



**PERBANDINGAN KADAR CRP SERUM IBU PADA
KEHAMILAN ATERM KETUBAN PECAH DINI
DAN NORMAL**

AGUS SUHARTONO

TESIS

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang
2002**

UPT-PUSTAKA-UNDIP

HALAMAN PENGESAHAN

Judul penelitian : **PERBANDINGAN KADAR CRP SERUM IBU PADA KEHAMILAN ATERM KETUBAN PECAH DINI DAN NORMAL.**

Ruang Lingkup : **OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

Nama Peneliti : **Agus Suhartono**

NIM : **G30097028**

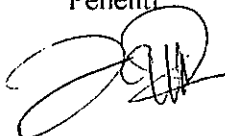
Bagian : **Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP**

Pembimbing I : **Prof. Dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG, KFM**

Pembimbing II : **Dr. Herman Kristanto, MS, SpOG**

Semarang, September 2002

Peneliti

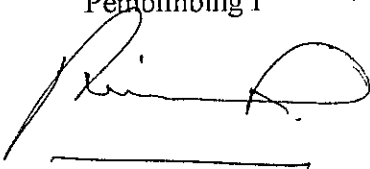


Agus Suhartono

NIP. 140 328 692

Disetujui oleh,

Pembimbing I



Prof. Dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG, KFM

NIP. 130 177 746

Pembimbing II



Dr. Herman Kristanto, MS, SpOG

NIP. 131 844 805

Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

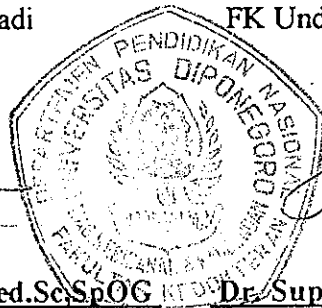
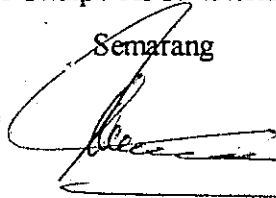
UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	W28/S/Kc/c1
Tgl.	15/8-03

Hasil penelitian ini merupakan milik
Bagian / SMF Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

Telah diajukan dan disetujui
Semarang, September 2002

Ketua Bagian/ SMF Obstetri Ginekologi
FK Undip / RSUP Dr.Kariadi

Semarang



KPS PPDS I Obstetri Ginekologi
FK Undip / RSUP Dr.Kariadi

Semarang



Prof.Dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG Dr. Suprijono K, SpOG, KOnk
NIP. 130 345 800 NIP. 140 090 806

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa ,yang telah memberi kesempatan bagi penulis menyelesaikan tesis dengan judul : “ **Perbandingan kadar CRP serum ibu pada kehamilan aterm ketuban pecah dini dan normal** ”. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Untuk itu dengan segenap kerendahan hati atas segala bantuan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan ini kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya, terutama kepada :

1. **Prof. Dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG dan Dr. Supriyono K, SpOG, KOnk** sebagai ketua Bagian/ SMF dan KPS PPDS I Obstetri Ginekologi FK Undip.
2. **Prof. Dr. Ariawan Soejoenes, SpOG, KFM dan Dr Herman Kristanto, MS, SpOG** atas kesabarannya membimbing penyusunan tesis ini.
3. Para staf Pengajar di Bagian Obstetri Ginekologi, Bagian Patologi Anatomi, Ilmu Bedah, Ilmu Kesehatan Anak, Anestesiologi dan Radiologi atas bimbingannya selama pendidikan saya.
4. Para Staf Pengajar dan Residen Bagian Patologi Klinik dan Patologi Anatomi yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini
5. **Dr. Herman Kristanto MS, SpOG** serta **Dr. Dharminto, MKes** yang rela meluangkan waktu membantu dalam menganalisis data
6. Orang tua saya **Ibu Siti Aisyah** dan almarhum **Bpk.Soetjipto** serta mertua saya **Bapak Asman Manan / ibu Asnah A**, kakak dan adik yang tidak jemu-jemu mendorong untuk segera menyelesaikan tesis ini.
7. Isri dan anak-anak saya tercinta **Dr. Ella Nurilasari, Nadia** dan **Ivan** yang dengan sabar menemani dan mengerti kesulitan-kesulitan yang saya hadapi.
8. Sejawat Residen, Bidan dan Paramedis RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama yang sangat baik selama ini

Segala saran dan kritik yang disampaikan untuk tulisan ini sangat kami harapkan, karena kami sadar bahwa kemampuan kami sangat terbatas.

Semarang, September 2002
Agus Suhartono

ABSTRAK

Ketuban pecah dini merupakan salah satu penyulit dalam kehamilan dan persalinan yang berperan dalam meningkatkan kesakitan dan kematian maternal-perinatal.

Tujuan : Mengetahui kadar *c-reactive protein (CRP)* serum ibu Ketuban Pecah Dini (KPD) dan tanpa KPD, serta mengetahui hubungan kadar *CRP* serum ibu KPD dengan kejadian korioamnionitis.

Rancangan : Penelitian dengan desain potong lintang (*cross sectional*) dilakukan mulai awal bulan Februari 2002 sampai akhir Juni 2002. Analisa data dengan uji X^2 dan *Mann Whitney U test*.

Tempat : Pasien yang datang di Instalasi Gawat Darurat dan Poliklinik Bagian Obstetri Ginekologi RSUP. Dr. Kariadi dan selanjutnya dirawat di kamar bersalin.

Subyek : Kelompok studi adalah pasien ketuban pecah dini pada umur kehamilan aterm yang memenuhi kriteria inklusi sedangkan kelompok pembanding adalah pasien hamil aterm tanpa ketuban pecah dini yang memenuhi kriteria inklusi. Masing – masing kelompok sebanyak 37 pasien

Ukuran luaran Utama : Kadar *CRP* serum ibu

Hasil : Karakteristik pasien berbeda tidak bermakna antara kelompok studi dan pembanding dalam hal umur, paritas, ANC dan rujukan. Partus tindakan lebih tinggi pada kelompok KPD dengan $p = 0,009$. Didapatkan perbedaan kadar *CRP* antara KPD dan tidak KPD ($p = 0,000$). Adanya perbedaan kadar *CRP* pada leukosit kurang dari $15.000/mm^3$ dan lebih dari $15.000/mm^3$ ($p = 0,000$). Terdapat perbedaan antara kadar *CRP* penderita Ketuban Pecah Dini dengan korioamnionitis.dan tanpa korioamnionitis. Pada perhitungan sensitifitas dan spesifisitas kadar *CRP* 64 mg/dl mempunyai nilai diagnostik untuk korioamnionitis.

Simpulan : Kadar *CRP* serum ibu KPD aterm lebih tinggi dibanding kehamilan normal dan terdapat hubungan antara kenaikan kadar *CRP* serum ibu dengan kejadian korioamnionitis.

Kata Kunci : *c-reactive protein, korioamnionitis, ketuban pecah dini.*

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	iv
Daftar isi	v
Bab I. Pendahuluan	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	4
1.5 Keaslian penelitian	5
Bab II. Tinjauan Pustaka	
2.1 Definisi Ketuban Pecah Dini	6
2.2 Epidemiologi Ketuban Pecah Dini	6
2.3 Etiologi Ketuban Pecah Dini	7
2.4 Patofisiologi Ketuban Pecah Dini	9
2.5 Petanda peradangan	13
2.6 Fraksi serum protein	14
2.7 Diagnosis Ketuban Pecah Dini	16
2.8 Kerangka teori	19
2.9 Kerangka konsep	20
Bab III. Hipotesis	21
Bab. IV. Cara penelitian	
4.1 Rancangan penelitian	22
4.2 Sampel	22
4.2.1 Tempat dan waktu pengambilan sampel	22
4.2.2 Syarat pemilihan sampel	22
4.2.2.1 Penerimaan sampel	22

4.2.2.2	Penolakan sampel	22
4.2.2.3	Besar sampel	23
4.3	Proses penelitian.....	24
4.4	Variabel penelitian.....	25
4.5	Bahan dan alat	25
4.6	Analisis data	25
4.7	Batasan operasional	26
4.8	Etika penelitian.....	27
4.9	Proses penelitian.....	28
Bab. V.	Hasil Penelitian	29
5.1	Karakteristik pasien	29
5.2	Hubungan antara kadar CRP pasien KPD dan tidak KPD.....	32
5.3	Hubungan antara leukosit pasien KPD dan tidak KPD	32
5.4	Hubungan antara kadar CRP dengan jumlah leukosit	33
5.5	Histopatologi.....	34
5.6	Hubungan kadar CRP pasien KPD dengan dan tanpa korioamnionitis .	34
5.7	Perhitungan sensitifitas dan spesifisitas	35
5.8	Hubungan lama KPD pasien korioamnionitis dan tanpa korioamnionitis	35
Bab. VI.	Pembahasan	37
6.1	Karakteristik pasien	37
6.2	Hubungan antara kadar <i>CRP</i> pada penderita KPD dan tidak KPD	38
6.3	Hubungan antara leukosit pada penderita KPD dan tidak KPD	39
6.4	Hubungan kadar CRP pasien KPD dengan dan tanpa korioamnionitis..	39
6.5	Perhitungan sensitifitas dan spesifisitas.....	40
6.6	Hubungan lama KPD pasien korioamnionitis dan tanpa korioamnionitis	40
Bab. VII.	Simpulan.....	41
Bab. VIII.	Saran.....	42
	Daftar pustaka	
	Lampiran	

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang penelitian

Persalinan merupakan peristiwa yang membahagiakan ibu dan keluarga. Namun lebih dari setengah juta ibu bersalin yang kebanyakan bermukim di negara berkembang (WHO 1996), peristiwa melahirkan ini berakhir dengan kematian¹. Menurut Depkes tahun 1999 penurunan angka kematian ibu di Indonesia dari 450 / 100.000 kelahiran hidup pada tahun 1986 menjadi 421 / 100.000 pada tahun 1992 dan 295 / 100.000 kelahiran hidup pada tahun 1999 tidak menunjukkan perubahan yang berarti dan masih jauh dari yang diharapkan. Hal ini menempatkan angka kematian ibu di Indonesia yang tertinggi di negara Asean². Penyebab langsung kematian ibu di Indonesia seperti halnya di negara lain adalah perdarahan, infeksi dan eklampsia.

Kehamilan dengan infeksi merupakan kehamilan resiko tinggi, dalam arti kelestarian kehamilan, persalinan dan janin. Di negara yang taraf sosial ekonomi tinggi morbiditas dan mortalitas oleh karena infeksi tidak lagi menempati urutan teratas.

