# PERBEDAAN KADAR HITUNG JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN DENGAN KETUBAN PECAH DINI ATERM DAN PRETERM DI BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2018

**SKRIPSI**

**Oleh:**
**Ratu Nirmala Wahyunindita**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**
**UNIVERSITAS LAMPUNG**
**BANDAR LAMPUNG**
**2019**

# PERBEDAAN KADAR HITUNG JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN DENGAN KETUBAN PECAH DINI ATERM DAN PRETERM DI BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2018

**Oleh:**
**Ratu Nirmala Wahyunindita**

**Skripsi**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
**SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

**FAKULTAS KEDOKTERAN**
**UNIVERSITAS LAMPUNG**
**BANDAR LAMPUNG**
**2019**

| | | |
|---|---|---|
| Judul Skripsi | : | **PERBEDAAN KADAR HITUNG JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN DENGAN KETUBAN PECAH DINI ATERM DAN PRETERM DI BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2018** |
| Nama Mahasiswa | : | Ratu Nirmala Wahyunindita |
| No. Pokok Mahasiswa | : | 1618011136 |
| Program Studi | : | Pendidikan Dokter |
| Fakultas | : | Kedokteran |

MENYETUJUI

1.Komisi Pembimbing

| | |
|---|---|
| **dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG** | **dr. Syahrul Hamidi Nasution, S.Ked** |
| NIP 19791002 200501 2 001 | NIP. 231612891001101 |

2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Dr. DyahWulan S.R.W., SKM., M. K**
NIP. 19720628 199702 2 001

**MENGESAHKAN**

1. Tes Penguji

Ketua :**dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG**

Sekretaris :**dr. Syahrul Hamidi Nasution, S.Ked**

Penguji
Bukan Pembimbing :**dr. Rodiani, M.Sc., Sp.OG**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes**
NIP 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi :**23 Desember 2019**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul "PERBEDAAN KADAR HITUNG JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN DENGAN KETUBAN PECAH DINI ATERM DAN PRETERM DI BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2018" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat atau yang disebut dengan plagiarisme .

2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya

Bandar Lampung, 31 Desember 2019

Pernyataan,

METERAI TEMPEL
TGL. 20
DF90FAHF188087030
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Ratu Nirmala Wahyunindita

# RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Serang pada tanggal 23 Mei 1998, sebagai anak pertama dari dua bersaudara, dari Bapak H. Tubagus Entus Wahyudin, SE dan Ibu Ratu Nilasari.

Penulis menempuh pendidikan sekolah dasar di SD Negeri 02 Kota Serang dan selesai pada tahun 2010. Selanjutnya, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 01 Kota Serang yang diselesaikan pada tahun 2013, dan Sekolah Menengah Atas di MA Negeri 02 Kota Serang, selesai pada tahun 2016.

Tahun 2016, penulis diterima dan terdaftar sebagai Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswi, penulis pernah aktif dalam organisasi *Lampung University Medical Research* (LUNAR) sebagai ketua divisi PKM-Centre.

# SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan Salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW yang mengantarkan manusia dari zaman kegelapan ke zaman yang terang benderang ini.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat-syarat guna mencapai gelar sarjana kedokteran.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini tidak dapat terselesaikan tanpa dukungan dari berbagai pihak baik moril maupun materil. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada:

1. Allah SWT, atas izin-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi untuk gelar sarjana.
2. Teristimewa kepada Orangtuaku dan adikku. Terima kasih atas doanya setiap saat, kerja kerasnya, kesabarannya, keihklasannya, kasih sayangnya, dan atas segala sesuatu yang telah dan akan selalu diberikan kepada penulis agar tak pernah putus asa dalam meraih harapan dan cita-cita. Terima kasih Papa dan Mama atas cinta yang tidak terbatas apapun, yang selalu jadi penyemangat hidupku dan tujuan hidupku, semoga Allah selalu memberikan nikmat dan berkah-Nya kepada Papa dan Mama.
3. Prof. Dr. Karomani, M.Si**.,** selaku Rektor Universitas Lampung

4. Dr. Dyah Wulan SRW S.K.M., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. dr. Nurul Islami, M.Kes, Sp.OG., selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya untuk memberikan motivasi, nasihat, bimbingan, saran, dan kritik yang bemanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Syahrul Hamidi Nasution, S.Ked., selaku Pembimbing Kedua atas kesediaan memberikan nasihat, bimbingan, saran, dan kritik yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Rodiani, M.Sc, Sp.OG., selaku Penguji Utama pada Ujian Skripsi. Terima kasih atas waktu, ilmu, dan saran-saran yang telah diberikan.
8. Semua Dosen Pengajar dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang membantu dalam proses pembelajaran semua kuliah dan penyelesaian skripsi ini.
9. Sahabatku tercinta Ciwi-Ciwi : Salsa, Inda, Eca, Mia, Tyas, Annisa, Reva, Nabila, Nadila, Jihan, Vani, yang selalu mendukung, menemani, mendoakan, dan mendengarkan keluhanku. Terimakasih untuk persahabatan yang sangat berharga selama ini.
10. Seluruh staff bagian rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah membantu penulis pada saat penelitian dalam menyediakan data yang diperlukan oleh penulis.
11. Resti, Putri Septianingsih, Boma, Aziz yang telah mendukung, mendoakan, dan mendengarkan keluhan penulis.

12. Teman-teman bimbingan Revina, Vina, Fakhira, dan Dita yang menjadi teman seperjuangan dalam skripsi ini. Semoga kita bisa wisuda bersama.
13. Teman-teman satu angkatan FK Unila 2016 yang menjadi teman berjuang dan melangkah bersama dalam meniti cita-cita ini serta selalu mengisi hari-hari menjadi sangat menyenangkan.

Bandar Lampung, 30 November 2019

Penulis

Ratu Nirmala Wahyunindita

# ABSTRACT

## DIFFERENCES IN WHITE BLOOD CELL CELL COUNTS IN PATIENTS WITH ATERM DAN PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY SECTION OF DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE IN 2018

**By**

**RATU NIRMALA WAHYUNINDITA**

**Background** Premature rupture of membranes (PROM) is one of the important problems in the field of obstetrics and gynecology because it can increase maternal and perinatal mortality and morbidity. Early rupture of membranes is divided into premature rupture of membranes at term and preterm premature rupture of membranes based on maternal gestational age. The incidence of term KPD occurs in approximately 6.46-15.6% of term pregnancies and preterm KPD occurs in about 2-3% of all pregnancies. PROM related to changes in the biochemical processes that occur within the amnion and chorionic extracellular matrix collagen that is mediated by leukocytes. This study aims to determine the differences of leukocyte levels in premature rupture of membranes at term and preterm pregnancies.

**Methods**: An observational research with a cross-sectional study design, using comparative analytic method. Data were obtained from medical records of 73 pregnant women with PROM and PPROM with consecutive sampling methods. Data analysis was performed by Mann Whitney test.

**Results**: Research on 73 sample indicate that in premature rupture of membranes at term gestational age 21.9% leukocytosis and 34.2% normal while in premature rupture of membranes in preterm gestation 12.3% leukocytosis and 31.5% normal. Based on the results of data analysis using the Mann Whitney statistical test, p value of 0.177 (p value <a). This shows that there is no statistically significant difference between leukocyte levels in premature rupture of membranes at term and preterm pregnancy.

**Conclusion**: This study does not have a significant differences in leukocyte levels in premature rupture of membranes at term and preterm pregnancies.

**Keywords**: *Leukocyte count, PROM, PPROM.*

# ABSTRAK

## PERBEDAAN KADAR HITUNG JUMLAH LEUKOSIT PADA PASIEN DENGAN KETUBAN PECAH DINI ATERM DAN PRETERM DI BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2018

**Oleh**

**RATU NIRMALA WAHYUNINDITA**

**Latar Belakang**: Ketuban pecah dini (KPD) merupakan salah satu masalah penting di bidang obstetri dan ginekologi karena dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas maternal maupun perinatal. Ketuban Pecah Dini dibedakan menjadi ketuban pecah dini aterm dan ketuban pecah dini preterm berdasarkan usia kehamilan ibu. Kejadian KPD aterm terjadi pada sekitar 6,46-15,6% kehamilan aterm dan KPD preterm terjadi pada sekitar 2-3% dari semua kehamilan. Pecahnya selaput ketuban diduga berkaitan dengan perubahan proses biokimia yang terjadi di dalam kolagen matriks ekstraseluler amnion dan korion yang diperantarai oleh leukosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kadar leukosit pada ketuban pecah dini kehamilan aterm dan preterm.

**Metode Penelitian**: Penelitian ini menggunakan metode analitik komparatif dengan rancangan *cross-sectional*. Data diperoleh dari rekam medis 73 ibu hamil dengan ketuban pecah dini usia kehamilan aterm dan preterm dengan metode *consecutive sampling*. Analisis data dilakukan *uji Mann Whitney.*

**Hasil Penelitian**: Penelitian pada 73 sampel menunjukkan bahwa pada ketuban pecah dini usia kehamilan aterm 21,9% leukositosis dan 34,2% normal sedangkan pada ketuban pecah dini usia kehamilan preterm didapatkan 12,3% leukositosis dan 31,5% normal. Berdasarkan hasil analisis data menggunakan uji statistik *Mann Whitney, p value* sebesar 0,177 (*p value* < a). Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar leukosit pada ketuban pecah dini kehamilan aterm dan preterm.

**Kesimpulan**: Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar leukosit pada ketuban pecah dini kehamilan aterm dan preterm.

**Kata Kunci**: Kadar Leukosit, KPD Aterm, KPD preterm

# DAFTAR ISI

Halaman

**DAFTAR ISI** ..... **i**

**DAFTAR TABEL** ..... **iv**

**DAFTAR GAMBAR** ..... **v**

**DAFTAR LAMPIRAN** ..... **vi**

**BAB I PENDAHULUAN** ..... **1**
1.1 Latar Belakang ..... 1
1.2 Rumusan Masalah ..... 4
1.3 Tujuan Peneltian ..... 4
1.4 Manfaat Penelitian ..... 4
1.4.1 Bagi Penulis ..... 4
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan ..... 4
1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya ..... 5

**BAB II TINJAUAN PUSTAKA** ..... **6**
2.1 Konsep Leukosit ..... 6
2.1.1 Definisi ..... 6
2.1.2 Klasifikasi Leukosit ..... 7
2.1.3 Pemeriksaan Laboratorium Leukosit ..... 10
2.2 Ketuban Pecah Dini ..... 12
2.2.1 Definisi ..... 12
2.2.4 Anatomi dan Fisiologi ..... 19
2.2.5 Patofisiologi Ketuban Pecah dini ..... 20
2.2.6 Cairan Ketuban ..... 24
2.2.7 Tanda dan Gejala ..... 26
2.3.9 Diagnosis ..... 27
2.3.10 Pemeriksaan Penunjang ..... 29
2.3 Peningkatan Leukosit dalam Kehamilan dan Ketuban Pecah Dini ..... 30
2.3.1 Mekanisme Inflamasi dalam Kehamilan ..... 30
2.3.2 Peran Leukosit dalam Ketuban Pecah Dini Aterm dan Preterm . 31
2.4 Kerangka Teori ..... 34
2.5 Kerangka Konsep ..... 35

2.6 Hipotesis ..... 35

**BAB III METODE PENELITIAN ..... 36**
3.1 Jenis Penelitian ..... 36
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian ..... 36
3.2.1 Tempat Penelitian ..... 36
3.2.2 Waktu Penelitian ..... 36
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian ..... 36
3.3.1 Populasi Penelitian ..... 36
3.3.2 Sampel Penelitian ..... 37
3.4 Teknik Pengambilan Sampel ..... 38
3.4.1 Kriteria Inklusi ..... 39
3.4.2 Kriteria Eksklusi ..... 39
3.5 Variabel Penelitian ..... 39
3.6 Definisi Operasional ..... 39
3.7 Alat dan Cara Penelitian ..... 40
3.7.2 Alat Penelitian ..... 40
3.7.3 Cara Pengambilan Data ..... 40
3.8 Alur Penelitian ..... 41
3.8 Pengelolaan Data ..... 42
3.9 Analisis Data ..... 42
3.9.2 Analisi Univariat ..... 42
3.9.3 Analisi Bivariat ..... 43
3.10Etika Penelitian ..... 43

**BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN ..... 44**
4.1 Hasil ..... 44
4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian ..... 44
4.1.2 Analisis Univariat ..... 46
4.1.3 Analisis Bivariat ..... 47
4.2 Pembahasan ..... 48
4.1.2 Analisis Univariat ..... 48
4.1.3 Analisis Bivariat ..... 53
4.3 Keterbatasan Penelitian ..... 58

**BAB V SIMPULAN DAN SARAN ..... 59**
5.1 Kesimpulan ..... 59
5.2 Saran ..... 59

**DAFTAR PUSTAKA ..... 61**

**LAMPIRAN ..... 1**

# DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

1. Data Normal Nilai Hitung Leukosit. ..... 10

2. Definisi Operasional..... 40

3. Distribusi Sampel Berdasarkan Karakteristik Umum. ..... 45

4. Usia Kehamilan Ibu dengan Ketuban Pecah Dini ..... 46

5. Kadar Leukosit Ibu dengan KPD ..... 46

6. Kadar Hitung Jumlah Leukosit pada Ketuban Pecah Dini..... 48

# DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

1. Lapisan Membran Amnion. ..... 20

2. Patofisiologi Ketuban Pecah Dini ..... 23

3. Volume Cairan Ketuban menurut Usia Kehamilan. ..... 25

4. Kerangka Teori..... 34

5. Kerangka Konsep. ..... 35

6. Alur penelitian..... 41

7. Diagram Kadar Hitug Leukosit Pada Ketuban Pecah Dini Aterm dan Preterm 47

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Izin Penelitian..... 2

2. Surat Izin Penelitian ..... 3

3. *Ethical Clearance*..... 4

4. Izin Penelitian di Rumah Sakit..... 5

5. Izin Pre-Survey..... 6

6. Master Data Sampel ..... 7

## DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---|---|
| IL-1 | : *Interleukin*-1 |
| IL-6 | : *Interleukin*-6 |
| IL-8 | : *Interleukin*-8 |
| KPD | : Ketuban Pecah Dini |
| MMP | : *Matrix Metalloproteinase* |
| MMP-1 | : *Matrix Metalloproteinase*-1 |
| MMP-2 | : *Matrix Metalloproteinase*-2 |
| MMP-3 | : *Matrix Metalloproteinase*-3 |
| MMP-8 | : *Matrix Metalloproteinase*-8 |
| MMP-9 | : *Matrix Metalloproteinase*-9 |
| PG | : Prostaglandin |
| PGE2 | : Prostaglandin E2 |
| PPROM | : *Preterm Premature Rupture of Membrane* |
| PROM | : *Premature Rupture of Membrane* |
| TIMPs | : *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases* |
| TNF-α | : *Tumor Necrosis Factor Alpha* |
| USG | : Ultrasonografi |
| VT | : Vaginal Touch |

# BAB I

# PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Ketuban pecah dini (KPD) merupakan satu dari berbagai komplikasi kehamilan dan persalinan yang memerlukan perhatian khusus. Ketuban pecah dini berhubungan dengan penyulit kelahiran prematur dan terjadinya infeksi korioamnitis yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas perinatal (Wulandari, 2016). KPD diperkirakan akan dialami oleh sekitar 10% perempuan hamil (Jazayeri, 2015).

Komplikasi yang terjadi selama kehamilan atau persalinan menyebabkan sekitar 830 wanita di duna meninggal setiap harinya, sedangkan pada tahun 2015 didaparkan data 303.000 wanita yang meninggal (Alkema *et al*, 2015). Berdasarkan data SDKI tahun 2012, prevalensi kejadian Ketuban Pecah Dini adalah 15% dari jumlah persalinan (Badan Pusat Statistik, 2012). Berdasarkan data Departemen Kesehatan Provinsi Lampung tahun 2012, terdapat sebanyak 91 (9%) kejadian ketuban pecah dini dari 1.012 persalinan dengan persentase paritas lebih dari 5 sebanyak 13%, ibu bersalin dengan HB <11gr% sebanyak 16%, usia ibu <20 dan >35 tahun sebanyak 29,6%,

kelainan letak janin 8%, dan infeksi genitalia ibu 4% (Depkes Provinsi Lampung, 2012).

*Premature Rupture of Membrane* (PROM) atau yang biasa dikenal dengan Ketuban Pecah Dini adalah salah satu komplikasi kehamilan yaitu pecahnya selaput ketuban secara spontan sebelum inpartu (Kennedy, 2014). Normalnya 8-10% perempuan hamil preterm akan mengalami ketuban pecah dini dan 1% diantaranya mengalami ketuban pecah dini prematur saat usia kehamilan kurang dari 36 minggu (Prawirohardjo, 2012).

Morgan dan Hamilton (2009) menyebutkan bahwa faktor yang memungkinkan terjadinya ketuban pecah dini adalah usia ibu yang lebih tua sehingga ketuban kurang kuat daripada ibu usia muda, paritas, infeksi, kelainan letak janin, inkompetensi serviks, riwayat ketuban pecah dini sebelumnya sebanyak ≥2 kali, dan merokok ketika kehamilan. Selain itu, faktor penyebab terjadinya ketuban pecah dini adalah tekanan intrauterin yang meningkat secara berlebihan (misalnya gemelli), trauma yang menyebabkan peningkatan tekanan uterin mendadak (misalnya hubungan seksual) faktor disproporsi antar kepala janin dan panggul ibu serta defisiensi zat gizi tembaga atau asam askorbat (vitamin C) (Nugroho, 2012).

Ketuban Pecah Dini dibedakan menjadi ketuban pecah dini aterm dan ketuban pecah dini preterm berdasarkan usia kehamilan ibu. Kejadian KPD aterm terjadi pada sekitar 6,46-15,6% kehamilan aterm dan KPD preterm terjadi pada sekitar 2-3% dari semua kehamilan (POGI, 2016). Berdasarkan hasil penelitian Erni tahun 2016 mengenai Ketuban Pecah Dini (KPD) dan

kadar leukosit pada ibu bersalin menunjukkan bahwa di antara 81 ibu dengan PROM (85,3%) terdapat 68 ibu (71,5%) yang mengalami leukositosis. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara KPD dengan kadar hitung jumlah leukosit (Erni, 2016).

Pemeriksaan rutin hitung leukosit dapat dilakukan sebagai langkah awal untuk skrining pada ibu hamil trimester ketiga. Angka hitung leukosit selama kehamilan secara fisiologis lebih tinggi bila dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil yakni berkisar antara $5.6\times10^{9}$-$13.8\times10^{9.}$ (Tzur, 2013). Leukosit berperan mengaktifkan sitokin yang menyebabkan rangsangan produksi hormon prostaglandin dan *matriks metalloproteinase* (MMP) sehingga akan merangsang kontraksi. Leukositosis merupakan salah satu *marker* infeksi (Kee, 2010).

Wang dan kawan-kawan meneliti bahwa wanita yang mengalami kejadian KPD memiliki kadar sitokin lebih tinggi (Wang, *et al*., 2016). Peningkatan MMP dapat menyebabkan peningkatan degenerasi kolagen khorioamnion yang menimbulkan pecahnya selaput ketuban dan mengakibatkan penipisan serviks. Hormon prostaglandin berperan dalam kontraksi uterus sehingga mengakibatkan proses inpartu. Bila tanda persalinan tidak mengikuti pecahnya selaput ketuban maka disebut dengan ketuban pecah dini (Lee, *et al.*, 2009).

Berdasarkan teori dan penelitian tersebut peneliti tertarik untuk meneliti mengenai kadar leukosit pada kejadian ketuban pecah dini di bagian obstetri dan ginekologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah adakah perbedaan antara kadar leukosit pada kejadian ketuban pecah dini aterm dan preterm di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

## 1.3. Tujuan Peneltian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara kadar leukosit pada kejadian ketuban pecah dini aterm dan preterm di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Penulis

Melatih menulis karya ilmiah, memperluas pengetahuan dan wawasan, dan mengaplikasikan ilmu pengetahuan yang didapat selama kuliah.

### 1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dalam memberikan informasi dan gambaran tentang perbedaan antara

kadar leukosit pada kejadian ketuban pecah dini aterm dan preterm di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### 1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi bagi penelitian selanjutnya, terutama penelitian yang berhubungan dengan kadar leukosit pada KPD kehamilan aterm dan preterm.

# BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Konsep Leukosit

### 2.1.1 Definisi

Leukosit atau sel darah putih adalah salah satu komponen dalam darah. Leukosit memberikan respon yang cepat jika ada benda asing yang masuk dengan cara bergerak menuju organ yang mengalami gangguan, oleh karenanya leukosit merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh (Cunningham *et al*, 2014).

Leukosit teridiri dari lima jenis sel yang memiliki ciri khas sel yang berbeda-beda. Leukosit memiliki ukuran sel yang lebih besar dari eritrosit dan dapat melakukan migrasi melalui pergerakan karena adanya kaki semu (*pseudopodia*) dengan masa hidup 13-20 hari (Gilang, 2015). Hitung jumlah leukosit adalah jenis pemeriksaan yang hasilnya menentukan jumlah leukosit yang terdapat dalam 1 mL darah. pemeriksaan ini membantu dalam menentukan adanya peningkatan jumlah leukosit (leukositosis) atau penurunan jumlah leukosit (leukopenia) yang merupakan indikator terjadinya infeksi (Nugraha, 2015).

### 2.1.2 Klasifikasi Leukosit

Leukosit memiliki beberapa jenis sel. Leukosit dibedakan menjadi: Granulosit (*polimorfonuclear)* dan Agranulosit (*mononuclear)*.

1. Granulosit.

   Granulosit merupakan jenis leukosit yang paling banyak jumlahnya di dalam darah, sekitar 75%. Granulosit atau leukosit granuler memiliki butir spesifik yang mengikat zat warna dan sitoplasma.

   a. Sel neutrofil

      Jumlah sel neutrofil paling banyak dari jumlah seluruh leukosit, sekitar 60-70% atau 3000-6000 per $mm^3$ dalam darah normal (Subowo, 2009). Neutrofil menjadi lini terdepan pertahanan tubuh selama infeksi akut karena memiliki kemampuan fagosit dan dapat masuk kedalam jaringan yang terinfeksi. Satu sel neutrofil dapat memfagosit 5-20 bakteri dengan masa hidup sekitar 6-10 jam. Neutrofil berespon cepat jika terjadi peradangan dibanding dengan jenis leukosit yang lain. Neutrofil *immature* disebut dengan neutrofil batang dan dapat memperbanyak diri dengan cepat selama infeksi akut, sedangkan neutrofil *mature* disebut neutrofil segmen. Neutrofil berukuran sekitar 14 µm, memiliki inti yang padat dengan bentuk batang seperti tapal kuda dan inti

padat dengan bentuk segmen (disebut jugua lobus) dengan 2-5 lobus pada neutrofil segmen (Kee, 2010).

b. Sel eosinofil.

Sel eosinofil normalnya 1-3% dari seluruh leukosit atau 150-450 buah per $mm^3$ darah. Sel eosinofil berhubungan dengan reaksi alergi karena sering ditemukan pada jaringan yang mengalami rekasi alergi atau radang kronis. Hitung jenis eosinofil meningkat selama alergi disebabkan oleh infeksi parasit. Ukuran eosinofil mencapai 16 µm dengan granula sitoplasmanya yang bersifat eosinofilik sehingga ketika diberi pewarnaan giemsa akan berwarna merah karena mengikat zat eosin. Inti eosinofil jarang melebihi dari tiga lobus (Kee, 2010; Subowo, 2009).

c. Sel basofil

Umumnya jumlah sel basofil sekitar 0,5% sehingga sangat sulit ditemukan pada sediaan apusan. Ukurannya 10-12 µm. Pada pewarnaan giemsa, basofil bersifat basofilik sehingga berwarna gelap. Selama proses inflamasi, basofil akan menghasilkan senyawa kimia berupa heparin, histamin, bradikinin dan serotonin (Subowo, 2009). Hitung basofil mengalami peningkatan pada masa penyembuhan. Hitung basofil akan menurun pada peningkatan steroid (Kee, 2010).

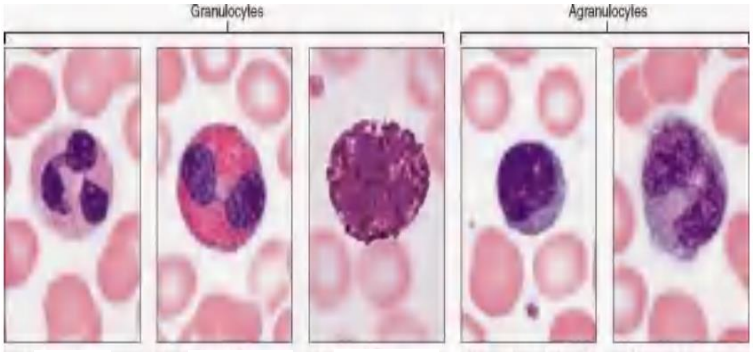
2. Agranulosit

   a. Limfosit

      Normalnya jumlah limfosit sekitar 1000-3000 per $mm^3$ darah atau 20-30% dari seluruh leukosit. Limfosit dikenal dengan nama sel imunokompeten. Limfosit dibedakan menjadi limfosit B dan limfosit T (Subowo, 2009).

   b. Monosit

      Monosit merupakan sel leukosit yang umumnya berjumlah sekitar 3-8% dari seluruh leukosit. Monosit berdiameter 12-15 µm, inti padat dan melekuk seperti ginjal, sitoplasma tidak mengandung granula. Monosit adalah pertahanan lini kedua ketika terjadi infeksi bakteri dan benda asing. Monosit mampu mengonsumsi partikel debris yang lebih besar (Kee, 2010). Monosit dapat bermigrasi menembus sel kapiler untuk masuk ke dalam jaringan pengikat dan monosit berubah menjadi sel fagositik. Monosit juga dapat berperan menyampaikan antigen kepada limfosit untuk bekerja sama dalam sistem imun (Subowo, 2009).




(a) (b) (c) (d) (e)

**Gambar 1. Sel Darah Putih (a) Neutrofil (b) Eosinofil (c) Basofil (D) Limfosit (E) Monosit.**
Dikutip dari: Turgeon, Mary Louise. 2010. Clinical Hematology: theory and procedures. Philadelphia: Wolters Kluwer.

### 2.1.3 Pemeriksaan Laboratorium Leukosit

Beberapa pemeriksaan yang dapat menunjukkan adanya proses infeksi dan inflamasi yakni pemeriksaan darah rutin dan urin rutin, melalui penghitungan jumlah *White Blood Cell* (WBC) (Gomez *et al.*, 2010).

1. Pemeriksaan darah rutin

   Hitung leukosit dan hitung jenis leukosit merupakan salah satu komponen dalam uji hematologi atau Hitung Darah Lengkap (*Complete Blood Count*). Hitung leukosit cenderung bernilai lebih rendah di pagi hari daripada ketika siang. Penggunaan steroid dapat menurunkan jumlah eosinofil dan limfosit.

**Tabel 1. Data Normal Nilai Hitung Leukosit.**

| Keadaan Subyek | Nilai Normal Leukosit (per $mm^3$) |
|---|---|
| Bayu baru lahir | 9.000 – 30.000 |
| Balita usia 2 tahun | 6.000 – 17.000 |
| Anak usia 10 tahun | 4.500 – 13.500 |
| Wanita | 4.300 – 9.100 |
| Ibu hamil | 4.800 – 14.500 |
| Ibu bersalin | 9.000 – 30.000 |
| Ibu postpartum | 25.000 – 30.000 |

Sumber: (Hoffbrand, 2013; Kee, 2010).

2. Pemeriksaan urin rutin

   Jumlah leukosit yang terkandung dalam urin dapat diketahui dengan pemeriksaan mikroskopik sedimen urin atau urinalisis. Leukosit dapat ditemukan dalam pemeriksaan urinalisis jika seorang wanita sedang mengalami menstruasi atau berasal dari saluran kemih. Normalnya jumlah leukosit hanya 0-5 per lapangan penglihatan kecil dan pada wanita dapat pula karena kontaminasi dari organ genital (Kee, 2010).

### 2.1.4 Masalah Klinis

Leukositosis adalah peningkatan jumlah leukosit di dalam darah, sedangkan leukopenia adalah penurunan jumlah leukosit di dalam darah (Kee, 2010; Subowo, 2009). Leukosit dapat digunakan sebagai indikator adanya infeksi pada tubuh (Gomez *et al*, 2010). Leukositosis dapat ditemukan dalam keadaan:

1. Infeksi akut
2. Nekrosis jaringan
3. Leukemia
4. Penyakit kolagen
5. Anemia hemolitik dan sel sabit
6. Stres (pembedahan/trauma, perdarahan deman, gangguan emosi yang sudah berlangsung lama)
7. Kelelahan akibat aktifitas fisik yang berlebihan
8. Kehamilan, persalinan, dan nifas
9. Menstruasi

10. Obat (kortikosteroid, epinefrin, merkuri)

Leukopenia dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti:

1. Penyakit hematopoetik
2. Infeksi virus
3. Malaria
4. Agranulositosis
5. Alkoholisme
6. Sistemik lupus eritematosus
7. Artritis reumatoid

Jika di dalam urin ditemukan jumlah leukosit yang banyak maka disebut dengan piuria. Keadaan ini umumnya dijumpai pada kasus infeksi saluran kemih atau kontaminasi dengan sekret vagina pada penderita fluor albus dan pada ibu KPD dengan tanda-tanda infeksi. Secara makroskopis urin yang mengandung banyak leukosit biasanya berwarna keruh dan berkabut. Masalah klinis yang mungkin terjadi adalah infeksi saluran kemih (ISK), demam, latihan fisik berlebihan, lupus nefritis, penyakit ginjal, hingga tumor. Pemeriksaan kultur urin harus dilakukan apabila terdapat leukosit di dalam urin (Kee, 2010).

## 2.2 Ketuban Pecah Dini

### 2.2.1 Definisi

Ketuban pecah dini adalah keadaan pecahnya selaput ketuban sebelum persalinan atau dimulainya tanda inpartu (Buku Saku Pelayanan Kesehatan Ibu di Fasilitas Kesehatan Dasar dan Rujukan, 2013).

Ketuban pecah dini (KPD) adalah keadaan pecahnya selaput ketuban sebelum persalinan, bila ketuban pecah dini terjadi pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu disebut ketuban pecah dini pada kehamilan prematur. Normalnya perempuan aterm akan mengalami ketuban pecah dini (Prawirohardjo, 2012).

Penyebab kematian maternal dari faktor reproduksi diantaranya adalah *maternal age* atau usia ibu. Usia aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 20 tahun sampai 30 tahun. Kematian maternal pada wanita hamil dan melahirkan pada usia di bawah 20 tahun ternyata 2 sampai 5 kali lebih tinggi daripada kematian maternal yang terjadi pada usia 20 sampai 29 tahun. Kematian maternal meningkat kembali setelah usia 30 sampai 35 tahun (Prawirohardjo, 2012).

Ketuban Pecah Dini (KPD) dikenal dengan istilah *Premature Rupture of Membrane* (PROM) adalah pecah selaput ketuban sebelum inpartu, yaitu bila pembukaan pada primipara kurang dari 3 cm dan pada multipara kurang dari 5 cm (Mochtar, 2012). Ketuban yang pecah sebelum ada tanda inpartu dan setelah ditunggu 1 jam belum ada tanda-tanda persalinan (Manuaba, 2010). Klasifikasi ketuban pecah dini dibagi menjadi 2 yakni ketuban pecah dini preterm dan ketuban pecah dini aterm. Ketuban pecah dini preterm adalah pecah ketuban yang terbukti dengan *vaginal poolin*, tes nitrazin, dan tes fern atau IGFBP-1 (+) pada usia

kehamilan <37 minggu sebelum onset persalinan. KPD sangat preterm adalah pecah ketuban saat umur kehamilan ibu antara 24 minggu sampai kurang 34 minggu, sedangkan KPD preterm saat umur kehamilan ibu antara 34 minggu sampai kurang 37 minggu. Definisi preterm bervariasi pada berbagai kepustakaan, namun yang paling diterima dan tersering digunakan adalah persalinan kurang dari 37 minggu. Sedangkan ketuban pecah dini adalah pecahnya ketuban sebelum waktunya yang terbukti dengan *vaginal poolin,* tes nitrazin, dan tes fern atau IGFBP-1 (+) pada usia kehamilan ≥37 minggu (POGI, 2016).

### 2.2.2 Angka Insidensi Ketuban Pecah Dini

Menurut Prawirohardjo (2010) ketuban pecah dini preterm terjadi 1% dari seluruh kehamilan. Prosentase perempuan hamil aterm yang akan mengalami ketuban oecah dini secara fisiologis adalah sebesar 8-10% (Duff *et al*, 2016).

Berdasarkan data jenis dan jumlah kasus patologi obstetri di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama tiga tahun berturut-turut jumlah kasus Ketuban Pecah Dini mencapai angka 393 kasus pada tahun 2017 dengan rata-rata 33 kasus setiap bulannya. Pada tahun 2018 jumlahnya mengalami penurunan yang tidak terlalu signifikan yakni mencapai 262 kasus, dengan rata-rata 22 kasus setiap bulannya. Pada tahun 2019 tercatat sebanyak 141 kasus ketuban pecah dini selama bulan Januari hingga bulan Juli.

### 2.2.3 Etiologi

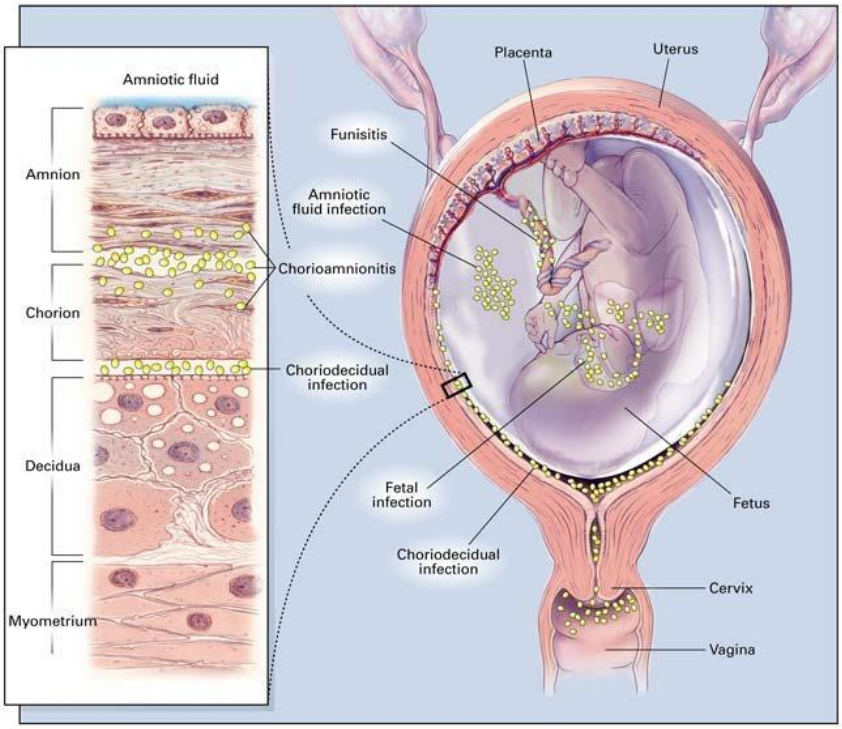
Pada dasarnya mekanisme yang mengawali ketuban pecah dini belum bisa dipastikan secara jelas, karena kejadian KPD merupakan sindroma yang dapat berhubungan dengan berbagai faktor.

Ketuban pecah dini memiliki hubungan dengan hal-hal berikut:

1. Infeksi

   Infeksi intra uterine disebabkan oleh mikroorganisme yang ditemukan maupun menyebar di uterus. Pada persalinan aterm biasanya hanya terdapat <1% bakteri dalam cairan ketuban, rongga ketuban pun normalnya steril. Temuan patologis berupa bakteri dalam cairan ketuban dikenal sebagai invasi mikroba dari rongga amnion. Mayoritas kolonisasi tersebut baru bisa terdeteksi melalui analisis cairan ketuban. