi Kondisi dan Penyakit Periodontal

Berdasarkan *International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases* pada tahun 1999 yang diadakan oleh Akademi Periodontologi Amerika (AAP), penyakit periodontal diklasifikasikan menjadi

penyakit gingiva, periodontitis kronis, periodontitis agresif, periodontitis sebagai manifestasi dari kondisi sistemik, serta deformitas atau kondisi developmental.<sup>57</sup>

#### 2.2.1.1 Penyakit Gingiva

Penyakit yang ditandai dengan inflamasi berupa eritema, edema, dan perdarahan gingiva ini dapat dibagi atas penyakit gingiva yang dipicu oleh plak, dan lesi gingiva yang tidak dipicu oleh plak. Penyakit gingiva yang dipicu oleh plak dapat terjadi tanpa adanya kehilangan perlekatan klinis, atau pada penyakit periodontal dengan kehilangan perlekatan klinis namun stabil dan tidak berkembang lebih lanjut. Penyakit gingiva yang tidak dipicu oleh plak dapat berhubungan dengan bakteri non plak seperti oleh *Neisseria gonorrhoeae*, virus seperti oleh Herpes, dan fungi seperti oleh spesies *Candida*. Penyakit gingiva yang tidak dipicu oleh plak juga dapat berhubungan dengan kondisi sistemik, genetik, traumatik, reaksi benda asing, dan kondisi lainnya.<sup>57</sup>

Hal yang membedakan antara gingivitis dan periodontitis adalah dengan adanya kehilangan perlekatan yang dapat terdeteksi secara klinis. Periodontitis diartikan sebagai penyakit inflamasi pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh sekelompok mikroorganisme spesifik yang menyebabkan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar secara progresif dan ditandai dengan peningkatan kedalaman probing, resesi gingiva, atau keduanya.<sup>57</sup> Gejala inflamasi seperti perubahan warna, kontur, konsistensi, serta perdarahan gingiva saat probing tidak selalu menjadi tolak ukur adanya penyakit yang sedang berkembang secara aktif. Meski demikian, adanya perdarahan yang kontinu setiap kunjungan pemeriksaan periodontal telah terbukti sebagai indikator kuat adanya inflamasi aktif dan kehilangan perlekatan klinis jaringan periodontal.<sup>57</sup>

#### 2.2.1.2 Periodontitis Kronis

Periodontitis adalah penyakit infeksi jaringan penyangga gigi, disebabkan oleh kelompok mikroorganisme spesifik yang menyebabkan destruksi ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan adanya peningkatan kedalaman probing, resesi, atau keduanya.<sup>57</sup> Definisi ini menggaris bawahi sifat klinis dan etiologis periodontitis kronis, yaitu pembentukan plak, inflamasi periodontal, dan hilangnya perlekatan klinis dan tulang alveolar. Pembentukan poket periodontal

umumnya merupakan proses lanjutan dari penyakit ini kecuali jika resesi gingiva mengiringi kehilangan perlekatan klinis tersebut, dimana kedalaman poket tergolong dangkal, meskipun proses kehilangan perlekatan dan tulang alveolar tetap terjadi.<sup>57</sup> Sejalan dengan waktu, bakteri pada plak gigi akan terus menginvasi jaringan periodontal dan memproduksi lipopolisakarida yang memicu respon inflamasi yang bersifat destruktif pada jaringan di sekitarnya. Selanjutnya toksin yang dihasilkan oleh bakteri akan mengiritasi dan merusak ligamen periodontal dan tulang alveolar, sehingga terbentuk poket periodontal.<sup>20,58</sup> Jaringan periodontal yang terinflamasi kemudian memproduksi sejumlah sitokin pro-inflamasi, yang terdiri atas *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *PGE<sub>2</sub>*, dan *TNF- $\alpha$*  yang dapat mempengaruhi respon sistemik.<sup>43</sup>

Temuan klinis penyakit ini diantaranya akumulasi plak supragingiva dan subgingiva (umumnya juga ditemukan pembentukan kalkulus), inflamasi gingiva, pembentukan poket, kehilangan perlekatan dan tulang alveolar, serta terkadang terdapat supurasi dari dalam sulkus gingiva. Pasien yang memiliki *oral hygiene* yang buruk dapat mengalami perubahan warna dan topografi permukaan gingiva, dimana gingiva menjadi keunguan, kehilangan *gingival stippling*, tepi gingiva membulat, atau papila interdental yang menipis.<sup>57</sup>

Periodontitis kronis berhubungan dengan akumulasi plak dan kalkulus serta umumnya memiliki perkembangan penyakit yang tergolong lambat, namun juga dapat ditemukan dalam perkembangan penyakit yang cepat. Peningkatan kecepatan perkembangan penyakit ini dapat disebabkan oleh faktor lokal, sistemik, atau lingkungan yang dapat mempengaruhi interaksi normal antara sel inang dan bakteri. Faktor lokal seperti anatomi gigi, restorasi gigi, fraktur akar, dan deformasi permukaan serviks dan akar gigi dapat mempengaruhi akumulasi plak. Faktor sistemik seperti diabetes melitus dan infeksi *HIV* dapat mempengaruhi ketahanan sel inang, sementara itu faktor lingkungan seperti stres dan merokok dapat mempengaruhi respon sel inang terhadap akumulasi plak.<sup>57</sup>

Periodontitis kronis dapat digolongkan sebagai lokal (<30%), atau menyeluruh (>30%) menurut sisi yang terlibat (*localized* atau *generalized*), dan untuk tingkat keparahannya berdasar pada jumlah/besarnya kehilangan perlekatan klinis (*Clinical Attachment Loss/CAL*) yaitu ringan (1-2 mm *CAL*), sedang (3-4

mm CAL) dan berat (>5 mm CAL).<sup>57</sup> Periodontitis kronis yang tidak dirawat mempunyai sifat progresif, dan bersifat *irreversible* yaitu jaringan yang rusak tidak dapat kembali atau pulih seperti semula sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kegoyangan dan kehilangan gigi. Periodontitis kronis kebanyakan terjadi pada individu dewasa, namun dapat juga dijumpai pada individu yang berusia lebih muda. Tanda-tanda permulaan penyakit periodontal dapat dilihat pada usia 20 tahun dan kerusakan yang lebih lanjut umumnya dapat ditemukan sesudah usia 40 tahun.<sup>20</sup> Penyakit periodontitis kronis berkaitan dengan usia, namun bukan berarti faktor usia yang meningkatkan risiko periodontitis kronis, melainkan menunjukkan lamanya jaringan periodontal dihadapkan dengan ancaman akumulasi plak secara kronis.<sup>57</sup> Kerusakan jaringan yang terjadi sesuai dengan akumulasi plak yang ada dan faktor lokal lain (seperti anatomi gigi, *overhanging filling*, *open contacts*). Umumnya perkembangan penyakit periodontal berjalan pelan dan berkesinambungan, tetapi dapat juga terjadi kerusakan secara tiba-tiba, cepat dan dalam jangka waktu lebih pendek. Rerata perkembangan penyakit dipicu oleh faktor-faktor lokal, penyakit sistemik, faktor ekstrinsik seperti merokok, dan hormonal seperti pada masa kehamilan.<sup>58</sup> Umumnya perkembangan penyakit dapat dimodifikasi oleh faktor-faktor lokal, seperti penyakit sistemik dan faktor ekstrinsik seperti rokok. Kebiasaan merokok dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit periodontal dan berbagai perubahan yang merugikan akibat bakteri patogen di dalam plak gigi yang menyebabkan bertambahnya kehilangan perlekatan klinis periodontal dan merusak jaringan periodontal. Penelitian Zambon *et al.* memperlihatkan pada kelompok perokok lebih banyak ditemukan bakteri periodontopatogen (*T. forsythia*, *P. gingivalis*) dibanding pada kelompok yang tidak merokok. Selain itu terlihat pula peningkatan jumlah bakteri *A. actinomycetemcomitans* dan *T. forsythia* pada kelompok perokok aktif.<sup>48</sup> Penelitian Drury *et al.* menemukan bahwa populasi dengan pendidikan dan status sosial rendah mengalami BOP (*Bleeding on Probing*) yang tinggi pada gingival serta kehilangan perlekatan atau LOA (*Loss of Attachment*) >4 mm dibanding pada populasi dengan pendidikan dan status sosial ekonomi tinggi.<sup>59</sup>

Kerusakan jaringan pada periodontitis kronis tidak selalu mengenai seluruh bagian dalam mulut, tetapi biasanya pada beberapa gigi pada suatu waktu, bahkan dapat hanya terjadi pada beberapa sisi permukaan gigi. Tingkat keparahan periodontitis kronis akan meningkat dengan berkembangnya penyakit di lokasi baru, atau peningkatan kerusakan pada lokasi yang sudah terkena, atau keduanya.<sup>51</sup> Pembahasan mengenai etiologi dan faktor risiko periodontitis kronis khususnya yang dikaji sebagai salah satu variabel penting dalam penelitian ini akan dibahas lebih jauh pada sub materi selanjutnya.

#### 2.2.1.3 Periodontitis Agresif

Penyakit ini berbeda dengan periodontitis kronis dalam hal bahwa periodontitis agresif memiliki perkembangan penyakit yang tergolong cepat dan umumnya menyerang pasien dengan kondisi periodontal yang sehat, tidak terdapat akumulasi plak dan kalkulus yang tinggi, serta adanya riwayat penyakit serupa pada keluarga (faktor genetik). Penyakit ini dapat menyerang baik pasien muda, pada akhir masa pubertas, atau pada pasien di usia 20-30 tahun. Gejala klinis periodontitis agresif serupa dengan periodontitis kronis namun kejadian kehilangan perlekatan klinis dan kerusakan tulang dapat terjadi dalam waktu yang cukup cepat, dan tidak konsisten dengan jumlah deposit mikroba yang ada. Mikroorganisme yang sering dikaitkan dengan perkembangan periodontitis agresif adalah *A. actinomycetemcomitans*, meskipun tidak secara universal. Terjadi abnormalitas fungsi fagosit dalam penyakit ini, diiringi dengan respon makrofag yang berlebihan, serta peningkatan produksi  $PGE_2$  dan  $IL-1\beta$ .<sup>57</sup>

#### 2.2.1.4 Periodontitis sebagai Manifestasi Kondisi Sistemik

Diagnosis periodontitis sebagai manifestasi kondisi sistemik dapat digunakan ketika kondisi sistemik merupakan faktor pemberat utama, dimana faktor-faktor lokal seperti akumulasi plak dan kalkulus yang tinggi tidak ditemukan. Kerusakan jaringan periodontal yang secara jelas terjadi akibat faktor lokal namun tereksaserbasi oleh adanya kondisi sistemik seperti diabetes melitus dan infeksi *HIV*, dapat didiagnosis sebagai periodontitis kronis yang termodifikasi oleh kondisi sistemik.<sup>57</sup> Penyakit sistemik seperti diabetes melitus meningkatkan kerentanan terhadap penyakit periodontal, karena terganggunya transportasi

oksigen dan nutrisi ke jaringan gingiva. Kadar glukosa dalam cairan sulkus gingiva meningkat, sehingga menyebabkan kualitas mikroorganisme subgingiva bertambah dan melemahnya sistem imun.<sup>60</sup>

### 2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko Periodontitis

Etiologi utama dari penyakit periodontal ialah plak dan kalkulus sebagai faktor lokal.<sup>57</sup> Plak adalah lapisan lunak yang terdiri atas kumpulan mikroorganisme yang berkembang biak dan melekat erat pada permukaan gigi yang tidak dibersihkan.<sup>58</sup> Kebiasaan menyikat gigi dua kali sehari terbukti secara efektif untuk menjaga kebersihan gigi dan mulut. Kontrol plak secara mekanis dilakukan dengan menggosok gigi khususnya kebiasaan menggosok gigi setelah makan dan sebelum tidur. Etiologi dan patogenesis penyakit periodontal meliputi inisiasi terjadinya penyakit oleh bakteri spesifik dalam biofilm. Bakteri tersebut menimbulkan respons imun yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Patogenesis periodontitis ditandai oleh adanya bakteri dan respon inang terhadap bakteri tersebut. Sebagian besar bakteri oral berhubungan erat dengan kerusakan jaringan periodontal.<sup>51</sup> Bakteri patogen yang terdapat pada subgingiva mengawali proses terjadinya penyakit. Jumlah bakteri kemungkinan besar dapat dijadikan parameter penting yang berperan dalam kelanjutan keparahan penyakit atau sebaliknya penurunan keparahan periodontitis.<sup>51</sup> Mitchell-Lewis *et al.* dalam penelitiannya membuktikan bahwa terdapat peningkatan jumlah bakteri periodontopatogen pada subjek yang mengalami kelahiran bayi prematur. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa subjek ibu hamil yang telah menerima perawatan periodontal selama kehamilan mengalami penurunan insiden kelahiran bayi prematur.<sup>61</sup>

Periodontitis kronis dapat meningkat risiko terjadinya oleh berbagai faktor, diantaranya riwayat periodontitis kronis sebelumnya, faktor lokal, faktor sistemik, faktor genetik, faktor perilaku individual, faktor pendidikan, dan faktor lingkungan. Ada beberapa faktor yang menjadi faktor risiko penyakit periodontal selain plak gigi sebagai penyebab utama penyakit periodontal yaitu penyakit sistemik, usia, dan kebiasaan merokok.<sup>57</sup> Pasien yang memiliki gingivitis atau periodontitis yang persisten dapat terus menerus mengalami kerusakan jaringan periodontal jika tidak dirawat secara tuntas. Pasien dengan periodontitis kronis

yang sudah pernah dirawat sebelumnya juga dapat kembali mengalami periodontitis yang berkelanjutan jika plak dibiarkan terakumulasi kembali. Hal ini menunjukkan pentingnya *monitoring*, perawatan, dan evaluasi pada pasien dengan gingivitis atau periodontitis yang persisten untuk mencegah rekurensi penyakit.<sup>57</sup>

Akumulasi plak pada gigi dan permukaan tepi gingiva merupakan agen utama yang menyebabkan gingivitis dan periodontitis kronis. Kehilangan perlekatan klinis dan tulang alveolar dihubungkan dengan adanya peningkatan proporsi organisme Gram negatif dalam biofilm plak subgingiva, dengan peningkatan organisme spesifik yang sangat patogenik dan virulen. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola*, atau yang dikenal dengan sebutan "*red complex*" merupakan mikroorganisme yang sering dihubungkan dengan periodontitis kronis. Hipotesis plak spesifik mengatakan bahwa meskipun terjadi peningkatan proporsi mikroorganisme Gram negatif dalam plak subgingiva, adalah peningkatan proporsi anggota *red complex* yang paling berperan dalam memicu kehilangan perlekatan klinis dan kerusakan tulang alveolar. Akumulasi plak merupakan agen utama pemicu inflamasi dan destruksi periodontal, oleh karena itu apapun yang memfasilitasi akumulasi plak dan mencegah eliminasi plak dengan prosedur *oral hygiene* berperan besar dalam perkembangan penyakit periodontitis kronis karena hal-hal tersebut menyebabkan mikroorganisme plak melekat sangat dekat dengan jaringan periodontal, sehingga menyediakan *niche* bagi pertumbuhan dan maturasi plak. Kalkulus merupakan faktor retentif plak yang paling penting karena kemampuannya menyebabkan plak melekat pada permukaan kasarnya, oleh karena itu pembersihan kalkulus menjadi sangat penting untuk menjaga kesehatan periodosium. Faktor lainnya yang dapat meningkatkan perlekatan plak dan mencegah pembuangannya adalah restorasi subgingiva atau restorasi *overhanging*, karies yang meluas hingga subgingiva, furkasi gigi yang terekspos akibat kehilangan tulang alveolar, malposisi gigi, serta cekungan pada permukaan akar.<sup>57</sup>

Faktor sistemik dapat mempercepat perkembangan penyakit periodontitis kronis karena pengaruhnya terhadap respon sel inang. Diabetes melitus (DM) tipe-2 merupakan tipe DM yang prevalensinya paling tinggi dan mencakup 90% pasien DM, dimana perkembangannya terjadi pada populasi dewasa di waktu

yang serupa dengan proses perkembangan penyakit periodontitis kronis. Efek sinergisnya antara akumulasi plak dan modulasi respon inang melalui efek diabetes dapat menyebabkan destruksi periodontal berat dan ekstensif yang dapat mempersulit perencanaan perawatan menggunakan teknik standar jika tanpa mengontrol kondisi sistemik tersebut terlebih dahulu.<sup>57</sup>

Merokok diketahui dapat meningkatkan keparahan dan perluasan penyakit periodontal. Perokok yang menderita periodontitis kronis dapat mengalami kehilangan perlekatan klinis dan kerusakan tulang alveolar yang lebih berat. Periodontitis kronis pada individu perokok umumnya memiliki lebih banyak kalkulus supragingival dan dengan sedikit perdarahan saat probing jika dibandingkan dengan individu yang tidak merokok. Stres psikologis juga berhubungan dengan penyakit *necrotizing ulcerative*, yang kemungkinan merupakan pengaruh dari fungsi imun akibat stres.<sup>57</sup>

Faktor genetik juga dapat meningkatkan risiko periodontitis kronis, meskipun belum ditemukan determinan gen yang jelas dalam hal ini. Penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa variasi atau polimorfisme genetik dalam gen untuk *IL-1 $\alpha$*  dan *IL-1 $\beta$*  berhubungan dengan peningkatan kecenderungan seseorang menderita periodontitis kronis yang lebih agresif pada subjek penduduk asli Eropa Utara.<sup>57</sup> Sebuah penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa pasien dengan genotipe *IL-1* memiliki risiko kehilangan gigi 2,7 kali lebih tinggi, sementara itu pasien yang merupakan perokok berat tanpa genotipe *IL-1* berisiko kehilangan gigi 2,9 kali lebih tinggi. Efek kombinasi genotipe *IL-1* dan kebiasaan merokok meningkatkan risiko kehilangan gigi sebesar 7,7 kali lebih tinggi.<sup>57</sup>

Periodontitis tidak hanya dipengaruhi oleh faktor-faktor risiko lokal, sistemik, maupun lingkungan, melainkan dapat juga menjadi faktor risiko bagi penyakit sistemik lainnya seperti hipertensi, diabetes, pneumonia, dan lain-lain. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko terbesar terhadap penyakit kardiovaskular. Stres oksidatif dan disfungsi endotelial merupakan komponen penting dalam perkembangan hipertensi. Inflamasi akhir-akhir ini telah banyak diindikasikan berperan dalam mekanisme hipertensi. Periodontitis, yang merupakan inflamasi kronis ringan pada jaringan gingival, dapat berhubungan dengan disfungsi endotelial, dengan peningkatan tekanan darah dan dapat

meningkatkan risiko kematian pada pasien hipertensi. Mediator inflamasi ditemukan lebih tinggi pada pasien hipertensi yang juga menderita periodontitis.<sup>62</sup> Penyakit periodontal berat juga diketahui dapat meningkatkan kadar gula dalam darah. Penyebaran bakteri dari penyakit periodontal juga dapat teraspirasi ke dalam paru-paru sehingga menyebabkan inflamasi paru-paru, seperti pada kasus pneumonia.<sup>63</sup>

#### 2.2.4 Bakteri Periodontopatogen

Mikroorganisme yang berhubungan dengan keparahan periodontitis kronis dan merupakan bakteri patogen utama pada jaringan periodontal adalah bakteri Gram negatif anaerob. Bakteri berperan penting dalam patogenesis penyakit periodontal secara langsung. Diantara lebih dari 500 spesies bakteri dalam rongga mulut, suatu kompleks bakteri yang disebut “*red complex*”, terdiri atas *P. gingivalis*, *T. denticola*, dan *T. forsythia*, merupakan bakteri-bakteri yang paling banyak dikaitkan dengan lesi periodontal.<sup>20</sup>

*Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri dari flora normal mulut, namun berpotensi sebagai patogen, dan mempunyai berbagai komponen yang dapat berkontribusi dalam destruksi jaringan periodontal dan dinyatakan sebagai penyebab periodontitis kronis berat pada orang dewasa muda.<sup>20</sup> Penyakit periodontal kronis yang disebabkan plak dan kalkulus sub-supragingiva akan berlanjut menjadi penyakit periodontal yang lebih parah. Kondisi tersebut ditandai oleh terjadinya peradangan, pembentukan poket yang semakin dalam, serta penyebaran bakteri terutama bakteri *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. micros*, spesies *Treponema*, dan spesies *Eubacterium*.<sup>57</sup>

Penelitian selama 20 tahun terakhir telah banyak membuktikan besarnya peranan *P. gingivalis* dalam proses terjadinya penyakit periodontal berat, termasuk periodontitis kronis. *P. gingivalis* merupakan bakteri yang kriteria phylogenetik dan proteolitiknya bahkan jauh melampaui *B. fragilis* dan *B. thetaiotaomicron* yang juga merupakan patogen oportunistis dalam rongga mulut. Penelitian-penelitian tersebut membuktikan bahwa *P. gingivalis* merupakan komponen bakteri terbesar dalam mikrobioma oral yang mampu mengkolonisasi

epitelium rongga mulut.<sup>64,65</sup> *Porphyromonas gingivalis* mampu memicu dan mempercepat berkembangnya penyakit periodontal. Berbagai bukti kuat menunjukkan bahwa anaerob Gram negatif ini merupakan spesies yang paling besar peranannya dalam perkembangan periodontitis kronis. *Porphyromonas gingivalis* mampu memproduksi serangkaian faktor virulensi yang dapat berpenetrasi ke dalam gingiva dan menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung atau tidak langsung, melalui proses induksi inflamasi. Faktor-faktor virulensi ini terdiri atas *fimbriae*, kapsul, *LPS*, *lipoteichoic acid*, hemagglutinin, *gingipain*, protein dan vesikel membran luar. Semua faktor tersebut jika aktif pada inang yang rentan penyakit, dapat menyebabkan kerusakan berat pada jaringan periodontal, resorpsi tulang, induksi respon inang melalui produksi sitokin, serta menghambat mekanisme protektif oleh inang.<sup>52</sup>

#### 2.2.4.1 *Porphyromonas gingivalis*

*Porphyromonas gingivalis* adalah bakteri yang paling sering ditemukan dibandingkan bakteri lain dalam plak gingiva, bakteri tersebut memiliki unsur-unsur virulensi yaitu adanya kapsul, *fimbriae*, protease *gingipain*, *LPS*, dan *hemagglutinins* yang dapat berkontribusi dalam destruksi jaringan periodontal.<sup>58</sup> Bakteri ini memiliki aktivitas proteolitik (degradasi protein) yang kuat dan merupakan patogen periodontal yang agresif. *Fimbriae*-nya memediasi adesi dan kapsulnya mampu melawan proses fagositosis.<sup>20, 66</sup>

Spesies ini memproduksi sederet faktor virulensi, termasuk sejumlah protease (bertugas dalam menghancurkan immunoglobulin, faktor komplemen, dan *heme-sequestering proteins*, serta bertugas mendegradasi inhibitor kolagenase sel inang), hemolisin, dan kolagenase. Spesies ini juga dapat menghambat migrasi leukosit *polimorfonuklear (PMN)* melewati pembatas epitel dan mempengaruhi produksi atau degradasi sitokin oleh sel-sel mamalia. *Porphyromonas gingivalis* juga mampu menginvasi jaringan lunak. Bakteri ini menghasilkan enzim-enzim seperti *protease*, *collagenase*, *fibrinolysin*, *phospholipase-A* yang dapat mendegradasi jaringan superfisial periodontal.<sup>57</sup>

Penelitian selama 20 tahun terakhir telah banyak membuktikan besarnya peranan *P. gingivalis* dalam proses terjadinya penyakit periodontal berat,

termasuk periodontitis kronis. *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri yang kriteria phylogenetik dan proteolitiknya bahkan jauh melampaui *B. fragilis* dan *B. thetaiotaomicron* yang juga merupakan patogen oportunistis dalam rongga mulut. Penelitian-penelitian tersebut membuktikan bahwa *P. gingivalis* merupakan salah satu komponen bakteri terbesar dalam mikrobioma oral yang mampu mengkolonisasi epitelium rongga mulut.<sup>64,65</sup> Hasil studi selama bertahun-tahun membuktikan bahwa proporsi kecilnya dalam *niche* subgingiva *P. gingivalis* bahkan mampu memicu dan mempercepat berkembangnya penyakit periodontal. Berbagai bukti kuat menunjukkan bahwa bakteri anaerob Gram negatif ini merupakan spesies yang paling signifikan peranannya dalam perkembangan periodontitis kronis.<sup>67</sup> Hal tersebut menjadi salah satu alasan mengapa penelitian ini difokuskan pada proporsi *P. gingivalis* pada penyakit periodontal yang diderita oleh ibu hamil dengan latar belakang sosiodemografis dan riwayat maternal yang beragam, serta kemungkinan peranannya dalam kelahiran bayi prematur.