Kehamilan dengan ketuban pecah dini masih merupakan masalah penting dalam bidang obstetri, berkaitan dengan penyulit berupa kelahiran prematur dan terjadinya infeksi koriioamnionitis sampai sepsis yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal³. Ketuban pecah dini adalah pecahnya selaput ketuban sebelum persalinan yang sebenarnya dimulai. Meningkatnya morbiditas dan mortalitas janin serta ibu berhubungan dengan semakin lamanya

periode laten dan lamanya ketuban pecah sampai janin lahir⁴⁻⁶. Meskipun insiden korioamnionitis subklinis pada ketuban pecah dini cukup tinggi yaitu sekitar 30%, infeksi sistemik maternal yang serius jarang terjadi bila terapi segera diberikan sedini mungkin. Sedangkan insidens sepsis neonatorum dilaporkan hanya 2%-4%. Tanda klasik korioamnionitis yaitu demam, takikardi ibu dan janin, cairan ketuban berbau, serta leukositosis pada ibu¹⁵.

Menurut penelitian di Amerika dilaporkan bahwa infeksi intra uterin atau intra amnion harus dipikirkan bila dijumpai ketuban pecah ≥ 12 jam⁸. Dengan diagnosis dini dan pengobatan yang tepat dapat diturunkan terjadinya infeksi intra uterin, tetapi kendala yang dihadapi gambaran dan infeksi intra uterin sering sekali tidak segera tampak, sehingga lebih diutamakan tindakan pencegahan⁸.

Beberapa cara dapat dilakukan untuk diagnosis dini infeksi intra uterin yaitu misalnya dengan koloni bakteri dalam kantong amnion sebelum tanda klinis infeksi tampak, pewarnaan gram, jumlah leukosit air ketuban dan uji leukosit esterase². Pada saat ini dikenal beberapa parameter pemeriksaan laboratorium dasar yang digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi seperti: jumlah leukosit darah, laju endap darah dan hitung jenis, tetapi hasilnya sulit dipercaya karena dipengaruhi oleh perubahan hematologi yang fisiologis pada wanita hamil, dan sensitivitas serta spesifisitasnya yang rendah^{9,10}. Juga adanya unsur respons sistemik yang timbul lambat terhadap infeksi⁴.

Akhir-akhir ini diusulkan penggunaan C-Reactive Protein (*CRP*) sebagai salah satu parameter untuk membantu menegakkan diagnosis dini dari suatu proses infeksi dan peradangan^{4,9,11}. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan erat antara serum *CRP* ibu dan timbulnya korioamnionitis secara histologi pada

ketuban pecah dini. Penelitian lain menunjukkan bahwa *CRP* merupakan parameter awal dan lebih akurat dari pada jumlah leukosit hitung jenis untuk mendiagnosis korioamnionitis¹². *CRP* merupakan salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal dalam kadar yang rendah (0,3 – 8 mg/dl). *CRP* disintesis di dalam hati, yaitu oleh sel-sel hepatosit merupakan molekul berbentuk pentagonal simetris dengan berat molekul 110.000 – 140.000 dalton dan tidak dapat melalui plasenta¹⁵.

Pada keadaan tertentu seperti pada infeksi, reaksi radang atau kerusakan jaringan (nekrosis) maka kadar *CRP* serum dapat meningkat hingga 1000 kali^{9,13}. Pada proses radang akut kadar *CRP* serum akan lebih cepat meningkat yaitu dalam 4 sampai 6 jam dan mencapai puncaknya dalam 24 sampai 48 jam^{8,14}. Meskipun pada kadar yang rendah, *CRP* mempunyai makna sebagai suatu reaktan fase akut yang sangat sensitif¹⁵. Peningkatan kadar *CRP* memiliki makna yang sama dengan peningkatan angka laju endap darah. *CRP* dapat menunjukkan adanya suatu penyakit tapi tidak dapat menunjukkan apa dan dimana penyakit itu

1.2 Masalah

- Apakah ada perbedaan antara kadar *CRP* serum ibu kehamilan aterm ketuban pecah dini dan tanpa ketuban pecah dini ?
- Apakah ada perbedaan jumlah leukosit pada ketuban pecah dini aterm dengan kehamilan normal dan apakah ada hubungan dengan kadar *CRP* serum ibu ?
- Apakah ada hubungan antara kadar *CRP* dengan kejadian korioamnionitis pada pasien ketuban pecah dini aterm ?

1.3 Tujuan penelitian

- Mengetahui kadar *CRP* serum ibu pada persalinan dengan ketuban pecah dini dan tanpa ketuban pecah dini.
- Mengetahui adanya peningkatan jumlah leukosit dan hubungannya dengan kadar *CRP* serum ibu.
- Mengetahui hubungan kadar *CRP* serum ibu ketuban pecah dini dengan kejadian korioamnionitis.

1.4 Manfaat penelitian

Penggunaan *CRP* serum ibu sebagai salah satu parameter dalam membantu menegakkan diagnosis dini suatu proses infeksi pada ketuban pecah dini

1.5 Keaslian penelitian

Beberapa penelitian mengenai *CRP* serum ibu pada bidang obstetri telah banyak dilakukan baik di dalam maupun di luar negeri. Penelitian di RSUP Dr Mohammad Hoesin tahun 1999 Palembang meneliti kadar *CRP* serum ibu pada persalinan ketuban pecah dini dan hubungannya dengan infeksi⁶. Demikian juga penelitian di RSUP Dr. Pirngadi Medan tahun 1999 meneliti kadar *CRP* serum ibu pada persalinan resiko tinggi infeksi. Penelitian di Padang tahun 2000 mengenai kadar *CRP* pada persalinan KPD². Beberapa penelitian lain di luar negeri seperti pada kehamilan normal, preeklamsia, partus prematurus serta pada persalinan dan nifas.

BAB II.

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Definisi Ketuban Pecah Dini

Batasan KPD adalah kulit ketuban pecah sebelum persalinan mulai^{7,12,18-20}. Kulit ketuban saat pecah bisa terjadi mulai beberapa jam sampai beberapa minggu atau bulan, maka dibedakan ketuban pecah dini aterm (>37 minggu) dan ketuban pecah dini preterm (<37 minggu).

2.2 Epidemiologi

Beberapa penelitian tahun 1995 di luar negeri menyatakan bahwa insiden ketuban pecah sebelum waktunya sekitar 10% setelah umur kehamilan 37 minggu dan 2-3,5% sebelum umur kehamilan 37 minggu^{12,21,25}. Penelitian lain pada tahun 1990 mendapatkan angka 7 - 12% dari semua kehamilan^{11,22}. Penelitian tahun 1984 mendapatkan angka ketuban pecah tanpa disertai kontraksi uterus spontan terjadi sekitar 8 % dari kehamilan aterm¹³. Dilaporkan penelitian di Inggris pada tahun 1989 mendapatkan insiden ketuban pecah dini aterm bervariasi dari 6 sampai 19% dari semua kelahiran aterm²³. Insiden tergantung dari beberapa hal yaitu

1. Kriteria diagnosis ketuban pecah sebelum terjadinya kontraksi uterus yang teratur.
2. Periode laten tertentu yang bervariasi dari 1 sampai 24 jam sebelum kontraksi uterus timbul.
3. Insiden berdasar populasi atau Rumah Sakit dan batasan kehamilan preterm²³.

Penelitian oleh De cherney tahun 1987 melaporkan insiden ketuban pecah dini terjadi kira-kira 10,7% dari semua kehamilan, lebih kurang 94% dari kasus tersebut merupakan kehamilan aterm dan sebanyak 20% dari kehamilan aterm dengan ketuban pecah dini lebih dari 24 jam. Sedangkan janin prematur terjadi kurang lebih 5% dengan 50% ketuban pecah dini lebih dari 24 jam²⁴. Suigos JM tahun 1996 melaporkan bahwa KPD pada umumnya terjadi kurang lebih 10% dari semua kehamilan. Sebagian besar terjadi pada kehamilan setelah 37 minggu, sedangkan kehamilan kurang 37 minggu terjadi kurang lebih 2% dari seluruh kehamilan⁷.

2.3 Etiologi

Pada umumnya penyebab ketuban pecah dini belum diketahui dengan pasti tetapi ada beberapa faktor yang berkaitan^{3,11,13,17,21,26,27}

Cherney AH tahun 1994 menyebutkan beberapa keadaan yang berhubungan dengan ketuban pecah dini antara lain:^{24,26}

- Hidramnion
- Infeksi maternal
- Serviks inkompeten
- Kekurangan nutrisi
- Kelainan selaput ketuban
- Riwayat keluarga dengan ketuban pecah dini

Menurut Shaver DC, dkk tahun 1993 penyebab ketuban pecah dini aterm sama dengan penyebab ketuban pecah dini prematur, merupakan multifaktor antara lain berkurangnya kekuatan selaput ketuban dan peningkatan tekanan intrauterin^{3,28}.

Sedangkan menurut Queenan JT terjadinya ketuban pecah dini masih tidak jelas, namun diketahui faktor resiko klinik antara lain riwayat ketuban pecah dini prematur sebelumnya, persalinan prematur sebelumnya, merokok serta perdarahan selama kehamilan ²¹.

Faktor risiko yang didapatkan secara klinis ¹².

- Riwayat ketuban pecah dini sebelumnya. Penelitian Naeye (1982) menunjukkan rekurensi ketuban pecah dini sebanyak 21% dan setelah ketuban pecah dini aterm 26% ^{7,12}.
- Perdarahan pervaginam kemungkinan karena penggumpalan darah yang mengganggu nutrisi membran sehingga kekuatannya menjadi lemah
- Merokok kemungkinan menyebabkan vaskulopati pada desidua sehingga mengakibatkan iskemi dan nekrosis. Perokok memiliki asam amino, glukosa, asam lemak, vitamin B12, dan asam askorbat yang rendah, dan mungkin menghambat $\alpha 1$ antitripsin sebagai protease inhibitor ²⁰.
- Hubungan sex, diduga mempengaruhi hormon atau perubahan infeksius pada segmen bawah rahim yang dapat menjadi predisposisi kontraksi uterus dan ketuban pecah dini ²⁰.
- Defisiensi *trace elements* dan vitamin C yang berperan dalam biosintesis kolagen. Ketuban pecah dini dan preterm dikaitkan dengan penurunan kadar serum asam askorbat dan tembaga, keduanya penting untuk pembentukan dan stabilitas kolagen ²⁰.
- Kelainan jaringan ikat
- Riwayat operasi saluran genitalia misalnya dilatasi dan kuretase
- Peradangan pelvis dalam kehamilan

2.4 Patofisiologi

2.4.1 Infeksi mikroorganisme: penyebab atau konsekuensi dari ketuban pecah dini

Fakta-fakta yang berkembang menunjukkan bahwa ketuban pecah dini mungkin merupakan hasil dari infeksi subklinis dan peradangan. Penderita dengan ketuban pecah dini 1-4 jam mempunyai prevalensi yang lebih tinggi dalam hal korioamnionitis histologis daripada penderita yang melahirkan preterm tanpa ketuban pecah dini. Data tersebut memberikan kesan bahwa pada kasus-kasus tersebut korioamnionitis histologis mendahului ketuban pecah dini²⁵.

Peneliti lain pada *Collaboration Perinatal Study* mendapatkan bahwa korioamnionitis sebagian besar mendahului kejadian KPD⁴⁷. Demikian juga beberapa peneliti lain mendukung bahwa infeksi sebagian besar mendahului terjadinya KPD⁴⁷.

2.4.2 Korioamnionitis akut

Infeksi intrauterin (korioamnionitis, infeksi intraamnion, amnionitis) merupakan infeksi akut pada cairan ketuban, janin, dan selaput korioamnion yang disebabkan oleh bakteri. Sekitar 25% infeksi intrauterin disebabkan ketuban pecah dini³.

Pada awalnya banyak yang meragukan bahwa *agent* infeksi bertanggung jawab atas korioamnionitis akut. Berdasar teknik kultur yang makin berkembang, saat ini memungkinkan didapatkannya bakteri dan mikoplasma sampai 80% pada plasenta yang mengalami korioamnionitis akut, hal ini merupakan bukti bahwa korioamnionitis merupakan suatu proses infeksi²⁹.

Korioamnionitis akut terjadi jika mikroorganisme menembus membran plasenta dan menyebar sepanjang korion. Terdapat beberapa cara dimana bakteri-

bakteri ini mencapai membran namun umumnya melalui serviks. Biasanya bakteri atau mikoplasma lewat melalui membran ke dalam cairan amnion melewati sistem antimikrobanya, selanjutnya tumbuh bebas. Kriteria definitif untuk diagnosis korioamnionitis adalah adanya neutrofil maternal pada bekuan darah di bawah lempeng korion plasenta. Terdapat hubungan lamanya infeksi yang berlangsung dengan stadium korioamnionitis pada waktu persalinan²⁹. Apabila terjadi korioamnionitis, janin dapat terinfeksi akibat menelan atau aspirasi air ketuban, terutama pada kondisi gawat janin³.

Romero (1992) melaporkan penyebab dari ketuban pecah dini dengan pendekatan biofisika, biokimia dan histopatologis

Histopatologi :

Gambaran histologi normal selaput ketuban tersusun atas amnion dan korion. Lapisan amnion berasal dari sitotrofoblast terdiri dari epitel yang menghadap cavum amnion, lapisan kompakta yang bertanggung jawab terhadap kekuatan amnion, serta lapisan spongiosa yang tersusun di antara amnion dan korion dengan ketebalan 0,05 mm. Lapisan korion terdiri beberapa lapis jaringan ikat kolagen, menempel dan sulit dibedakan dengan desidua kapsularis dengan ketebalan 0,06-0,12 mm^{20,22,24}.

Lapisan jaringan ikat yang kaya akan kolagen dan tidak mengandung jaringan elastis, diyakini menjadi sumber utama dari kekuatan serta elastisitas membran. Selaput tersebut memperoleh sebagian besar oksigen dan nutrisinya melalui difusi dari desidua maternal daripada melalui pembuluh kecil janin yang melewati korion¹⁴. Ketuban pecah dini dikaitkan dengan penurunan sintesis jaringan ikat kolagen, peningkatan aktifitas kolagenik serta daya larut kolagen,

perubahan struktur jaringan ikat serta penimbunan bahan amorf di antara jaringan. Keterbatasan disini yaitu perubahan bentuk di atas merupakan akibat dan bukan suatu penyebab. Naeye dan Peters (1982) melaporkan bahwa korioamnionitis histologis (didefinisikan adanya 4 –15 neutrofil pada lempeng korion) terjadi 2-3 kali lebih banyak jika ketuban pecah sebelum timbulnya persalinan, menyimpulkan bahwa peradangan dan mungkin infeksi dalam banyak kasus adalah sebagai penyebab dan bukan merupakan konsekuensi ketuban pecah dini preterm¹².

Perubahan biofisika :

Penelitian terhadap biofisika menerangkan bahwa ketuban yang pecah sebelum persalinan, elastisitas kulit ketuban telah berkurang, hal ini mendukung bahwa defek lokal pada amnion bisa menyebabkan ketuban pecah dini¹². Lavery dan Miller menyatakan bahwa integritas membran tidak hanya tergantung pada elastisitas namun juga viskositas²⁰.

Perubahan biokimia :

Penelitian oleh Skinner dan Kanayama menemukan bahwa kandungan total jaringan ikat kolagen menurun pada amnion penderita ketuban pecah dini preterm. Penurunan terjadi pada konsentrasi kolagen III yang memberikan ketegangan elastis pada jaringan ikat. Sebaliknya tidak terjadi penurunan kolagen tipe III pada kehamilan aterm. Hal ini memperlihatkan perbedaan penting antara biokimia aterm dan preterm. Namun Vadila-Ortega melaporkan tidak ada perbedaan pada kandungan total kolagen antara aterm dan preterm¹².

Terdapat banyak bukti yang mendukung peran aktivitas enzim proteolitik dalam memperlemah ketuban. Penelitian Artal memperlihatkan inhibitor protease

berperan menghambat perubahan mekanis yang menimbulkan predisposisi ketuban pecah. Karena infeksi dikaitkan dengan ketuban pecah dini maka diselidiki bagaimana mekanisme invasi mikroba bisa mengakibatkan pecahnya membran. Mikroorganisme merupakan sumber protease dan fosfolipase yang dapat mengakibatkan predisposisi pecahnya ketuban¹². Pada umumnya wanita hamil dengan ketuban pecah dini aterm disebabkan oleh enzim proteolitik yang mengakibatkan membran pada segmen bawah rahim menjadi lemah. Pemeriksaan histopatologi pada wanita dengan ketuban pecah dini menunjukkan penipisan dari korioamnionitis yang terlokalisir dan penurunan jumlah kolagen dibandingkan dengan yang tanpa ketuban pecah dini. Enzim proteolitik ini biasanya berasal dari traktus genitalis bagian bawah, sel ibu yang mengalami infeksi dan sekresi semen. Kunci utama dari enzim proteolitik yang menyebabkan pecahnya kulit ketuban sebelum persalinan adalah fosfolipase A₂, suatu enzim yang dihasilkan oleh mikroorganisme, terutama bakteri anaerob. Enzim ini mengkatalisis pemecahan fosfolipid menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat kemudian dikonversi menjadi prostaglandin oleh siklooksigenase dan menjadi leukotrin oleh lipooksigenase. Keberadaan eikosanoid-eikosanoid ini menyebabkan kontraksi uterus dan dengan meningkatnya tekanan intrauterine, kelemahan lokal dari kulit ketuban serta menurunnya pelumasan antara korion dan amnion, merupakan peristiwa yang saling berkaitan yang mengakibatkan pecahnya kulit ketuban.^{10,30,31}

Saat ini sitokin juga dikaitkan dengan ketuban pecah dini. *Interleukin 1* (*IL-1*) dan tumor necrosis factor (TNF) merangsang aktifitas kolagenase serta produksi prostaglandin pada beberapa tipe sel meliputi sel korion. Sitokin-sitokin

tersebut ditemukan pada cairan amnion penderita ketuban pecah dini serta penderita dengan infeksi intraamnion. TNF dilaporkan mengubah multiplikasi sel amnion dan interleukin I (IL-1) meningkatkan biosintesis asam hialuronidase melalui sel korion, peningkatan asam hialuronidase menyebabkan penurunan pada daya ketegangan membran^{21,30}.

2.5 Petanda peradangan

Petanda peradangan digunakan dalam menegakkan diagnosis, evaluasi klinis serta follow-up. Biasanya dilakukan pengukuran laju endap darah, hitung leukosit pada darah perifer serta kadar *CRP*³³. Peradangan adalah proses patologis, merupakan respons dari sel atau jaringan yang rusak. Peradangan ditimbulkan oleh banyak faktor antara lain infeksi mikroba, kerusakan jaringan karena proses imunologi terutama berhubungan dengan aktifitas komplemen, kerusakan fisik, kerusakan oleh bahan kimia maupun keganasan.

Dalam keadaan normal, di dalam sumsum tulang dapat ditemukan leukosit yang belum matang dari berbagai jenis dan leukosit matang yang ditahan sebagai cadangan untuk dilepaskan dalam sirkulasi darah. Menyusul terjadinya peradangan lokal terjadi perubahan-perubahan hematologis. Rangsangan yang berasal dari pusat peradangan mempengaruhi proses pendewasaan (maturasi) dan pengelolaan leukosit dari sumsum tulang yang mengakibatkan kenaikan jumlah suatu jenis leukosit, keadaan ini disebut leukositosis⁴⁸.

Leukositosis terutama neutrofilia, dalam keadaan demam merupakan salah satu parameter laboratorium yang berhubungan dengan infeksi bakterial. Tahap awal dalam urutan proses pencetus demam adalah adanya rangsangan leukosit

akibat berbagai rangsang yang bermacam-macam dari luar yang kemudian disebut sebagai pirogen eksogen. Rangsangan sel-sel sistem imun khususnya monosit/makrofag dan neutrofil oleh berbagai pirogen eksogen akan mensintesis mediator proinflamasi yang aktif sebagai pirogen endogen dan merangsang terjadinya demam. Sitokin proinflamasi yang diketahui berperan dalam patogenesis demam yaitu *IL 1*, *IL6* serta *TNF α* ⁴⁹.

Hitung leukosit mempunyai banyak variabel, tergantung individu dan kondisi fisiologis yang menyertai. Terdapat perbedaan nilai 10-20% yang disebabkan oleh perbedaan tempat pengambilan darah. Darah kapiler lebih besar dari darah vena atau posisi tubuh dimana saat berdiri lebih besar dari tidur. Banyak faktor lain yang memberikan gambaran leukosit dimana leukositosis ringan sampai sedang biasanya secara klinis tidak bermakna³³. Kerugian pemeriksaan hitung leukosit dibandingkan dengan kadar *CRP* yaitu sering terjadi positif palsu.

