

# Infeksi Saluran Kemih pada Kehamilan: Prevalensi dan Faktor-Faktor yang Memengaruhinya

Edy Fakhrizal\*

## ABSTRACT

To obtain a prevalence of urinary tract infection in pregnancy and its influential risk factors. This is a cross-sectional study. The subjects were all pregnant women who came to Obstetric & Gynecology clinic of Arifin Achmad Pekanbaru – Riau Hospital, between June 1<sup>st</sup> and October 31<sup>st</sup> 2016. Subjects with appropriate inclusion and exclusion criteria and agreed to join this study were asked to fill out questionnaire and urinalysis test was done. The data was analyzed with *Stata 12*. The distribution of data was analyzed with descriptive univariate and presented in (n) and (%). Bivariate analysis was done to see any influential risk factors to urinary tract infection in pregnancy. From recruited 74 subjects, 27 subjects (36,5%) were with urinary tract infection and 4 subject of its (14,8%) was asymptomatic bacteriuria. The prevalence of urinary tract infection in pregnancy in this study was 36,5% and the influential risk factors were education, occupation, total water consumed a day, and cleaning vagina before coitus.

**Key words:** Urinary tract infection, pregnancy, prevalence, risk factors.

Penyakit infeksi merupakan masalah dunia yang terjadi di negara berkembang maupun negara maju. Penyakit infeksi saluran kemih merupakan masalah kesehatan terbanyak kedua yang ditemukan setelah infeksi saluran napas. Perempuan lebih beresiko menderita infeksi saluran kemih dibandingkan pada pria karena secara anatomis uretra wanita lebih pendek dari pada uretra pada pria. Perempuan saat hamil lebih beresiko lagi menderita infeksi saluran kemih karena perubahan anatomis dan fisiologis yang terjadi pada tubuhnya. Sebanyak 20% kasus infeksi saluran kemih terjadi pada ibu hamil.<sup>1</sup>

Tidak seluruh ISK menimbulkan gejala. Tanda terjadinya ISK pada pasien bergejala (simptomatik) maupun yang tidak bergejala (asimptomatik) adalah dengan ditemukannya bakteri dalam biakan urin dalam jumlah 100.000 *cfu/ml* yang disebut bakteriuria. Bakteriuria pada perempuan hamil dapat berkembang menjadi

pielonefritis. Prevalensi pielonefritis pada kehamilan sekitar 0.5-2%. Bakteriuria asimptomatik pada kehamilan dapat meningkatkan resiko pielonefritis 20-30 kali lipat dibandingkan perempuan tanpa bakteriuria. Terdapat hubungan yang erat pada terjadinya persalinan prematur, preeklampsia, hipertensi, gangguan pertumbuhan janin dalam rahim / *intra uterine growth restriction (IUGR)* dan persalinan secara seksiosesar pada pasien hamil yang mengalami infeksi saluran kemih. Oleh karena itu infeksi saluran kemih pada kehamilan perlu mendapat perhatian yang serius. Penanganan yang cepat dapat membantu mencegah terjadinya komplikasi.<sup>2-4</sup>

Faktor-faktor risiko infeksi saluran kemih secara umum adalah diabetes mellitus (prevalensi 8-14%) dan inkontinensia alvi.<sup>5</sup> Usia kehamilan yang paling beresiko mengalami bakteriuria adalah antara usia kehamilan 9 hingga 17 minggu. Delapan puluh persen perempuan dengan usia kehamilan 12 – 16 minggu mengalami bakteriuria asimptomatik.<sup>6</sup> Kondisi sosial ekonomi yang rendah, riwayat infeksi saluran kemih sebelumnya, aktif secara seksual, dan multiparitas juga berperan dalam kejadian ISK. Penelitian sebelumnya dari Sheikh *et al* menemukan bahwa