#### 2.2.4.1.1 Sifat dan Patogenitas *Porphyromonas gingivalis*

Perubahan pada sel-sel epitel oleh bakteri merupakan tahap awal inisiasi proses inflamasi dan respon imun inang yang kemudian pada akhir proses ini akan menyebabkan kerusakan jaringan penyangga gigi yang dapat berakibat pada hilangnya gigi. *Porphyromonas gingivalis* dapat menginvasi jaringan periodontal secara lokal dan menguasai mekanisme pertahanan sel inang (*host cell*) dengan memanfaatkan faktor-faktor virulensinya yang menyebabkan deregulasi respon imun dan inflamasi. *Porphyromonas gingivalis* akan secara cepat melekat pada permukaan sel inang diikuti dengan internalisasi bakteri oleh inang via *lipid rafts* sehingga bakteri diubah menjadi *early phagosomes*. Bakteri ini mengaktifasi autofagus sel untuk membuat *niche* replikatif sambil menekan apoptosis. Vakuola replikatifnya mengandung protein inang yang dibawa oleh autofagus untuk digunakan oleh patogen asakarolitik ini untuk bertahan hidup dan bereplikasi dalam sel inang. Ketika autofagi ditekan oleh 3-metiladenin atau wortmannin, bakteri yang telah masuk dalam sel inang ini bertransit ke dalam fagolisosom untuk menghancurkannya. Hal inilah yang menjadi penyebab mengapa pertahanan hidup bakteri ini bergantung pada aktivasi autofagi dan pertahanan

endotelial sel inang, meskipun mekanisme *P. gingivalis* dalam mencapai tahap tersebut masih belum jelas hingga saat ini.<sup>65</sup>

Kondisi inflamasi poket periodontal yang parah menunjukkan bahwa organisme ini memiliki sifat-sifat yang dapat memfasilitasi kemampuannya untuk merespon dan beradaptasi terhadap tekanan oksidatif. Hal ini disebabkan respon tekanan bakteri ini merupakan penentu utama virulensinya, sehingga perlu adanya pemahaman mengenai strategi resistensi bakteri ini terhadap tekanan oksidatif.<sup>65</sup>

*Porphyromonas gingivalis* menggunakan asam amino sebagai sumber karbon dan energi, serta menginkorporasinya dalam bentuk dipeptida. Berbagai macam proses produksi dipeptida yang dimediasi oleh *dipeptidil peptidase (DPP)* sangat menguntungkan bagi bakteri ini. Eksudat inflamasi dalam cairan krevikular gingiva juga merupakan sumber nutrisi penting bagi bakteri *P. gingivalis*, seperti peptida dan hemin yang diperoleh dari zat besi dalam darah.<sup>65</sup>

#### 2.2.4.1.2 Virulensi dan Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*

Induksi dan perkembangan kerusakan jaringan periodontal merupakan sebuah proses kompleks yang melibatkan akumulasi plak, pelepasan substansi bakteri, dan respon inflamasi inang. *Porphyromonas gingivalis* diketahui dapat memproduksi serangkaian faktor virulensi yang dapat berpenetrasi ke dalam gingiva dan menyebabkan kerusakan jaringan baik secara langsung maupun secara tidak langsung, dengan cara menginduksi inflamasi. Faktor virulensi dapat diartikan sebagai konstituen dari suatu organisme yang berperan penting dalam berbagai stase siklus kehidupan dan dapat menyebabkan kerusakan pada inang. Kapasitas organisme pengoloni dan mekanisme pertahanan anti-bakterial inang, serta juga kemampuan untuk memproduksi substansi yang dapat menginisiasi kerusakan jaringan merupakan karakteristik integral dari patogen.<sup>67</sup>

Bakteri ini tidak memproduksi *siderophore*, melainkan ia menggunakan reseptor luar membrannya yaitu protease dan lipoprotein untuk memperoleh zat besi/heme.<sup>52</sup> Zat besi yang digunakan oleh patogen ini dalam bentuk heme berperan penting dalam proses pertumbuhan dan virulensi bakteri *P. gingivalis*. Retensi dan perkembangan permukaan *P. gingivalis* difasilitasi oleh *repertoire* adhesin termasuk *fimbriae*, hemaglutinin, dan proteinase. *Fimbriae* pada bakteri mampu mengikat enzim saliva, protein matriks ekstraselular, dan bakteri

komensal, serta berikatan kuat dengan  $\alpha 5\beta 1$ -integrin sel. Setelah berikatan dengan  $\alpha 5\beta 1$ -integrin, bakteri *P. gingivalis* ditangkap oleh pseudopodia sel sehingga bakteri mampu berinvaginasi melalui jalur yang dimediasi oleh actin. Setelah melalui batas epitel, patogen *P. gingivalis* intraselular ini merusak fungsi sel. *Fimbriae P. gingivalis* diklasifikasikan menjadi 6 (enam) genotip (tipe I- V dan Ib) berdasarkan diversitas kode gen di tiap subunit fimbria. *Porphyromonas gingivalis* intraselular bersama *fimbriae* tipe II mendegradasi molekul-molekul pengirim sinyal integrin, paksilin, dan kinase adhesi fokal yang menyebabkan terhambatnya migrasi sel dan proliferasi sel inang. Mayoritas pasien dengan periodontitis kronis umumnya memiliki proporsi *P. gingivalis* dengan *fimA* *fimbriae* tipe II terutama pada pasien dengan periodontitis kronis berat.<sup>52</sup>

Proses pertahanan dan multiplikasi patogen di dalam inang perlu untuk melampaui batas protektif eksternal inang sebelum bakteri ini dapat menemukan tempat ekologis yang cocok untuk berkoloni. Proses kolonisasi dari jaringan inang hanya dapat terjadi apabila terdapat faktor virulensi seperti *fimbriae*, kapsul, lipopolisakarida (*LPS*), asam lipoteikoik, hemaglutinin, *gingipain*, protein membran terluar, dan vesikel membran terluar. Cara bekerja faktor virulensi ini biasanya diatur untuk merespon perubahan pada lingkungan eksternal dari patogen periodontal. Jika terjadi pada inang yang rentan, faktor virulensi ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan periodontal secara cepat dan signifikan, resorpsi tulang, induksi respon inang melalui produksi sitokin dan juga menghambat mekanisme proteksi inang.<sup>67</sup>

#### 2.2.4.1.2.1 Kapsul

Kemampuan perlekatan mikroba ditentukan oleh komponen dinding sel atau dihubungkan dengan struktur sel seperti kapsul atau *fimbriae*. Komposisi kimia dari kapsul berbeda-beda diantara *strain* terutama dari segi komposisi gula. Sebagai contoh *P. gingivalis* ATCC 53977 tidak memiliki galaktosa namun kaya akan gula amino.<sup>67</sup>

*Strain P. gingivalis* yang sangat berkapsul menunjukkan penurunan autoaglutinasi kepadatan yang rendah dan lebih bersifat hidrofilik dari jenis non kapsul. Menurut Singh *et al.*, peningkatan enkapsulasi juga berhubungan dengan peningkatan resistensi terhadap fagositosis, resistensi serum dan penurunan

polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence.<sup>68</sup> Sebagai tambahan kapsul juga dikaitkan dengan perturbasi sel epitel gingiva. Penelitian dari Dierickx *et al.* menunjukkan bahwa kehadiran dan tipe kapsul memiliki pengaruh yang signifikan terhadap adesi inisial dari *P. gingivalis* ke sel epitel poket periodontal manusia.<sup>69</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa dengan membatasi komponen permukaan mikroba *P. gingivalis* jenis kapsular lebih virulen daripada jenis non kapsular. Sebagian besar jenis non-kapsular menyebabkan abses lokal, non-invasif, sedangkan jenis kapsular menyebabkan penyebaran infeksi *phlegmonous* pada hewan percobaan. Jenis kapsular juga ditemukan adanya peningkatan fagositosis, atau cepat terbunuh oleh makrofag dan sel dendrit. Sedangkan dari segi efisiensi invasi kapsul dari *P. gingivalis* menyebabkan pengurangan efisiensi dalam invasi fibroblas gingiva jika dibandingkan dengan jenis non kapsular.<sup>67</sup>

#### 2.2.4.1.2.2 *Fimbriae*

*Fimbriae* memiliki karakter tipis, dengan permukaan penuh protein yang menonjol dari membran terluar sel bakteri. Penelitian menunjukkan bahwa *P. gingivalis* memiliki dua *fimbriae* pada permukaan selnya, dimana salah satunya terdiri dari protein sub-unit (*FimA* atau *fimbrillin*) yang dinamakan gen *FimA* sedangkan sub-unit protein *Mfa* lainnya disebut gen *MfaI*. Meskipun kedua *fimbriae* tersebut berbeda dari segi komposisi asam aminonya, keduanya tetap berkontribusi terhadap progresifitas reaksi inflamasi periodontal. Menariknya, struktur seperti fimbria ditemukan pada *P. gingivalis* yang mana bukan *FimA* maupun *MfaI*, melainkan merupakan protein membran terluar utama lainnya dari *P. gingivalis* yang merupakan *fimbriae* unik 53kDa.<sup>67</sup>

#### 2.2.4.1.2.3 Lipopolisakarida (*LPS*)

*Lipopolysaccharides* pada *P. gingivalis* merupakan faktor penting dalam perkembangan periodontitis. Fibroblas gingiva, yang merupakan komponen penting dalam jaringan ikat gingiva, dapat berinteraksi secara langsung dengan *P. gingivalis* dan produk-produknya pada lesi periodontitis. Kemampuannya mengaktifasi respon inflamasi dan pertahanan tubuh membuat lipopolisakarida berfungsi sebagai molekul penting yang memberikan sinyal adanya potensi infeksi bakteri pada sel inang. Meski demikian, *LPS* memiliki perbedaan struktur

yang penting dibandingkan spesies bakteri lainnya dalam mengganggu respon sel inang. Protein *PAI-1* (*Plasminogen activator inhibitor type 1*) yang berikatan dengan *mRNA* banyak ditemukan di gingiva pasien dengan periodontitis. *Lipopolisaccharides* dari *P. gingivalis* memicu sitokin proinflamasi seperti *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, dan *IL-8* yang berperan dalam mekanisme desktruksi jaringan periodontal.<sup>52</sup>

Lipopolisakarida merupakan molekul yang relatif besar dengan setidaknya berukuran 10 kDa, dan merupakan komponen penting dari membran terluar bakteri. Secara umum *LPS* bakteri terdiri dari polisakarida distal (*O antigen*), inti oligosakarida, dan hidrofobik *lipid A* (endotoksin). *Lipid A* yang merupakan komponen paling dalam adalah bagian biologis aktif dari *LPS* yang dapat menyebabkan deregulasi pada sistem imun alami mamalia dengan cara berinteraksi dengan reseptor yang berbentuk bel 2 dan 4. *Lipid A* memiliki pola asilasi heterogen yang berubah-ubah berdasarkan kondisi mikroenviromental dan mempengaruhi isyarat imun inang, sehingga memfasilitasi kelangsungan hidup bakteri di inang.<sup>67</sup>

Bakteri Gram negatif *LPS* memiliki peranan penting dalam pemeliharaan integritas struktural selular, serta mengontrol pemasukan molekul hidrofobik dan zat kimia beracun. Berdasarkan aktifitas biologis *LPS* merupakan faktor patogen yang penting dari banyak bakteri periodontopathic. Sejumlah penelitian melaporkan kemampuan dari komponen membran terluar ini dapat mengaktivasi respon peradangan inang dan mengganggu remodeling tulang.<sup>67</sup>

Salah satu peran penting *LPS* pada *P. gingivalis* adalah mengganggu ketahanan inang dengan cara mengintervensi distribusi leukosit disekitar kolonisasi bakteri. Bahkan, *LPS P. gingivalis* sulit dikenali oleh sistem pertahanan inang apabila dibandingkan dengan *LPS* dari spesies bakteri gram negatif lainnya (misalnya *E. coli*). Selain menginduksi sintesis sitokin, *LPS P. gingivalis* juga menghambat diferensiasi osteoblas dan mineralisasi pada stem sel ligamen periodontal yang berpartisipasi pada regenerasi jaringan periodontal.<sup>67</sup>

#### 2.2.4.1.2.4 Protease

Kemampuan dari mayoritas jenis *P. gingivalis* dalam mensekresi sejumlah enzim hidrolitik, proteolitik, dan lipolitik bersamaan dengan metabolit toksik, adalah salah satu dari banyak karakteristik virulensi yang menyebabkan bakteri ini

dapat berkembang dengan pesat di dalam rongga mulut. Enzim-enzim ini biasanya dekat dengan sel inang sementara enzim lainnya ditemukan di area spasial periplasmik. Tipe enzim protease, merupakan implikasi yang kuat dari progresifitas penyakit periodontal. Diantara jenis protease ini adalah *trypsin*-, *thiol*-, *caseinolytic proteinases*, dan *peptidases*.<sup>67</sup>

Terdapat dua kelompok protease yang diproduksi oleh *P. gingivalis*. Satu diantaranya merupakan kelompok proteinase sistein atau yang biasa disebut dengan tripsin-like enzyme. Kelompok enzim lainnya adalah proteinase *serine*. Proteinase ini juga dikenal dengan istilah *gingipain*, yang dinamakan *gingipain R* dan *K* yang membelah arginin dan lisin. Terdapat dua jenis *gingipain R* yaitu *RgpA* dan *RgpB*, sedangkan *gingipain K* hanya memiliki satu tipe yakni *Kgp*. *Gingipain R* mendegradasi komponen matriks ekstraseluler termasuk satuan integrin-fibronectin, sitokin, imunoglobulin, dan faktor komplemen. *Gingipain* juga berperan penting dalam proses pembuatan dan pematangan dari *fimbriae FimA*. Terdapat bukti kuat yang mengindikasikan protease *P. gingivalis* terlibat secara langsung dalam proses kolonisasi poket periodontal yang menyebabkan kerusakan jaringan pendukung periodontal. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa protease *P. gingivalis* terlibat dalam degradasi protein matriks ekstraseluler seperti kolagen, aktivasi matriks *metalloproteinase*, inaktivasi inhibitor plasma proteinase, pembelahan reseptor permukaan sel, dan deregulasi inflamasi.<sup>67</sup>

#### 2.2.4.1.2.5 Protein Membran Terluar

Pembungkus sel dari bakteri Gram negatif seperti spesies *Porphyromonas* terdiri dari dua membran sel, yaitu membran luar dan membran dalam. Kedua lapisan membran ini memiliki komposisi dan struktur yang berbeda. Keduanya dipisahkan oleh periplasma yang terdiri dari lapisan peptidoglycan.<sup>67</sup> Membran dalam merupakan lapisan-lapisan fosfolipid dengan sejumlah protein integral membran dalam, sedangkan membran luar merupakan lapisan-lapisan asimetris yang terdiri dari lapisan fosfolipid di bagian dalam dan lapisan lipopolisakarida di bagian luar. Membran sel bakteri berperan sebagai pelindung selektif yang memungkinkan pergerakan dari beberapa substansi melewati protein porin membran luar. Protein membran luar secara umum dibagi menjadi dua kategori,

lipoprotein membran luar terjangkar pada membran luar melalui ekor lipid terminal N, dan protein integral membran luar yang terdiri dari area perputaran membran. Membran luar terlibat dalam mayoritas proses pengenalan spesifik sebagai area yang paling terekspos dari sel bakteri.<sup>67</sup>

### 2.2.5 Gingivitis pada Kehamilan

Sejak awal kehamilan, hormon estrogen dan progesteron meningkat hingga mencapai 100 kali. Adanya perubahan hormonal selama kehamilan menyebabkan wanita hamil cenderung rentan mengalami gingivitis, yang ditandai dengan peradangan dan pembengkakan gingiva.<sup>70</sup> Tampilan klinis gingiva pada ibu hamil cenderung berbeda dibanding dengan wanita yang tidak hamil, karena adanya perubahan vaskular maka gingiva berwarna merah gelap dan mudah berdarah. Edema pada gingiva menyebabkan permukaannya menjadi halus, tepi gingiva menebal dan papil interdental hiperplastik.<sup>71</sup> Kondisi reversibel ini umumnya disebut sebagai gingivitis kehamilan (*pregnancy gingivitis*).<sup>70</sup> Terjadi peningkatan permeabilitas vaskular yang memfasilitasi difusi bakteri dan produk-produk endotoksinnya ke dalam jaringan gingiva. Kehamilan bukanlah faktor risiko bagi periodontitis kronis, namun kondisi kehamilan menyebabkan komposisi plak subgingiva mengalami perubahan, sehingga rasio bakteri anaerob Gram negatif terhadap spesies bakteri aerob meningkat. Perubahan ini dapat terjadi baik pada ibu yang melahirkan cukup bulan ataupun yang tidak (prematur).<sup>70</sup> Gingivitis pada ibu hamil dimulai pada trimester II kehamilan sampai mencapai titik keparahan pada trimester III dan mulai berkurang pada bulan kesembilan. Adapun faktor yang memperparah terjadinya gingivitis ialah kebersihan mulut misalnya adanya penumpukan plak gigi.<sup>72</sup> Perubahan hormonal akibat peningkatan estrogen dan progesteron selama kehamilan memiliki pengaruh khusus terhadap periodonsium, yaitu berupa peningkatan permeabilitas vaskular pada jaringan gingival sehingga bakteri dan/atau produk-produknya dapat berdifusi lebih mudah dibandingkan kondisi normal.<sup>73</sup> Kehamilan sendiri tidak menyebabkan terjadinya gingivitis, dan apabila terjadi gingivitis adalah karena disebabkan oleh plak bakteri, sebab pada masa kehamilan terjadi peningkatan respon gingiva terhadap plak. Kehamilan akan berpengaruh terhadap keparahan daerah yang sebelumnya sudah mengalami radang, akan terjadi

kehilangan perlekatan klinis, kegoyangan gigi dan cairan gingiva meningkat selama kehamilan, keparahan gingivitis menurun pada dua bulan setelah melahirkan.<sup>72</sup> Peningkatan estrogen dan progesteron khususnya mengakibatkan perubahan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan gingiva membengkak dan cairan sulkus meningkat. Produksi prostaglandin dirangsang, sehingga inflamasi gingiva meningkat, keratinisasi epitel gingiva hilang, proliferasi fibroblas, kemotaksis dan kapasitas fagositosis dari neutrofil. Tingginya kadar progesteron selama kehamilan mempengaruhi perkembangan peradangan lokal oleh regulasi rendah produksi *IL-6* sehingga jaringan gingiva kurang efisien dalam melawan inflamasi yang dihasilkan oleh bakteri.<sup>18,71</sup>

#### **2.2.6 Penelitian-penelitian Penyakit Periodontal yang Berhubungan dengan Kelahiran Bayi Prematur**

Penelitian mengenai hubungan penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur dipelopori oleh Offenbacher *et al.* melaporkan bahwa penyakit periodontal merupakan faktor risiko yang menyebabkan terjadinya kelahiran bayi prematur. Penelitian kasus kontrol pada 93 ibu yang melahirkan bayi prematur, hasil *OR* 7,9 menunjukkan bahwa ibu dengan penyakit periodontal memiliki kemungkinan berisiko 7,9 kali lebih tinggi melahirkan bayi prematur.<sup>14</sup> Beberapa penelitian menjelaskan bahwa ibu hamil yang menderita periodontitis berisiko mengalami kelahiran bayi prematur. Hasil penelitian Offenbacher *et al.* lebih lanjut memperlihatkan bahwa terdapat 18,6% insiden kelahiran bayi prematur terjadi pada ibu dengan periodontitis dibanding pada ibu yang sehat sebanyak hanya 11,2%.<sup>25</sup>

Penelitian selanjutnya oleh Radnai *et al.* dilakukan pengukuran kadar *PGE-2* dan *IL-1* dalam cairan krevikular gingiva (CKG) dan kadar periodontopatogen pada 48 ibu hamil dengan kelahiran bayi prematur BBLR. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar *PGE<sub>2</sub>* dalam CKG pada ibu dengan kelahiran bayi prematur dan BBLR secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan ibu dengan kelahiran aterm.<sup>71</sup> Adapun keberadaan periodontopatogen dalam plak yang matur terbukti secara signifikan lebih tinggi pada ibu dengan kelahiran bayi prematur dan BBLR. Kesimpulannya adalah bahwa kadar *PGE<sub>2</sub>* di dalam CKG

menunjukkan tanda aktifitas penyakit periodontal dan diikuti dengan menurunnya berat bayi lahir.<sup>72</sup>

Penelitian Dortbudak *et al.* menemukan *colony-forming units (CFU)* bakteri dari sampel plak subgingival dalam jumlah tinggi pada 5 (lima) dari 6 (enam) wanita yang mengalami kelahiran bayi prematur, sementara itu temuan CFU bakteri tersebut hanya terjadi pada 4 (empat) dari 30 wanita yang mengalami kelahiran aterm.<sup>19</sup> Temuan oleh Dortbudak *et al.* tersebut mendukung ide bahwa jumlah bakteri periodontal dapat menjadi faktor yang signifikan terhadap kelahiran bayi terlepas dari fakta bahwa jumlah bakteri subgingival dapat mengalami perubahan selama kehamilan, yaitu terjadi peningkatan bakteri anaerob dari usia kehamilan dua bulan hingga bulan kedelapan, dan kembali menurun hingga level normal setelah melalui masa persalinan.<sup>74</sup> Temuan CFU dan adanya patogen *orange & red complexes* dari sampel plak subgingiva berbeda bermakna antara wanita yang mengalami kelahiran bayi prematur dengan yang aterm. Dortbudak *et al.* menyimpulkan bahwa ibu hamil 15-20 minggu, yang mengalami periodontitis (dari temuan klinis dan parameter mikrobial) dengan peningkatan jumlah *PGE<sub>2</sub>*, *IL-6*, dan *IL-8* dalam cairan amnionnya, berisiko tinggi mengalami kelahiran bayi prematur.<sup>17</sup> Implikasi dari hal ini adalah bahwa periodontitis dapat memicu respon inang dalam korioamnion yang memungkinkan terjadinya kelahiran bayi prematur.

Sebuah studi *cohort* pada ibu hamil oleh Madianos *et al.* menemukan bahwa infeksi periodontal pada ibu hamil tanpa adanya antibodi protektif *IgG* dalam serum dan respon translokasi antibodi *IgM* fetus terhadap patogen *orange/red complex* dapat memicu kelahiran bayi prematur.<sup>75</sup> Lopez *et al.* meneliti mengenai insidensi kelahiran bayi prematur hanya pada kasus persalinan spontan atau pecah ketuban dini; bukan akibat kondisi sistemik ibu. Penelitian ini membagi subjek penelitian atas dua kelompok, yaitu kelompok ibu hamil dengan gingivitis atau periodontitis ringan yang memperoleh perawatan periodontal sebelum kehamilan 28 minggu, dan kelompok ibu hamil dengan penyakit periodontal yang tidak pernah memperoleh perawatan periodontal selama kehamilan. Penelitian ini memperoleh hasil insidensi yang dibagi atas 3 (tiga) kejadian, yaitu kejadian bayi lahir prematur, BBLR, dan bayi prematur. Total

insidensi kelahiran bayi prematur adalah 2,8% dengan insiden 1,5% pada ibu hamil dengan jaringan periodontal sehat, dan insiden 5,2% pada ibu hamil yang memiliki penyakit periodontal. Risiko relatif ibu hamil dengan penyakit periodontal dapat mengalami kelahiran bayi prematur adalah 3,5. Total insidensi BBLR adalah 1,9% dengan 1,0% insiden pada wanita dengan jaringan periodontal sehat, dan 3,4% pada ibu hamil dengan penyakit periodontal. Risiko relatif kejadian bayi dengan BBLR adalah 3,5. Total insidensi kelahiran bayi prematur adalah 4,7%, insiden 2,5% pada ibu hamil yang memiliki jaringan periodontal sehat, dan 8,6% insiden pada ibu hamil dengan penyakit periodontal. Risiko relatif ibu hamil dengan penyakit periodontal dapat mengalami kelahiran bayi prematur adalah 3,5.<sup>51,52</sup>

Balwant *et al.* melaporkan bahwa penurunan berat bayi yang dilahirkan oleh ibu ras Kaukasus, berhubungan dengan penyakit periodontal pada saat kehamilan. Kelompok ibu yang menderita periodontitis memiliki rerata berat bayi paling rendah, sesuai dengan makin buruknya jaringan periodontal ibu, dibanding kelompok dengan periodontal sehat.<sup>76</sup> Kebersihan mulut, kedalaman poket dan tingginya kehilangan perlekatan periodontal pada ibu hamil dapat berhubungan dengan kelahiran bayi prematur yang disertai BBLR. Terapi periodontal seperti *scaling and root planing (SRP)* pada ibu hamil berhubungan dengan menurunnya kelahiran bayi prematur.

Penelitian oleh Mitchell-Lewis *et al.* terhadap 164 ibu memperlihatkan bahwa 18,9% kelahiran bayi prematur terjadi pada kelompok tanpa terapi periodontal, dan 13,5% pada kelompok yang mendapat terapi periodontal. Secara statistik hasil tersebut tidak bermakna namun terjadi penurunan kelahiran bayi prematur sekitar 28,65% pada kelompok yang mendapat terapi periodontal. Ibu yang melahirkan prematur secara bermakna memiliki jumlah bakteri *T. forsythia*, dan *C. rectus* yang tinggi.<sup>61</sup> Mitchell-Lewis *et al.* membuktikan bahwa wanita yang melahirkan bayi prematur memiliki peningkatan jumlah bakteri periodontopatogen dalam rongga mulutnya, dan bahwa terjadi penurunan insiden kelahiran bayi prematur pada ibu yang telah menerima perawatan periodontal selama kehamilan.<sup>61</sup>

Jeffcoat *et al.* yang melakukan penelitian pada 366 ibu hamil 21-25 minggu menyimpulkan bahwa intervensi dengan *SRP* (*Scaling and Root Planing*) pada ibu hamil yang menderita periodontitis akan dapat menurunkan kemungkinan terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>16</sup> Status kesehatan ibu selama hamil merupakan faktor risiko yang signifikan dengan kelahiran bayi prematur dan BBLR. Kelahiran bayi prematur dapat diminimalisir atau dicegah dengan memberikan perlakuan terapi periodontal terhadap ibu hamil dengan periodontitis. Hal ini dibuktikan oleh Radnai *et al.* yang melakukan perawatan periodontal pada ibu hamil yang dirujuk karena ancaman kelahiran bayi prematur. Hasilnya menunjukkan kelompok dengan perlakuan mencapai rerata usia kandungan lebih lama 1,4 minggu, dan berat bayi lahir rerata lebih berat 476,6 gram dibandingkan kelompok tanpa perlakuan. Meskipun perawatan periodontal baru diberikan pada trimester ketiga, perawatan periodontal ini dapat berperan positif terhadap hasil kehamilan.<sup>77</sup>

Beberapa penelitian lainnya mengemukakan hasil yang berbeda. Penelitian oleh Moore *et al.* pada tahun 2005 tidak menemukan hubungan antara subjek genotipe *IL-1 $\beta$*  atau *TNF- $\alpha$*  pada subjek ibu hamil dengan penyakit periodontal dengan keparahan periodontitis dan kejadian bayi lahir prematur.<sup>78</sup> Noack *et al.* pada tahun yang sama juga tidak menemukan hubungan antara seluruh faktor klinis periodontal (indeks plak, BOP, kedalaman poket, dan kehilangan perlekatan) maupun sampel patogen yang diambil dari plak subgingiva, dengan kontraksi prematur ataupun kelahiran bayi prematur dan BBLR.<sup>79</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Lunardelli *et al.* menyimpulkan bahwa perawatan periodontal pada masa kehamilan tidak memberikan efek yang signifikan pada kelahiran bayi prematur dan BBLR. Hasil ini kemungkinan karena jumlah sampel yang digunakan relatif kecil.<sup>80</sup> Peran bakteri periodontopatogen pada ibu hamil yang menderita periodontitis serta hubungannya dengan kelahiran bayi prematur akhir-akhir ini mulai diteliti kembali. Diperlukan penelitian-penelitian lebih lanjut dengan memakai metode yang lebih akurat untuk memastikan hubungan periodontopatogen penyakit periodontal pada ibu hamil dengan kelahiran bayi prematur dan BBLR.

Penelitian-penelitian tersebut di atas sebagian besar mengkaji mengenai faktor klinis dan peran mediator inflamasi dalam penyakit periodontal dengan kelahiran bayi prematur dan BBLR. Adapun penelitian yang mengkaji mengenai hubungan bakteri spesifik *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur juga telah dikaji sebelumnya, namun masih dibutuhkan studi yang menjelaskan mengenai faktor proporsi bakteri terhadap kelahiran bayi prematur.

#### **2.2.6.1 Penelitian Mengenai Hubungan *Porphyromonas gingivalis* dengan Gangguan Kehamilan dan Kelahiran Bayi Prematur**

Penelitian yang paling awal mengkaji mengenai hubungan *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur dilakukan pada tahun 1994 oleh Collins *et al.* yang meneliti efek *P. gingivalis* terhadap produksi mediator inflamasi dan kelahiran bayi pada objek hamster.<sup>21</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua kelompok yang diberi perlakuan dengan *P. gingivalis* secara signifikan menyebabkan peningkatan  $PGE_2$  dan *TNF- $\alpha$* . Terjadi penurunan berat fetus sebesar 24%, peningkatan *embryoletality* sebesar 26,5%, dan peningkatan persentase resorpsi fetus (keguguran) menjadi 10,6% pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Terdapat hubungan signifikan antara peningkatan  $PGE_2$  dan *TNF- $\alpha$*  dengan retardasi pertumbuhan dan *embryoletality* fetus. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa infeksi oleh periodontopatogen Gram negatif dapat menyebabkan gangguan kelahiran bayi dan bahwa tingkat  $PGE_2$  dan *TNF- $\alpha$*  yang diproduksi sebagai akibat dari infeksi tersebut berhubungan dengan keparahan efek kelainan pada fetus.<sup>21</sup>

Lin *et al.* pada tahun 2003 mempelajari efek infeksi *P. gingivalis* terhadap kehamilan.<sup>22</sup> Subjek tikus diberikan perlakuan infeksi dengan *heat-killed P. gingivalis* ( $10^9$  CFU) dalam *chamber* subkutan dan dikawinkan 2 (dua) minggu kemudian. Setelah mencapai usia kehamilan 7,5 hari, 20 tikus diberi perlakuan dengan *live P. gingivalis* ( $10^7$  CFU), dan 8 (delapan) tikus diberi perlakuan dengan *broth* sebagai kelompok kontrol, lalu diterminasi pada usia kehamilan 16,5 hari. *Fetal growth restriction (FGR)* diartikan sebagai fetus yang memiliki berat badan 2 (dua) standar deviasi di bawah kontrol (rerata 0,56 dengan standar deviasi 0,05). Diantara 20 tikus yang diberi perlakuan, 8 (delapan) tikus yang masing-masing memiliki sejumlah fetus baik dengan berat badan normal (0,51

gr), maupun BBLR (0,34 gr). Tikus percobaan lainnya memiliki fetus dengan berat badan normal (0,57 gr). Sampel liver, uterus, dan *spleen* tikus diperiksa untuk menilai keberadaan *DNA P. gingivalis* di dalamnya menggunakan teknik *PCR*. Tiga dari delapan tikus perlakuan yang memiliki fetus dengan berat badan rendah tersebut, ditemukan memiliki *P. gingivalis* dalam liver dan uterusnya, sedangkan temuan ini tidak terdeteksi pada sampel tikus kontrol dan tikus perlakuan yang lainnya. Serum tikus yang memiliki fetus dengan berat badan rendah ditemukan peningkatan *TNF- $\alpha$*  secara signifikan, sementara itu *IL-10* menurun secara signifikan dibandingkan tikus dengan berat fetus normal. Jumlah *IgG* yang spesifik terhadap *P. gingivalis* dalam serum mengalami peningkatan secara signifikan pada tikus dengan fetus berat badan rendah dibandingkan tikus dengan fetus berat badan normal. Data-data ini menunjukkan bahwa fetus dengan berat badan rendah yang dipicu oleh infeksi *P. gingivalis* ini berhubungan dengan diseminasi sistemik organisme tersebut dan aktivasi respon imun serta inflamasi maternal.<sup>22</sup>

Selanjutnya pada tahun 2005 Boggess *et al.* menemukan bahwa diantara kelinci hamil yang diberi perlakuan implantasi *P. gingivalis* dalam *subcutaneous steel chambers*, mikroorganisme ini terdeteksi 33% dalam liver maternal, 49% di plasenta, dan 34% di liver fetus.<sup>81</sup> Temuan ini menyimpulkan bahwa *P. gingivalis* yang terekspos secara kronis pada kelinci hamil menyebabkan diseminasi sistemik, penyebaran transplasental, dan tereksposnya fetus terhadap mikroorganisme tersebut.<sup>81</sup>

Leon *et al.* pada tahun 2007 menemukan bahwa diantara 26 pasien dengan risiko kelahiran bayi prematur (usia kehamilan 24-34 minggu), delapan subjek (30,8%) diantaranya ditemukan deteksi *P. gingivalis* baik dalam sampel plak subgingiva maupun pada sampel cairan ketuban ibu.<sup>82</sup> Katz *et al.* pada tahun 2009 menemukan adanya antigen *P. gingivalis* di jaringan plasenta. Antigen ini ditemukan pada sinsiotrophoblas plasenta, trophoblas korion, sel desidua, sel-sel epitel amnion, dan sel-sel vaskular.<sup>23</sup> Terdapat peningkatan substantif intensitas *immunostaining* jaringan yang diambil dari wanita dengan korioamnionitis dibandingkan subjek yang mengalami kelahiran bayi cukup bulan, ( $p < 0,019$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa *P. gingivalis* dapat mengkolonisasi jaringan

plasenta dan bahwa keberadaan mikroorganisme ini dapat berkontribusi pada kelahiran bayi prematur.<sup>23</sup>

Ercan *et al.* pada tahun 2013 yang melakukan penelitian untuk mendeteksi keberadaan bakteri *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *C. rectus*, dan *E. Corrodens* pada cairan ketuban dan plak subgingiva 50 orang wanita hamil menemukan adanya *C. rectus*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, dan *F. nucleatum* pada 3 dari 4 orang wanita yang melahirkan bayi prematur.<sup>83</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa transmisi sebagian periodontopatogen dari rongga mulut ibu dapat menyebabkan gangguan kelahiran.<sup>83</sup>

Penelitian yang tergolong cukup baru pada tahun 2015 Min Ao *et al.* menemukan bahwa infeksi gigi oleh *P. gingivalis* meningkatkan *TNF-α* (2,5 kali), *IL-17* (2 kali), *IL-6* (2 kali), dan *IL-1β* (2 kali).<sup>84</sup> Kelompok tikus yang diberikan perlakuan infeksi *P. gingivalis* melahirkan pada usia kehamilan 18,25 hari dengan BBLR, sedangkan kelompok kontrol melahirkan pada usia kehamilan 20,45 hari. Defek pada jaringan plasenta tikus yang diberi infeksi *P. gingivalis* terdiri atas ketuban pecah dini, *placental detachment*, perubahan degeneratif trofoblas dan sel endotelial, termasuk juga ditemukannya area nekrosis pada plasenta. Infeksi oleh *P. gingivalis* secara signifikan menyebabkan peningkatan *PMN* dan makrofag pada jaringan plasenta, yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi lokal mediator proinflamasi termasuk *TNF-α* dan *COX-2*. Lipopolisakarida dari *P. gingivalis* secara signifikan meningkatkan ekspresi *COX-2*, *IL-8*, dan *TNF-α* pada trofoblas *HTR-8*. Penelitian ini menunjukkan terjadinya kelahiran prematur dan BBLR pada tikus yang terinfeksi, translokasi *P. gingivalis* ke jaringan plasenta, peningkatan sirkulasi dan ekspresi mediator proinflamasi, dan kemampuan *LPS P. gingivalis* untuk memicu produksi sitokin secara langsung pada trofoblas secara *in vitro*. Temuan-temuan ini secara lanjut menggarisbawahi besarnya efek infeksi lokal dan sistemik serta inflamasi selama kehamilan yang mendukung ide bahwa pencegahan dan/atau eliminasi infeksi gigi seperti periodontitis marginal/periapikal sebelum kehamilan menjadi penting untuk mengurangi insidensi kelahiran bayi prematur dan BBLR.<sup>84</sup>

Seluruh penelitian-penelitian tersebut di atas mayoritas telah membuktikan temuan *P. gingivalis* dari rongga mulut yang terdeteksi di jaringan kompleks fetoplasenta dan korioamnion ibu hamil, serta temuan-temuan yang berkaitan dengan mediator proinflamasi yang terlibat dalam patogenesis penyakit periodontal sehingga berisiko terhadap kelahiran bayi prematur. Hingga saat ini masih belum ditemukan penelitian yang mengkaji mengenai hubungan proporsi bakteri *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur di Indonesia. Proporsi bakteri *P. gingivalis* dalam penyakit periodontal perlu dikaji lebih jauh untuk menentukan seberapa besar jumlah bakteri tersebut dapat meningkatkan risiko kelahiran bayi prematur, sehingga hasilnya nanti diharapkan dapat dijadikan parameter bagi penurunan angka morbiditas dan mortalitas bayi akibat lahir prematur.

### 2.3 Mekanisme Infeksi Periodontal terhadap Kelahiran Bayi Prematur

Penyakit periodontal merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif anaerob yang berkoloni pada daerah subgingiva dan merupakan faktor lokal dan sistemik yang meningkatkan *pro-inflammatory* prostaglandin dan sitokinetik.<sup>36</sup> *Porphyromonas gingivalis* adalah bakteri anaerob gram negatif yang merupakan patogen periodontal utama dan agen etiologi primer penyakit periodontal yang destruktif. Bakteri ini tidak hanya menunjukkan sifat patogeniknya dalam penyakit periodontal saja, melainkan juga dalam penyakit-sistemik seperti penyakit kardiovaskular dan komplikasi kehamilan.<sup>14</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa periodontopatogen dapat berperan dalam perkembangan patologi sistemik. Penyakit periodontal ditandai dengan serangan bakteri dengan pelepasan berbagai macam produk toksik (vesikel ekstraselular dan lipopolisakarida) oleh patogen periodontal dan oleh respon imun tubuh yang terdiri atas infiltrasi sitokin seperti *TNF- $\alpha$* , *IL-1*, dan *IL-6*.<sup>22</sup>

Infeksi periodontal akan memudahkan proses infeksi bakteri patogen dan respon inflamasi yang menyertainya melalui jalur hematogenesis dan menyebabkan bakteremia yaitu terjadinya sirkulasi endotoksin, enzim hidrolitik, dan *peptic-glycan* yang dapat merangsang respon imun sehingga dapat meningkatkan sirkulasi *pro-inflammatory cytokines* dan *chemokines* seperti *tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )*, *interleukin-1 (IL-1)*, dan *IL-6*.

*Lipopolysaccharides (LPS)* dapat merangsang keluarnya berbagai mediator aktif biologik seperti *IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* , dan *PGE<sub>2</sub>*. Peningkatan konsentrasi sitokin pada ibu hamil dapat menyebabkan dilatasi dan pecahnya dinding plasenta sehingga terjadi kelahiran bayi prematur.<sup>14,58</sup> Penelitian Lin *et al.* menemukan adanya peningkatan *TNF- $\alpha$*  dan penurunan *IL-10* dalam serum maternal dapat dikatakan berhubungan secara langsung dengan *FGR (Fetal Growth Restriction)*.<sup>22</sup> Peningkatan *TNF- $\alpha$*  dan penurunan *IL-10* dalam serum pada ibu hamil juga telah diimplikasikan dalam kejadian pecah ketuban dini dan kelahiran bayi prematur. Peran *TNF- $\alpha$*  dalam mekanisme kelahiran bayi prematur diantaranya bahwa *TNF- $\alpha$*  yang terbentuk sebagai respon terhadap produk bakteri dapat memicu produksi prostaglandin oleh amnion, desidua, dan myometrium. Beberapa bukti bahwa *TNF- $\alpha$*  dapat memicu kelahiran bayi prematur adalah bahwa konsentrasi *TNF- $\alpha$*  ditemukan tinggi pada ibu yang melahirkan bayi prematur dengan atau tanpa kejadian ketuban pecah dini, dan pada ibu yang mengalami infeksi intra-amnion. Penelitian pada subjek hewan juga membuktikan bahwa pemberian *TNF- $\alpha$*  pada hewan yang hamil dapat memicu kelahiran bayi prematur.<sup>15</sup>

Bakteri-bakteri yang dapat ditemukan pada penyakit periodontal antara lain adalah *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* dan spesies *Capnocytophaga*.<sup>57</sup> Diantara bakteri-bakteri tersebut *P. gingivalis*, *T. denticola* dan *T. forsythia* merupakan bakteri yang paling berperan besar dalam proses perkembangan penyakit periodontal.<sup>65</sup> Penelitian membuktikan keberadaan bakteri *P. gingivalis* sangat dominan pada penyakit periodontitis khususnya periodontitis yang sifatnya progresif cepat. Bakteri tersebut mampu menghasilkan *LPS* dan sitokin yang memicu peradangan dalam aliran darah.<sup>27</sup>

Bakteri periodontopatogen seringkali dihubungkan dengan gangguan persalinan. Bakteri-bakteri utama penyebab penyakit periodontal, seperti *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, dan *C. rectus* ditemukan dalam plasenta dan cairan ketuban wanita yang mengalami kelahiran bayi prematur.<sup>23,82</sup> Faktanya, plasenta manusia memiliki berbagai jenis bakteri (mikrobioma) yang mirip dengan mikrobioma rongga mulut orang dewasa.<sup>85</sup> Tereksposnya fetus oleh periodontopatogen dari biofilm rongga mulut ibu juga telah dibuktikan dengan

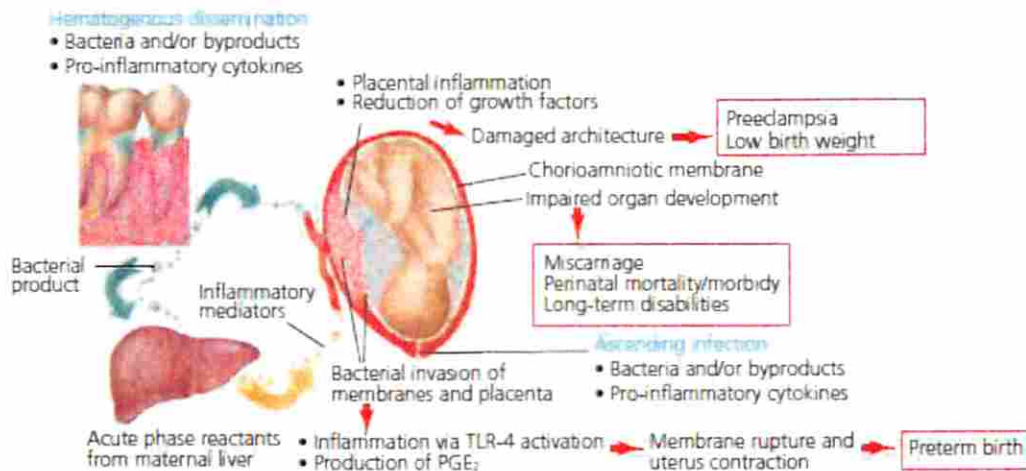
mengukur immunoglobulin M pada fetus yang secara spesifik bereaksi terhadap *P. gingivalis* dan *C. rectus*. Temuan ini menunjukkan adanya respon adaptif imun tubuh oleh fetus terhadap bakteremia oral dari ibu.<sup>75,86</sup>

Selama kehamilan, plasenta tumbuh dan berkembang dengan dukungan jaringan uterin ibu. Vaskularitasnya yang tinggi memudahkan plasenta menerima nutrisi dari jaringan maternal dan mengantarkannya ke fetus melalui tali pusar. Fetus berada dalam cairan ketuban yang dikelilingi oleh kantung amnion. Seiring dengan pertumbuhan fetus, ruang dan nutrisi yang tersedia akan semakin berkurang. Memasuki usia kehamilan lanjutan, *level PGE<sub>2</sub>* dan sitokin inflamasi seperti *TNF- $\alpha$*  dan *IL-1 $\beta$*  meningkat secara teratur hingga sampai pada waktunya, mediator-mediator inflamasi ini akan memicu robeknya kantung amnion dan menyebabkan kontraksi uterin, dilatasi serviks, dan berakhir pada persalinan normal.<sup>87</sup> Seluruh proses inflamasi ini mengontrol persalinan bayi yang normal.

Meningkatnya permeabilitas vaskular selama kehamilan dapat memudahkan sirkulasi patogen dan produk toksiknya secara sistemik menuju unit fetoplasenta. Tipe ancaman bakteri ini memicu pelepasan sitokin inflamasi yang dapat menyebabkan robeknya membran fetus secara prematur dan kontraksi dini intrauterin. Infeksi/inflamasi pada plasenta menjadi patogenesis utama terjadinya komplikasi pada kehamilan. Temuan labolatoris menunjukkan bahwa sel-sel plasenta mengalami inflamasi ketika terekspos kepada *F. nucleatum* dan *C. rectus*.<sup>88</sup> Temuan-temuan eksperimen pada hewan juga telah menunjukkan adanya translokasi bakteri, inflamasi plasenta, peningkatan resorpsi fetus (serupa dengan keguguran), dan/atau hambatan pertumbuhan fetus sebagai respon terhadap infeksi oleh patogen oral.<sup>89,90</sup>

Sejumlah studi menemukan hubungan antara peningkatan level penanda inflamasi lokal dan sistemik seperti *CRP*, *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *TNF- $\alpha$* , *PGE<sub>2</sub>*, fibronectin, dan alfafetoprotein; dengan gangguan persalinan. Peningkatan *level CRP* selain menyebabkan kelahiran bayi prematur juga dihubungkan dengan terjadinya hambatan pertumbuhan intrauterin, dan preeklamsia.<sup>91-94</sup> Preeklamsia berhubungan dengan peningkatan tekanan darah maternal, proteinuria, dan *level* sitokin proinflamasi.<sup>92</sup>

Penyakit periodontal adalah penyakit infeksi yang terjadi jauh dari unit fetoplasenta. Seperti halnya infeksi yang lain, pada penyakit periodontal juga terjadi peningkatan respon inflamasi lokal terhadap bakteri dan faktor-faktor virulensinya dalam rongga mulut. Sitokin tersebut, bersama bakteri, dapat masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh sehingga memicu respon inflamasi sistemik.<sup>89,95</sup> Sebuah model yang menggambarkan hubungan antara penyakit periodontal dan gangguan persalinan menunjukkan bahwa penyakit periodontal dapat menyebabkan gangguan persalinan secara langsung maupun secara tidak langsung. Secara langsung, bakteri periodontal dan produk virulensinya dapat berdiseminasi ke dalam unit fetoplasenta, memulai infeksi ektopik dan memicu respon inflamasi lokal yang menyebabkan peningkatan sitokin dan mediator proinflamasi yang berkontribusi dalam komplikasi kehamilan. Secara tidak langsung, sitokin dan mediator inflamasi yang diproduksi pada tingkat gingival dapat masuk ke dalam aliran darah dan memicu respon inflamasi sistemik yang dapat mencapai unit fetoplasenta dan mengakibatkan gangguan persalinan.<sup>86</sup>



Gambar 2.4 Hubungan Patogenesis Penyakit Periodontal dan Kelahiran Bayi Prematur<sup>96</sup>

Mekanisme terjadinya kelahiran bayi prematur yang dipicu oleh penyakit periodontal melibatkan faktor mikrobiologi dan respon inflamasi sistemik. *Porphyromonas gingivalis* merupakan salah satu bakteri yang paling tinggi peranannya dalam perkembangan penyakit periodontal.<sup>64,65</sup> Bakteri yang

merupakan anggota minoritas flora oral yang normal ini dapat menjadi patogenik jika kondisi inang mendukung, misalnya pada kondisi *level* pH oral yang rendah, atau jika penderita memiliki kebiasaan merokok.<sup>57</sup> Ibu yang sedang hamil umumnya mengalami perubahan kondisi fisiologis seperti peningkatan hormon estrogen dan progesteron, peningkatan permeabilitas vaskular, dan perubahan sistem imun. Perubahan-perubahan tersebut diketahui dapat memperparah penyakit periodontal pada ibu hamil.<sup>97</sup> Gingivitis, peradangan ringan pada gingiva yang paling sering terjadi pada ibu hamil, ditandai dengan dilatasi pembuluh darah yang menyebabkan pembengkakan pada gingiva (edema), mudah berdarah, dan berwarna kemerahan (eritematosa).<sup>98</sup> Jaringan periodontal yang terinflamasi dapat memproduksi sejumlah sitokin proinflamasi, terutama *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *PGE<sub>2</sub>*, dan *TNF- $\alpha$* , yang dapat menyebabkan efek sistemik pada inang.<sup>99</sup> Kondisi peradangan ini ditandai oleh dilatasi pembuluh darah sebagai respon terhadap invasi bakteri dari plak dan kalkulus. Dilatasi pembuluh darah menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler sehingga dapat mempermudah aktivitas pergerakan mikroba dan mediator-mediator inflamasi lainnya ke dalam pembuluh darah perifer di area gingiva. Penyebaran bakteri dan produk-produk sitokinnya dalam peredaran darah dapat memicu respon inflamasi secara sistemik, termasuk pada sistem reproduksi ibu yang sedang mengandung.<sup>100</sup> Normalnya, mekanisme kelahiran bayi melibatkan mediator-mediator yang terlibat dalam sistem imun tubuh. Ibu yang sedang mengandung secara normal memiliki sejumlah *PGE<sub>2</sub>* yang akan terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Prostaglandin ini akan memicu kontraksi myometrium yang secara normal terjadi pada usia kehamilan di atas 37 minggu.<sup>101</sup> Adanya bakteri dan produk sitokin yang menyebar melalui peredaran darah dapat menyebabkan reaksi inflamasi dan pelepasan mediator-mediator proinflamasi pada sistem fetoplasenta, terutama *IL*, *TNF- $\alpha$*  dan *PGE<sub>2</sub>*. Temuan mediator-mediator proinflamasi tersebut pada membran fetus dan cairan amnion diketahui dapat memicu berbagai mekanisme kelahiran seperti kontraksi myometrium dan dilatasi serviks.<sup>99,100</sup>

Offenbacher *et al.* dalam penelitiannya menjelaskan bahwa efek penyakit periodontal terhadap kelahiran bayi prematur dan/atau BBLR dapat terjadi akibat stimulasi membran fetus pada sintesis prostaglandin oleh sitokin yang diproduksi

oleh jaringan gingiva yang terinflamasi, atau melalui efek endotoksin dari infeksi periodontal.<sup>14</sup> Jaringan periodontal yang terinflamasi kemudian memproduksi sitokin proinflamasi dalam jumlah tinggi, terutama *IL-β*, *IL-6*, dan *TNF-α*. Produksi sitokin oleh makrofag yang terjadi sebagai respon terhadap endotoksin (lipopolisakarida, enzim-enzim hidrolitik, dan peptid-glikan) dari bakteri ini kemudian memicu peningkatan produksi *PGE<sub>2</sub>* yang dapat mengakibatkan kelahiran bayi prematur.<sup>102</sup> Sitokin ini dapat masuk ke peredaran darah melalui membran plasenta, masuk ke cairan amnion. *Level PGE<sub>2</sub>* dalam cairan gingival dapat digunakan sebagai penentu tidak langsung *level PGE<sub>2</sub>* dalam cairan amnion.<sup>103</sup> Infeksi menyebabkan produksi abnormal dari mediator meningkat pada saat yang tidak tepat waktu atau belum waktunya untuk kelahiran, menyebabkan kontraksi uterin dan ruptur prematur dari membran memicu terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>14</sup>

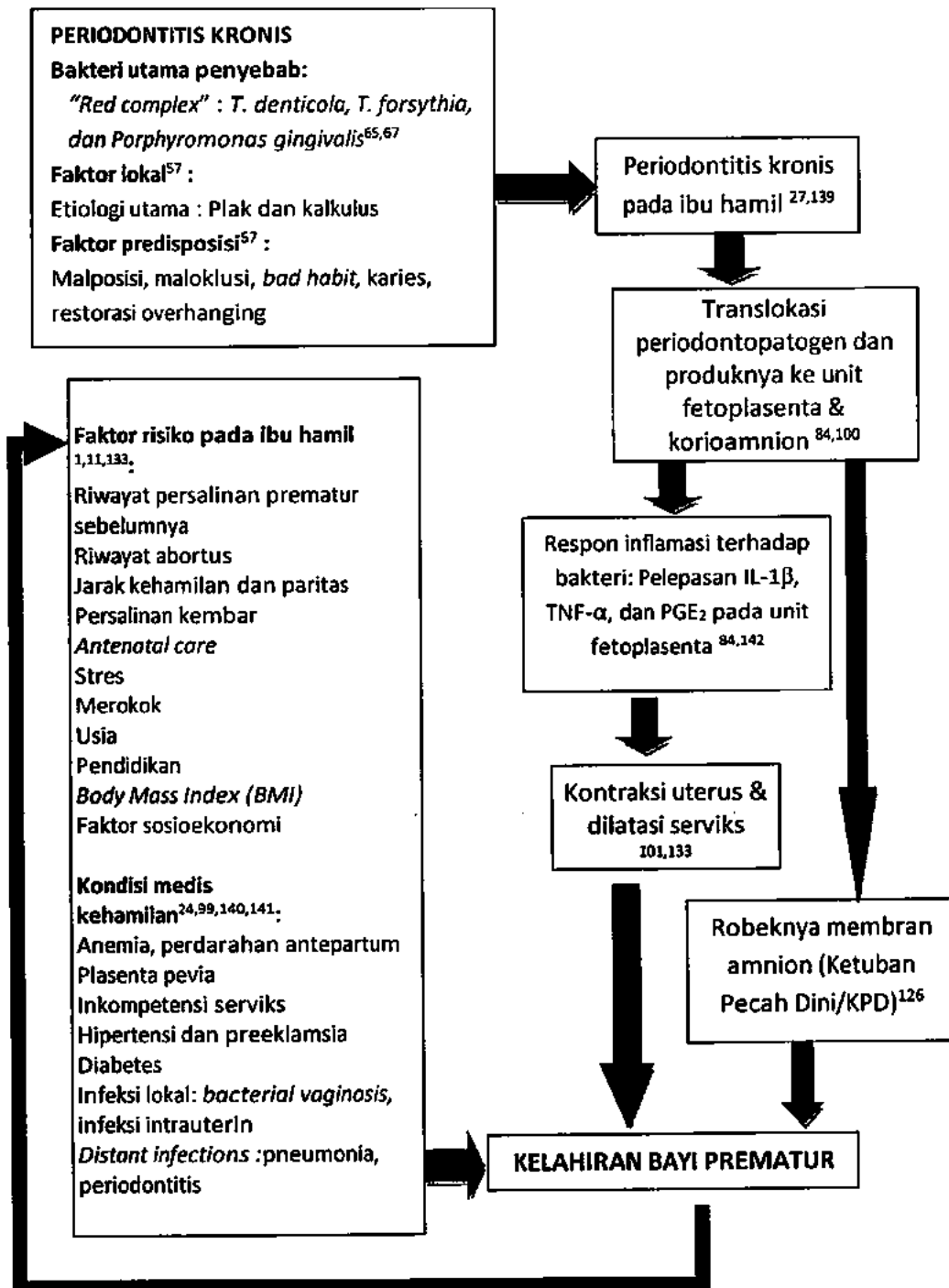
Peningkatan *level PGE<sub>2</sub>* dalam cairan gingiva terbukti dapat digunakan untuk mengidentifikasi aktivitas periodontitis yang juga berhubungan dengan kelahiran bayi prematur dan berat badan lahir bayi yang rendah.<sup>14</sup> Offenbacher *et al.* menjelaskan dua kemungkinan mengapa periodontitis dianggap sebagai faktor risiko kelahiran bayi prematur. Lipopolisakarida dari patogen yang berhubungan dengan periodontitis dapat mengaktifasi pelepasan *TNF-α* dan *IL-1* di plasenta. Produksi lokal sitokin dalam poket periodontal yang disebabkan oleh periodontitis tersebut juga dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi sitokin dalam serum sehingga dengan demikian juga terjadi peningkatan dalam cairan amnion.<sup>104</sup>

Bakteri periodontopatogen yang berada di dalam poket periodontal dan faktor-faktor virulensinya menginduksi respon inang, produksi sitokin (*IL-1*, *PGE<sub>2</sub>*, *TNF-α* dan lainnya) dan antibodi melawan bakteri. Jika respon imun ibu terhadap bakteri rendah atau tidak mampu melokalisir infeksi, maka bakteri beserta faktor-faktor virulensinya, serta sitokin mempunyai akses sistemik ke dalam sirkulasi darah. Bakteri dalam sirkulasi darah akan memicu inang untuk membentuk respon inflamasi lanjutan dengan memproduksi sitokin inflamasi lebih banyak lagi. Selanjutnya bakteri dan faktor-faktor virulensi serta sitokin inflamasi mencapai plasenta. Hal ini menimbulkan bakteri ditempat lain dan terjadi infeksi plasenta, akibatnya terjadi respon inflamasi baru pada fetus-

plasenta dengan memproduksi sitokin lebih banyak. Sitolin diproduksi lebih banyak dengan tujuan untuk berperang dengan infeksi namun di sisi lain sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan plasenta, sedangkan plasenta merupakan merupakan hal vital untuk sirkulasi nutrient ibu kepada janin. Kerusakan jaringan plasenta ini dapat menyebabkan pertumbuhan fetus terganggu, sehingga dapat menyebabkan berat lahir kurang. Peningkatan produksi sitokin inflamasi seperti *IL- $\beta$*  dan *PGE<sub>2</sub>* juga berkontribusi terhadap ruptur membran prematur dan kontraksi uterus yang akan menyebabkan kelahiran bayi prematur.<sup>19,71</sup>

Apabila fetus tidak mampu mengontrol infeksi bakteri dan faktor-faktor virulensinya memperoleh akses ke beberapa jaringan dan menginisiasi respon inflamasi lokal, maka akan terjadi kerusakan struktural pada jaringan dan sistem organ fetus. Hal ini tergantung pada perluasan kerusakan, sehingga menentukan bayi yang baru lahir mampu atau tidak bertahan hidup selama periode perinatal.<sup>19,71</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Diagram Kerangka Teori

Kejadian kelahiran bayi prematur penyebabnya multifaktorial dan memiliki berbagai macam faktor risiko. Berbagai penelitian sebelumnya telah banyak menyebutkan sejumlah faktor risiko pada ibu hamil yang dapat memicu kelahiran bayi prematur, diantaranya adalah riwayat persalinan prematur yang dialami ibu sebelumnya, riwayat abortus, anemia, jarak kehamilan dan paritas, ketuban pecah dini, persalinan kembar, *antenatal care*, stres, merokok, usia, pendidikan, faktor sosioekonomi, dan *Body Mass Index (BMI)*. Kondisi medis kehamilan yang dapat menyebabkan kelahiran bayi prematur adalah perdarahan antepartum, plasenta previa, inkompetensi serviks, preeklamsia, hipertensi, diabetes melitus, infeksi vaginosis, dan *distant infection* atau infeksi jarak jauh seperti pyelonepritis, malaria, pneumonia, dan penyakit periodontal.

Etiologi utama penyakit periodontal adalah plak dan kalkulus, serta dapat diperberat oleh malposisi gigi, maloklusi, kebiasaan buruk (merokok, misalnya), restorasi *overhanging*, dan lain sebagainya. Diantara berbagai spesies bakteri penyebab penyakit periodontal, *P. gingivalis* terbukti dalam berbagai penelitian memiliki faktor virulensi kuat yang mampu menyebabkan penyakit periodontal progresif. Bakteri ini selain merusak jaringan periodontal dalam rongga mulut, juga mampu memicu kelahiran bayi prematur. Terjadinya perubahan hormonal pada ibu hamil menyebabkan perubahan pada jaringan periodontal ibu. Gingiva yang mengalami inflamasi akibat plak sub-supragingiva akan mengakibatkan penyakit periodontal, dan mengakibatkan pertumbuhan bakteri patogen seperti *P. gingivalis*. Translokasi bakteri periodontopatogen memicu terjadinya bakteremia serta respon inflamasi sistemik terutama pada unit fetoplasenta. Bakteri periodontal dan faktor-faktor virulensinya yang ada dalam kedalaman poket periodontal, menginduksi respon imun inang secara lokal, yaitu produksi sitokin (*IL-1*, *PGE<sub>2</sub>*, *TNF* dan lainnya) serta antibodi untuk melawan bakteri. Produk-produk bakteri menyebabkan pelepasan *IL* dan *TNF* sehingga terjadi sintesis *PGE<sub>2</sub>* pada plasenta yang memicu rupturnya dinding plasenta, kontraksi uterus, dan dilatasi serviks. Keseluruhan mekanisme tersebut kemudian dapat berakibat pada kelahiran bayi secara prematur.

Sebagaimana disebutkan di atas, adanya riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya yang dialami oleh ibu dapat meningkatkan risiko terjadinya kembali

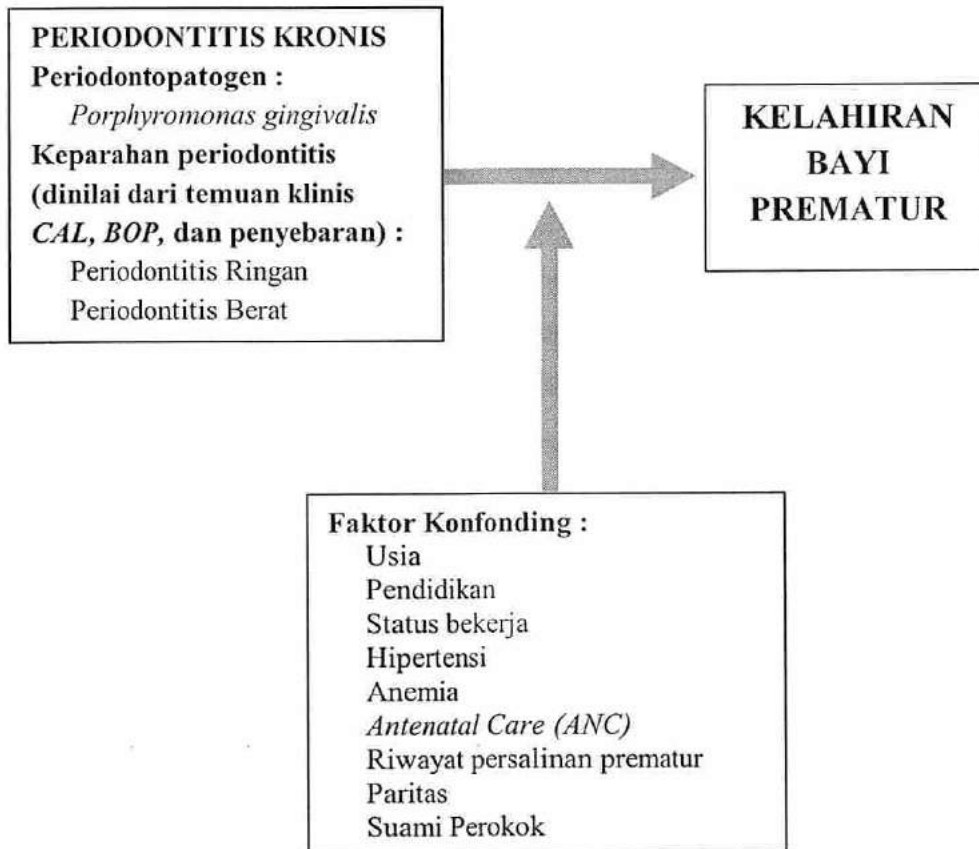
kelahiran bayi prematur pada kehamilan berikutnya. Hal ini menunjukkan bahwa proses terjadinya kelahiran bayi prematur baik yang dipicu oleh kondisi sosiodemografis, keadaan medis maternal, ataupun infeksi yang dialami oleh ibu dapat menjadi siklus kejadian yang berulang jika faktor-faktor risiko lainnya yang berpengaruh kuat tidak dihilangkan.



## BAB 3

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Diagram Kerangka Konsep

Penelitian ini tidak mengkaji semua faktor risiko kelahiran bayi prematur, hal ini dilakukan karena alasan fisibilitas. Faktor risiko yang dipilih disusun dalam sebuah kerangka konsep penelitian secara sistematis, dimana variabel independen (bakteri *P. gingivalis* dan keparahan periodontitis) dengan variabel dependen (kelahiran bayi prematur) adalah model hubungan kausal, sehingga digambarkan dengan arah panah langsung.

Adapun variabel yang dapat berpengaruh sebagai variabel konfounding (usia, pendidikan, status bekerja, hipertensi, anemia, kontrol kehamilan, paritas, riwayat persalinan prematur, dan suami perokok) mempunyai panah langsung dengan hubungan antara periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur.

### **3.2 Hipotesis**

#### **3.2.1 Hipotesis Mayor**

Terdapat hubungan antara keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur.

#### **3.2.2 Hipotesis Minor**

3.2.2.1 Terdapat hubungan antara derajat keparahan periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur

3.2.2.2 Terdapat hubungan antara proporsi *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis pada ibu yang melahirkan bayi prematur

3.2.2.3 Terdapat hubungan antara proporsi *P. gingivalis* pada periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur

3.2.2.4 Terdapat hubungan antara faktor konfounding (usia ibu, pendidikan, status bekerja, hipertensi, anemia, kontrol kehamilan, paritas, riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya, dan suami perokok) dengan kelahiran bayi prematur



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain kasus kontrol pada ibu yang mengalami kelahiran bayi prematur < 37 minggu yang menderita periodontitis kronis, untuk membuktikan hubungan keparahan periodontitis (*CAL*, *BOP*, dan sebaran) dan proporsi bakteri *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur.

Variabel dependen adalah kelahiran bayi prematur (<37 minggu), sedangkan tingkat keparahan periodontitis dan proporsi *P. gingivalis* merupakan variabel independen yang akan didata melalui pemeriksaan laboratoris dan pemeriksaan intra oral.

Periodontitis kronis dianalisis melalui pemeriksaan intra oral untuk menilai keparahan penyakit periodontal berdasarkan 3 (tiga) parameter yaitu *level* perlekatan klinis (*Clinical Attachment Level/CAL*), perdarahan *probing* (*Bleeding on Probing/BOP*), dan penyebaran periodontitis. Penelitian ini juga melakukan perhitungan indeks plak untuk menentukan tingkat *oral hygiene* subjek, namun tidak dijadikan sebagai variabel utama dalam analisis hubungan periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel plak subgingiva pada elemen gigi yang memiliki poket terdalam. Pemeriksaan laboratoris dilakukan untuk mendeteksi *DNA P. gingivalis* dalam sampel plak subgingiva.

Beberapa faktor risiko yang dapat berpotensi sebagai faktor perancu (*confounding factor*) dalam hubungan penyakit periodontal terhadap kelahiran bayi prematur antara lain usia ibu, pendidikan, status bekerja, hipertensi, anemia, kontrol kehamilan, paritas, riwayat prematur sebelumnya, dan suami perokok.

#### 4.2 Desain Kasus Kontrol

Desain kasus kontrol ini didahului dengan menentukan populasi penderita atau kasus dan populasi pembandingnya yang disebut populasi kontrol. Informasi digali pada kelompok kasus dan kontrol mengenai riwayat eksposur

penyakit periodontal dan faktor risiko lainnya yang dialami selama kehamilan. Penyakit periodontal diketahui melalui anamnesis riwayat penyakit periodontal yang pernah dialami oleh subjek, dan melalui pemeriksaan klinis. Anamnesis dilakukan dengan menanyakan perdarahan saat menyikat gigi, gigi goyang, sakit gigi, bau mulut, serta kebiasaan subjek dalam menjaga kesehatan gigi dan mulutnya. Pemeriksaan klinis terdiri atas pemeriksaan indeks plak, indeks perdarahan probing (*BOP*), dan kehilangan perlekatan klinis. Anamnesis riwayat periodontitis kronis dan pemeriksaan klinis dilakukan terhadap kelompok kasus maupun kontrol, yang akan membantu untuk menentukan kelompok kasus yang mengalami ekspos periodontitis kronis ringan ke sedang atau mengalami ekspos periodontitis kronis berat dan kelompok kontrol yang mengalami ekspos periodontitis kronis ringan ke sedang atau mengalami ekspos periodontitis kronis berat.

Populasi subjek penelitian ini berasal dari fasilitas kesehatan, yaitu pasien yang datang untuk bersalin di beberapa rumah sakit di Jakarta. Kasus ialah ibu yang mengalami kelahiran bayi prematur gestasi <37 minggu berdasarkan diagnosis, dan observasi. Variabel ekspos terhadap kelahiran bayi prematur adalah periodontitis kronis. Riwayat ekspos sebelum ibu melahirkan dilakukan melalui anamnesis dan verifikasi.

#### **4.3 Populasi dan Sampel**

Populasi target adalah keseluruhan subjek yang karakteristiknya ingin diketahui dalam penelitian, merupakan dari populasi untuk menerapkan hasil penelitian. Berdasarkan tujuan penelitian maka populasi target adalah ibu melahirkan dengan gestasi < 37 minggu yang ada di fasilitas kesehatan.

Populasi sumber pada penelitian ini adalah semua ibu yang baru melahirkan (maksimal 48 jam) yang berada di fasilitas kesehatan/Rumah Sakit, mengalami kelahiran bayi prematur (<37 minggu) atau kelahiran aterm 37-42 minggu yang baru melahirkan (48 jam) di beberapa fasilitas kesehatan RSUD Koja, RSUD Pasar Rebo, RSII Jakarta, dan RSIA Tambak.

Sampel penelitian ini adalah ibu yang mengalami kelahiran bayi prematur (< 37 minggu) yang sudah keluar dari kamar bersalin, dan masing-masing sudah berada di kamar *recovery* pada Rumah Sakit tersebut. Dilakukan

*screening* kondisi periodontal pada subjek prematur maupun aterm yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, bersedia mengikuti penelitian hingga selesai proses pengambilan data, dan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*).

#### **4.4 Kasus dan Kontrol**

Kasus dan kontrol dalam penelitian ini adalah ibu paska melahirkan bayi (maksimum 48 jam) yang sedang menjalani perawatan *recovery* di rumah sakit (*hospital based case control*).

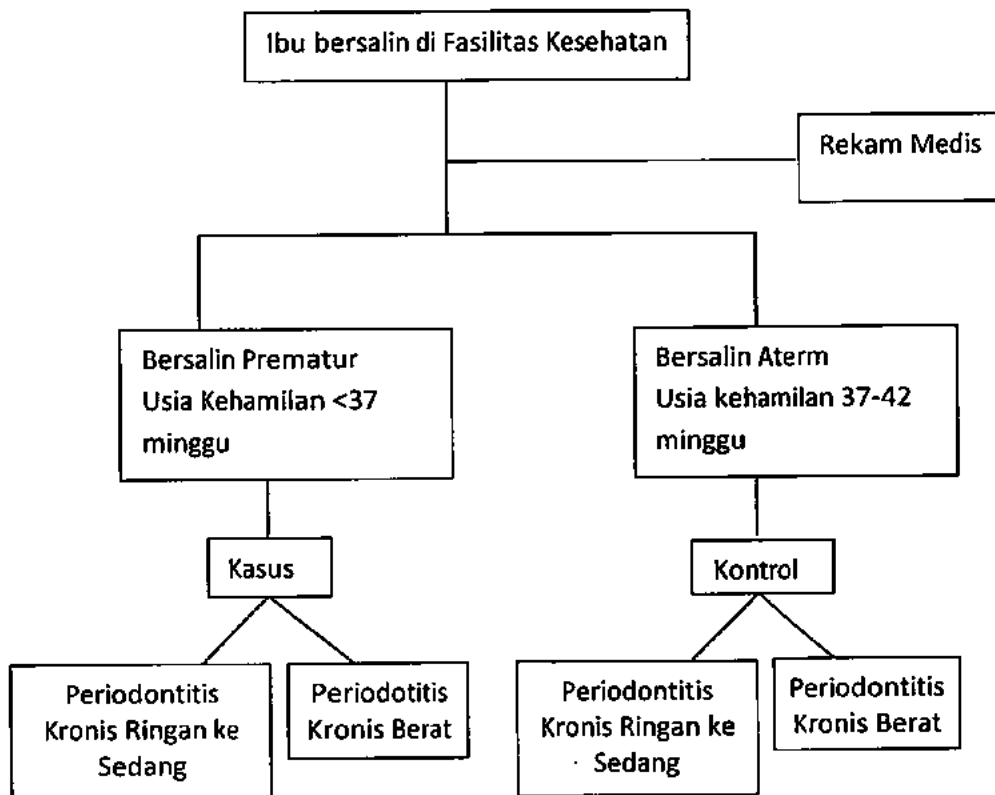
##### **4.4.1 Kasus**

Kasus pada penelitian ini ialah ibu paska melahirkan bayi prematur atau gestasi < 37 minggu yang menderita periodontitis kronis, bersedia mengikuti penelitian sampai selesai proses pengambilan data, dan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*).

##### **4.4.2 Kontrol**

Kontrol adalah ibu paska melahirkan bayi aterm dengan masa gestasi 37-42 minggu yang menderita periodontitis kronis, bersedia mengikuti penelitian sampai selesai proses pengambilan data, dan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*).

#### 4.5 Bagan Kasus dengan Kontrol



#### 4.6 Besar Sampel

Besar sampel untuk penelitian ini ditentukan berdasarkan nilai *odds ratio* (*OR*) dengan perbandingan jumlah kasus terhadap jumlah kontrol ialah 1;1. Tujuan penelitian ialah untuk menguji hipotesis dari *odds ratio* (*OR*). *Odds ratio* besarnya sama dengan 1, yaitu  $H_0: OR=1$ , proporsi subjek yang terekspos pada kelompok kasus sama dengan proporsi pada kelompok kontrol.

Hipotesis alternatif ialah *odds ratio* (*OR*) yang bukan 1, yaitu  $H_a: OR \neq 1$ , maka besar sampel dihitung dengan memakai rumus:

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P_1 = \frac{(OR)P_2}{(OR)P_2 + (1-P_2)}$$

$$P = (P_1 + P_2)/2$$

$P_2$  = proporsi terpapar pada kelompok kontrol

Dari persamaan di atas, berdasarkan perhitungan  $OR$  dan  $P_2$  hasil penelitian terdahulu, dimana jumlah sampel setiap variabel dengan  $\alpha=0,05$  perbandingan 1 kasus dan 1 kontrol dapat dihitung besar sampel minimal, sebagai berikut :

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,96 \text{ dengan } \alpha=0,05$$

$$OR = 3,04 \text{ berdasarkan penelitian Grandi et al. (2010)}$$

$$Z_{1-\beta} = 1,28 \text{ dengan kekuatan uji (power) 90\%}$$

$$P_1 = \frac{(OR)P_2}{(OR)P_2 + (1-P_2)} = \frac{3,04 \times 0,5}{(3,04 \times 0,5) + (1 - 0,5)} = 0,75$$

$$P = (P_1 + P_2) / 2 = (0,75 + 0,5) / 2 = 0,625$$

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$= \frac{\left\{ 1,96 \cdot \sqrt{2 \cdot 0,5 \cdot (1-0,625)} + 1,28 \cdot \sqrt{0,75 \cdot (1-0,75) + 0,5 \cdot 0,5} \right\}^2}{(0,75 - 0,5)^2} = 66,56$$

Kemungkinan *drop-out* subjek penelitian 10%, maka besar sampel minimal dalam penelitian ini adalah  $\pm 73$  subjek per kelompok.

#### 4.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### 4.7.1 Kriteria Inklusi

- Kelompok kasus ibu yang mengalami kelahiran bayi prematur (usia gestasi kurang dari 37 minggu)
- Kelompok kontrol ibu yang mengalami kelahiran bayi aterm (usia gestasi 37-42 minggu)

- Menderita periodontitis kronis yang ditandai dengan adanya poket periodontal, kehilangan perlekatan klinis, dengan/tanpa perdarahan saat probing, dengan penyebaran lokalis ataupun menyeluruh.
- Bersedia mengikuti penelitian sampai selesai
- Mengisi *informed consent*

#### 4.7.2 Kriteria Eksklusi

- Kehamilan ganda
- *Plasenta previa*
- Kebiasaan merokok selama kehamilan

### 4.8 Pengumpulan Data

#### 4.8.1 Tempat dan Waktu

Tempat pengumpulan data dilakukan empat fasilitas kesehatan berlokasi di Rumah Sakit yaitu: RSUD Koja di Jakarta Utara, RSUD Pasar Rebo Jakarta Timur, RSIJ Jakarta Cempaka Putih Jakarta Pusat, dan RSIA Tambak Jakarta Selatan.

Waktu pengumpulan data dilakukan bulan April 2015 sampai Februari 2016, atau selama 11 bulan. Pengumpul data adalah empat orang dokter gigi termasuk peneliti utama.

Data yang dikumpulkan:

- Pertanyaan wawancara menyangkut :  
Usia ibu dinyatakan dalam tahun, pendidikan, status bekerja, kontrol kehamilan, paritas, riwayat prematur, dan suami perokok.
- Untuk pertanyaan mengenai anemia dan hipertensi, diperoleh dari rekam medik.

#### 4.8.2 Pemeriksaan Klinis Rongga Mulut

Pemeriksaan klinis untuk variabel-variabel periodontal dilakukan sesuai dengan beberapa penelitian epidemiologis yang dilakukan di Indonesia dan yang selama ini dilakukan di RSGM FKGUI.

Etiologi utama dari periodontitis ialah karena adanya plak, maka pada penelitian ini digunakan modifikasi indeks plak *Sillness* dan *Loe*. Supaya hasilnya akurat dilakukan pemeriksaan pada 28 gigi (tujuh gigi dari tiap kuadran).

Analisis statistik dalam penelitian oleh Radnai *et al.* menunjukkan bahwa faktor paling penting yang berhubungan dengan kehamilan adalah perdarahan gingival dan poket yang dalam. Tingkat kehilangan perlekatan klinis hanya menunjukkan adanya penyakit periodontal, namun tidak selalu menunjukkan bahwa penyakit tersebut sedang dalam fase aktif.<sup>71</sup> Perdarahan gingival terjadi pada fase aktif periodontitis, dimana kehilangan perlekatan klinis periodonsium menyebabkannya menjadi lebih mudah dipenetrasi oleh *LPS* dan produk bakteri lainnya. Perdarahan gingiva merupakan gejala penting peradangan gingiva, dan karena inilah kehilangan perlekatan klinis (*pocket depth*) dan tingkat perdarahan saat *probing* digunakan untuk mengkategorisasikan status periodontal subjek penelitian.<sup>71</sup>

Penyakit periodontal adalah suatu keadaan dengan kehilangan perlekatan tepi gusi, terdapat poket gingiva, dan adanya perdarahan gingiva saat *probing* (*Bleeding on Probing/BOP*). Pemeriksaan dilakukan pada 28 gigi, untuk melihat keparahan penyakit digunakan 3 (tiga) parameter klinis yaitu pemeriksaan kedalaman poket (*PPD*), kehilangan perlekatan klinis (*CAL*) dan perdarahan *probing* (*BOP*) pada 6 (enam) permukaan masing-masing gigi. *Probing* dilakukan secara perlahan menggunakan *Osung Periodontal Probe*. Pemeriksaan periodontal dilakukan oleh 4 (empat) orang dokter gigi yang telah dikalibrasi di bawah iluminasi alat bantu penerangan. Kalibrasi pemeriksa dilakukan terhadap pasien sukarelawan di Rumah Sakit Khusus Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Berdasarkan replikasi pemeriksaan pada 3 (tiga) pasien yang memiliki *Oral Hygiene* berbeda (*OH* baik, *OH* sedang, *OH* buruk), diperoleh nilai kappa sebesar 0,69 “*substantial agreement*” yang tergolong dalam 2 kategori terbaik dalam kelompok interpretasi statistik menurut *WHO*.<sup>105</sup>

Pemeriksaan kedalaman poket (*Periodontal Pocket Depth/PPD*) dengan kriteria kedalaman *probing* *PPD* <4mm ringan, *PPD* = 4-5 sedang, dan *PPD* ≥ 6mm berat. Keadaan kehilangan perlekatan klinis (*Clinical Attachment Loss/CAL*) diukur dari *cementoenamel junction* (*CEJ*) dengan turut

mempertimbangkan ada tidaknya resesi gingiva. Kriteria penyakit periodontal jika kehilangan perlekatan klinis (*CAL*) 1-4mm= ringan ke sedang, *CAL* >4 mm = berat. Perdarahan pada *probing* (*Bleeding on Probing/BOP*) dengan kriteria jika ada atau tidaknya perdarahan yang terlihat saat dilakukan *probing* pada tepi gingiva.

#### 4.8.4 Pengambilan Plak Gigi dan Pemeriksaan Laboratoris

Pemeriksaan laboratoris dilakukan terhadap *P. gingivalis*, pengambilan sampel dilakukan di kehilangan perlekatan klinis. Cara pengambilan sampel adalah pertama-tama area sampel diisolasi dengan kapas dan permukaan gigi dikeringkan dengan kapas. Pengambilan plak subgingival dilakukan pada elemen gigi dengan kehilangan perlekatan klinis terbesar. Adapun pada elemen gigi yang tidak memiliki kehilangan perlekatan klinis turut dilakukan pengambilan plak subgingiva dengan syarat terdapat perdarahan gingiva saat *probing*. Hal ini disebabkan karena *P. gingivalis* juga dapat ditemukan pada poket dangkal yang mengalami inflamasi lanjutan, ditandai dengan adanya perdarahan gingiva.<sup>106,107</sup> Pengambilan sampel plak subgingiva dilakukan dengan cara memasukkan *paper point* ukuran #20 secara perlahan ke dalam subgingiva, kemudian *paper point* segera dimasukkan ke dalam *microcentrifuge tube*, diberi kode identifikasi, dan disimpan dalam *dry ice* dalam *cool box* hingga maksimal 2-3 jam, lalu dipindah ke dalam kotak pendingin khusus laboratorium bersuhu -20 °C untuk menyimpan sampel sampai pada saat akan dilakukan penilaian. Selanjutnya sampel dianalisis dengan menggunakan teknik kuantifikasi *Real Time Polymerase Chain Reaction* (*qPCR*).

##### 4.8.4.1 Kuantifikasi *Real - Time PCR* (*qPCR*)

Alat :

1. Real – Time PCR dari *Applied Biosystems* (AB) (USA)
2. Rak tabung Real – Time PCR
3. Tub Real – Time PCR dengan tutup

Bahan :

1. Primer *Porphyromonas gingivalis* F : 5'- CGG ACT AAA ACC GCA TAC ACT TG -3' dan R : 5'- TAC CCA TCG TCG CCT TGG T -3'<sup>108</sup>
2. Primer total bakteri 16 sRNA<sup>109</sup>
3. Larutan *Syber Green* (Invitrogen)
4. *Nuclease Free Water* (d H<sub>2</sub>O)

Program RT-PCR dilakukan untuk mengkuantifikasi bakteri *P. gingivalis* terhadap keseluruhan bakteri yang ditemukan dalam sampel plak subgingiva.



Gambar 4.1 Proses pengolahan sampel plak subgingiva untuk perhitungan proporsi bakteri *Porphyromonas gingivalis*

#### 4.8.5. Data Faktor Konfounding

Data riwayat dan pemeriksaan dilakukan melalui pengambilan data ibu yang baru melahirkan (48 jam) dari bagian Poli kebidanan dan melalui wawancara, seperti data usia ibu, pendidikan, status bekerja, riwayat hipertensi, riwayat anemia, pemeriksaan kehamilan kurang atau lebih dari empat kali, frekuensi kelahiran berupa primipara atau multipara, riwayat kehamilan prematur sebelumnya, dan suami perokok.

#### 4.9 Definisi Operasional Variabel Penelitian

Periodontitis kronis adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri plak dan kalkulus, mengakibatkan inflamasi pada jaringan penyangga gigi yang secara klinis dinilai dengan adanya poket periodontal, kehilangan perlekatan klinis, dan perdarahan saat probing.

**Tabel 4.1 Definisi Operasional**

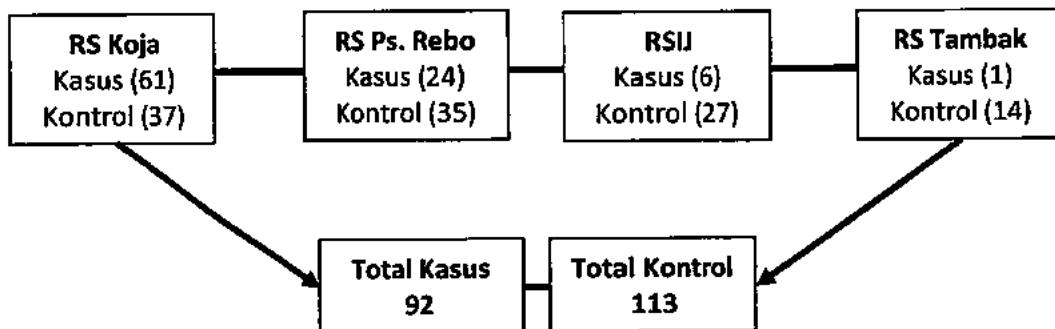
| Variabel                                                          | Definisi                                                                                                                                                                                             | Alat Ukur                                                                                                                                                                                       | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Skala   |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Variabel<br/>Dependen:<br/>Kelahiran<br/>bayi<br/>prematur</b> | Ibu bersalin dengan usia kehamilan <37 minggu <sup>1</sup>                                                                                                                                           | Kuesioner, observasi, dan dokumen                                                                                                                                                               | 0 = Tidak, kelahiran bayi pada usia kehamilan 37 minggu atau lebih<br><br>1 = Ya, kelahiran bayi pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nominal |
| <b>Variabel<br/>Independen:<br/>Keparahan<br/>periodontitis</b>   | Keadaan patologi jaringan periodontal yang dinilai dari pemeriksaan klinis kehilangan perlekatan klinis (CAL), kedalaman poket, perdarahan probing (BOP), dan penyebaran periodontitis <sup>57</sup> | Pemeriksaan dengan mengukur batas <i>cementoenamel junction</i> (batas sementum dengan enamel gigi) ke dasar poket dan observasi perdarahan spontan / tidak spontan (pada saat <i>probing</i> ) | 0 = Periodontitis ringan ke sedang, dengan syarat terdapat kehilangan perlekatan klinis dan kedalaman poket 1-4 mm, dengan/tanpa perdarahan saat probing, dan gigi yang terlibat kehilangan perlekatan (lokalis jika $\leq 30\%$ gigi yang terkena, atau menyeluruh jika $>30\%$ gigi yang terkena)<br><br>1 = Periodontitis berat, dengan syarat kehilangan perlekatan klinis dan kedalaman poket $>4$ mm, dengan perdarahan probing, dan gigi yang terlibat kehilangan perlekatan (lokalis jika $\leq 30\%$ gigi yang terkena, atau menyeluruh jika $>30\%$ gigi yang terkena) | Nominal |

| Variabel                                          | Definisi                                                                                                                                                                                                                                           | Alat Ukur                                                                                                                                                                                                   | Hasil                                                                                                                                   | Skala   |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Proporsi bakteri <i>P. gingivalis</i></b>      | Proporsi bakteri <i>P. gingivalis</i> yang ditemukan dalam total bakteri plak subgingiva ibu <sup>110</sup><br>Temuan proporsi <i>P. gingivalis</i> dalam total bakteri plak subgingiva di penelitian ini berkisar antara 0,001748 hingga 424,5733 | Perhitungan menggunakan <i>Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR)</i> . Bakteri dinyatakan tidak terdeteksi jika kurang dari batas minimum temuan proporsi <i>P. gingivalis</i> dalam penelitian ini | 0 = Tidak terdeteksi, jika proporsi di bawah 0,001784<br>1 = Terdeteksi, jika proporsi $\geq 0,001784$                                  | Nominal |
| <b>Usia Ibu</b>                                   | Lamanya waktu dari lahirnya ibu hingga saat penelitian dilakukan                                                                                                                                                                                   | Kuesioner, Wawancara                                                                                                                                                                                        | 0 = tidak berisiko, 20-34 tahun<br>1 = berisiko, <20 tahun atau >34 tahun                                                               | Nominal |
| <b>Pendidikan</b>                                 | Jenjang pendidikan formal terakhir berdasarkan ijazah                                                                                                                                                                                              | Kuesioner, Wawancara                                                                                                                                                                                        | 0 = Tamat SMA atau lebih tinggi<br>1 = Tamat SMP atau lebih rendah                                                                      | Nominal |
| <b>Status bekerja</b>                             | Status ibu memiliki pekerjaan atau tidak                                                                                                                                                                                                           | Kuesioner, Wawancara                                                                                                                                                                                        | 0 = bekerja<br>1 = tidak bekerja                                                                                                        | Nominal |
| <b>Hipertensi</b>                                 | Pemeriksaan tekanan darah ibu sebelum bersalin dengan <i>diastole</i> >90mmHg dan <i>sistole</i> >140mmHg <sup>111</sup>                                                                                                                           | Wawancara & Rekam Medis                                                                                                                                                                                     | 0 = Tidak jika <i>diastole</i> <90mmHg atau <i>sistole</i> <140mmHg<br>1 = Ya jika <i>diastole</i> >90mmHg atau <i>sistole</i> >140mmHg | Nominal |
| <b>Anemia</b>                                     | Kadar Hemoglobin (Hb) darah ibu hamil yang menunjukkan keadaan anemia atau tidak <sup>112</sup>                                                                                                                                                    | Kuesioner dan Rekam Medis                                                                                                                                                                                   | 0 = Tidak anemia jika $Hb \geq 11 \text{ gr\%}$<br>1 = Anemia jika $Hb < 11 \text{ gr\%}$ <sup>113</sup>                                | Nominal |
| <b>Kontrol Kehamilan <math>\geq 4</math> kali</b> | Standar frekuensi pemeriksaan kehamilan sebelum persalinan menurut WHO <sup>114</sup>                                                                                                                                                              | Kuesioner                                                                                                                                                                                                   | 0 = Ya<br>1 = Tidak                                                                                                                     | Nominal |
| <b>Paritas</b>                                    | Banyaknya kelahiran bayi hidup yang dialami oleh ibu <sup>115</sup>                                                                                                                                                                                | Kuesioner                                                                                                                                                                                                   | 0 = Primipara<br>1 = Multipara                                                                                                          | Nominal |

| Variabel         | Definisi                                                         | Alat Ukur               | Hasil                                        | Skala   |
|------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|---------|
| Riwayat prematur | Pernah atau tidak pernah melahirkan bayi prematur <sup>116</sup> | Kuesioner               | 0 = Tidak pernah<br>1 = Ya, Pernah           | Nominal |
| Suami Perokok    | Adanya kebiasaan merokok pada suami ibu hamil <sup>117</sup>     | Kuesioner dan Wawancara | 0 = Suami bukan perokok<br>1 = Suami perokok | Nominal |

#### 4.10 Cara Pengambilan Data

Subjek penelitian adalah ibu paska melahirkan (maksimal 48 jam) dengan kelahiran bayi prematur dan ibu dengan kelahiran bayi aterm, yang telah diberi informasi tentang maksud dan tujuan penelitian, bersedia mengikuti penelitian tanpa paksaan serta menandatangani *informed consent*. Subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi (kelompok kasus dan kontrol) kemudian dilakukan anamnesis (wawancara dan pengisian kuesioner), pemeriksaan intra oral (kedalaman poket, kehilangan perlekatan, dan perdarahan *probing*), pengambilan sampel bakteri dari dalam sulkus gingiva, kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan laboratoris. Pemilihan subjek kontrol dilakukan di hari yang sama saat peneliti memperoleh subjek kelompok kasus pada masing-masing rumah sakit.



Gambar 4.2 Skematik Pengambilan Sampel

## 4.11 Alat dan Bahan Penelitian

### 4.11.1 Alat Penelitian

- Kaca mulut
- Sonde
- Prob periodontal
- Pinset
- Alkohol 70%
- Masker dan sarung tangan
- *Cotton roll*
- *Paper point*
- *Microcentrifuge Tube* berisi PbS (pH 7,2)
- *Coolbox*

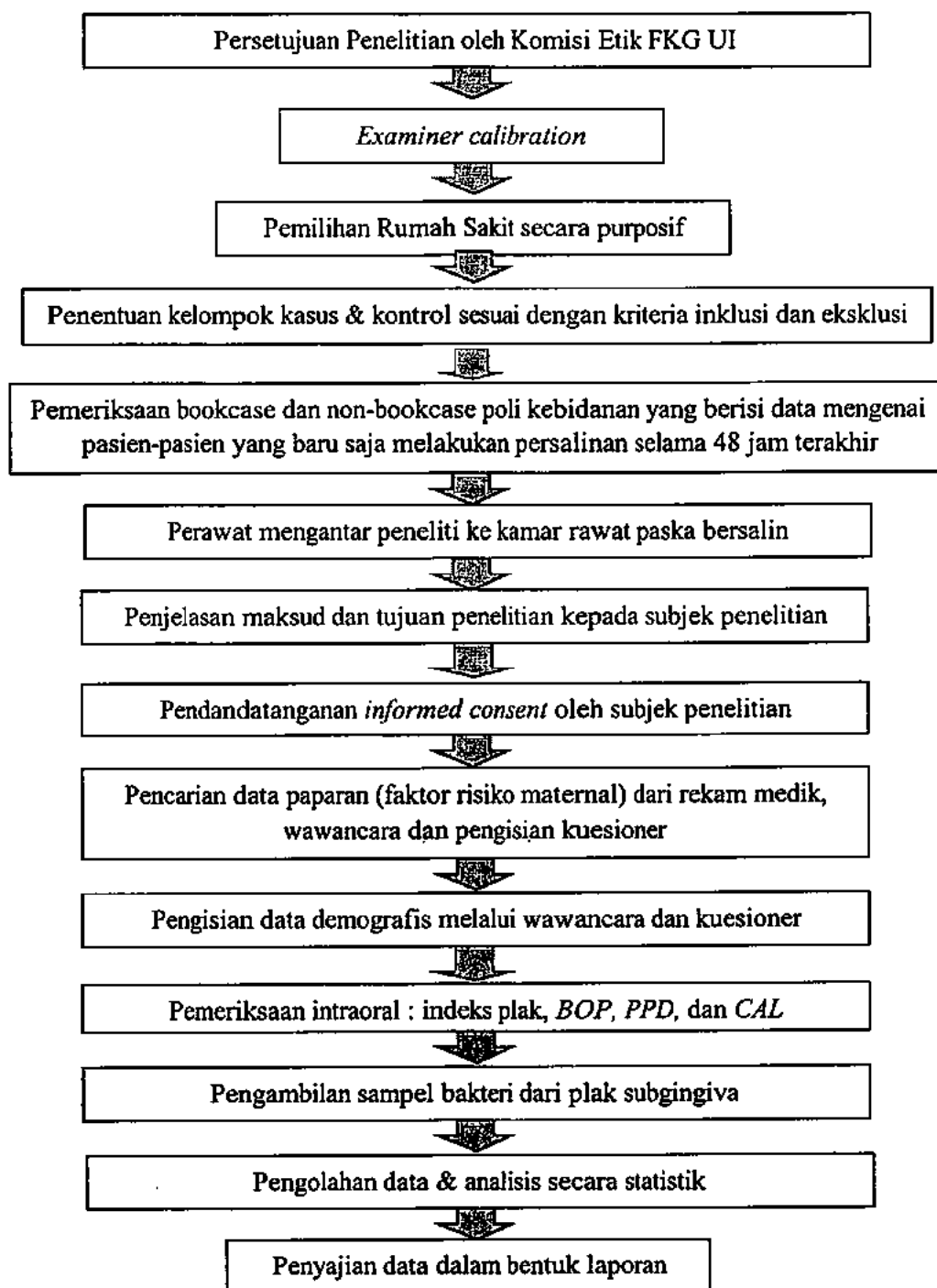


Gambar 4.3 Osung *Periodontal Probe* dengan Skala 1-2-3-5-7-8-9-10 (mm).<sup>118</sup>

### 4.11.2 Bahan Penelitian

- Lembar penjelasan penelitian
- Surat permohonan kesediaan partisipasi subjek dalam penelitian
- Lembar persetujuan (*informed consent*)
- Lembar kuesioner subjek
- Lembar pemeriksaan intra oral

#### 4.12 Alir Penelitian



Gambar 4.4 Diagram Alir Penelitian

#### 4.13 Pengolahan dan Analisis data

Seluruh data yang terkumpul dari lapangan disunting, dikode, ditabulasi, dan diolah secara statistik dengan menggunakan program komputer SPSS ver. 20.0.

##### 4.13.1 Teknik Analisis Data

| Kasus | Kontrol |   |
|-------|---------|---|
| E     | A       | B |
| NE    | C       | D |

##### 4.13.1.1 *Exposure (E) Odds Ratio (OR)*

= Odds terpapar pada kasus / odds terpapar pada kontrol

= (a/c): (b/d)

=  $ad / bc$

Dimana:

$OR = 1$  Tidak ada efek / asosiasi (null)

$OR < 1$  menurunkan risk (protective)

$OR > 1$  Meningkatkan risk (harmful)

Selain estimasi titik *OR*, pada kasus kontrol juga dapat dihitung estimasi *confidence interval (CI)*

##### 4.13.1.2 Analisis Univariat

Dilakukan untuk melihat gambaran distribusi masing-masing variabel berskala nominal atau ordinal

##### 4.13.1.3 Analisis Bivariat

Dilakukan untuk mengidentifikasi hubungan masing-masing variabel independen dengan variabel dependen

##### 4.13.1.4 Analisis Multivariat

Menggunakan regresi logistik ganda dengan mengontrol variabel kovariat, kemudian dilakukan pemodelan dengan tahapan berikut:

- Menyusun variabel independen dan semua potensial variabel konfounding dengan  $p < 0,250$  pada analisis bivariat ke dalam model multivariat

- Memilih variabel yang dianggap penting untuk masuk ke dalam model
- Menyusun model akhir dengan variabel terpilih

#### **4.14 Etika Penelitian**

Proposal penelitian diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kedokteran gigi sebelum dimulainya pelaksanaan penelitian. Tidak ada hal-hal yang dapat menimbulkan masalah etik dalam penelitian ini. Subjek memahami penelitian ini dan prosedur pemeriksaannya, menyatakan bersedia, dan menandatangani surat *informed consent*. Lembar surat pernyataan lulus kode etik terlampir.



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Penelitian dilakukan pada empat rumah sakit sejak bulan April 2015 hingga Februari 2016. Empat rumah sakit ini terdiri atas Rumah Sakit ibu dan Anak Tambak (15 subjek), Rumah Sakit Umum Daerah Koja (98 subjek), Rumah Sakit Islam Jakarta (33 subjek), dan Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Rebo (59 subjek). Penelitian ini menganalisis hubungan keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* dalam plak subgingiva ibu yang melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan ibu melahirkan bayi aterm. Data primer diperoleh dari seluruh subjek yang diperiksa di rumah sakit pada ibu yang mengalami kelahiran bayi prematur dan pada ibu yang melahirkan bayi aterm, melalui wawancara, rekam medis, dan pemeriksaan klinis. Pemeriksaan klinis untuk menilai status periodontal meliputi kedalaman poket gingival (*periodontal pocket depth/PPD*), kehilangan perlekatan klinis (*clinical attachment loss/CAL*), perdarahan *probing* (*bleeding on probing/BOP*), dan pengambilan plak subgingival pada permukaan gigi dengan poket terdalam. Subjek yang diperiksa berjumlah 205 orang yang terdiri dari kelompok kasus sebanyak 92 orang, dan kelompok kontrol sebanyak 113 orang. Pemeriksaan laboratoris menunjukkan bahwa dari 205 sampel plak subgingiva yang diambil dari subjek ibu paska melahirkan, terdapat 61 buah sampel plak subgingiva yang tidak berhasil terdeteksi proporsi *P. gingivalis* dalam total bakteri yang ada. Hasil penelitian ini dianalisis secara univariat, bivariat, dan multivariat.

#### 5.1 Analisis Univariat

Berikut diuraikan mengenai hasil analisis univariat dari subjek penelitian ini, yang menampilkan karakteristik variabel utama (Tabel 5.1) dan karakteristik faktor konfounding (Tabel 5.2).

Berikut tabel yang menunjukkan karakteristik variabel utama pada 205 subjek yang terlibat dalam penelitian ini:

**Tabel 5.1 Karakteristik Variabel Utama**

| Variabel Utama                 |                                | N (%)       |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Kelahiran Bayi Prematur        | Aterm                          | 113 (55,1%) |
|                                | Prematur                       | 92 (44,9%)  |
| Keparahan Penyakit Periodontal | Periodontitis Ringan ke Sedang | 48 (23,4%)  |
|                                | Periodontitis Berat            | 157 (76,6%) |
| Proporsi <i>P. gingivalis</i>  | Tidak terdeteksi (<0,001748)   | 61 (29,8%)  |
|                                | Terdeteksi ( $\geq 0,001748$ ) | 144 (70,2%) |

Berdasarkan hasil uji univariat di atas, terdapat sebaran kelahiran bayi prematur sebesar 44,9%, sedangkan kelahiran bayi aterm sebesar 55,1%. Hasil analisa menunjukkan bahwa dari total 205 orang subjek, mayoritas subjek memiliki periodontitis kronis berat (76,6%) yang ditandai dengan temuan klinis *CAL* >4 mm, terdapat BOP, dan periodontitis lokalis/menyeluruh. Mayoritas subjek (70,2%) ditemukan *P. gingivalis* dalam sampel plak subgingiva yang diambil saat pemeriksaan klinis.

Berikut diuraikan mengenai hasil analisis univariat yang menampilkan tabel karakteristik variabel konfounding pada 205 subjek:

**Tabel 5.2 Karakteristik Variabel Konfounding**

| Karakteristik Demografi |                        | N (%)       |
|-------------------------|------------------------|-------------|
| Usia ibu (tahun)        | Berisiko: <20 atau >34 | 53 (25,9%)  |
|                         | Tidak berisiko: 20-34  | 152 (74,1%) |
| Pendidikan              | SMA atau lebih tinggi  | 135 (65,9%) |
|                         | SMP atau lebih rendah  | 70 (34,1%)  |
| Status bekerja          | Tidak bekerja          | 120 (58,5%) |
|                         | Bekerja                | 85 (41,5%)  |
| Hipertensi              | Ya                     | 26 (12,7%)  |
|                         | Tidak                  | 179 (87,3%) |
| Anemia                  | Ya                     | 31 (15,1%)  |
|                         | Tidak                  | 174 (84,9%) |

| Karakteristik Demografi         |           | N (%)       |
|---------------------------------|-----------|-------------|
| Kontrol kehamilan $\geq 4$ kali | Ya        | 190 (92,7%) |
|                                 | Tidak     | 15 (7,3%)   |
| Paritas                         | Multipara | 128 (62,4%) |
|                                 | Primipara | 77 (37,6%)  |
| Riwayat prematur sebelumnya     | Ya        | 27 (13,2%)  |
|                                 | Tidak     | 178 (86,8%) |
| Suami perokok                   | Ya        | 143 (69,8%) |
|                                 | Tidak     | 62 (30,2%)  |

Berdasarkan tabel 5.2 karakteristik variabel potensial di atas dapat diketahui bahwa mayoritas subjek tergolong dalam usia yang tidak berisiko (20-34 tahun), memiliki pendidikan setingkat SMA atau lebih tinggi, dan tidak bekerja. Mayoritas subjek ibu hamil tidak memiliki riwayat hipertensi, tidak memiliki riwayat anemia, dan melakukan kontrol kehamilan  $\geq 4$  (empat) kali. Sebagian besar subjek telah mengalami persalinan lebih dari 1 (satu) kali (multipara), tidak memiliki riwayat prematur sebelumnya, dan mayoritas memiliki suami perokok.

## 5.2 Analisis Bivariat

Berikut analisis bivariat hubungan keparahan periodontitis kronis pada subjek ibu yang mengalami kelahiran bayi prematur:

**Tabel 5.3 Hubungan Keparahan Periodontitis Kronis dengan Kelahiran Bayi Prematur**

|                                       | Kelahiran Bayi Prematur<br>(N=205)<br>N (%) |                    | P     | OR (CI 95%)         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|-------|---------------------|
|                                       | Aterm<br>(n=113)                            | Prematur<br>(n=92) |       |                     |
| <b>Keparahan Periodontitis Kronis</b> |                                             |                    | 0,002 | 3,117 (1,511-6,432) |
| Periodontitis kronis ringan-sedang    | 36 (31,9%)                                  | 12 (13%)           |       |                     |
| Periodontitis kronis berat            | 77 (68,1%)                                  | 80 (87%)           |       |                     |

Uji Chi-Square & Regresi Logistik;  $p < 0,05$  bermakna

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa nilai  $p$  pada keparahan periodontitis kronis sebesar 0,002 ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan

bermakna keparahan periodontitis kronis antara kelompok subjek aterm dengan prematur, dimana subjek yang menderita periodontitis kronis berat lebih banyak mengalami kelahiran bayi prematur, sedangkan subjek yang menderita periodontitis kronis ringan lebih banyak yang mengalami kelahiran bayi aterm. Terlihat pada tabel di atas bahwa ibu yang menderita periodontitis kronis berat (terdapat *CAL*, *BOP*, dan penyebaran menyeluruh) lebih banyak yang mengalami kelahiran bayi prematur dibandingkan dengan ibu yang menderita periodontitis kronis yang lebih ringan. Ibu yang menderita periodontitis kronis ringan ke sedang (terdapat *CAL*, dengan/tanpa *BOP*, dan penyebaran lokalis) lebih banyak mengalami kelahiran bayi aterm. Temuan *OR* 3,117 artinya bahwa ibu yang mengalami derajat keparahan periodontitis kronis yang lebih berat cenderung lebih tinggi 3,117 kali untuk melahirkan bayi prematur. Berdasarkan hasil bivariat di atas dapat disimpulkan bahwa **hipotesis minor 3.2.2.1 yang menyatakan bahwa derajat keparahan periodontitis kronis berhubungan dengan kelahiran bayi prematur, diterima.**

Berikut analisis bivariat hubungan proporsi *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis:

**Tabel 5.4 Hubungan Proporsi *Porphyromonas gingivalis* dengan Keparahannya Periodontitis Kronis**

|                                      | Keparahan Periodontitis Kronis |               | p            |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------|--------------|
|                                      | Ringan ke Sedang (n=48)        | Berat (n=157) |              |
| <b>Proporsi <i>P. gingivalis</i></b> |                                |               | <b>0,015</b> |
| Tidak terdeteksi                     | 21 (43,8%)                     | 40 (25,5%)    |              |
| Terdeteksi                           | 27 (56,3%)                     | 117 (74,5%)   |              |

Uji Chi-Square;  $p < 0,05$  bermakna

Berdasarkan hasil pengujian secara statistik yang disajikan pada tabel 5.4, diperoleh nilai  $p$  sebesar 0,015 ( $p < 0,05$ ), yang artinya terdapat perbedaan bermakna proporsi *P. gingivalis* antara kelompok keparahan periodontitis kronis. Terlihat pada tabel di atas bahwa pada kelompok periodontitis kronis berat paling banyak terdeteksi *P. gingivalis* dibandingkan dengan kelompok periodontitis kronis yang lebih ringan. Dengan demikian, **hipotesis minor 3.2.2.2 yang menyatakan bahwa proporsi *P. gingivalis* berhubungan dengan keparahan periodontitis kronis, diterima.**

Berikut hasil analisis hubungan antara proporsi *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur:

**Tabel 5.5 Hubungan Proporsi *Porphyromonas gingivalis* dengan Kelahiran Bayi Prematur**

|                                      | Kelahiran Bayi Prematur (N=205) |                    | P            | OR (CI 95%)                |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------|----------------------------|
|                                      | Aterm<br>(n=113)                | Prematur<br>(n=92) |              |                            |
| <b>Proporsi <i>P. gingivalis</i></b> |                                 |                    | <b>0,466</b> | <b>1,253 (0,683-2,298)</b> |
| Tidak terdeteksi                     | 36 (17,6%)                      | 25 (12,2%)         |              |                            |
| Terdeteksi                           | 77 (37,6%)                      | 67 (32,7%)         |              |                            |

Uji Chi-Square;  $p < 0,05$  bermakna

Tabel 5.5 yang menguji hubungan antara proporsi *P. gingivalis* menunjukkan nilai  $p$  sebesar 0,466 ( $p > 0,05$ ), yang artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara proporsi *P. gingivalis* pada kelompok kelahiran bayi aterm dan prematur. Kedua tabel di atas membuktikan bahwa proporsi *P. gingivalis* dalam total bakteri yang ditemukan dalam sampel plak subgingiva berhubungan bermakna dengan keparahan periodontitis kronis, namun tidak berhubungan bermakna dengan kelahiran bayi prematur. Dengan demikian, hipotesis 3.2.2.3 yang menyatakan bahwa proporsi *P. gingivalis* berhubungan dengan kelahiran bayi prematur, ditolak.

Setelah menganalisis uji bivariat antara faktor-faktor periodontal dengan kelahiran bayi prematur, analisis yang sama juga dilakukan untuk mengetahui hubungan antara faktor-faktor konfonding terhadap kelahiran bayi prematur, yang tersaji dalam tabel berikut:

**Tabel 5.6 Hubungan Variabel Konfonding dengan Kelahiran Bayi Prematur**

| Kovariat                | Kelahiran Bayi Prematur |                    | p            | OR (CI 95%)*               |
|-------------------------|-------------------------|--------------------|--------------|----------------------------|
|                         | Aterm<br>(n=113)        | Prematur<br>(n=92) |              |                            |
| <b>Usia ibu (tahun)</b> |                         |                    | <b>0,009</b> | <b>2,337 (1,233-4,428)</b> |
| Tidak berisiko (20-34)  | 92 (44,9%)              | 60 (29,3%)         |              |                            |
| Berisiko (<20 atau >34) | 21 (10,2%)              | 32 (15,6%)         |              |                            |
| <b>Pendidikan</b>       |                         |                    | <b>0,000</b> | <b>3,370 (1,843-6,163)</b> |
| SMA / lebih tinggi      | 88 (42,9%)              | 47 (22,9%)         |              |                            |
| SMP / lebih rendah      | 25 (12,2%)              | 45 (22%)           |              |                            |
| <b>Status bekerja</b>   |                         |                    | <b>0,002</b> | <b>2,539 (1,420-4,538)</b> |
| Bekerja                 | 58 (28,3%)              | 27 (13,2%)         |              |                            |

| Kovariat                                          | Kelahiran Bayi Prematur<br>N (%) |                    | p            | OR (CI 95%)*                |
|---------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------|
|                                                   | Aterm<br>(n=113)                 | Prematur<br>(n=92) |              |                             |
| Tidak bekerja                                     | 55 (26,8%)                       | 65 (31,7%)         |              |                             |
| <b>Hipertensi</b>                                 |                                  |                    | <b>0,000</b> | <b>6,389 (2,303-17,721)</b> |
| Tidak                                             | 108 (52,7%)                      | 71 (34,6%)         |              |                             |
| Ya                                                | 5 (2,4%)                         | 21 (10,2%)         |              |                             |
| <b>Anemia</b>                                     |                                  |                    | <b>0,020</b> | <b>2,576 (1,163-5,705)</b>  |
| Tidak                                             | 102 (49,8%)                      | 72 (35,1%)         |              |                             |
| Ya                                                | 11 (5,4%)                        | 20 (9,8%)          |              |                             |
| <b>Kontrol Kehamilan <math>\geq 4</math> kali</b> |                                  |                    | <b>0,496</b> | <b>1,442 (0,503-4,138)</b>  |
| Ya                                                | 106 (51,7%)                      | 84 (41%)           |              |                             |
| Tidak                                             | 7 (3,4%)                         | 8 (3,9%)           |              |                             |
| <b>Paritas</b>                                    |                                  |                    | <b>0,872</b> | <b>1,048 (0,593-1,851)</b>  |
| Primipara                                         | 43 (21%)                         | 34 (16,6%)         |              |                             |
| Multipara                                         | 70 (34,1%)                       | 58 (28,3%)         |              |                             |
| <b>Riwayat Prematur Sebelumnya</b>                |                                  |                    | <b>0,018</b> | <b>2,811 (1,197-6,602)</b>  |
| Tidak                                             | 104 (50,7%)                      | 74 (36,1%)         |              |                             |
| Ya                                                | 9 (4,4%)                         | 18 (8,8%)          |              |                             |
| <b>Suami Perokok</b>                              |                                  |                    | <b>0,038</b> | <b>1,925 (1,036-3,578)</b>  |
| Tidak                                             | 41 (20%)                         | 21 (10,2%)         |              |                             |
| Ya                                                | 72 (35,1%)                       | 71 (34,6%)         |              |                             |

Uji Chi square dan Regresi Logistik (\*);  $p < 0,05$  bermakna

Berdasarkan usia, diperoleh nilai  $p$  sebesar 0,009, yang artinya terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kelahiran bayi prematur. Terlihat pada tabel di atas bahwa subjek dalam kelompok usia berisiko (di bawah 20 tahun, atau di atas 34 tahun) lebih banyak mengalami kelahiran bayi prematur, sedangkan sebaliknya, subjek dalam kelompok usia tidak berisiko (20-34 tahun) lebih banyak mengalami kelahiran bayi aterm. Temuan  $OR$  sebesar 2,337 menunjukkan bahwa ibu yang berusia lebih muda dari 20 tahun atau lebih tua dari 34 tahun cenderung lebih tinggi 2,337 kali untuk melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan ibu yang berusia 20-34 tahun.

Tabel di atas menunjukkan bahwa hasil pengujian variabel pendidikan subjek memiliki nilai  $p$  sebesar 0,000, yang artinya terdapat hubungan antara tingkat pendidikan dengan kelahiran bayi prematur. Kelompok kelahiran bayi prematur lebih banyak terjadi pada subjek yang berpendidikan SMP atau lebih rendah. Sebaliknya, subjek yang merupakan lulusan SMA atau lebih tinggi

jumlahnya lebih banyak pada kelompok kelahiran bayi aterm daripada kelompok kelahiran bayi prematur. Temuan *OR* 3,370 menunjukkan bahwa ibu yang memiliki tingkat pendidikan di bawah SMA memiliki kecenderungan lebih tinggi 3,370 kali untuk melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan ibu yang memiliki pendidikan SMP atau lebih rendah.

Berdasarkan status bekerja, ada hubungan bermakna ( $p=0,002$ ) antara status bekerja dengan kelahiran bayi prematur. Nilai *OR* sebesar 2,539, artinya subjek yang tidak bekerja memiliki kecenderungan 2,539 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur, dibandingkan dengan subjek yang bekerja. Kelompok ibu yang tidak bekerja lebih banyak pada kelompok kelahiran bayi prematur, sedangkan kelompok ibu yang bekerja lebih banyak mengalami kelahiran bayi aterm.

Hasil pengujian variabel hipertensi memiliki nilai  $p$  sebesar 0,000, yang artinya terdapat hubungan antara hipertensi dengan kelahiran bayi prematur. Nilai *OR* sebesar 6,389, artinya subjek yang mengalami hipertensi memiliki kecenderungan 6,389 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur daripada dibandingkan dengan subjek yang tidak mengalami hipertensi.

Tabel di atas menunjukkan hasil pengujian variabel anemia memiliki nilai  $p$  sebesar 0,020, yang artinya terdapat hubungan antara anemia dengan kelahiran bayi prematur. Nilai *OR* sebesar 2,576, artinya subjek yang memiliki anemia memiliki kecenderungan 2,576 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan subjek yang tidak memiliki anemia.

Hasil pengujian variabel kontrol kehamilan  $\geq 4$  kali memiliki nilai  $p$  sebesar 0,496, yang artinya tidak terdapat hubungan antara kontrol kehamilan  $\geq 4$  kali dengan kelahiran bayi prematur. Hasil pengujian variabel paritas memiliki nilai  $p$  sebesar 0,872, yang artinya tidak terdapat hubungan antara paritas dengan kelahiran bayi prematur. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa variabel kontrol kehamilan  $\geq 4$  kali dan variabel paritas dalam penelitian ini tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kelahiran bayi prematur.

Hasil pengujian atas variabel paritas memiliki nilai  $p$  sebesar 0,872 ( $p>0,05$ ), artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara paritas pada kelompok ibu yang melahirkan bayi prematur dengan kelompok ibu yang melahirkan bayi

aterm. Hasil pengujian variabel riwayat prematur sebelumnya memiliki nilai  $p$  sebesar 0,018, yang artinya terdapat hubungan antara riwayat prematur sebelumnya dengan kelahiran bayi prematur. Nilai  $OR$  sebesar 2,811, artinya subjek yang memiliki riwayat prematur sebelumnya memiliki kecenderungan 2,811 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan subjek yang tidak memiliki riwayat prematur sebelumnya. Berdasarkan hasil tersebut terlihat bahwa subjek yang memiliki riwayat persalinan prematur sebelumnya kembali mengalami persalinan berikutnya pada saat penelitian ini dilakukan. Jumlah subjek yang memiliki riwayat kelahiran bayi prematur lebih banyak pada kelompok kelahiran bayi prematur dibandingkan dengan kelompok kelahiran aterm. Sebaliknya, subjek yang tidak memiliki riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya lebih banyak mengalami kelahiran bayi aterm pada saat penelitian ini dilakukan dibandingkan kelompok kelahiran bayi prematur.

Hasil pengujian variabel suami perokok memiliki nilai  $p$  sebesar 0,038, yang artinya terdapat hubungan antara suami perokok dengan kelahiran bayi prematur. Nilai  $OR$  sebesar 1,925, artinya subjek yang memiliki suami perokok memiliki kecenderungan 1,925 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan subjek yang tidak memiliki suami perokok.

Berdasarkan tabel 5.6 di atas, diperoleh variabel-variabel konfounding yang berhubungan bermakna dengan kelahiran bayi prematur, yaitu usia ibu, pendidikan, status bekerja, hipertensi, anemia, riwayat prematur sebelumnya, dan suami perokok. Dengan demikian, **hipotesis minor 3.2.2.4 yang mengatakan bahwa faktor konfounding berpengaruh terhadap kelahiran bayi prematur, diterima.**

Setelah dilakukan uji bivariat, berikut adalah hasil ringkasannya:

**Tabel 5.7 Ringkasan Hasil Analisis Bivariat terhadap Kelahiran Bayi Prematur**

| Variabel                      | p      | OR    | 95% CI         |
|-------------------------------|--------|-------|----------------|
| Proporsi <i>P. gingivalis</i> | 0,466* | 1,253 | 0,683 – 2,298  |
| Keparahan Periodontitis       | 0,002  | 3,117 | 1,511 – 6,432  |
| Usia                          | 0,009  | 2,337 | 1,233 – 4,428  |
| Pendidikan                    | 0,000  | 3,370 | 1,843 – 6,163  |
| Status bekerja                | 0,002  | 2,539 | 1,420 – 4,538  |
| Hipertensi                    | 0,000  | 6,389 | 2,303 – 17,721 |
| Anemia                        | 0,020  | 2,576 | 1,163 – 5,705  |
| Kontrol kehamilan $\geq 4x$   | 0,496* | 1,442 | 0,503 – 4,138  |
| Paritas                       | 0,872* | 1,048 | 0,593 – 1,851  |
| Riwayat prematur sebelumnya   | 0,018  | 2,811 | 1,197 – 6,602  |
| Suami perokok                 | 0,038  | 1,925 | 1,036 – 3,578  |

Cat : dikeluarkan (\*)

Tabel di atas merupakan rangkuman hasil uji bivariat. Hasil uji bivariat yang memiliki nilai  $p > 0,250$  tidak dimasukan pada uji berikutnya.

### 5.3 Analisis Multivariat

Analisis multivariat dimaksudkan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh dari faktor risiko terhadap kelahiran bayi prematur. Model akhir multivariat diperoleh setelah dilakukan uji analisis stratifikasi untuk mengidentifikasi variabel konfounding dan interaksi. Uji interaksi dilakukan untuk mengetahui variabel yang dapat memodifikasi hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Uji konfounding dilakukan untuk mengetahui variabel yang dapat mengganggu hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Berikut adalah hasil model akhir analisis multivariat yang dirangkum setelah mengeluarkan variabel-variabel konfounding yang tidak menyebabkan perubahan OR lebih dari 10%.

**Tabel 5.8 Analisis Multivariat Model Akhir**

| Variabel                       | B      | P     | OR    | 95% CI         |
|--------------------------------|--------|-------|-------|----------------|
| Keparahan periodontitis kronis | 0,933  | 0,000 | 2,542 | 1,041 – 6,210  |
| Pendidikan                     | 0,940  | 0,016 | 2,561 | 1,187 – 5,522  |
| Hipertensi                     | 2,071  | 0,001 | 7,931 | 2,242 – 28,047 |
| Constant                       | -2,736 | 0,000 |       |                |

Uji Regresi Logistik,  $p < 0,05$  bermakna.

Variabel keparahan periodontitis kronis memiliki nilai *OR* sebesar 2,542 yang artinya subjek yang menderita periodontitis kronis berat cenderung 2,542 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur daripada subjek yang menderita periodontitis kronis ringan ke sedang. Variabel pendidikan memiliki nilai *OR* sebesar 2,561 yang artinya semakin rendah pendidikan ibu maka cenderung 2,561 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur dibandingkan ibu yang memiliki pendidikan lebih tinggi. Variabel hipertensi memiliki nilai *OR* sebesar 7,931 yang artinya responden yang memiliki hipertensi cenderung 7,931 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur daripada persalinan normal dibandingkan responden yang tidak memiliki hipertensi.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* dalam plak subgingiva ibu terhadap kelahiran bayi prematur. Subjek penelitian adalah ibu paska melahirkan dengan sampel sebanyak 92 orang ibu yang melahirkan bayi prematur dan 113 orang ibu yang melahirkan bayi aterm sebagai kontrol. Kasus dipilih berdasarkan urutan kelahiran bayi dan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk mencocokkan usia kehamilan sampai persalinan pada kelompok kasus prematur dan kontrol diukur melalui Hari Pertama Haid Terakhir (HPHT) dengan menggunakan catatan rekam medik Rumah Sakit. Kelompok kontrol ditetapkan secara purposif pada hari kasus ditemukan, dan berasal dari populasi yang sama dengan kasus. Pengukuran status periodontitis kronis ibu terhadap kelompok kelahiran bayi prematur dan aterm tidak dilakukan dari sejak awal kehamilan, melainkan diukur paska persalinan, maka untuk meminimalisir keterbatasan tersebut peneliti melakukan pengukuran status periodontal ibu dalam jangka waktu hingga maksimal 48 jam paska persalinan.

Penelitian yang melibatkan 205 subjek ibu melahirkan bayi prematur dan aterm ini difokuskan pada hubungan antara keparahan periodontitis kronis dan proporsi *P. gingivalis* dalam plak subgingiva dengan kelahiran bayi prematur. Penyakit periodontal dalam penelitian ini dikhususkan pada kasus periodontitis kronis yang etiologi utamanya adalah akumulasi plak dan bakteri periodontopatogen.<sup>57</sup> Keparahen periodontitis kronis diukur dengan cara mengkombinasikan data temuan kehilangan perlekatan klinis (*CAL*), perdarahan probing (*BOP*), dan penyebaran periodontitis kronis, kemudian mengkategorikannya ke dalam 2 (dua) kelompok, yaitu periodontitis kronis ringan ke sedang dan periodontitis kronis berat. Kategori periodontitis kronis ringan ke sedang dinilai dengan adanya temuan *CAL* dan *PPD* 1-4 mm, dengan atau tanpa *BOP*, serta penyebaran periodontitis lokalis (jika gigi yang terkena  $CAL \leq 30\%$ ) atau menyeluruh (jika gigi yang terkena  $CAL > 30\%$ ). Kategori periodontitis

kronis berat dinilai dengan adanya temuan *CAL* dan *PPD* >4 mm, dengan *BOP*, serta penyebaran periodontitis lokalis (jika gigi yang terkena *CAL* ≤30%) atau menyeluruh (jika gigi yang terkena *CAL* >30%).

### 6.1 Hubungan Status Periodontal Ibu dengan Kelahiran Bayi Prematur

Hasil analisis bivariat terhadap keparahan periodontitis kronis yang diderita oleh ibu dengan kelahiran bayi prematur terbukti bermakna (Tabel 5.3), dengan temuan bahwa ibu yang menderita periodontitis kronis berat cenderung lebih berisiko 3,117 kali untuk mengalami kelahiran bayi prematur, dibandingkan dengan ibu yang menderita periodontitis kronis ringan. Tabel 5.3 juga menunjukkan bahwa ibu yang menderita periodontitis kronis ringan lebih banyak yang mengalami kelahiran bayi aterm. Hasil ini sesuai dengan penelitian tahun 1996 oleh Offenbacher *et al.*, sebagai pelopor temuan hubungan antara penyakit periodontal dan kelahiran bayi prematur, yang mengungkapkan bahwa subjek yang mengalami kelahiran bayi prematur ditemukan secara signifikan memiliki penyakit periodontal yang lebih parah dibandingkan kelompok kontrol. Setelah mengontrol faktor risiko dan kovariasi lainnya, ditemukan bahwa penyakit periodontal meningkatkan rasio risiko kelahiran bayi prematur hingga 7,9 kali lipat.<sup>14</sup> Hasil ini juga sesuai dengan penelitian tahun 2009 oleh Khader *et al.* yang menunjukkan terdapat hubungan keparahan penyakit periodontal dengan peningkatan terjadinya *PLBW* (*preterm low birth weight*). Semakin parah kondisi dan dengan sebaran yang luas penyakit periodontal diderita oleh ibu selama masa kehamilan, maka risiko terjadinya kelahiran bayi prematur semakin besar.<sup>26</sup> Hasil penelitian Rai *et al.* juga menunjukkan adanya hubungan bermakna antara keparahan penyakit periodontal dengan peningkatan risiko kelahiran bayi prematur.<sup>76</sup> Analisis statistik dalam penelitian Radnai M *et al.* juga menunjukkan bahwa faktor periodontal paling penting yang berhubungan dengan kehamilan adalah perdarahan gingival dan poket yang dalam. Sementara itu tingkat kehilangan perlekatan klinis hanya menunjukkan adanya penyakit periodontal, namun tidak selalu menunjukkan bahwa penyakit tersebut sedang dalam fase aktif.<sup>71</sup> Perdarahan saat *probing* merupakan tanda bahwa periodontitis tersebut sedang dalam fase aktif, yang artinya epitel sulkus/poket periodontal sudah tidak normal dan menjadi rentan terhadap lipopolisakarida (*LPS*) dan produk-produk

bakteri lainnya.<sup>71</sup> Ibu yang melahirkan bayi prematur mempunyai *CAL* yang lebih tinggi daripada kelompok ibu yang melahirkan bayi aterm. Hal ini sesuai dengan penelitian kasus kontrol tahun 2015 yang dilakukan oleh Govindaraju *et al.* yang menemukan hubungan bermakna antara status periodontal yang buruk dengan kelahiran bayi prematur. Kelompok ibu yang melahirkan bayi prematur ditemukan kehilangan perlekatan (*CAL*) yang besar dibanding pada ibu yang melahirkan bayi aterm.<sup>13</sup>

Penelitian oleh Daly *et al* tahun 2001 menemukan bahwa pasien dengan periodontitis yang tidak dirawat beresiko lebih tinggi mengalami bakteremia.<sup>119</sup> Infeksi periodontal dapat menyebabkan bakteremia berupa sirkulasi endotoksin (*LPS*, enzim hidrolitik, dan peptid-glikan). Endotoksin tersebut dapat memicu respon imun yang memperparah efek inflamasi pada organ lainnya. Sitokin dan kemokin pro-inflamasi (*TNF- $\alpha$* , *IL-1*, *IL-6*, dan *IL-8*) yang dilepaskan sebagai respon terhadap infeksi bakteri diketahui terlibat dalam proses terjadinya kelahiran bayi prematur.<sup>120</sup> *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )*, *IL-1 $\beta$* , dan *PGE<sub>2</sub>* diketahui dapat memicu kerusakan pada plasenta, kontraksi myometrium dini, serta dilatasi serviks yang berujung pada kelahiran bayi prematur.<sup>12</sup>

Min Ao *et al.* pada tahun 2015 yang menemukan bahwa infeksi kamar pulpa oleh *P. gingivalis* menyebabkan defek pada plasenta dan pecah ketuban dini pada sampel tikus.<sup>84</sup> Lin *et al.* yang melakukan percobaan pada sampel tikus menunjukkan bahwa infeksi oleh bakteri *P. gingivalis* menyebabkan peningkatan *TNF- $\alpha$*  dan *FGR*, serta menekan jumlah *IL-10*. Hal ini menyebabkan terhambatnya pertumbuhan fetus dan respon inflamasi pada organ reproduksi ibu sehingga dapat berakibat pada kelahiran bayi prematur.<sup>22</sup>

Sedikit berbeda dengan penelitian sebelumnya, hasil analisis terhadap proporsi *P. gingivalis* dalam total bakteri yang ditemukan dari sampel plak subgingiva pada 205 subjek dalam penelitian kali ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara proporsi *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis yang diderita oleh ibu (Tabel 5.4), namun tidak ditemukan perbedaan bermakna antara proporsi *P. gingivalis* pada kelompok prematur dan aterm (Tabel 5.5). Temuan hubungan antara proporsi *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis menunjukkan bahwa penelitian ini searah dengan

penelitian-penelitian sebelumnya yang menyebutkan hubungan kuat antara bakteri periodontopatogen kuat *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis, dimana semakin parah penyakit periodontal yang diderita oleh seseorang, maka semakin tinggi pula temuan *P. gingivalis* dalam total bakteri yang ditemukan dalam plak subgingiva penderita.<sup>57,67</sup> Tidak ditemukannya hubungan signifikan antara proporsi *P. gingivalis* dan kelahiran bayi prematur dalam penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya, diantaranya oleh Boggess *et al.* yang menemukan adanya proporsi *P. gingivalis* pada liver dan plasenta maternal, serta liver fetus. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa infeksi oleh *P. gingivalis* dapat menyebabkan diseminasi sistemik, penyebaran transplasental, dan eksposur terhadap tikus. Leon *et al.* pada tahun 2009 menemukan adanya proporsi *P. gingivalis* dalam cairan amnion ibu yang memiliki risiko kelahiran bayi prematur.<sup>121</sup> Perbedaan penelitian kali ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya kemungkinan disebabkan karena pengambilan sampel dalam penelitian kali ini hanya terbatas pada plak subgingival rongga mulut ibu, oleh karena itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut yang turut menganalisis proporsi *P. gingivalis* pada serum dan/atau cairan amnion ibu hamil untuk menganalisa lebih jauh pengaruh bakteri periodontopatogen ini terhadap kelahiran bayi prematur, terutama pada subjek Indonesia. Selain kemungkinan tersebut, salah satu keterbatasan penelitian ini adalah bahwa peneliti tidak melakukan pemeriksaan dan pencarian mendalam mengenai riwayat konsumsi obat-obatan yang pernah dilakukan ibu selama kehamilannya, terutama penggunaan antibiotik yang dapat turut mempengaruhi temuan bakteri dalam plak subgingiva ibu. Tingginya penggunaan antibiotik di Indonesia perlu untuk dipertimbangkan dalam penelitian selanjutnya. Meskipun belum ada penelitian yang mengkaji mengenai fenomena ini, namun beberapa artikel telah melaporkan tingginya penggunaan antibiotik di Indonesia, terutama karena antibiotik masih banyak terjual bebas, dan dapat diperoleh tanpa resep dokter.<sup>122,123</sup>

Tidak ditemukannya hubungan signifikan antara proporsi *P. gingivalis* dan kelahiran bayi prematur dalam penelitian kali ini juga kemungkinan disebabkan oleh adanya pengaruh bakteri periodontopatogen kuat lainnya yang berperan dalam perkembangan keparahan penyakit periodontal, terutama pada

periodontitis kronis. Periodontitis kronis bukanlah penyakit infeksi yang disebabkan oleh satu mikroorganisme spesifik, melainkan disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme patogen yang saling berinteraksi dan memperparah kondisi jaringan periodontal.<sup>57,124</sup> Radnai *et al.* dalam penelitiannya pada tahun 2004 menyimpulkan bahwa jumlah periodontopatogen dalam plak oral serta kadar  $PGE_2$  pada cairan krevikular gingiva lebih tinggi pada wanita yang melahirkan bayi prematur dibandingkan pada wanita yang mengalami kelahiran aterm/cukup bulan.<sup>71</sup> Periodontopatogen yang berperan penting dalam perkembangan penyakit periodontitis kronis umumnya yang berasal dari *red complex*, yaitu yang terdiri atas *P. gingivalis*, *T. denticola*, dan *T. forsythia*.<sup>19,65,125</sup> Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menganalisa adanya pengaruh periodontopatogen lainnya dalam patogenensis periodontitis kronis yang dapat meningkatkan risiko kelahiran bayi prematur.

Temuan pada tabel 5.3 dan 5.5 menunjukkan adanya jumlah subjek yang sama antara kelompok kelahiran bayi aterm yang mengalami periodontitis kronis ringan dengan kelompok aterm yang dalam plak subgingivanya tidak ditemukan adanya proporsi *P. gingivalis*, yaitu sebanyak 36 subjek. Temuan jumlah subjek yang sama juga terdapat antara kelompok kelahiran bayi aterm yang mengalami periodontitis kronis berat dengan kelompok kelahiran bayi aterm yang dalam plak subgingivanya ditemukan adanya proporsi *P. gingivalis*, yaitu sebanyak 77 subjek. Berdasarkan temuan-temuan tersebut, maka dapat dikatakan bahwa kelompok kelahiran bayi aterm dengan periodontitis kronis ringan, sebagai kelompok yang memiliki eksposur penyakit paling ringan diantara kelompok lainnya, adalah kelompok yang paling jarang ditemukan proporsi *P. gingivalis* dalam sampel plak subgingiva.

Infeksi periodontal oleh bakteri periodontopatogen, memicu pelepasan mediator-mediator proinflamasi sebagai bentuk pertahanan tubuh terhadap serangan bakteri, diantaranya  $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ , dan  $PGE_2$ .<sup>21,99,100</sup> Mediator-mediator tersebut secara normal bekerja dalam mekanisme kelahiran bayi normal yang seharusnya terjadi pada usia kehamilan 37 minggu atau lebih.<sup>101</sup> Terjadinya infeksi periodontal dan kemungkinan penyebaran bakteri dan produk-produknya secara sistemik memicu pelepasan mediator-mediator proinflamasi tersebut dalam

kompleks fetoplasenta dan korioamnion.<sup>81</sup> Penyebaran bakteri dan endotoksinya dapat menyebabkan rupturnya membran fetus sehingga berakibat pada pecah ketuban dini.<sup>126</sup> Sementara itu penyebaran mediator proinflamasi ke daerah fetoplasenta dan kompleks korioamnion dapat memicu kontraksi myometrium dini dan dilatasi serviks.<sup>27</sup> Mekanisme ini kemudian dapat berakhir pada kelahiran bayi prematur yang berisiko pada morbiditas dan mortalitas bayi yang lahir.

Penelitian kali ini menemukan hubungan bermakna antara proporsi *P. gingivalis* dengan keparahan periodontitis kronis, serta antara keparahan periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa, meskipun tidak terdapat hubungan antara *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur, tingginya temuan proporsi *P. gingivalis* pada periodontitis kronis berat mengindikasikan bahwa terdapat pengaruh *P. gingivalis* secara tidak langsung terhadap kelahiran bayi prematur. Mikroorganisme ini terbukti berperan dalam perkembangan penyakit dan keparahan periodontitis kronis, sehingga secara tidak langsung juga meningkatkan risiko kelahiran bayi prematur dalam penelitian kali ini.

## **6.2 Faktor Konfounding yang Turut Berpengaruh Terhadap Kelahiran Bayi Prematur**

Analisis bivariat (Tabel 5.6) menunjukkan hubungan bermakna antara faktor usia ibu, pendidikan, status bekerja, hipertensi, anemia, riwayat prematur, dan suami perokok dengan kelahiran bayi prematur. Hubungan antara usia ibu dengan kelahiran bayi prematur memang masih tergolong kontroversial. Beydoun *et al.* yang menemukan bahwa kelompok ibu hamil pertama kali pada usia 35 tahun ke atas memiliki risiko kelahiran bayi prematur dua kali kelompok ibu hamil usia 20-24 tahun.<sup>127</sup> Wanita yang hamil pada usia tua lebih rentan mengalami komplikasi kehamilan karena penyakit kronis yang seringkali menyerang seseorang seiring dengan penambahan usia, misalnya diabetes, obesitas, dan menurunnya fungsi jantung, yang dapat meningkatkan risiko komplikasi selama masa kehamilan.<sup>128</sup> Selain faktor usia yang tua, faktor usia ibu hamil yang terlalu muda juga berisiko mengalami kelahiran bayi prematur. Da Silva *et al.* menunjukkan adanya hubungan bermakna antara ibu hamil usia muda di bawah 18 tahun dengan kelahiran bayi prematur. Kelompok ini berisiko

mengalami persalinan prematur 1,70 kali lebih tinggi daripada kelompok usia di atas 18 tahun.<sup>129</sup> Alasan yang paling dominan dalam hal ini adalah kompetisi nutrisi antara ibu dan fetus yang dikandungnya.<sup>45</sup> Wanita yang hamil di usia remaja muda juga belum mencapai pertumbuhan maksimal, termasuk tinggi badan dan ukuran pelvis, sehingga dapat menyebabkan disproporsi sefalopelvis, persalinan yang terhambat, dan komplikasi obstetri lainnya.<sup>45</sup> Serviks yang pendek (kurang dari 25 mm) dan kecilnya ukuran rahim ibu muda dapat menyebabkan kelahiran bayi prematur.<sup>45</sup>

Tabel karakteristik subjek menunjukkan bahwa ibu hamil yang berpendidikan lebih rendah dari SLTA memiliki berisiko lebih tinggi melahirkan bayi prematur dibandingkan dengan ibu yang memiliki pendidikan setingkat SLTA/D3/Perguruan Tinggi. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Ruiz *et al.* pada tahun 2015 yang dalam meta analisisnya atas 12 studi di Eropa menemukan bahwa ibu dengan *level* pendidikan yang rendah berisiko melahirkan bayi prematur 1,48 kali lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang memiliki pendidikan lebih tinggi.<sup>130</sup> Variabel pendidikan secara tidak langsung mempengaruhi terjadinya kelahiran bayi prematur, karena pendidikan mencerminkan keadaan sosio-ekonomi keluarga. Seorang ibu yang berpendidikan rendah akan kurang menyadari pentingnya perawatan saat kehamilan, kurang mengerti pentingnya nutrisi yang cukup, serta risiko komplikasi kehamilan yang dapat terjadi. Pendidikan sangat berperan penting untuk menghindari hal-hal yang tidak diinginkan selama kehamilan dan kelahiran bayi prematur.

Faktor status bekerja juga berhubungan bermakna dengan kelahiran bayi prematur. Kelompok ibu yang tidak bekerja lebih banyak pada kelompok kelahiran bayi prematur daripada kelompok kelahiran bayi aterm, sedangkan kelompok ibu yang bekerja lebih banyak pada kelompok normal dibandingkan kelompok kelahiran bayi prematur. Hal ini menunjukkan bahwa faktor status bekerja ibu mempengaruhi kelahiran bayi prematur. Jika dibandingkan dengan faktor-faktor yang signifikan lainnya, ibu yang tidak bekerja berisiko melahirkan bayi prematur lebih tinggi 2,094 kali dibanding ibu yang memiliki pekerjaan. Hasil penelitian ini berlawanan dengan penelitian terbaru oleh El-Gilany *et al.* pada tahun 2016 yang menunjukkan bahwa risiko kelahiran bayi prematur

meningkat akibat beban pekerjaan yang dimiliki oleh ibu hamil. Ibu hamil yang memiliki pekerjaan yang melibatkan jam kerja yang panjang dan beban fisik yang berat berisiko melahirkan bayi prematur 2,23-2,76 kali lebih tinggi daripada ibu hamil yang tidak memiliki beban status bekerja berat.<sup>131</sup> Pendidikan yang rendah menyebabkan seseorang tidak mampu mendapatkan pekerjaan yang layak, bahkan terancam tidak dapat memperoleh pekerjaan, sehingga mempengaruhi pendapatan keluarga, akibatnya ibu hamil cenderung kurang mampu untuk melengkapi kebutuhan nutrisi dan pemeriksaan lengkap yang dibutuhkannya. Paragraf sebelumnya menjelaskan, faktor pendidikan pada ibu hamil berperan besar terhadap pengetahuan dan pemahamannya mengenai segala hal yang berkaitan dengan kehamilan, termasuk diantaranya kesehatan ibu dan janin, pentingnya pemeriksaan kehamilan secara rutin, pentingnya nutrisi yang cukup bagi tumbuh kembang janin, dan lain sebagainya, sehingga risiko kelahiran bayi prematur dapat dihindarkan.

Analisis bivariat dalam penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna antara faktor hipertensi dengan kelahiran bayi prematur. Ibu yang memiliki riwayat hipertensi selama kehamilan berisiko melahirkan bayi prematur 6,389 kali lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak memiliki riwayat hipertensi selama kehamilannya. Hipertensi merupakan kelainan medis yang paling sering ditemukan pada masa kehamilan.<sup>111</sup> Hipertensi yang terjadi pada masa kehamilan meliputi berbagai spektrum kondisi, terutama preeklampsia, yaitu tipe hipertensi yang khas terjadi pada kehamilan. Bentuk hipertensi lainnya yaitu hipertensi kronis dan gestasional umumnya memiliki efek yang lebih ringan. Hipertensi atau preeklampsia pada kehamilan melibatkan berbagai macam kondisi yang saling berinteraksi secara konstan antara sistem plasenta, imunologi, dan kardiovaskular. Preeklampsia adalah suatu sindrom yang berkaitan dengan terhambatnya plasentasi dini, terganggunya perkembangan trophoblas, angiogenesis plasenta yang tidak normal, dan respon inflamasi sistemik maternal yang berlebihan.<sup>111</sup>

Uji bivariat (Tabel 5.6) dalam penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna antara anemia dengan kelahiran bayi prematur. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Zhang *et al.* tahun 2009 yang menemukan hubungan antara

anemia dan kelahiran bayi prematur, dimana ibu dengan riwayat anemia berisiko melahirkan bayi prematur 3,3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa riwayat anemia. Belum banyak diketahui mekanisme risiko anemia terhadap kelahiran bayi prematur, meski demikian diantara kemungkinannya adalah bahwa anemia terutama yang diakibatkan oleh defisiensi zat besi dapat memicu infeksi maternal, hipoksia dan stres oksidatif, sehingga meningkatkan risiko kelahiran bayi prematur.<sup>132</sup>

Faktor kontrol kehamilan (*Antenatal Care/ANC*) dalam penelitian ini tidak berhubungan bermakna dengan kelahiran bayi prematur. Subjek yang terlibat dalam penelitian ini mayoritas telah melakukan kontrol kehamilan  $\geq 4$  (empat) kali selama periode kehamilannya. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh cukup tersedianya fasilitas kesehatan di wilayah ibu kota Jakarta yang tergolong mudah dicapai. *World Health Organization* menetapkan standar frekuensi pemeriksaan kehamilan bagi ibu hamil minimal 4 (empat) kali selama seluruh masa kehamilan. Elemen-elemen yang penting dalam pemeriksaan kehamilan minimal harus mencakup pengawasan terhadap ibu hamil dan janin yang dikandungnya, program pencegahan penyakit dengan melakukan imunisasi dan pemeriksaan penyakit-penyakit yang dapat mempengaruhi kehamilan. Pemeriksaan kehamilan juga harus mencakup manajemen komplikasi dan penyakit maternal yang berhubungan dengan kondisi janinnya, serta edukasi kepada ibu hamil dan keluarganya mengenai peningkatan kesehatan, pengetahuan mengenai perkembangan janin, persiapan kelahiran, dan manajemen darurat kehamilan.<sup>114</sup>

Penelitian ini juga tidak menemukan hubungan bermakna antara faktor paritas dengan kelahiran bayi prematur. Paritas adalah frekuensi seorang ibu melahirkan bayi hidup. Faktor paritas seringkali dihubungkan dengan usia ibu saat kehamilan. Penelitian oleh Lisonkova *et al* menunjukkan adanya risiko kelahiran bayi prematur pada kelompok primipara berusia 35-39 tahun yang lebih tinggi 1,54 kali dibandingkan dengan kelompok primipara dengan usia lebih muda. Lisonkova juga menunjukkan adanya risiko kelahiran bayi prematur yang lebih rendah pada kelompok multipara usia 35-39 tahun jika dibandingkan dengan kelompok primipara pada interval usia yang sama (*OR* 1,14).<sup>115</sup>

Variabel riwayat kelahiran bayi prematur yang pernah dialami sebelumnya oleh ibu ditemukan berhubungan dengan kelahiran bayi prematur dengan derajat risiko sebesar 2,811. Lopez *et al.* dalam penelitiannya tahun 2002 membuktikan bahwa riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya merupakan salah satu faktor risiko independen yang kuat terhadap kelahiran bayi prematur berikutnya dengan kecenderungan 9,06 kali lebih berisiko dibandingkan ibu yang belum pernah mengalami kelahiran bayi prematur sebelumnya.<sup>51,52</sup> Tellapragada *et al.* dalam penelitiannya pada tahun 2016 mengatakan bahwa ibu dengan riwayat kelahiran bayi prematur sebelumnya cenderung dapat kembali melahirkan bayi prematur berikutnya dengan risiko 5,3 kali.<sup>133</sup> Hasil serupa juga ditemukan oleh Platt yang dalam penelitiannya pada tahun 2014 menyebutkan bahwa wanita dengan riwayat prematur sebelumnya lebih rentan untuk kembali mengalami kelahiran bayi prematur pada kehamilan berikutnya dengan estimasi derajat pengulangan kejadian antara 15-50%.<sup>39</sup>

Hubungan bermakna juga ditemukan antara variabel suami perokok dengan kelahiran bayi prematur. Ibu hamil yang memiliki suami perokok berisiko 1,925 kali lebih tinggi untuk melahirkan bayi prematur. Hal ini sejalan dengan penelitian terbaru oleh Cui *et al.* tahun 2016 yang menunjukkan bahwa setelah dilakukan studi atas 24 penelitian, ditemukan hubungan bermakna antara ibu perokok pasif dengan kelahiran bayi prematur terutama pada hasil penelitian yang dilakukan pada responden Asia, dengan risiko 1,26 kali lebih tinggi dibandingkan ibu yang tidak menjadi perokok pasif selama kehamilan.<sup>49</sup> Asap dari rokok mengandung berbagai macam senyawa kimia beracun, termasuk nikotin, karbon monoksida, dan *DNA adducts*, yang dapat menyebabkan menurunnya laju darah antara uterus dan plasenta, terhambatnya tumbuh kembang fetus dan plasenta, vasokonstriksi pembuluh darah plasenta, menekan jumlah suplai oksigen ke fetus sehingga menyebabkan rendahnya oksigenase jaringan fetus.<sup>134,135</sup> Senyawa kimia beracun pada asap rokok mampu meregulasi metabolisme protein dan aktivitas enzim dengan cara mengganggu fungsi-fungsi biologis dan trophoblastik sel fetus sehingga tumbuh kembang fetus dan memicu kelahiran bayi prematur.<sup>136</sup>

normal, gangguan pada *barrier* plasenta, dan pelepasan fragmen trofoblas nekrotik dan aponekrotik. Gangguan-gangguan tersebut diketahui dapat menyebabkan kerusakan tipe hipoksia reperfusi pada plasenta. Wanita yang mengalami preeklamsia memiliki kelainan pada *placental hypoxia-inducible factor (HIF)* dan targetnya. Faktor ini secara normal meregulasi beberapa faktor angiogenik, termasuk *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *placental growth factor (PIGF)*, dan *VEGF-receptor 1 (VEGFR-1)*; yang diketahui terganggu pada wanita yang mengalami preeklamsia. Iskemia pada plasenta menyebabkan berbagai respon biologis pada plasenta, termasuk produksi dan sekresi modulator angiogenesis yang sebagian dapat menembus *placental barrier* dan membahayakan ibu yang sedang mengandung, sehingga dapat menyebabkan persalinan prematur.

Analisis uji konfounding menemukan bahwa variabel pendidikan dan hipertensi merupakan variabel konfounding yang penting dalam penelitian ini. Pengaruh keparahan periodontitis kronis dapat diganggu oleh faktor pendidikan dan hipertensi. Penelitian-penelitian tersebut di atas membuktikan bahwa pendidikan dan hipertensi merupakan faktor-faktor yang berpengaruh kuat terhadap kelahiran bayi prematur, oleh karena itu perlu dilakukan kontrol terhadap faktor-faktor konfounding ini pada penelitian serupa selanjutnya supaya diperoleh nilai *odds ratio* periodontitis kronis yang lebih terbebas dari pengaruh faktor risiko kuat lainnya terhadap kelahiran bayi prematur.

Periodontitis merupakan penyakit infeksi kompleks yang melibatkan virulensi berbagai spesies periodontopatogen dan respon imun inang. Keseluruhan interaksi antara bakteri dan faktor imun inang menyebabkan inflamasi pada jaringan periodontal yang tergambar dalam temuan klinis periodontitis, yang berupa kehilangan perlekatan klinis, pembentukan poket, dan perdarahan gingiva. Penelitian ini memutuskan untuk berfokus pada keberadaan *P. gingivalis* sebagai representasi bakteri karena merupakan mikroorganisme yang paling signifikan dalam patogenesis periodontitis kronis.<sup>63</sup> Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa proporsi *P. gingivalis* lebih banyak terdeteksi pada subjek dengan periodontitis kronis berat dibandingkan dengan ibu yang menderita periodontitis kronis ringan ke sedang, sementara itu hasil analisis statistik juga menunjukkan bahwa ibu dengan periodontitis kronis berat lebih banyak yang mengalami

kelahiran bayi prematur dibandingkan dengan ibu yang menderita periodontitis kronis ringan ke sedang. Berdasarkan temuan tersebut maka dapat dikatakan bahwa secara tidak langsung terdapat pengaruh *P. gingivalis* terhadap kelahiran bayi prematur, meskipun dalam penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara proporsi *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut yang turut melibatkan proporsi bakteri periodontopatogen lainnya dalam mengkaji risiko kelahiran bayi prematur yang dipengaruhi oleh penyakit periodontal, terutama pada kasus periodontitis kronis.

Terlepas dari temuan-temuan signifikan tersebut, penelitian ini juga tidak luput dari kelemahan. Keterbatasan yang sering ditemukan pada penelitian desain kasus kontrol retrospektif adalah *recall bias*, yaitu informasi yang didapat tidak akurat karena sudah terjadi dimasa lalu. Untuk mengurangi hal ini peneliti membuat pertanyaan dengan bahasa yang sederhana, mudah dipahami sehingga subjek dengan mudah dapat menjawab dan mengingat kejadian di masa lampau.

Keterbatasan lainnya adalah bahwa penelitian ini hanya melakukan pengambilan sampel plak subgingiva dari satu gigi yang memiliki poket terdalam, maka diperlukan penelitian lebih lanjut yang melakukan pengambilan plak subgingiva untuk analisis proporsi bakteri anaerob serupa dengan mempertimbangkan elemen gigi lainnya yang juga mengalami kerusakan jaringan periodontal akibat bakteri plak. Hal ini ditujukan agar penemuan bakteri dalam plak subgingiva dapat lebih menggambarkan derajat keparahan penyakit periodontal yang diderita oleh pasien.

Tidak ditemukannya hubungan bermakna antara proporsi *P. gingivalis* dengan kelahiran bayi prematur kemungkinan disebabkan oleh karena peneliti tidak melakukan kontrol atas variabel penggunaan antibiotik yang mungkin dilakukan oleh subjek ibu selama kehamilannya. Adanya penggunaan antibiotik selama kehamilan dapat turut mempengaruhi jumlah dan proporsi bakteri dalam rongga mulut ibu. Dengan demikian maka diperlukan penelitian lebih lanjut yang melakukan kontrol variabel penggunaan antibiotik agar diperoleh data yang lebih akurat mengenai hubungan antara penyakit periodontal dan kelahiran bayi prematur.

- 7.2.2 Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai signifikansi proporsi bakteri periodontopatogen kuat lainnya, seperti *F. nucleatum*, *T. denticola*, dan *T. forsythia*, yang dapat mempengaruhi hubungan derajat keparahan periodontitis kronis dengan kelahiran bayi prematur.
- 7.2.3 Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan kontrol variabel penggunaan antibiotika Selama kehamilan agar diperoleh data yang lebih akurat hubungan periodontitis kronis dan proporsi bakteri periodontopatogen dengan kelahiran bayi prematur
- 7.2.4 Diperlukan keterlibatan dokter gigi dan/atau perawat gigi dalam program antenatal care (ANC) pemeriksaan rutin selama kehamilan dan melakukan tindakan perawatan gigi dan mulut untuk mencegah berkembangnya penyakit periodontal pada ibu, dalam rangka menurunkan risiko kelahiran bayi prematur.
- 7.2.5 Kepada para *stakeholder* dan Kementerian Kesehatan agar kontrol rutin kesehatan gigi dan mulut pada ibu hamil dapat diturut sertakan dalam program-program pemerintah, seperti JKN, pemeriksaan rutin kesehatan gigi dan mulut ibu hamil di Puskesmas, dan publikasi buku KIA yang mencantumkan perlunya pemeriksaan gigi dan mulut rutin selama kehamilan.

## DAFTAR REFERENSI

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
2. SKRT DEPKES. *No Title 6. Survey Kesehatan Rumah Tangga*. JAKARTA; 2008.
3. UN's Fund, WHO. *Low Birth Weight: Country, Regional and Global Estimates*. New York; 2004.
4. Berkowitz, G S; Papiernik E. *Epidemiological Review : Epidemiology of Preterm Birth.*; 1993.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
6. Alexander G, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: rates for white, Hispanics, and blacks. *Pediatr III*. 1997:61-66.
7. Sulistiarini D, Berliana M. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kelahiran Prematur di Indonesia : Analisis Data Riskesdas 2013. 2016;1.
8. Universitas Indonesia. *Status Kesehatan Gigi Dan Mulut Di Posyandu, Kelurahan Buaran Serpong.*; 2011.
9. Badan Pusat Statistik, UNICEF. *Kemajuan Yang Tertunda : Analisis Data Perkawinan Usia Anak Di Indonesia.*; 2015. [https://www.unicef.org/indonesia/id/Laporan\\_Perkawinan\\_Usia\\_Anak.pdf](https://www.unicef.org/indonesia/id/Laporan_Perkawinan_Usia_Anak.pdf).
10. Norwitz E, Schorge J. *Obstetrics and Gynaecology at a Glance*. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2006.
11. Behrman RE, Butler AS. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.*; 2007.
12. Klein LL, Gibbs RS. Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(3):397-410.
13. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA. Maternal periodontal disease and preterm birth : A case-control study. 2015;19(5):2014-2017.
14. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1103-1113.
15. El-Gharib MN, Nassar MM, Elabyary MT, Elhawary TM, Elshourbagy SH. Link between Periodontal Diseases, Inflammatory Markers and Preterm low Birth Weight Infants. *Lib Acad*. 2010;4:23-28.
16. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, MacOnes G. Periodontal infection and preterm birth: Successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(2):250-256.

17. Shaila K, Vivek P. Poor periodontal health of pregnant women as a risk factor for preterm and low birth weight. *Indian J Dent*. 2011;(0975962X).
18. Cruz S, Costa M, Gomes-Filho I, et al. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009;37(6):527-533.
19. Dortbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson G. Periodontitis a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol*. 2005;32:45-52.
20. Kesic L, Milasin J, Igic M, Obradovic R. Microbial etiology of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2008;15(1):1-6.
21. Collins JG, Iii HWW, Arnold RR, et al. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* Infection on Inflammatory Mediator Response and Pregnancy Outcome in Hamsters. *Infect Immun*. 1994;62(10):4356-4361.
22. Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* Infection during Pregnancy Increases Maternal Tumor Necrosis Factor Alpha , Suppresses Maternal Interleukin-10 , and Enhances Fetal Growth Restriction and Resorption in Mice. *Infect Immun*. 2003;71(9):5156-5162.
23. Katz J, Chegini N, Shiverick K, Lamont R. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *J Dent Res*. 2009;88(6):575-578.
24. Nadeau HCG, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):100-105. doi:10.1016/j.siny.2015.12.008.
25. Offenbacher S, Boggess K a, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):29-36.
26. Khader Y, Al-shishani L, Obeidat B, et al. Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(2):165-169.
27. Dua MS, Dua A, Kukreja BJ, Dodwad V, Sethi AS, Kukreja P. Periodontal Disease and Preterm Low Birth Weight. *IJOOR*. 2014;2(6):49-55.
28. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obs Gynecol Scand*. 1977;56:247-253.
29. Goldenberg RL, Culhane JF, Iam JD & RR. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;9606(januari):371.
30. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2015. Kemenkes RI. <http://www.depkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-profil-kesehatan.html>. Published 2015.
31. Rogers L, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci J*. 2011;89(13-14):417-421.
32. O'Connor A, Wilson C, Fielder A. Ophthalmological problems associated

- with preterm birth. *Eye*. 2007;10:1254-1260.
33. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. <http://www.iom.edu/Reports/2006/Preterm-Birth-Causes-Consequences-and-Prevention.aspx>.
  34. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2005;352:9-19.
  35. Greenough A. Long term respiratory outcomes of very premature birth (<32 weeks). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;2:73-76. doi:10.1016/j.siny.2012.01.009. Epub 2012 Feb 1.
  36. Mwaniki M, Atieno M, Lawn J, Newton C. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379:445-452.
  37. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Evebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr*. 2001;90:271-277.
  38. Singer L, Salvator A, Guo S, Collin M, Lilien L, Baley J. Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *JAMA*. 1999;281:799-805.
  39. Platt M. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403.
  40. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2009;.
  41. Malikatun T. Upaya Strategis Dalam Menurunkan AKI dan AKB. Radar Sukabumi. <http://radarsukabumi.com/2013/05/13/upaya-strategis-dalam-menurunkan-aki-dan-akb/>. Published 2013.
  42. Upaya Percepatan Penurunan Angka Kematian Ibu dan Bayi Baru Lahir di Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. <http://www.kesmas.kemkes.go.id/artikel/upaya-percepatan-penurunan-angka-kematian-ibu-dan-bayi-baru-lahir-di-indonesia/?print=print>. Accessed November 16, 2016.
  43. Guaschino S, Seta F De, Piccoli M, Maso G, Alberico S. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;3:46-51.
  44. Hung T, Hsieh C, Hsu J, Chiu T, Lo L, Hsieh T. Risk factors for placenta previa in an Asian population. *Int J Gynaecol Obs*. 2007;97:26-30.
  45. Gibbs C, Wendt A, Peters S, Hogue C. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;1:259-284.
  46. Newburn-Cook C V, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women Int*. 2005;26(March 2015):852-875.

47. Zang J, Savits D. Preterm birth subtype among blacks and whites. *Epidemiology*. 1992;3:438-443.
48. Zambon J, Grossi S, Machtei E, Ho A, Dunford R, Genco R. Cigaret smoking increase the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *Ann Periodontol*. 1996;67:1050-1054.
49. Cui H, Gong T-T, Liu C-X, Wu Q-J. Associations between Passive Maternal Smoking during Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147848.
50. Parker MG, FengXiu O, Pearson C, et al. Prepregnancy body mass index and risk of preterm birth: association heterogeneity by preterm subgroups. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(153):1-10. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2393-14-153.pdf>.
51. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2002;73(8):911-924.
52. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res*. 2002;81(1):58-63.
53. Davenport ES, Williams CECS, Sterne JAC, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res*. 2002;81(5):313-318.
54. Aveyard P, Cheng K, Manaseki S, Gardosi J. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. *BJOG*. 2002;109(8):894-899. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197368>.
55. Jeffcoat M, Hauth J, Geurs N, et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol*. 2003;74(8):1214-1218.
56. Saini R, Marawar P, Shete S, Saini S. Periodontitis, A True Infection. *J Glob Infect Dis*. 2009;Jul-Dec; 1(2):149-150.
57. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th ed. Saunders; 2012.
58. Haffajee A, Socransky S. Microbial etiological agent of destructive periodontal disease. *Periodontol 2000*. 1994;5:78.
59. Drury T, Garcia I, Adesanya M. Socioeconomic disparities in adult oral health in the United States. *Ann NY Acad Sci*. 1999;896:322-324.
60. Nowak AJ, Casamassimo PS. The dental home. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(1):93-98.
61. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci*. 2001;109(1):34-39.
62. Leong X-F, Ng C-Y, Badiah B, Das S. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *Sci World J*. 2014;2014.
63. American Academy of Periodontology. Gum Disease and Other Systemic

- Diseases. Perio.org. <http://www.perio.org/consumer/other-systemic-diseases>. Published 2016. Accessed January 9, 2017.
64. Yilmaz O. The chronicles of *Porphyromonas gingivalis*: the microbium, the human oral epithelium and their interplay. *Microbiology*. 2008;154:2897-2903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832296>.
  65. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*. 2014;2014.
  66. Martha E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*. 2003;32:11-23.
  67. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis*: An overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Front Microbiol*. 2016;7(FEB):1-14.
  68. Singh A, Wyant T, Anaya-Bergman C, Aduse-Opoku J, Brunner J, Laine M. The capsule of *Porphyromonas gingivalis* leads to a reduction in the host inflammatory response, evasion of phagocytosis, and increase in virulence. *Infect Immun*. 2011;79:4533-4542.
  69. Dierickx K, Pauwels M, Laine M, Van-Eldere J, Cassiman J, Van-Winkelhoff A. Adhesion of *Porphyromonas gingivalis* stereotypes to pocket epithelium. *J Periodontol*. 2003;74(844-848).
  70. Taylor GW, Borgnakke WS, Anderson PF, Shannon MC. *Oral and General Health - Exploring the Connection*.; 2010.
  71. Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2004;31:736-741.
  72. Arafat A. Periodontal status during pregnancy. In: Sex and the subgingival microbiome: Do female sex steroids affect periodontal bacteria? *Periodontol 2000*. 2013;61:103-124.
  73. Carrillo-De-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*. 2010;37(3):230-240.
  74. Basavaraju A, S. VD, Vanitha B. Variations in the Oral Anaerobic Microbial Flora in Relation to Pregnancy. *J Clin Diagnostic Res*. 2012;6(9):1489-1491.
  75. Madianos P, Lieff S, Murtha A, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):175-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11887461>.
  76. Rai B. Periodontal Disease and Preterm Delivery of Low Birth Weight Infants: a Small Survey. *Adv Med Dent Sci*. 2008;2(3):84-85.
  77. Radnai M, Pál a, Novák T, Urbán E, Eller J, Gorzó I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J Dent Res*. 2009;88(3):280-284.

78. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005;32(1):1-5.
79. Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight: A case control study. *J Periodontol Res*. 2005;40(4):339-345.
80. Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? a population-based study. *J Clin Periodontol*. 2005;32(9):938-946.
81. Boggess KA, Madianos PN, Preisser JS, Moise KJ, Offenbacher S. Chronic maternal and fetal Porphyromonas gingivalis exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):554-557.
82. Leon R, Silva N, Ovalle A, et al. Detection of Porphyromonas gingivalis in the Amniotic Fluid in Pregnant Women with a Diagnosis of Threatened Premature Labor. *J Periodontol*. 2007;78(7):1249-1255. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5016075>.
83. Ercan E, Eratalay K, Deren O, et al. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):553-559.
84. Ao M, Miyauchi M, Furusho H, et al. Dental infection of Porphyromonas gingivalis induces preterm birth in mice. *PLoS One*. 2015;10(8):A22.
85. Aagaard K, Ma J, Antony K, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237-265.
86. Madianos P, Bobetsis Y, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanism. *J Periodontol*. 2013;84(Suppl 4):S170-S180.
87. Haram K, Mortensen J, Wollen A. Preterm delivery: an overview. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2003;82:687-704.
88. Arce R, Diaz P, Barros S, Al E. Characterization of the invasive and inflammatory traits of oral Campylobacter rectus in a murine model of fetoplacental growth restriction and in trophoblast cultures. *J Reprod Immunol*. 2010;84:145-153.
89. Han Y, Redline R, Li M, Yin L, Hill G, McCormick T. Fusobacterium nucleatum induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun*. 2004;72:2272-2279.
90. Yeo A, Smith M, Lin D, Al E. Campylobacter rectus mediates growth restriction in pregnant mice. *J Periodontol*. 2005;76:551-557.
91. Bullon P, Jaramillo R, Santos-Garcia R, Al E. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *J Periodontol*. 2014;85:1-8.
92. Herrera J, Parra B, Herrera E, Al E. Periodontal disease severity is related

- to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. *J Hypertens*. 2007;25:1459-1464.
93. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obs*. 2001;75:243-249.
  94. Tjoa M, VanVugt J, Go A, Blankestijn M, Oudejans C, VanWijk I. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol*. 2003;59:29-37.
  95. Han Y, Ikegami A, Bissada N, Herbst M, Redline R, Ashmead G. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1457-1483.
  96. Krishna R, Arce RM. Adverse Pregnancy Outcomes and Periodontal Diseases. The Journal of Professional Excellence: Dimensions of Dental Hygiene. <http://www.dimensionsofdentalhygiene.com/print.aspx?id=20102>. Published 2014. Accessed December 24, 2016.
  97. Soucy-Giguere L, Tetu A, Gauthier S, et al. Periodontal Disease and Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Study in a Low-Risk Population. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2016;38(4):346-350.
  98. Bilinska M, Sokalski J. Pregnancy gingivitis and tumor gravidarum. *Ginekol Pol*. 2016;87(4):310-313.
  99. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y, Iwai T. Association between periodontitis and the development of systemic diseases. *Oral Biol Dent*. 2014;2(1):4.
  100. Parihar AS, Katoch V, Rajguru SA, Rajpoot N, Singh P, Wakhle S. Periodontal Disease: A Possible Risk-Factor for Adverse Pregnancy Outcome. *J Int oral Heal JIOH*. 2015;7(7):137-142. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229389> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4513769>.
  101. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(6):571-581.
  102. Pattanashetti JI, Nagathan VM, Rao SM. Evaluation of Periodontitis as a Risk for Preterm Birth among Preeclamptic and Non-Preeclamptic Pregnant Women - A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(8):1776-1778.
  103. Damare S, Wells S, Offenbacher S. Eicosanoids in periodontal disease: potential for systemic involvement. *Adv Exp Med Biol*. 1997;433:23-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561098>.
  104. Offenbacher S, Jared HL, Reilly FGO, et al. Potential Pathogenic Mechanisms of Periodontitis- Associated Pregnancy Complications.

- 1998;(1).
105. World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. 5th ed. Geneva; 2013.
  106. Marsh P, Martin M V. *Oral Microbiology*. 4th ed. Oxford: Wright; 1999.
  107. Samaranayake L. *Essential Microbiology for Dentistry*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2002.
  108. Kato H, Yoshida A, Awano S, Ansai T, Takehara T. Quantitative detection of volatile sulfur compound-producing microorganisms in oral specimens using real-time PCR. *Oral Dis*. 2005;11(s1):67-71.
  109. Sedgley C, Nagel A, Shelburne C, Clewell D, Applebe O, Molander A. Quantitative real-time PCR detection of oral *Enterococcus faecialis* in humans. *Arch Oral Biol*. 2005;50:575-583.
  110. Lyons SR, Griffen AL, Leys EJ. Quantitative real-time PCR for *Porphyromonas gingivalis* and total bacteria. *J Clin Microbiol*. 2000;38(6):2362-2365.
  111. Brown CM, Garovic VD. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(5):338-346.
  112. Allen LH. Anemia and iron deficiency : effects on pregnancy outcome 1 – 3. *Am Clin Nutr*. 2000;71:1280-1284.
  113. Bakhtiar UJ, Khan Y, Nasar R. Relationship between maternal hemoglobin and Perinatal outcome. 2007.
  114. WHO. Provision of effective antenatal care. *Stand Matern Neonatal Care*. 2006:1-6.  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/effective\\_antenatal\\_care.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/effective_antenatal_care.pdf).
  115. Lisonkova S, Janssen PA, Sheps SB, Lee SK, Dahlgren L. The Effect of Maternal Age on Adverse Birth Outcomes: Does Parity Matter? *J Obstet Gynaecol Canada*. 2010;32(6):541-548.
  116. Baskaradoss JK, Geevarghese A, Kutty VR. Maternal periodontal status and preterm delivery: a hospital based case-control study. *J Periodontal Res*. 2011;46(5):542-549.
  117. Padmawati R, Nurlina N, Nurillah DA. Suami Perokok dan Kejadian Berat Badan Lahir Rendah (Cigarette Smoking Husband and Incidence of Preterm Low Birth Weight). *J KIA Vol 4, No2, Novemb 2013*. 2014;4(2).  
<http://jurnalkia.jurusankebidanan-poltekkeskemenkesjogja.ac.id/index.php/4/article/view/39>.
  118. Dental Probe, Flat, PGF. OSUNG USA. <http://www.osungusa.com/Dental-Probe-Flat-p/187spgf.htm>. Accessed November 27, 2016.
  119. Daly C, Mitchell D, Highfield J, Grossberg D, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol*. 2001;72(2):210-214.

120. Amory J, Hitti J, Lawler R, Eschenbach D. Increased tumor necrosis factor- $\alpha$  production after lipopolysaccharide stimulation of whole blood in patients with previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1064-1067.
121. León R, Silva N, Ovalle A, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol*. 2007;78(7):1249-1255.
122. Judarwanto W. Waspadai Penggunaan Antibiotika Berlebihan. Kompasiana. [http://www.kompasiana.com/sandiazudhasmara/waspadai-penggunaan-antibiotika-berlebihan\\_55007b62a333113772510ff0](http://www.kompasiana.com/sandiazudhasmara/waspadai-penggunaan-antibiotika-berlebihan_55007b62a333113772510ff0). Published 2011. Accessed November 20, 2016.
123. Ruslan H. Jangan Sembarangan Konsumsi Antibiotik, Ini Dampaknya. Republika. <http://www.republika.co.id/berita/gaya-hidup/info-sehat/13/02/14/mi75tq-jangan-sembarangan-konsumsi-antibiotik-ini-dampaknya>. Published 2013. Accessed November 20, 2016.
124. The A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. 2013;62:95-162.
125. Davenport ES. Preterm low birthweight and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*. 2010;2(2010):1-7. doi:10.3402/jom.v2i0.5779.
126. Parry S, Strauss JF. Premature Rupture of The Fetal Membranes: Mechanism of Disease. *Kofinas Perinat*.:1-13.
127. Beydoun H, Saftlas A. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(5):438-466.
128. What's the problem with older mothers? British Pregnancy Advisory Service. <https://www.bpas.org/get-involved/advocacy/briefings/older-mothers/>. Published 2015.
129. Da-Silva A, SImoes V, Barbieri M, et al. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17(4):332-339.
130. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. Mother ' s education and the risk of preterm and small for gestational age birth : a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. 2015:1-8.
131. El-Gilany A-H, El-Khawaga G, Ghanem A. Incidence and occupational risk factors of preterm delivery among working mothers: A single center study in Egypt. *TAF Prev Med Bull*. 2016;15(3):199-205.
132. Zhang Q, Ananth C V., Li Z, Smulian JC. Maternal anaemia and preterm birth: A prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1380-1389.
133. Tellapragada C, Eshwara VK, Bhat P, et al. Risk Factors for Preterm Birth and Low Birth Weight Among Pregnant Indian Women: A Hospital-based Prospective Study. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(3):165-175.
134. Centers for Disease Control & Prevention. *Publications and Reports of the Surgeon General in How TOBacco Smoke Causes Disease: The Biology*

*and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*; 2010.

135. Andriani H, Kuo H-W. Adverse effects of parental smoking during pregnancy in urban and rural areas. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(November 2016):414.
136. Jauniaux E, Burton G. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev*. 2007;83(PMID: 17900829):699-706.
137. Luo Z-C, Wilkins R, Kramer MS. Effect of neighbourhood income and maternal education on birth outcomes: a population-based study. *CMAJ*. 2006;174(10).
138. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic Hypertension Related to Risk for Preterm and Term Small for Gestational Age Births. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2, Part 1):290-296.
139. Wang Y-L, Liou J-D, Pan W-L. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low birth weight. *Taiwan J Obstet {&} Gynecol*. 2013;52(1):71-76.
140. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic J, et al. Recurrent Preterm Birth. *Natl Institutes Heal*. 2012;31(3):142-158.
141. Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski MA, et al. Preterm birth and hypertension risk: The oxidative stress paradigm. *Hypertension*. 2014;63(1):12-18.
142. Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:100-105.



## LAMPIRAN 1

## SURAT BUKTI LULUS KODE ETIK PENELITIAN

**KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN GIGI (KEPKG)  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS INDONESIA**

Jln. Salemba Raya No. 4 Jakarta Pusat 10430  
Email: etikriset@fkgui.ac.id, Website: <http://research.fkgui.ac.id/ethical-committee/>  
Telp. (62-21) 31906289, Fax: (62-21) 31906289

---

**Persetujuan Etik (ETHICAL APPROVAL)**  
*Nomor: 12/Ethical Approval-FKGUI/IV/2015*

Yang bertanda tangan di bawah ini, Komisi Etik Penelitian Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, setelah dilaksanakan pembahasan dan pendirian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul

**"Korelasi Proporsi Bakteri Periodontopatogen Pada Ibu Penderita Periodontitis Terhadap Risiko Persalinan Prematur"**

No. Protokol: 07140215

|                     |                                                                                                                             |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nama Peneliti Utama | Drg. Fauziah M. Asim, Mkes                                                                                                  |
| Nama Institusi      | Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat dan Kedokteran Gigi Pencegahan<br>Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia |

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPKG-FKGUI. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 1 April 2015

|                                                                 |                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Ketua Komisi Etik Penelitian<br>Kedokteran Gigi (KEPKG) FKG UI, | Sekretaris Komisi Etik Penelitian<br>Kedokteran Gigi (KEPKG) FKG UI, |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|

  
 Lisa R. Amer, drg, PhD  
 NIP. 197609172010122002

  
 Bramma Kiswajaya, drg, PhD  
 NIP. 198001212014041001

**Keterangan/Notes:**  
 Persetujuan etik ini berlaku selama satu tahun sejak tanggal ditetapkan.  
 Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan ke Komisi Etik Penelitian Kedokteran Gigi FKGUI.  
 Jika ada perubahan protokol dan atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian.

## LAMPIRAN 2

## PENJELASAN BAGI RELAWAN PENELITIAN

Penelitian :

**KORELASI *Porphyromonas gingivalis* DAN KEPARAHAN PENYAKIT  
PERIODONTAL TERHADAP KELAHIRAN BAYI PREMATUR**

Peneliti : drg. Fauziah M. Asim, M Kes

Saya mengucapkan terimakasih atas kesediaan Ibu meluangkan waktu untuk sedikit membicarakan mengenai riwayat ibu selama masa kehamilan serta penyakit radang gusi. Selama masa kehamilan kita harus selalu menjaga kesehatan secara umum dan kesehatan gigi dan mulut secara khusus, agar bayi yang dikandung tumbuh berkembang dan lahir sehat tepat pada waktunya (37-40 minggu). Sampai saat ini kelahiran bayi prematur yaitu bayi lahir belum cukup bulan (kurang dari 37 minggu) belum bisa diatasi dan masih menjadi masalah dalam ilmu Kebidanan dan Kandungan. Kejadian bayi lahir prematur masih belum mengalami penurunan, malahan cenderung meningkat dari tahun ketahun, sehingga angka kematian bayi masih sangat tinggi. Indonesia dewasa ini merupakan negara dengan kematian bayi tertinggi di Asia yaitu 315 per 100.000 kelahiran. Kelahiran bayi prematur memiliki risiko kematian bayi lima kali lebih tinggi dibanding bayi lahir cukup bulan, dan jika bertahan hidup kondisinya sangat rentan terhadap penyakit dan infeksi, sehingga mempengaruhi pada perkembangan fisik maupun mental. Hubungan terjadinya persalinan prematur dengan penyakit sistemik telah banyak diketahui, akan tetapi hubungannya dengan penyakit gigi dan mulut belum banyak dilakukan.

Pada kesempatan ini, saya ingin agar Ibu mengetahui dan memahami tujuan serta manfaat penelitian, sehingga memahami apa yang akan dilakukan, diperiksa dan didapatkan sebagai hasil penelitian ini. Dengan demikian, saya berharap Ibu bersedia ikut dalam penelitian sebagai relawan/subyek penelitian. Saya percaya bahwa partisipasi ini merupakan amal ibadah dan amal jariyah Ibu bagi kaum ibu khususnya dan masyarakat Indonesia pada umumnya. Adapun terhadap penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.

- Apakah yang disebut dengan persalinan prematur? Ialah bayi lahir sebelum waktunya yaitu kurang dari 37 minggu
- Apakah yang dimaksud dengan periodontitis? Ialah peradangan pada gusi dan tulang disekitar gigi, yang ditandai dengan kemerahan dan perdarahan pada gusi, gigi terasa goyang dan jika dibiarkan gigi dapat lepas dengan sendirinya

## LAMPIRAN 3

**SURAT PERMOHONAN KESEDIAAN BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN**

Kepada Yth :

Ibu .....

Di tempat

Bersama ini saya mohon kesediaan ibu untuk berpartisipasi sebagai subyek penelitian saya yang berjudul: **“HUBUNGAN KEPARAHAN PERIODONTITIS KRONIS DAN DETEKSI *Porphyromonas gingivalis* DENGAN KELAHIRAN BAYI PREMATUR**”

dengan tujuan untuk:

1. Membuktikan adanya korelasi antara bakteri periodontopatogen dengan kejadian persalinan prematur
2. Membuktikan bahwa deteksi bakteri periodontopatogen pada ibu yang melahirkan prematur lebih banyak dibandingkan dengan ibu yang melahirkan normal
3. Membuktikan bahwa ada perbedaan derajat keparahan periodontitis antara ibu yang mengalami persalinan prematur dibandingkan dengan pada ibu persalinan normal
4. Membuktikan pada ibu yang mengalami persalinan prematur bahwa deteksi bakteri periodontopatogen pada ibu penderita periodontitis berat lebih banyak dibandingkan pada ibu penderita periodontitis ringan
5. Membuktikan bahwa faktor maternal (riwayat hipertensi, anemia, kontrol kehamilan, paritas, riwayat prematur sebelumnya, dan faktor suami perokok), serta faktor sosio-demografi (usia, pendidikan, status bekerja) berpengaruh terhadap kejadian persalinan prematur
6. Membuktikan bahwa faktor periodontitis lebih berperan terhadap terjadinya kelahiran prematur dibandingkan dengan faktor maternal (riwayat hipertensi, anemia, kontrol kehamilan, paritas, riwayat prematur, dan suami perokok) serta faktor sosio-demografi (usia, pendidikan, dan status bekerja).

Pada penelitian ini kepada ibu akan dilakukan :

1. Wawancara guna mengisi daftar pertanyaan dalam kuesioner. Jawaban yang jujur dari ibu sangat membantu kami dalam mengolah informasi/data sesuai dengan tujuan penelitian
2. Pemeriksaan intra oral untuk mengetahui adanya penyakit periodontal
3. Pengambilan sampel plak gigi

Adapun ketidak nyamanan yang akan dialami selama prosedur penelitian tersebut adalah: saat pengisian kuesioner, saat pemeriksaa intra oral, dan pengambilan sampel plak gigi, semua tindakan tersebut membutuhkan waktu 20 -30 menit.

Jika ibu bersedia, surat pernyataan kesediaan menjadi subyek penelitian terlampir harap ditandatangani dan dikembalikan. Surat kesediaan tersebut tidak mengikat dan ibu dapat mengundurkan diri kapan saja selama penelitian ini berlangsung.

Demikian surat ini, semoga keterangan kami diatas dapat dimengerti. Atas kesediaan ibu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, kami ucapkan terima kasih.

Jakarta , April 2015

Drg. Fauziah M. Asim, M kes

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

**LAMPIRAN 4****LEMBAR PERSETUJUAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :  
.....

Alamat :  
.....

Telepon/HP :  
.....

Setelah membaca dan mendengar semua keterangan tentang risiko, keuntungan, dan hak-hak saya sebagai subyek penelitian yang berjudul :

**HUBUNGAN KEPARAHAN PERIODONTITIS KRONIS DAN DETEKSI  
*Porphyromonas gingivalis* DENGAN KELAHIRAN BAYI PREMATUR**

Atas nama drg. Fauziah M. Asim, M.Kes.

Saya dengan sadar dan tanpa paksaan bersedia berpartisipasi dalam penelitian tersebut diatas.

Jakarta, April 2015

Yang menyetujui,

Subyek penelitian

## LAMPIRAN 5

## LEMBAR KUESIONER

|             |   |                 |   |
|-------------|---|-----------------|---|
| Nama Subyek | : | Nomer           | : |
| Alamat      | : | Tgl pemeriksaan | : |
| Telepon/Hp  | : | Nama pemeriksa  | : |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Tgl lahir bayi:<br/>2. Persalinan minggu ke:<br/>3. Anak ke:</p> <p><b>Data Umum:</b></p> <p>4. Usia:<br/>5. Pendidikan:<br/>0 = Tamat SMA atau lebih tinggi<br/>1 = Tamat SMP atau lebih rendah<br/>6. Status bekerja:<br/>0 = Bekerja<br/>1 = Tidak bekerja</p> <p><b>Riwayat Kehamilan</b></p> <p>11. Riwayat hipertensi/tekanan darah tinggi selama hamil<br/>0 = Tidak 1 = Ya<br/>12. Riwayat anemia/kurang darah<br/>0 = Tidak 1 = Ya<br/>13. Frekuensi kontrol kehamilan ke Puskesmas/bidan/dokter <math>\geq 4</math> (empat) kali<br/>0 = Ya 1 = Tidak<br/>14. Seberapa sering melahirkan<br/>0 = sekali 1 = <math>\geq 2</math> kali<br/>15. Pernah melahirkan bayi prematur<br/>0 = Tidak 1 = Ya<br/>16. Suami perokok<br/>0 = tidak 1 = Ya</p> | <p><b>Pemeriksaan Gigi dan Periodontal</b></p> <p>17. Plak<br/>18. Poket periodontal<br/>19. Kehilangan perlekatan klinis<br/>20. Perdarahan saat probing</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## LAMPIRAN 6

## LEMBAR PEMERIKSAAN KLINIS

Nama responden : .....

Nama petugas : .....

Alamat : ..... Telepon/HP : .....

## Tabel Pemeriksaan Klinis

Pemeriksaan Plak dan Perdarahan Gingiva. Skor = .....

| Plak | B/P  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| PBI  | DL   |    |    |    |    |    |    |    | MB |    |    |    |    |    |    |    |
|      |      | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 |    | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|      |      | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 |    | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |
| PBI  | MB   |    |    |    |    |    |    |    | DL |    |    |    |    |    |    |    |
| Plak | B/Li |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Pemeriksaan Kedalaman Poket Skor = .....

|               | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Distobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid bukal     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesiobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Disto palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid palatal   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesio palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

|               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Distobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid bukal     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesiobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Disto palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid palatal   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesio palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|               | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |

Pemeriksaan Kehilangan Perlekatan (LOA)

Skor = .....

|               | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Distobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid bukal     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesiobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Disto palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid palatal   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesio palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

|               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Distobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid bukal     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesiobukal    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Disto palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mid palatal   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesio palatal |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|               | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |

## LAMPIRAN 7

## OUTPUT STATISTIK

PGkat \* Perio\_2kat Crosstabulation

|       |                     |                     | Perio_2kat |         | Total |
|-------|---------------------|---------------------|------------|---------|-------|
|       |                     |                     | Perio_1    | Perio_2 |       |
| PGkat | Pg tidak terdeteksi | Count               | 21         | 40      | 61    |
|       |                     | % within Perio_2kat | 43.8%      | 25.5%   | 29.8% |
|       | Pg terdeteksi       | Count               | 27         | 117     | 144   |
|       |                     | % within Perio_2kat | 56.3%      | 74.5%   | 70.2% |
| Total | Count               | 48                  | 157        | 205     |       |
|       | % within Perio_2kat | 100.0%              | 100.0%     | 100.0%  |       |

Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 5.872 <sup>a</sup> | 1  | .015                  | .019                 | .014                 |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 5.030              | 1  | .025                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 5.809              | 1  | .018                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 5.843              | 1  | .016                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 205                |    |                       |                      |                      |

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.28.

b. Computed only for a 2x2 table

|       | D+        | D-       | Total     |
|-------|-----------|----------|-----------|
| Test  |           |          |           |
| T+    | TP 117    | FP 27    | TP+FP 144 |
| T-    | FN 40     | TN 21    | FN+TN 61  |
| Total | TP+FN 157 | FP+TN 58 | N 205     |

$$SEN = TP/(TP+FN) = 117/157 = 74,5\%$$

$$SPEC = TN/(TN+FP) = 36,2\%$$

Perio\_2kat \* Prematur Crosstabulation

|            |         |                   | Prematur |          | Total  |
|------------|---------|-------------------|----------|----------|--------|
|            |         |                   | Aterm    | Prematur |        |
| Perio_2kat | Perio_1 | Count             | 36       | 12       | 48     |
|            |         | % within Prematur | 31.9%    | 13.0%    | 23.4%  |
|            | Perio_2 | Count             | 77       | 80       | 157    |
|            |         | % within Prematur | 68.1%    | 87.0%    | 76.6%  |
| Total      |         | Count             | 113      | 92       | 205    |
|            |         | % within Prematur | 100.0%   | 100.0%   | 100.0% |

Chi-Square Tests

|                                    | Value               | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|---------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 10.011 <sup>a</sup> | 1  | .002                  | .002                 | .001                 |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 8.989               | 1  | .003                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 10.460              | 1  | .001                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                     |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 9.962               | 1  | .002                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 205                 |    |                       |                      |                      |

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21.54.

b. Computed only for a 2x2 table

Model Summary

| Step | -2 Log likelihood    | Cox & Snell R Square | Nagelkerke R Square |
|------|----------------------|----------------------|---------------------|
| 1    | 271.575 <sup>a</sup> | .050                 | .067                |

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than .001.

Variables in the Equation

|                                | B      | S.E. | Wald   | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |       |
|--------------------------------|--------|------|--------|----|------|--------|---------------------|-------|
|                                |        |      |        |    |      |        | Lower               | Upper |
| Step 1 <sup>a</sup> Perio_2kat | 1.137  | .370 | 9.461  | 1  | .002 | 3.117  | 1.511               | 6.432 |
| Constant                       | -1.099 | .333 | 10.863 | 1  | .001 | .333   |                     |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Perio\_2kat.

**PGkat \* Prematur Crosstabulation**

|       |              |            | Prematur |          | Total  |
|-------|--------------|------------|----------|----------|--------|
|       |              |            | Normal   | Prematur |        |
| PGkat | Undetermined | Count      | 36       | 25       | 61     |
|       |              | % of Total | 17.6%    | 12.2%    | 29.8%  |
|       | Ada PG       | Count      | 77       | 67       | 144    |
|       |              | % of Total | 37.6%    | 32.7%    | 70.2%  |
| Total |              | Count      | 113      | 92       | 205    |
|       |              | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

**Variables in the Equation**

|                |          | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |       |
|----------------|----------|-------|------|-------|----|------|--------|---------------------|-------|
|                |          |       |      |       |    |      |        | Lower               | Upper |
| Step           | PGkat    | .226  | .309 | .532  | 1  | .466 | 1.253  | .683                | 2.298 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant | -.365 | .260 | 1.962 | 1  | .161 | .694   |                     |       |

a. Variable(s) entered on step 1: PGkat.

**Usiaibu\_kat \* Prematur Crosstabulation**

|             |            |            | Prematur |          | Total  |
|-------------|------------|------------|----------|----------|--------|
|             |            |            | Normal   | Prematur |        |
| Usiaibu_kat | Tdk risiko | Count      | 92       | 60       | 152    |
|             |            | % of Total | 44.9%    | 29.3%    | 74.1%  |
|             | Risiko     | Count      | 21       | 32       | 53     |
|             |            | % of Total | 10.2%    | 15.6%    | 25.9%  |
| Total       |            | Count      | 113      | 92       | 205    |
|             |            | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |             | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for<br>EXP(B) |       |
|----------------|-------------|-------|------|-------|----|------|--------|------------------------|-------|
|                |             |       |      |       |    |      |        | Lower                  | Upper |
| Step           | Usiaibu_kat | .849  | .326 | 6.769 | 1  | .009 | 2.337  | 1.233                  | 4.428 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant    | -.427 | .166 | 6.635 | 1  | .010 | .652   |                        |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Usiaibu\_kat.

Pddk\_kat \* Prematur Crosstabulation

|          |                       |            | Prematur |          | Total  |
|----------|-----------------------|------------|----------|----------|--------|
|          |                       |            | Normal   | Prematur |        |
| Pddk_kat | SMA atau lebih tinggi | Count      | 88       | 47       | 135    |
|          |                       | % of Total | 42.9%    | 22.9%    | 65.9%  |
|          | SMP atau lebih rendah | Count      | 25       | 45       | 70     |
|          |                       | % of Total | 12.2%    | 22.0%    | 34.1%  |
| Total    |                       | Count      | 113      | 92       | 205    |
|          |                       | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                     |          | B     | S.E. | Wald   | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------|----------|-------|------|--------|----|------|--------|
| Step 1 <sup>a</sup> | Pddk_kat | 1.215 | .308 | 15.561 | 1  | .000 | 3.370  |
|                     | Constant | -.627 | .181 | 12.052 | 1  | .001 | .534   |

a. Variable(s) entered on step 1: Pddk\_kat.

Status\_bekerja \* Prematur Crosstabulation

|                |               |            | Prematur |          | Total  |
|----------------|---------------|------------|----------|----------|--------|
|                |               |            | Normal   | Prematur |        |
| Status_bekerja | Bekerja       | Count      | 58       | 27       | 85     |
|                |               | % of Total | 28.3%    | 13.2%    | 41.5%  |
|                | Tidak bekerja | Count      | 55       | 65       | 120    |
|                |               | % of Total | 26.8%    | 31.7%    | 58.5%  |
| Total          |               | Count      | 113      | 92       | 205    |
|                |               | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |                |       |      |        |    |      |        | 95% C.I.for<br>EXP(B) |       |
|----------------|----------------|-------|------|--------|----|------|--------|-----------------------|-------|
|                |                | B     | S.E. | Wald   | df | Sig. | Exp(B) | Lower                 | Upper |
| Step           | Status_bekerja | .932  | .296 | 9.881  | 1  | .002 | 2.539  | 1.420                 | 4.538 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant       | -.765 | .233 | 10.771 | 1  | .001 | .466   |                       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Status\_bekerja.

**Hipertensi \* Prematur Crosstabulation**

|            |       |            | Prematur |          | Total  |
|------------|-------|------------|----------|----------|--------|
|            |       |            | Normal   | Prematur |        |
| Hipertensi | Tidak | Count      | 108      | 71       | 179    |
|            |       | % of Total | 52.7%    | 34.6%    | 87.3%  |
|            | Ya    | Count      | 5        | 21       | 26     |
|            |       | % of Total | 2.4%     | 10.2%    | 12.7%  |
| Total      |       | Count      | 113      | 92       | 205    |
|            |       | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

**Variables in the Equation**

| Variables in the Equation |            |       |      |        |    |      |        |                        |        |
|---------------------------|------------|-------|------|--------|----|------|--------|------------------------|--------|
|                           |            | B     | S.E. | Wald   | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for<br>EXP(B) |        |
|                           |            |       |      |        |    |      |        | Lower                  | Upper  |
| Step                      | Hipertensi | 1.855 | .521 | 12.693 | 1  | .000 | 6.389  | 2.303                  | 17.721 |
| 1 <sup>a</sup>            | Constant   | -.419 | .153 | 7.537  | 1  | .006 | .657   |                        |        |

a. Variable(s) entered on step 1: Hipertensi.

**Anemia \* Prematur Crosstabulation**

|        |       |            | Prematur |          | Total  |
|--------|-------|------------|----------|----------|--------|
|        |       |            | Normal   | Prematur |        |
| Anemia | Tidak | Count      | 102      | 72       | 174    |
|        |       | % of Total | 49.8%    | 35.1%    | 84.9%  |
|        | Ya    | Count      | 11       | 20       | 31     |
|        |       | % of Total | 5.4%     | 9.8%     | 15.1%  |
| Total  |       | Count      | 113      | 92       | 205    |
|        |       | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |          | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for<br>EXP(B) |       |
|----------------|----------|-------|------|-------|----|------|--------|------------------------|-------|
|                |          |       |      |       |    |      |        | Lower                  | Upper |
| Step           | Anemia   | .946  | .406 | 5.439 | 1  | .020 | 2.576  | 1.163                  | 5.705 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant | -.348 | .154 | 5.120 | 1  | .024 | .706   |                        |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Anemia.

ANC \* Prematur Crosstabulation

|       |       |            | Prematur |          | Total  |
|-------|-------|------------|----------|----------|--------|
|       |       |            | Normal   | Prematur |        |
| ANC   | Ya    | Count      | 106      | 84       | 190    |
|       |       | % of Total | 51.7%    | 41.0%    | 92.7%  |
|       | Tidak | Count      | 7        | 8        | 15     |
|       |       | % of Total | 3.4%     | 3.9%     | 7.3%   |
| Total |       | Count      | 113      | 92       | 205    |
|       |       | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |          | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for<br>EXP(B) |       |
|----------------|----------|-------|------|-------|----|------|--------|------------------------|-------|
|                |          |       |      |       |    |      |        | Lower                  | Upper |
| Step           | ANC      | .366  | .538 | .464  | 1  | .496 | 1.442  | .503                   | 4.138 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant | -.233 | .146 | 2.536 | 1  | .111 | .792   |                        |       |

a. Variable(s) entered on step 1: ANC.

Paritas \* Prematur Crosstabulation

|         |           |            | Prematur |          | Total |
|---------|-----------|------------|----------|----------|-------|
|         |           |            | Normal   | Prematur |       |
| Paritas | Primipara | Count      | 43       | 34       | 77    |
|         |           | % of Total | 21.0%    | 16.6%    | 37.6% |
|         | Multipara | Count      | 70       | 58       | 128   |
|         |           | % of Total | 34.3%    | 28.1%    | 62.4% |

|       |            |       |       |        |
|-------|------------|-------|-------|--------|
|       | % of Total | 34.1% | 28.3% | 62.4%  |
| Total | Count      | 113   | 92    | 205    |
|       | % of Total | 55.1% | 44.9% | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |          | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for<br>EXP(B) |       |
|----------------|----------|-------|------|-------|----|------|--------|------------------------|-------|
|                |          |       |      |       |    |      |        | Lower                  | Upper |
| Step           | Paritas  | .047  | .290 | .026  | 1  | .872 | 1.048  | .593                   | 1.851 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant | -.235 | .229 | 1.047 | 1  | .306 | .791   |                        |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Paritas.

Riwayat\_prematur\_sebelumnya \* Prematur Crosstabulation

|                             |       |            | Prematur |          | Total  |
|-----------------------------|-------|------------|----------|----------|--------|
|                             |       |            | Normal   | Prematur |        |
| Riwayat_prematur_sebelumnya | Tidak | Count      | 104      | 74       | 178    |
|                             |       | % of Total | 50.7%    | 36.1%    | 86.8%  |
|                             | Ya    | Count      | 9        | 18       | 27     |
|                             |       | % of Total | 4.4%     | 8.8%     | 13.2%  |
| Total                       |       | Count      | 113      | 92       | 205    |
|                             |       | % of Total | 55.1%    | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |                             | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for<br>EXP(B) |       |
|----------------|-----------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|------------------------|-------|
|                |                             |       |      |       |    |      |        | Lower                  | Upper |
| Step           | Riwayat_prematur_sebelumnya | 1.033 | .436 | 5.627 | 1  | .018 | 2.811  | 1.197                  | 6.602 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant                    | -.340 | .152 | 5.008 | 1  | .025 | .712   |                        |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Riwayat\_prematur\_sebelumnya.

Suami\_perokok \* Prematur Crosstabulation

|  | Prematur | Total |
|--|----------|-------|
|--|----------|-------|

|               |       |            | Normal | Prematur |        |
|---------------|-------|------------|--------|----------|--------|
| Suami_perokok | Tidak | Count      | 41     | 21       | 62     |
|               |       | % of Total | 20.0%  | 10.2%    | 30.2%  |
|               | Ya    | Count      | 72     | 71       | 143    |
|               |       | % of Total | 35.1%  | 34.6%    | 69.8%  |
| Total         |       | Count      | 113    | 92       | 205    |
|               |       | % of Total | 55.1%  | 44.9%    | 100.0% |

Variables in the Equation

|                |               | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |       |
|----------------|---------------|-------|------|-------|----|------|--------|---------------------|-------|
|                |               |       |      |       |    |      |        | Lower               | Upper |
| Step           | Suami_perokok | .655  | .316 | 4.292 | 1  | .038 | 1.925  | 1.036               | 3.578 |
| 1 <sup>a</sup> | Constant      | -.669 | .268 | 6.216 | 1  | .013 | .512   |                     |       |

a. Variable(s) entered on step 1: Suami\_perokok.

#### SELEKSI BIVARIAT UTK MULTIVAR (Kov -> Dep)

| Nama Variabel    | P value | Keputusan untuk pemodelan |
|------------------|---------|---------------------------|
| Perio_2kat       | 0.002   |                           |
| PGkat            | 0.466   |                           |
| PI_cat           | 0.563   | Tidak masuk               |
| Usiaibu_cat      | 0.008   | Masuk                     |
| Paritas          | 0.872   | Masuk krn referensi       |
| Riwayat prematur | 0.015   | Masuk                     |
| HT               | 0.001   | Masuk                     |
| Anemia           | 0.017   | Masuk                     |
| ANC              | 0.494   | Tidak masuk               |
| Suami perokok    | 0.037   | Masuk                     |
| Pendidikan       | 0.001   | Masuk                     |

| Nama Variabel | P value | Keputusan untuk pemodelan |
|---------------|---------|---------------------------|
| Bekerja       | 0.001   | Masuk                     |

### Rekap analisis stratifikasi

| Variabel         | Konfonding | Interaksi |
|------------------|------------|-----------|
| Usia ibu         | Tidak      | Tidak     |
| Paritas          | Tidak      | Ya        |
| Riwayat prematur | Tidak      | Tidak     |
| HT               | Tidak      | Tidak     |
| Anemia           | Tidak      | Tidak     |
| Suami perokok    | Tidak      | Tidak     |
| Pendidikan       | Tidak      | Tidak     |
| Bekerja          | Tidak      | Tidak     |

### REGRESI LOGISTIK GANDA MODEL FAKTOR RISIKO

Model akhir

```
. xi: logistic Prematur Perio_2kat BBLR Hipertensi Pddk_kat
Status_bekerja
```

```
Logistic regression               Number of obs
=          203
=          88.91                  LR chi2(5)
=          0.0000                  Prob > chi2
Log likelihood = -95.365599         Pseudo R2
=          0.3179
```

```
-----+-----
Prematur | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|    [95%
Conf. Interval]
-----+-----
Perio_2kat |          2.5421    1.158464    2.05
0.041      1.040616    6.21005
BBLR |      11.92438    4.882775    6.05    0.000
5.344257    26.60629
```

```

      Hipertensi |    7.930506    5.11112    3.21    0.001
2.242391    28.04727
      Pddk_kat |    2.560816    1.00402    2.40    0.016
1.187538    5.522164
Status_bek~a |    2.257551    .8769249    2.10    0.036
1.054378    4.833692
-----
-----

```

```

. logit Prematur Perio_2kat BBLR Hipertensi Pddk_kat
Status_bekerja

```

```

Iteration 0:    log likelihood = -139.81841
Iteration 1:    log likelihood = -98.518874
Iteration 2:    log likelihood = -95.524303
Iteration 3:    log likelihood = -95.366302
Iteration 4:    log likelihood = -95.365599

```

```

Logistic regression                                Number of obs    =
203                                                  LR chi2(5)      =
88.91                                              Prob > chi2     =
0.0000                                           Pseudo R2      =
Log likelihood = -95.365599
0.3179

```

```

-----
-----
      Prematur |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|    [95%
Conf.
Interval]
-----+-----
      Perio_2kat |    .9329906   .4557116    2.05   0.041
.0398124    1.826169
      BBLR |    2.478585   .4094782    6.05   0.000
1.676023    3.281148
      Hipertensi |    2.070717   .6444885    3.21   0.001
.8075425    3.333891
      Pddk_kat |    .940326   .3920704    2.40   0.016
.1718822    1.70877
Status_bek~a |    .8142806   .3884408    2.10   0.036
.0529507    1.575611
      _cons |   -2.736015   .5173185   -5.29   0.000    -
3.749941   -1.72209
-----
-----

```