2.6 Fraksi protein serum

Protein serum normal terdiri dari lima fraksi yaitu albumin lebih kurang 65%, α 1 globulin 3 %, α 2 globulin 6 %, β globulin 9 % dan γ globulin lebih kurang 15 %³³.

Pada fase akut dari hampir semua infeksi dan proses-proses peradangan atau setelah trauma akut, terdapat sedikit penurunan albumin dan peningkatan α globulin terutama α 2, *c-reactive protein* dan protein fase akut lainnya^{32,33,34}. Sebaliknya bila peradangan kronis fraksi γ globulin cenderung meningkat.

Pada tahun 1930, Tillet dan Francis menemukan dalam serum penderita pneumoni terdapat zat yang dapat mengadakan presipitasi dengan C polisakarida^{33,35}. Pada tahun 1941 MacLeod menyebut protein tersebut sebagai *C-Reactive Protein*. McCarthy 1947 telah berhasil melakukan kristalisasi *C-Reactive Protein*. Kristal *CRP* berbentuk jajaran genjang yang semetris. Dari analisis kimia didapatkan bahwa kristal *CRP* mengandung 14,60 nitrogen dan tidak mengandung fosfat³⁶. *C-Reactive Protein* merupakan protein abnormal yang muncul dalam darah pada stadium akut berbagai kelainan peradangan, tapi tidak terdeteksi pada orang sehat³⁶.

CRP merupakan suatu kompleks glikoprotein termasuk dalam kelompok protein fase akut yang akan meningkat konsentrasinya di dalam darah setelah terdapat infeksi, peradangan atau kerusakan jaringan dalam waktu 24 jam^{8,16}. Tempat sintesis *CRP* adalah di hati. Peningkatan sintesis *CRP* di sel-sel parenkim hati diduga dicetuskan oleh interleukin 1, yang berasal dari makrofag yang terstimulir. Adanya inflamasi akut yang mengaktifkan makrofag yaitu fagositosis terhadap benda asing dan menyebabkan peningkatan produksi sitokin seperti *interleukin 1 (IL-1)*, *interleukin 6 (IL-6)*, *Tumor Necrotize Factor (TNF)* dan lain-lain^{33,34}.

Sitokin-sitokin ini kemudian menstimulir biosintesis protein fase akut pada hepatosit. Pengaturan protein fase akut yang positif berarti terdapat peningkatan konsentrasi protein fase akut dalam serum dan sebaliknya terjadi penurunan konsentrasi protein fase akut³⁴.

Konsentrasi protein fase akut serum tidak hanya tergantung dari jumlah sintesis tetapi juga tergantung dari katabolisme sehingga konsentrasi secara

individual akan berbeda pada kondisi patologi yang berbeda^{33,34}. Kadar C-Reactive Protein tidak dipengaruhi oleh anemia atau oleh perubahan protein plasma.

CRP adalah indikator adanya infeksi bakteri, peradangan dan kerusakan jaringan yang lebih sensitif dibandingkan protein fase akut lainnya. *CRP* sangat sensitif namun tak spesifik untuk kerusakan jaringan dan peradangan^{8,15,16}.

Kelebihan utama penentuan *CRP* dibandingkan peningkatan laju endap darah dan leukositosis yaitu keduanya terjadi juga pada keadaan bukan peradangan, selain itu pada keberhasilan pengobatan suatu infeksi bakteri kadar *CRP* serum kembali ke normal lebih cepat³⁴.

Peningkatan *CRP* yang didapatkan setelah operasi caesar sebesar 20-250 mg/dl, pada persalinan normal per vaginam sampai 60 mg/dl³⁴. Pemeriksaan imunologi dengan sensitifitas tinggi, batas nilai pada orang dewasa sehat 8 mg/dl.³³ Peneliti lain mendapatkan konsentrasi *CRP* pada orang sehat sebesar 0,07-4,97 mg/l⁵¹.

2.7 Diagnosis

Beberapa tahapan dalam menegakkan diagnosis ketuban pecah dini antara lain :
7,12,24,25,31

1. Anamnesis

Penderita mengeluh telah mengeluarkan cairan dari jalan lahir berupa perembesan maupun aliran cairan yang terjadi secara tiba-tiba. Perlu untuk diketahui kapan pertama kali keluarnya, warna, kekentalan maupun bau. Hal tersebut untuk membedakan dengan lendir pada gejala prodromal.

2. Pemeriksaan luar

Pada pemeriksaan ini akan tampak keluar cairan dari jalan lahir. Apalagi bila kulit ketuban baru pecah dengan jumlah cukup banyak serta bagian bawah janin belum turun ke dalam jalan lahir.

3. Pemeriksaan dengan spekulum

Terlihat perembesan cairan dari ostium uteri eksternum ke dalam forniks posterior. Jika tidak ada cairan yang keluar dapat dirangsang dengan menekan fundus secara lembut atau penderita diminta untuk batuk agar cairan amnion keluar. Pemeriksaan ulang dapat dilakukan setelah beristirahat beberapa jam dalam posisi supinasi^{21,28,31}.

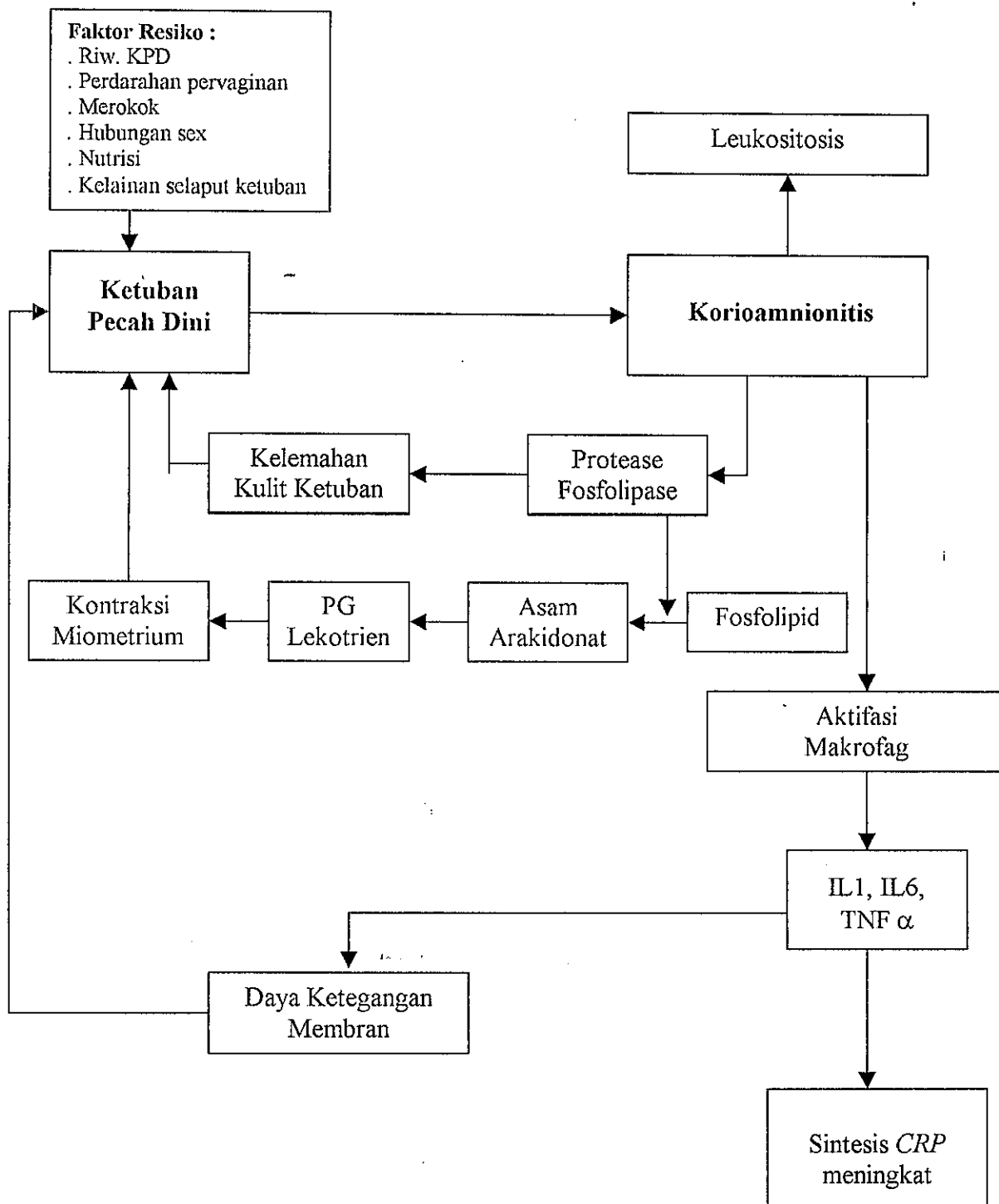
4. Pemeriksaan laboratorium

- *Ferning tes/ arborisation tes* adalah pemeriksaan dengan mikroskop pembesaran rendah. Cara ini mempunyai keakuratan 96%. Swab steril diletakkan pada tempat berkumpulnya cairan dalam vagina atau diusapkan pada sepanjang dinding samping vagina kemudian dioleskan pada gelas obyek. Setelah kering kristal NaCl akan terbentuk pada protein dalam cairan amnion²⁸.
- Kertas nitrazine : Akan berubah dari kuning menjadi biru dalam suasana alkalis $\text{pH} \geq 7$. Metode ini mempunyai keakuratan setinggi 93,3%
- Pengecatan globuli lemak janin dan pemeriksaan adanya squamosa janin/lanugo.
- Pengukuran Diamin oksidase (DAO), alfafetoprotein atau fibronectin janin. Merupakan tes terbaru untuk mengumpulkan cairan vagina di forniks posterior dengan memanaskan hapusan endoserviks pada gelas obyek

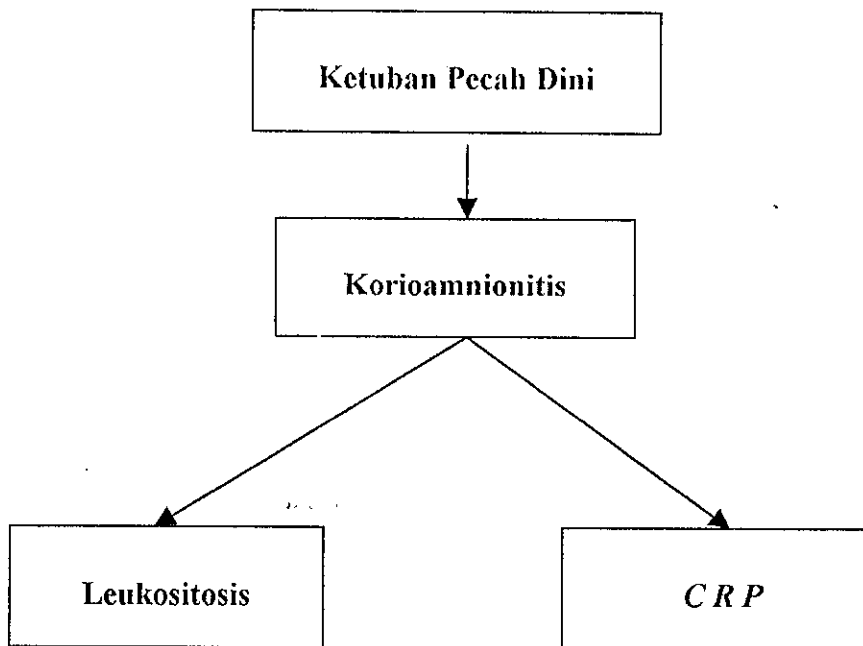
5. Pemeriksaan ultrasonografi

Pada pemeriksaan ini dapat dilihat apakah cairan amnion terus berkurang atau mengalami perbaikan.