\* Penulis Korespondensi :  
Divisi Uroginekologi, KJF Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau- RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

riwayat gangguan urologi berhubungan dengan meningkatnya insiden infeksi saluran kemih dalam kehamilan.<sup>7,8</sup> Sumber lain menyatakan ISK terjadi pada wanita yang baru saja berhubungan seksual sehari sebelumnya, atau dalam waktu 48 jam sebelumnya, meningkatkan risiko 60 kali lipat. Kebiasaan menahan berkemih hingga lebih dari 4 jam dan konsumsi air putih yang sedikit, dan kebiasaan membasuh kemaluan dari belakang ke depan menjadikan perempuan hamil rentan terhadap ISK.<sup>9</sup>

Penelitian tentang prevalensi dan faktor risiko infeksi saluran kemih pada kehamilan sangat penting untuk menentukan strategi pencegahannya, mengingat besarnya masalah yang ditimbulkan akibat ISK pada perempuan hamil. Oleh karena itu upaya identifikasi dini penyebabnya dan faktor risiko yang berperan serta kemampuan memprediksi timbulnya ISK pada perempuan hamil, menjadi sangat penting sebagai dasar pencegahan dan tatalaksana.

**METODE**

Penelitian ini merupakan studi potong lintang dengan satu kali pengukuran. Subjek penelitian adalah semua perempuan hamil yang datang ke Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUD Arifin Achmad dengan menggunakan teknik *total sampling* selama periode 1 Juni – 31 Oktober 2016. Pasien primipara yang memenuhi kriteria inklusi berupa kesediaan ikut penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani lembar *informed consent*, dan tidak memiliki kriteria eksklusi berupa perdarahan antepartum, pasien gagal ginjal dan gangguan ginjal lainnya, riwayat transplantasi ginjal, riwayat diabetes mellitus, riwayat konsumsi antibiotika dalam 7 hari terakhir, inkontinensia alfi, dan pasien dengan terapi immunosupresan.

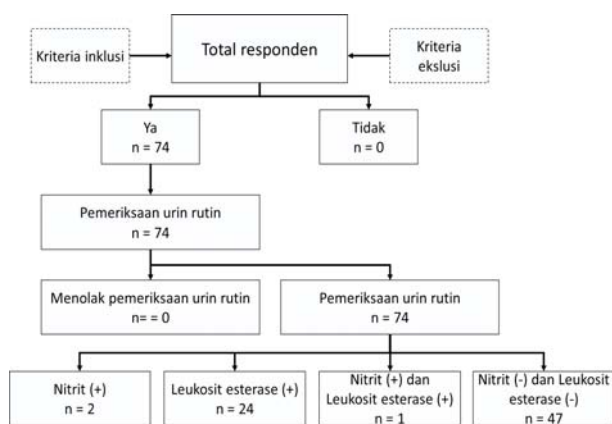
Selanjutnya pada pasien dilakukan tes urin (urinalisis). Urin yang diambil adalah urin porsi tengah. Seluruh sampel diantar ke laboratorium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Pemeriksaan Dipstick dilakukan dengan mencelupkan stick ke dalam tabung bersih yang sudah diisi dengan urin sampai batas atas lembar uji selama ± 1 detik. Hasil pemeriksaan dibaca secara visual dan dibaca pada detik 60, tidak lebih dari 120 detik. Lekosit esterase (LE) dikatakan positif bila didapatkan hasil

pemeriksaan menunjukkan trace, +1, +2, atau +3. Hasil pemeriksaan Nitrit dibaca secara kualitatif dengan hasil yang positif atau negatif. Pemeriksaan dipstick disebut negatif bila kedua hasil pemeriksaan memberikan hasil negatif. Pemeriksaan dipstick disebut positif bila satu atau kedua hasil pemeriksaan memberikan hasil positif.

Analisis pada penelitian ini dilakukan menggunakan program statistik komputer. Sebaran data subjek penelitian akan diolah dengan analisis univariat deskriptif dan disajikan dalam n dan %. Untuk melihat faktor risiko (demografik dan obstetrik) yang berpengaruh terhadap kejadian infeksi saluran kemih pada kehamilan akan dilakukan analisis bivariat. Nilai *p* yang dianggap signifikan dalam penelitian ini ditentukan sebesar 5%. Hasil analisis akan dilaporkan dalam bentuk frekuensi dan persentase nilai *p*.

**HASIL**

Subjek penelitian direkrut antara bulan Juni sampai dengan Oktober 2016, sebanyak 74 perempuan hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi telah bersedia mengikuti penelitian ini. Dari populasi ini, 27 subjek (36,5%) diantaranya menderita infeksi saluran kemih (ISK), sebagaimana terlihat pada bagan 1. Dari 27 perempuan hamil yang menderita infeksi saluran kemih ini, 4 subjek (14,8%) diantaranya tidak menunjukkan gejala infeksi saluran kemih (bakteriuria asimtomatik).



Gambar 1. Diagram alir dari studi Infeksi Saluran Kemih (ISK)

### Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 27 subjek yang telah menyelesaikan pemeriksaan dan menunjukkan ISK memiliki karakteristik sebagaimana terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| Variabel                               | Kategori          | Deskripsi [n(%)] |
|--|-------------------|------------------|
| Umur                                   | 20-30             | 17 (63.3)        |
|  | 31-40             | 9 (33.3)         |
|  | 41-50             | 1 (3.7)          |
| Pendidikan                             | tidak sekolah     | 0 (0)            |
|  | SD                | 1 (3.7)          |
|  | SMP               | 0 (0)            |
|  | SMA               | 10 (37.0)        |
|  | Sarjana           | 16 (59.3)        |
| Pekerjaan                              | Tidak bekerja     | 8 (29.6)         |
|  | Guru              | 0 (0)            |
|  | Petani            | 0 (0)            |
|  | Tenaga kesehatan  | 1 (3.7)          |
|  | PNS               | 6 (22.2)         |
|  | Lainnya           | 12 (44.4)        |
| Penghasilan<br>(UMK Pekanbaru, 2016)   | < Rp 2.146.375    | 10 (37.0)        |
|  | > Rp 2.146.375    | 17 (63.0)        |
| Usia kehamilan                         | Trimester 1       | 2 (7.4)          |
|  | Trimester 2       | 10 (37.0)        |
|  | Trimester 3       | 15 (55.6)        |
| Gravida                                | 1                 | 10 (55.6)        |
|  | 2-4               | 12 (44.4)        |
|  | >4                | 0 (0)            |
| Kebiasaan menahan BAK                  | Tidak             | 15 (55.6)        |
|  | Ya                | 12 (44.4)        |
| Cara membasuh kemaluan                 | Depan ke belakang | 22 (81.5)        |
|  | Belakang ke depan | 5 (18.5)         |
| Jumlah minuman/hari                    | <1L               | 1 (3.7)          |
|  | 1-2L              | 20 (74.1)        |
|  | >2L               | 6 (22.2)         |
| Riwayat ISK sebelumnya                 | Tidak             | 25 (92.6)        |
|  | Pernah            | 2 (7.4)          |
| Frekuensi senggama/ bulan              | 1 kali            | 2 (7.4)          |
|  | 2-4 kali          | 22 (81.5)        |
|  | 5-8 kali          | 3 (11.1)         |
| Membersihkan kemaluan sebelum senggama | Ya                | 14 (51.9)        |
|  | Tidak             | 13 (48.1)        |
| Membersihkan kemaluan setelah senggama | Ya                | 27 (100)         |
|  | Tidak             | 0 (0)            |
| Senggama terakhir                      | ≤72 jam           | 5 (18.5)         |
|  | >72 jam           | 22 (81.5)        |

Uji univariat dilakukan untuk melihat karakteristik subjek dan faktor risikoyang berhubungan dengan gejala ISK pada ibu hamil. Persentase terbanyak subjek berusia 20–30 (63.3%), pendidikan terbanyak adalah sarjana (48.1%),

terbanyak pekerjaan lainnya (44.4%), usia kehamilan terbanyak pada trimester 3 (55.6%), umumnya memiliki penghasilan lebih dari UMK Pekanbaru Rp 2.146.375 (63.0%), umumnya yang ini adalah kehamilan pertama / gravida satu (55,6%),

umumnya subjek membasuh kemaluan dari arah depan ke belakang (81,5%), dengan konsumsi air perhari terbanyak 1 – 2 liter (74,1%), umumnya subjek belum pernah menderita ISK sebelumnya (92,6%), dengan frekuensi senggama perbulan terbanyak adalah 2 – 4 kali (81,5%), umumnya subjek membersihkan kemaluan sebelum senggama (51,9%), semua subjek membersihkan kemaluan setelah senggama (100%), dan senggama terakhir umumnya dilakukan lebih dari 72 jam yang lalu (81,5%), sebagaimana terlihat pada tabel 1.

**Analisis Bivariat**

Sebanyak 74 perempuan hamil yang bersedia mengikuti penelitian, 47 subjek tidak menunjukkan kelainan sedangkan 27 subjek dengan infeksi saluran kemih dalam kehamilan menjadi kelompok subjek yang dianalisis pada penelitian ini. Untuk melihat hubungan antara variabel bebas (faktor risiko) dan variabel terikat (ISK) pada penelitian ini dilakukan analisis bivariat sebagaimana terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Analisis bivariat hubungan variabel faktor risiko dengan ISK dalam kehamilan

| Variabel               | Kategori          | ISK |      | Normal |      | P    | OR    | Median n (%) |        |
|------------------------|-------------------|-----|------|--------|------|------|-------|--------------|--------|
|                        |                   | N   | %    | N      | %    |      |       | Min          | Max    |
| Umur                   | 20 -30            | 17  | 63,3 | 26     | 55,3 | 0.83 |       |              |        |
|                        | 31 - 40           | 9   | 33,3 | 18     | 38,3 |      |       |              |        |
|                        | 41 - 50           | 1   | 3,7  | 3      | 6,4  |      |       |              |        |
| Pendidikan             | Tidak sekolah     | 0   | 0    | 0      | 0    | 0.2  |       |              |        |
|                        | SD                | 1   | 3,7  | 0      | 0    |      |       |              |        |
|                        | SMP               | 0   | 0    | 1      | 2,1  |      |       |              |        |
|                        | SMA               | 10  | 37   | 9      | 19,1 |      |       |              |        |
|                        | Sarjana           | 16  | 59,3 | 37     | 78,7 |      |       |              |        |
| Pekerjaan              | Tidak bekerja     | 8   | 29,6 | 14     | 29,8 | 0.05 |       |              |        |
|                        | Guru              | 0   | 0    | 4      | 8,5  |      |       |              |        |
|                        | Petani            | 0   | 0    | 0      | 0    |      |       |              |        |
|                        | Tenaga kesehatan  | 1   | 3,7  | 1      | 2,1  |      |       |              |        |
|                        | PNS               | 6   | 22,2 | 9      | 19,1 |      |       |              |        |
|                        | Lainnya           | 12  | 44,4 | 19     | 40,4 |      |       |              |        |
| Penghasilan            | < Rp 2146 375     | 10  | 37   | 18     | 38,3 | 0.56 | 1.875 | 0.221        | 15.93  |
|                        | >Rp 2146 375      | 17  | 63   | 29     | 61,7 |      |       |              |        |
| Usia kehamilan         | Trimester 1       | 2   | 7,4  | 6      | 12,8 | 0.59 | 0.519 | 0.046        | 5.791  |
|                        | Trimester 2       | 10  | 37   | 17     | 36,2 |      |       |              |        |
|                        | Trimester 3       | 15  | 55,6 | 24     | 51,1 |      |       |              |        |
| Gravida                | 1                 | 10  | 55,6 | 16     | 34   | 0.65 |       |              |        |
|                        | 2 -- 4            | 12  | 44,4 | 28     | 59   |      |       |              |        |
|                        | >4                | 0   | 0    | 3      | 6,4  |      |       |              |        |
| Kebiasaan menahan BAK  | Tidak             | 15  | 55,6 | 41     | 87,2 | 0.40 | 2.750 | 0.248        | 30.512 |
|                        | Ya                | 12  | 44,4 | 6      | 12,8 |      |       |              |        |
| Cara membasuh kemaluan | Depan ke belakang | 22  | 81,5 | 42     | 89,4 | 0.30 |       |              |        |
|                        | Belakang ke depan | 5   | 18,5 | 5      | 10,6 |      |       |              |        |
| Jumlah minuman/hari    | <1L               | 1   | 3,7  | 6      | 12,8 | 0.03 |       |              |        |
|                        | 1-2L              | 20  | 74,1 | 32     | 68,1 |      |       |              |        |
|                        | >2L               | 6   | 22   | 9      | 19,1 |      |       |              |        |

|  |          |    |      |    |      |      |       |       |        |
|--|----------|----|------|----|------|------|-------|-------|--------|
| Riwayat ISK sebelumnya                 | Tidak    | 25 | 92,6 | 47 | 100  | 0.54 |       |       |        |
|  | Pernah   | 2  | 7,4  | 0  | 0    |      |       |       |        |
| Frekuensi senggama/bulan               | 1 kali   | 2  | 7,4  | 6  | 12,8 | 0.55 |       |       |        |
|  | 2-4 kali | 22 | 81,5 | 36 | 76,6 |      |       |       |        |
|  | 5-8 kali | 3  | 11,1 | 5  | 10,6 |      |       |       |        |
| Membersihkan kemaluan sebelum senggama | Ya       | 14 | 51,9 | 28 | 59,6 | 0.24 | 0.256 | 0.023 | 2.851  |
|  | Tidak    | 13 | 48,1 | 19 | 40,4 |      |       |       |        |
| Membersihkan kemaluan sesudah senggama | Ya       | 27 | 100  | 46 | 97,9 | 0,67 |       |       |        |
|  | Tidak    | 0  | 0    | 1  | 2,1  |      |       |       |        |
| Riwayat senggama terakhir              | ≤72 jam  | 5  | 18,5 | 12 | 12,5 | 0.72 | 1.583 | 0.129 | 19.422 |
|  | >72 jam  | 22 | 81,5 | 35 | 74,5 |      |       |       |        |

Variabel dengan hasil uji *chi-square* pada analisis bivariat dengan nilai  $p < 0,25$  dianggap memiliki hubungan dengan kejadian buruk (ISK).<sup>10</sup> Analisis bivariat didapatkan bahwa usia ibu, pendidikan, penghasilan, usia kehamilan, jumlah kehamilan, cara membasuh kemaluan, frekuensi senggama perbulan, membersihkan kemaluan setelah senggama dan riwayat ISK sebelumnya tidak memiliki hubungan dengan kejadian ISK. Adapun faktor risiko yang memiliki hubungan dengan kejadian ISK adalah pendidikan ( $p$  0,2), pekerjaan ( $p$  0,05), jumlah minuman perhari ( $p$  0,03), dan membersihkan kemaluan sebelum senggama ( $p$  0,24), sebagaimana terlihat pada tabel 2.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 27 subjek (36,5%) yang menderita infeksi saluran kemih pada kehamilan. Hasil ini lebih tinggi daripada yang didapatkan oleh Lee et al yang menyebutkan bahwa seorang perempuan hamil memiliki risiko infeksi saluran kemih sebesar 2-10%.<sup>11</sup>

Sebanyak 27 subjek yang menderita infeksi saluran kemih pada perempuan hamil ini, 4 subjek (14,8%) diantaranya tidak menunjukkan gejala klinis infeksi saluran kemih (bakteriuria asimtomatik). Pada studi Wagenlehner et al melaporkan bahwa pada wanita hamil, 20-40% kasus merupakan bakteriuria asimtomatik.<sup>12</sup>

Untuk melihat pengaruh faktor risiko terhadap kejadian infeksi saluran kemih pada kehamilan,

semua variabel dilakukan analisis bivariat. Variabel dengan hasil uji *chi-square* pada analisis bivariat dengan nilai  $p < 0,25$  dianggap memiliki hubungan dengan kejadian buruk (ISK). Hasil analisis bivariat terhadap semua faktor risiko sebagaimana disajikan pada tabel 2 menunjukkan bahwa faktor risiko yang memiliki hubungan dengan kejadian ISK adalah pendidikan ( $p$  0,2), pekerjaan ( $p$  0,05), jumlah minuman perhari ( $p$  0,03), dan membersihkan kemaluan sebelum senggama ( $p$  0,24).

Studi mendapatkan bahwa frekuensi ISK lebih tinggi pada kelompok sosial ekonomi rendah di Arab Saudi, yang memiliki angka 14,2%.<sup>8</sup> Pendidikan yang rendah dan pekerjaan dengan penghasilan yang rendah mencerminkan standar hidup yang rendah. Dapat disimpulkan bahwa standar hidup yang lebih tinggi di dunia industri memiliki hubungan erat dengan rendahnya kejadian infeksi saluran kemih.<sup>3, 8, 13</sup>

Minum yang banyak dianggap dapat membas dan mendilusi urin sehingga membantu mengeradikasi bakteri dari saluran kemih.<sup>14</sup> Stauffer et al (2004) dan Rudaitis et al (2009) pada studi mereka menunjukkan bahwa konsumsi cairan yang rendah akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi saluran kemih pada perempuan.<sup>15,16</sup>

Faktor risiko terjadinya ISK pada kehamilan dapat juga disebabkan oleh aktifitas seksual.<sup>17,18</sup> Senggama dapat menyebabkan trauma pada lapisan epitel saluran uretra sehingga terjadi invasi bakteri.<sup>3,17</sup> Daerah perineum merupakan penghubung antara bakteri saluran pencernaan yang kemudian berkembang dan menyebabkan

ISK.<sup>3,19</sup>Membersihkan kemaluan dan perineum sebelum senggama akan sangat mengurangi koloni bakteri yang masuk dan berkembang di dalam saluran kemih.

## KESIMPULAN

Prevalensi infeksi saluran kemih pada kehamilan pada penelitian ini adalah 36,5% dan 14,8% diantaranya adalah bakteriuria asimtomatik. Adapun faktor-faktor risiko yang mempengaruhinya adalah pendidikan, pekerjaan, jumlah air yang diminum perhari, dan membersihkan kemaluan sebelum senggama.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fitz Gerald MP, Graziano S. Anatomic and functional changes of the lower urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 7-12.
2. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 50-7.
3. Himpunan Uroginekologi Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Infeksi Saluran Kemih Pada Kehamilan. Jakarta; 2015. p. 1-27.
4. Lees C. Urinary tract infection (UTI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(2): 131-6.
5. Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, Zhang L, Harding G, Foxman B. Long-term *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus. *Clin infect dis* 1995: 316-22.
6. Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 273-9.
7. Sheikh MA, Khan MS, Khatoun A, Arain GM. Incidence of urinary tract infection during pregnancy. *East Mediterr Health J* 2000; 6: 265-71.
8. Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(3).
9. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 104-10. .
10. Dahlan MS. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Sagung Seto; 2010. 215 p.
11. Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physicians* 2008; 54: 853-4.
12. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Current Opinion in Urology* 2009; 19: 368-74. .
13. Obiogbolu CH, Okonto IO, Anyamere CO, et al. Incidence of urinary tract infections (UTIs) among pregnant women in Akwa metropolis, Southeastern Nigeria. *Sci Res Essays* 2009;4: 820-4.
14. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 2: 552-8.
15. Stauffer CM et al. Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol* 2004; 171(4): 1663-5.
16. Rudaitis S et al. Recurrent urinary tract infection in girls: do urodynamic, behavioral and functional abnormalities play a role? *J Nephrol* 2009; 22(6): 766-73.
17. McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2008; 10(3): 156-62.
18. Ramzan M, Bakhsh S, Salam A, Khan GM, Mustafa G. Risk factors in urinary tract infection. *Gamal Journal of Medical Sciences* 2004; 2(1): 1997-2067.
19. Khatun S, Nessa A, Mahmood A. Urinary tract infections in pregnancy. *The Orion* 1994; 4:15-20.