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



BAB III.

HIPOTESIS

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

- Kadar *CRP* serum ibu ketuban pecah dini aterm lebih tinggi dibanding kehamilan normal.
- Jumlah leukosit pada ketuban pecah dini aterm lebih tinggi dibanding kehamilan normal.
- Terdapat hubungan antara kenaikan jumlah leukosit dengan kadar *CRP* serum ibu.
- Terdapat hubungan antara kadar *CRP* serum ibu dengan kejadian korioamnionitis.

BAB IV.

CARA PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah “Cross Sectional Study” atau potong lintang pada wanita ketuban pecah dini dengan kehamilan aterm sebagai kelompok studi dibandingkan dengan yang tidak mengalami ketuban pecah dini sebagai kelompok kontrol

4.2 Sampel

4.2.1 Tempat dan Waktu Pengambilan Sampel

Penderita hamil aterm dengan ketuban pecah dini maupun tidak, yang datang di UGD atau poliklinik hamil kemudian bersalin di RSUP Dr. Kariadi Semarang, mulai tanggal 1 Februari 2002 sampai jumlah sampel terpenuhi.

4.2.2 Syarat Pemilihan Sampel

4.2.2.1 Penerimaan Sampel

1. Kehamilan dengan ketuban pecah dini
2. Umur kehamilan ≥ 37 minggu
3. Janin tunggal, hidup intrauterine
4. Letak kepala

4.2.2.2 Penolakan Sampel

1. Ibu menderita penyakit : Diabetes melitus, penyakit jantung, ginjal, hati, hipertensi

2. Pasien dengan penyakit peradangan dan infeksi sistemik misal pneumonia, tifoid, malaria, hepatitis dan sebagainya
3. Perdarahan antepartum.
4. Mendapat pengobatan antibiotik sebelumnya
5. Inkompotensi serviks
6. Riwayat trauma selama kehamilan
7. Bayi dengan kelainan kongenital

4.2.3 Besar Sampel

Menurut DeCherney (1987) insiden ketuban pecah dini terjadi sekitar 10,7%²⁴.

Proporsi disini sebesar 10,7% atau $P = 0,107$ sehingga $Q = 1 - P$ atau 0,893

Perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus :³⁷

$$\frac{Z\alpha^2 P Q}{d^2}$$

$$\begin{aligned} \text{Maka besarnya sampel (n) adalah : } & \frac{(1,96)^2 \times 0,107 \times 0,893}{(0,1)^2} \\ & : \frac{0,3671}{0,01} \\ & : 36,7 \approx 37 \end{aligned}$$

n = besar sampel

P = persentase kejadian KPD

α = tingkat kemaknaan yaitu $\alpha = 0,05 \longrightarrow Z \alpha = 1,96$

d = tingkat presisi (tingkat kesalahan penduga) yaitu 0,1

4.3 Proses penelitian

- a. Penderita yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan mengenai tindakan yang akan dilakukan dan penderita menandatangani persetujuan jika telah bersedia
- b. Dilakukan pemeriksaan cairan ketuban baik dengan pengamatan secara langsung, pemeriksaan inspekulo atau dengan kertas nitrazine. Pemeriksaan klinis, pengamatan suhu oleh residen obstetri dan ginekologi yang sedang bertugas
- c. Dilakukan pengambilan darah vena cubiti sebanyak 5 ml, selanjutnya 3 ml untuk pemeriksaan serum *CRP* dan 2 ml untuk pemeriksaan leukosit. Darah vena diambil sebelum pemberian antibiotik. Tabung sampel darah diberi label; nama dan register. Untuk pemeriksaan leukosit (darah rutin) langsung dilakukan di laborototium UGD RS. Dr. Kariadi, sedangkan pemeriksaan serum *CRP* langsung dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 2000-3000 rpm selama 5 menit selanjutnya serum yang diperoleh disimpan dalam almari pendingin untuk esok pagi harinya dilakukan pemeriksaan *CRP* di Laboratorium UGD RSDK. Pemeriksaan kadar *CRP* serum dilakukan dengan cara semikuantitatif, menggunakan metode aglutinasi kemudian dititrasi dengan *CRP* Latex Reagent. Kadar *CRP* dianggap positif bila ≥ 8 mg/l.
- d. Untuk melengkapi informasi mengenai adanya korioamnionitis, setelah bayi lahir dilakukan pengambilan sebagian jaringan plasenta, tali pusat dan selaput ketuban untuk pemeriksaan histopatologi²⁹.

- Plasenta diambil dari tiga tempat yaitu tepi plasenta, bagian paraumbilikal atau 3-4 cm dari insersi tali pusat serta bagian yang tipis, masing-masing berukuran 3x4 cm
- Tali pusat dipotong sepanjang 3-4 cm pada tempat setinggi lebih 2 cm dari permukaan plasenta. Diusahakan bagian yang abnormal.
- Selaput ketuban panjang 10 cm dan lebar 5 cm dipotong dari tepi robekan kearah tepi plasenta dan disertakan membran yang tampak kelainan.

4.4 Variabel Penelitian

Variabel tergantung adalah C-Reactive Protein dan leukosit.

Variabel bebas adalah ketuban pecah dini.

4.5 Bahan dan alat

1. Alat tulis kantor dan seperangkat komputer
2. Spekulum cocor bebek
3. Kapas savlon dan kertas lakmus
4. Tabung reaksi dan spuit 5 ml
5. Reagent *CRP*
6. Larutan bufer formalin 10 %

4.6 Analisis Data

Data penelitian dianalisis secara statistik dengan uji X^2 dan uji *Mann Whitney U*.

Probabilitas dianggap bermakna secara statistik apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan selang kepercayaan 95 %.

4.7 Batasan operasional

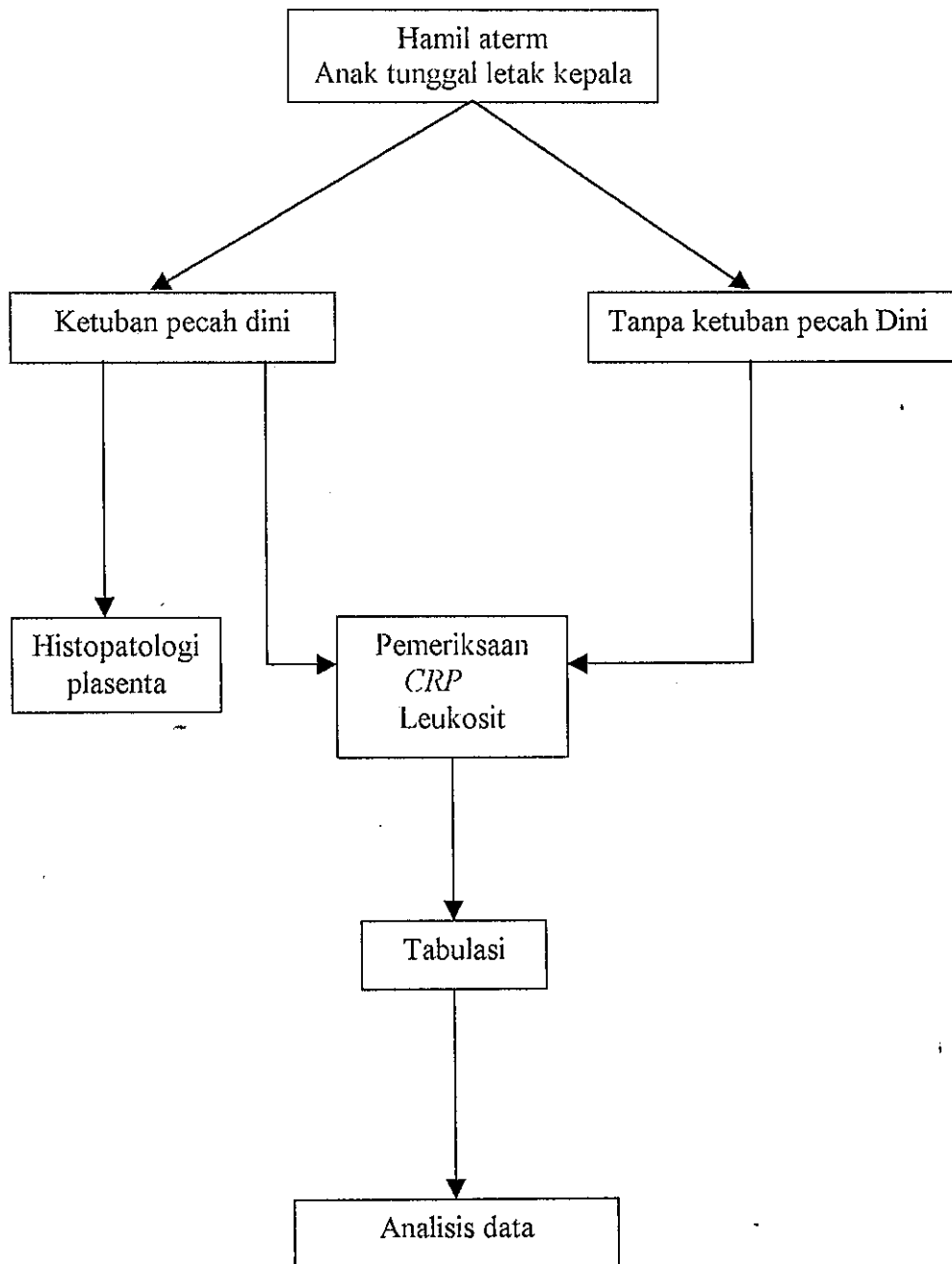
- a. Ketuban pecah dini adalah pecahnya kulit ketuban secara spontan sebelum proses persalinan dimulai^{28,38}.
- b. Diagnosis ketuban pecah dini ditegakkan atas dasar :
 - Anamnesis terhadap penderita
 - Pemeriksaan cairan ketuban dengan inspekulo
 - Pemeriksaan cairan ketuban dengan kertas lakmus
- c. Umur kehamilan aterm jika usia kehamilan sudah lebih dari 37 minggu, sedangkan jika kurang dari 37 minggu dimasukkan dalam golongan kehamilan kurang bulan.
- d. Pemeriksaan kadar *CRP* dengan cara semikuantitatif menggunakan metode aglutinasi kemudian dititrasikan dengan *CRP* latex reagen.
- e. Kadar serum *CRP* dinyatakan dengan angka kelipatan 8 mg/l
- f. Jumlah leukosit dinyatakan meningkat bila lebih atau sama dengan 15.000/mm³.
- g. Infeksi intrauterine didapatkan jika³⁹.
 - Air ketuban berwarna keruh dan berbau
 - Suhu tubuh meningkat sampai 38°C
 - Adanya peningkatan leukosit darah lebih dari 15.000/mm³
 - Rasa nyeri uterus
- h. Definisi korioamnionitis histologis adalah terdapat sebagian besar sel neutrofil pada kulit ketuban
- i. Penyakit jantung, ginjal diperoleh dari anamnesis adanya riwayat penyakit tersebut atau dari tanda klinis atau yang ditunjang oleh hasil laboratorium.

- j. Infeksi sistemik misalnya pneumonia, tifoid, malaria, hepatitis dan lain-lain ditegakkan berdasar klinis, laboratorium serta hasil konsul dengan bagian penyakit dalam atau bagian terkait lainnya.
- k. Nilai APGAR 0 – 3 : asfiksia berat
4 – 6 : asfiksia sedang
7 – 10 : asfiksia ringan - sehat
- l. Umur adalah umur pada saat tanggal ulang tahun.
- m. Partus tindakan adalah partus dengan ekstraksi vakum, ekstraksi forceps, dan seksio sesaria.
- n. Kehamilan normal adalah kehamilan aterm, tunggal, tanpa KPD.

4.8 Etika Penelitian

- a. Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaanya untuk mengikuti penelitian.
- b. Penelitian ini tidak merugikan dan membahayakan pasien. Dan apabila penelitian ini dipublikasikan, kerahasiaan pasien tetap terjaga.
- c. Biaya dibebankan pada peneliti.

4.9 Proses penelitian



BAB V.

HASIL PENELITIAN

Didapatkan sampel penelitian sebanyak 37 ibu hamil aterm dengan ketuban pecah dini sebagai kelompok kasus dan 37 ibu hamil aterm tanpa ketuban pecah dini sebagai kelompok pembandingan.

5.1 Karakteristik pasien dan hubungannya dengan kejadian KPD

Pada penelitian ini umur dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok umur kurang 20 tahun, kelompok umur 20-35 tahun, dan kelompok umur lebih 35 tahun. Pada kelompok umur kurang 20 tahun, kelompok KPD lebih banyak dari bukan KPD. Sebaliknya pada kelompok umur lebih 35 tahun tampak bukan KPD lebih banyak dari KPD. Sedangkan untuk kelompok umur 20-35 tahun kedua kelompok tidak berbeda. Secara statistik uji X^2 perbedaan frekuensi kelompok umur menurut KPD dan bukan KPD tidak bermakna ($p = 0,472$) yang berarti umur kedua kelompok sama.

Sebaran paritas pada penelitian ini mulai dari paritas 0 sampai paritas 4. Pada paritas 0 kedua kelompok baik KPD maupun tidak KPD lebih tinggi daripada kelompok paritas lainnya, selain itu pada paritas 0 kelompok KPD lebih tinggi dari pada tidak KPD. Pada analisa statistik X^2 kedua kelompok tersebut berbeda tapi tidak bermakna, hal ini juga menunjukkan paritas kedua kelompok sama.

Tabel 1. Karakteristik pasien kelompok KPD dan tidak KPD

Karakteristik	KPD		Tidak KPD		P
	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase	
Umur (tahun)					
• < 20	3	8,1 %	1	2,7 %	0,472*
• 20 – 35	31	83,8 %	31	83,8 %	
• > 35	3	8,1 %	5	13,5 %	
Paritas					
• 0	25	67,6 %	15	40,5 %	0,069*
• 1	4	10,8 %	11	29,7 %	
• 2	4	10,8 %	9	24,3 %	
• 3	1	2,7 %	1	2,7 %	
• ≥ 4	3	8,1 %	1	2,7 %	
ANC					
• PKM	9	24,3 %	8	21,6 %	0,686*
• RS/Klinik	6	16,2 %	9	24,3 %	
• Bidan	22	59,5 %	20	54,1 %	
Rujukan					
• PKM	5	31,3 %	2	50,0 %	0,527*
• RS	2	12,5 %	1	25,0 %	
• Bidan	9	56,3 %	1	25,0%	

Keterangan :

*) Uji χ^2

Pada kelompok ANC di Rumah Sakit/Klinik lebih banyak pada kelompok bukan KPD. Sedang ANC di bidan lebih banyak pada KPD. Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,686$).

Kelompok rujukan bidan lebih banyak pada kelompok KPD. Distribusi bukan KPD yang dirujuk terlalu sedikit sebanding dengan kasus KPD. Perbedaan secara statistik tidak bermakna ($p = 0,527$).

Kedua perhitungan menunjukkan bahwa baik ANC maupun asal perujuk pada kedua kelompok adalah sama.

Tabel 2. Karakteristik persalinan dan keluaran perinatal

Karakteristik	KPD (n=37)		Tidak KPD (n=37)		p
	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase	
Partus					
• Spontan	25	67,6 %	34	91,9 %	0,009*
• Tindakan	12	32,4 %	3	8,1 %	
Skor APGAR					
• <u>menit 1</u>					0,708*
• 4 - 6	5	13,5 %	3	8,1 %	
• 7 - 10	32	86,5 %	34	89,2 %	
• <u>menit 5</u>					1,000*
• 4 - 6	1	2,7 %	0	0 %	
• 7 - 10	36	97,3 %	37	100 %	

Keterangan :

*) Uji χ^2

p < 0,05 bermakna dan p ≥ 0,05 tidak bermakna

Jenis persalinan dengan tindakan lebih banyak dilakukan terhadap KPD, sedangkan persalinan spontan umumnya terjadi pada pasien tidak KPD. Dengan analisa statistik kedua kelompok berbeda bermakna (p = 0,009), yang menunjukkan bahwa pada KPD lebih banyak dilakukan persalinan dengan tindakan.

Pada skor APGAR 1 menit asfiksia sedang ditemukan lebih banyak pada KPD, namun umumnya ditemukan bayi tidak asfiksia pada kedua kelompok. Perbedaan ini secara statistik tidak bermakna (p = 0,708).

Pada skor APGAR 5 menit, asfiksia sedang hanya ditemukan pada kelompok KPD, sebagian besar pada kedua kelompok tidak asfiksia. Perbedaan secara statistik tidak bermakna (p = 1,000) yang berarti baik skor APGAR menit 1 dan 5 pada kedua kelompok adalah sama .

5.2 Hubungan kadar CRP pada KPD dan tidak KPD

Pada kelompok CRP kurang dan sama dengan 8 mg/dl ditemukan lebih banyak pada kelompok tidak KPD sebesar 91,9 %. Sedangkan pada kelompok KPD dengan CRP lebih dari 8mg/dl ditemukan sebesar 56,8%.

Pada uji Mann Whitney menunjukkan adanya perbedaan kadar CRP menurut KPD dan tidak KPD dengan kemaknaan $p = 0,000$ yang berarti kadar CRP pada KPD lebih tinggi daripada tidak KPD.

Tabel 3. Distribusi kadar CRP penderita KPD dan tidak KPD

Kadar CRP	KELOMPOK		Total
	KPD	Tdk KPD	
≤ 8	16 (43,2%)	34 (91,9%)	50 (67,6%)
64	2 (5,4%)	0 (0%)	2 (2,7%)
128	9 (24,2%)	2 (5,4%)	11 (14,9%)
256	5 (13,5%)	1 (2,7%)	6 (8,1%)
512	4 (10,8%)	0 (0%)	4 (5,4%)
1024	1 (2,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)
Total	37 (100,0%)	37 (100,0%)	74 (100,0%)

5.3 Hubungan leukosit penderita KPD dan tidak KPD

Pada kelompok leukosit kurang $15.000/\text{mm}^3$ lebih banyak tidak KPD, sedangkan leukosit lebih $15.000/\text{mm}^3$ lebih banyak pada kelompok KPD. Menurut statistik perbedaan tersebut bermakna dengan $p = 0,043$ yang menunjukkan pada kelompok KPD lebih banyak ditemukan leukosit lebih dari $15.000/\text{mm}^3$ dibanding tidak KPD.

Tabel 4. Hubungan kadar leukosit penderita KPD dan tidak KPD

Leukosit (/mm ³)	KELOMPOK		Total
	KPD	Tdk KPD	
<15.000	26 (70,3%)	33 (89,2%)	59 (79,7%)
>15.000	11 (29,7%)	4 (10,8%)	15 (20,3%)
Total	37 (100,0%)	37 (100,0%)	74 (100,0%)

Keterangan.: Uji X² dengan dengan p = 0,043

5.4 Hubungan antara kadar *CRP* dengan jumlah leukosit

Pada tabel 5, kelompok *CRP* kurang dan sama dengan 8mg/dl sebagian besar didapatkan jumlah leukosit kurang 15.000/mm³. Pada kelompok *CRP* lebih dari 8mg/dl lebih banyak terdapat pada kelompok leukosit lebih 15.000/mm³ sebanyak 86,7%.

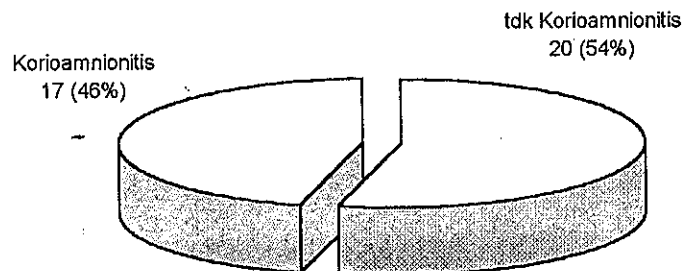
Pada Uji Mann Whitney menunjukkan adanya perbedaan kadar *CRP* pada leukosit kurang dari 15.000/mm³ dan lebih dari 15.000/mm³ dengan p = 0,000 berarti pada kadar *CRP* lebih dan sama dengan 64 mg/dl lebih banyak didapatkan jumlah leukosit lebih dari 15.000/mm³.

Tabel 5. Distribusi kadar *CRP* dengan jumlah leukosit

Kadar <i>CRP</i>	Leukosit		Total
	<15.000	≥15.000	
≤8	48 (81,4%)	2(13,3 %)	50 (67,6%)
64	2 (3,4%)	0 (0 %)	2 (2,7%)
128	6 (10,2%)	5 (33,3%)	11 (14,9%)
256	2 (3,4%)	4 (26,7%)	6 (8,1%)
512	1 (1,7%)	3 (20,0%)	4 (5,4%)
1024	0 (0 %)	1 (6,7%)	1 (1,4%)
Total	59 (100,0%)	15 (100,0%)	74 (100,0%)

5.5 Histopatologi

Dari seluruh kasus ketuban pecah dini (37 pasien) ditemukan korioamnionitis secara histopatologis sebanyak 17 pasien (46%).



Gambar 1. Histopatologi selaput ketuban penderita KPD

5.6 Hubungan kadar *CRP* pasien KPD dengan dan tanpa korioamnionitis

Pada pemeriksaan kadar *CRP* kurang dan sama dengan 8 mg/dl sebagian besar tidak terjadi korioamnionitis, sedang pada kadar lebih sama dengan 64 mg/dl banyak menunjukkan korioamnionitis.

Pada kadar *CRP* 128 mg/dl diketemukan pasien dengan korioamnionitis sebanyak 6 orang (35,3%), sebanyak 2 pasien dengan lama KPD 6-12 jam, 3 pasien dengan lama 12-24 jam serta 1 pasien > 24 jam. Tanpa korioamnionitis sebanyak 3 pasien dengan lama KPD 6-9 jam

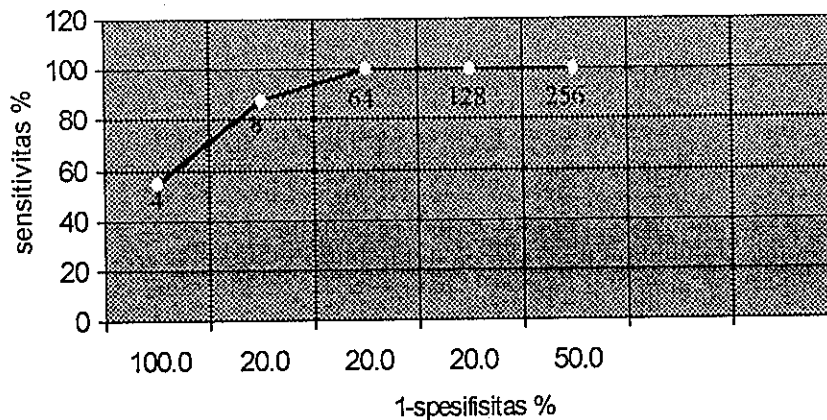
Pada uji Mann Whitney menunjukkan adanya perbedaan antara Kadar *CRP* penderita Ketuban pecah dini pasien korioamnionitis dan tidak korioamnionitis dengan $p = 0,000$.

Tabel 6. Distribusi kadar *CRP* pasien KPD dengan dan tanpa Korioamnionitis

Kadar <i>CRP</i>	Korioamnionitis		Total
	Ya	Tidak	
≤8	0 (0 %)	16 (80,0%)	16 (43,2%)
64	2 (11,8%)	0 (0 %)	2 (5,4%)
128	6 (35,3%)	3 (15,0%)	8 (24,3%)
256	4 (23,5%)	1 (5,0%)	5 (13,5%)
512	4 (23,5%)	0 (0 %)	4 (10,8%)
1024	1 (5,9%)	0 (0 %)	1 (2,7%)
Total	17 (100,0%)	20 (100,0%)	37 (100,0%)

5.7 Perhitungan sensitifitas dan spesifisitas

Untuk memperkirakan cut off point *CRP* dilakukan perhitungan sensitivitas dan spesifitas pada berbagai titik potong *CRP*. Tampak yang dianggap paling mempunyai nilai diagnostik mendekati pemeriksaan korioamnionitis yaitu pada titik 64 mg/dl dengan sensitivitas 100% dan spesifitas 80 % (lampiran 1).



Gambar 2. Kurva ROC : Kadar *CRP* untuk diagnosis korioamnionitis

5.8 Hubungan lama KPD pasien korioamnionitis dan tanpa korioamnionitis

Kelompok lama ketuban pecah kurang 12 jam lebih sedikit terjadi korioamnionitis (11,8%), sedangkan kelompok lebih sama dengan 12 jam

didapatkan lebih banyak korioamnionitis (88,2%). Secara statistik perbedaan kedua kelompok bermakna dengan $p=0,013$ yang menunjukkan bahwa pada KPD lebih dari 12 jam lebih banyak ditemukan korioamnionitis.

Tabel 7. Hubungan lama KPD pasien korioamnionitis dan tanpa korioamnionitis

Lama Ketuban pecah (jam)	Korioamnionitis		Total
	Ya	Tidak	
<12 jam	2 (11,8%)	10(50,0%)	12 (32,4%)
≥ 12 jam	15 (88,2%)	10(50,0%)	25 (67,6%)
Total	17 (100,0%)	20 (100,0%)	37 (100,0%)

keterangan: uji χ^2 dengan $p = 0,013$

BAB VI.

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik pasien

Pembagian kelompok menurut umur dimaksudkan agar beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya KPD dikelompokkan dalam umur yang sama. Pada usia reproduksi menunjukkan peningkatan pasien pada kedua kelompok. Tidak didapatkan perbedaan umur antara kelompok KPD dan bukan KPD artinya antara kelompok studi dengan kelompok pembanding mempunyai faktor risiko perancu yang sama.

Paritas terbanyak pada kedua kelompok yaitu nulipara. Pada kelompok studi sebesar 67,6 % sama dengan yang didapatkan penelitian di RSUD M Hoesin Palembang tahun 1999 sebesar 63,6 %. Kemungkinan berkaitan dengan masih tingginya kesadaran atau kekawatiran pada nulipara untuk segera mendatangi fasilitas kesehatan.

Pada ANC di rumah sakit/klinik lebih banyak persalinan bukan KPD dimungkinkan karena adanya fasilitas, lebih termonitor dengan baik dan kepatuhan yang lebih tinggi, sedangkan ANC di puskesmas maupun bidan lebih banyak terjadi KPD.

Demikian juga berdasarkan rujukan dari institusi (Puskesmas dan Rumah sakit) maupun bidan tidak bermakna. Meskipun demikian rujukan bidan pada kelompok KPD cenderung lebih tinggi, yang mencerminkan bahwa sebagian bidan menyadari bahwa KPD merupakan kasus yang harus dirujuk pada fasilitas kesehatan yang lebih lengkap (rumah sakit).

Ada perbedaan tentang cara persalinan pada penderita KPD dan tidak KPD. Jenis persalinan tindakan cenderung lebih banyak ditemukan pada kelompok KPD. Hal ini menunjukkan adanya komplikasi yang sering menyertai pada KPD. Menurut *Oxford Data Base of Perinatal Trial* kebijakan rutin induksi persalinan akan mengakibatkan peningkatan seksio sesaria⁴³. Demikian juga dengan komplikasi persalinan KPD aterm karena tidak majunya persalinan, deselerasi denyut jantung janin akibat sedikitnya air ketuban dan kompresi tali pusat, maupun distosia yang menyebabkan atau disebabkan KPD⁴⁴.

Skor APGAR pada menit pertama sebagian besar ditemukan tidak asfiksia dan hanya sedikit ditemukan asfiksia berat, demikian juga pada menit ke lima sebagian besar tidak terjadi asfiksia. Dengan demikian KPD tidak menentukan kondisi skor APGAR menit pertama dan menit kelima. Morbiditas yang rendah berkaitan dengan sampel penelitian kehamilan aterm. Prematuritas dilaporkan merupakan faktor predisposisi utama tingginya morbiditas dan mortalitas janin, hal ini berkaitan dengan kejadian *respiratory distress syndrom*, perdarahan intraventrikuler, retinopati serta infeksi⁴⁹.

6.2 Hubungan kadar CRP pada KPD dan tidak KPD

Kadar CRP lebih besar sama dengan 8 mg/dl lebih banyak ditemukan pada kelompok KPD. Pada KPD sebagian akan terjadi proses peradangan maupun infeksi. Peradangan akut akan mengaktifkan makrofag dengan fagositosis terhadap benda asing dan menyebabkan peningkatan produksi sitokin.³³ Sitokin akan merangsang biosintesis protein fase akut di hepar yaitu *CRP*.

Watts dan kawan-kawan (1991) mendapatkan nilai median *CRP* selama kehamilan normal yang lebih tinggi daripada wanita tidak hamil. Sebanyak 95 % dari wanita hamil yang tidak sedang dalam persalinan kadar *CRP*nya adalah kurang atau sama dengan 1,5 mg/dl.¹³

6.3 Hubungan leukosit penderita KPD dan tidak KPD

Pada KPD salah satu tanda terjadinya korioamnionitis yaitu adanya jumlah leukosit lebih dari 15.000/mm³. Terdapat keterkaitan antara jumlah leukosit lebih dari 15.000/mm³ dengan terjadinya KPD. Pada KPD sebagian terjadi proses peradangan dan infeksi yang akan mempengaruhi proses maturasi dari sumsum tulang dan mengakibatkan kenaikan jumlah leukosit.⁴⁸ Dengan adanya kadar *CRP* serta jumlah leukosit lebih dari 15.000/mm³ yang cenderung lebih tinggi pada KPD maka diperkirakan ada hubungan antara jumlah leukosit dengan kadar *CRP*.

6.4 Hubungan kadar *CRP* pasien KPD dengan dan tanpa korioamnionitis

Dari seluruh kasus KPD ditemukan kasus korioamnionitis sebanyak 46 %. Pada penelitian *Collaboration Perinatal Study* terhadap KPD 1 – 12 jam didapatkan kasus korioamnionitis akut sebanyak 44 %⁴⁷.

Pada penelitian ini distribusi *CRP* pada kadar lebih sama dengan 64 mg/dl menunjukkan sebagian besar penderita KPD dengan korioamnionitis secara histopatologis. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar *CRP* pasien KPD dengan korioamniositis dan tanpa korioamniositis, pada kelompok korioamniositis cenderung lebih tinggi. Sesuai dengan beberapa penulis

menyatakan bahwa penentuan kadar *CRP* dapat menandakan adanya korioamnionitis²⁴.

6.5 Perhitungan sensitifitas dan spesifitas

Pada penelitian ini mendapatkan nilai batas kadar *CRP* sebesar 64 mg/dl sebagai diagnosis untuk korioamnionitis dengan sensitivitas 100 %, spesifisitas 80 %. Penelitian dari FK Universitas Sriwijaya tahun 1999 memperlihatkan nilai batas kadar *CRP* serum ibu 48 mg/dl sebagai prediksi adanya infeksi dengan sensitivitas 70 % dan spesifitas 79 %⁶.

6.6 Hubungan lama KPD pasien korioamnionitis dan tanpa korioamnionitis

Terdapat hubungan antara lama ketuban pecah dengan korioamnionitis. Pada penelitian ini setelah kulit ketuban pecah dini 12 jam maka didapatkan peningkatan kejadian korioamnionitis. Menurut penelitian di Amerika tahun 1985 bahwa infeksi intraamnion harus dipikirkan bila ketuban pecah lebih atau sama dengan 12 jam⁸.

BAB VII.

SIMPULAN

1. Kadar *CRP* serum pada ibu ketuban pecah dini aterm lebih tinggi dibanding kehamilan normal.
2. Pada ketuban pecah dini aterm didapatkan lebih banyak kasus dengan jumlah leukosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$, dan terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan kadar *CRP* serum ibu.
3. Terdapat hubungan antara kenaikan kadar *CRP* serum ibu dengan kejadian korioamnionitis.

BAB VIII.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka disarankan agar pemeriksaan kadar *CRP* serum ibu dapat dilakukan pada ketuban pecah dini aterm dalam rangka antisipasi dini terhadap terjadinya korioamnionitis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suharsono. Gerakan sayang ibu dan kematian ibu di RSUP Dr. Kariadi. Makalah pelatihan/penyegaran kegiatan rumah sakit sayang ibu. Semarang 1998
2. Haris Z, Sulin D. Gambaran kadar c-reaktif protein serum ibu pada persalinan dengan ketuban pecah dini. Kumpulan makalah lengkap POGI cabang Padang. KOGI XI, Denpasar; 2000: 1-13
3. Saifuddin AB, Wiknyosastro GH, Adriaansz G, Waspodo D, ed . Buku acuan nasional pelayanan kesehatan maternal dan neonatal. Edisi 1. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 2001; 218-9
4. Borten M.Friedman EA, Acker DB, Sachs BP. Ketuban pecah dini. Dalam : Friedman EA, Acker DB, Sachs BP,eds. Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan obstetri (terjemahan). edisi 2. Jakarta. Binarupa Aksara, 1998; 170.
5. Suwastika IM, Dasuki D, Sofoewan S. Perbandingan penanganan ketuban pecah dini secara aktif dengan konservatif. Kumpulan makalah lengkap POGI cabang Yogyakarta. PIT IX POGI, Surabaya ; 1995.
6. Abadi A, Syamsuri AK, Rusydi SD. Kadar *CRP* serum ibu sebagai petanda dini infeksi pada persalinan ketuban pecah sebelum waktu dan hubungannya dengan infeksi pada bayi. Kumpulan makalah lengkap POGI cabang Palembang.PIT XI POGI, Semarang ; 1999 : 40-9.
7. Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Premature rupture of the membranes.In : James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B,eds.High risk pregnancy management options. London: W.B.Saunders Company;1996.p. 163-70.
8. Romem Y et al. C reactive protein in pregnancy and in the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 380-3
9. Evans MI et al . C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 648-52
10. Michael K. Yancey. Prelabor rupture of membranes at term : Induce or wait ?

<http://www.Medscape.Com/mescape/womenhealth/1996/V01N11/w133.Yancey/w133.yancey.html#Rec>.

11. Wiknyosastro H, Saifuddin AB, Rachimhad T, eds. Ilmu kebidanan. edisi 3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1991.
12. Romero R, Ghidini A, Bahado-Singh R. Premature rupture of membranes. In : Mc Allister L, ed. Medicine of the fetus and mother. Philadelphia : J.B. Lippincott Company ; 1992 .p. 1430-50.
13. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, eds. William Obstetrics. 20th ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc, 1997 : 205.
14. Ravel R. Clinical laboratory medicine. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc; 1984.p.236-45.
15. McPherson RA. Specific protein. In: Henry JB, ed. Clinical diagnosis and management. 17th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1984.p.212-3.
16. Ritchie AC, ed. Boyd's text book of pathology. 9th ed. Philadelphia : Lea & Febiger; 1990.p.103-4.
17. Eden RD, Boehm FH, eds. Assessment and care of the fetus. London: Prentice Hall International Inc; 1990 .p. 633-4.
18. Humprey MD. Premature rupture of the membranes. In: humprey MD, ed. The obstetrics manual. Sydney: McGraw-Hill Book Company; 1995.p.99-102.
19. Dunnihoo DR. Obstetrics problems of pregnancy. In: Dunnihoo DR, ed. Fundamental of gynecology and obstetrics. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1990.p.502-3.
20. Fuchs AR, Fuchs F, Stubblefield PG. Preterm premature rupture of membranes. In : Fuchs AR, Fuchs F, Stubblefield PG, eds. Preterm birth. 2nd ed. New York: Mc Grow Hill Inc; 1993.p.405-12.
21. Ghidini A, Romero R. Prelabor rupture of membranes. In: Queenan JT, Hobbins JC, eds. Protocols for high risk pregnancies. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 1996.p.547-57.
22. Mochtar R. Kelainan air ketuban. Dalam : Sinopsis obstetri. Edisi 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1992: 285-7.

23. Grant J, Keirse MJ. Prelabor rupture of the membranes at term. In:Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ,eds.Effective care in pregnancy and childbirth.Vol 2. New York: Oxford University Press; 1989.p. 1112-6.
24. Pernoll ML.Late pregnancy complication.In : Pernoll ML,ed. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 8th ed. Norwalk : Appleton and Lange; 1994 .p. 336-8.
25. R.E. Albert et al. Premature rupture of the membranes. In : R.E. Albert et al,eds. Handbook of medicine of the fetus and mother. Philadelphia : J.B.Lippincott Company; 1995.p. 625-35
26. Benson RC. Complications of labor and delivery, In : Benson RC,ed. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 5th ed. Singapore: Lange Medical Publication; 1984.p. 757-8.
27. Miller AW, Hanretty KP. Preterm premature rupture of membranes. In:Miller AW,ed. Obstetrics illustrated. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 1997.p. 206
28. Mercer B. Premature rupture of the membranes. In: Shaver DC, Phelan ST,eds. Clinical manual of obstetrics. Singapore: McGraw Hill Inc; 1993 .p.293-301
29. Naeye RL. Disorders of the placenta and desidua. In : Naeye RL,ed. Disorder of the placenta fetus and neonate. St Louis : Mosby Year Book; 1992 .p.248-52.
30. French JA, McGregor JA. The pathobiologi of premature rupture of membranes. In : Mercer BM,ed. Premature rupture of the membranes. Philadelphia: W.B Saunders Company;1996. p.344-369
31. Dwi Atmono B. Keluaran perinatal pengelolaan konservatif kehamilan belum genap bulan dengan ketuban pecah dini. Tesis,Bagian obstetri dan ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,Semarang ; 2000.
32. Baron DN. Protein plasma. Kapita selekta patologi klinik. Edisi IV cetakan V Jakarta: EGC; 1992 ; 119-29.
33. Kawai T. Inflammatory marker. Asian Med J 1994; 37(10): 533-40
34. Lorenz R. Arti klinis dari c-reactive protein diagnosis dan pemantauan. Mannheim: Boehringer,1987; 5-21.

35. Widman FK. Tinjauan klinik atas hasil pemeriksaan laboratorium. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1995 ; 195.
36. Sonnenwirth AC, Jarret L. Serologic infectious diseases. In: Gradewohl S, ed. Clinical laboratory methods and diagnosis. 8th ed. St Louis: The CV Mosby Company; 1980.p. 2328-36.
37. Suprihati. Menentukan besar sampel. Dalam : Pelatihan metodologi penelitian. Semarang : Clinical Epidemiology & Biostatistic Unit. FK Undip/RSUP. Dr Kariadi; 2001;61-8.
38. Foley. MR, Strong TH. Role of sonography in the obstetrics intensive care setting. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1997.p. 322
39. Tietz NW, Finley PR. Clinical guide to laboratory test. Philadelphia : WB. Saunders Company; 1983 .p. 638-9
40. Ortega V. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes: Obstet Gynecol 1990; 75: 84-8.
41. Mozurkewich WFM. Premature rupture of the membrane at term : A meta analysis of three management scheme. Obstet Gynecol 1997; 89: 1035-42
42. Hannah ME et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. NEJM 1996; 334: 1005-10.
43. Seo K, McGregor JA, French JA. Infection in premature rupture of the membranes In: Queenan JT, ed. Management of High-risk Pregnancy. Boston: Blackwell Scientifics Publication; 1994.p. 470-5.
44. Enkin M, Keirse MJ. Prelabor rupture of the membranes at term. In: Kerse MJ, ed. Effective care in pregnancy and childbirth. Vol 2. Oxford; 1989.p. 1112-6.
45. Lubis R, Toybee E, Sibuea DH, Sembiring P. Gambaran kadar c-reaktif protein serum ibu pada persalinan risiko infeksi tinggi. Kumpulan naskah lengkap POGI cabang Medan. PIT XI POGI, Semarang. 1999.
46. Priyatna A. C-reaktif protein. Edisi 1. Jakarta: Buletin Amerind bio-clinic, 2001: 3
47. Naeye RL. Diagnosis and clinical significance. St Louis : Mosby Year Book; 1992.p. 183-192

48. Price SA, Wilson LM. Fisiologi proses-proses penyakit (terjemahan). Jakarta : EGC; 1995. 43 – 57
49. Sigal. LH, Ron.Y. Immunology and inflammation, basic mechanism and clinical consequences. New York : McGraw-Hill Inc; 1994.p. 359-83.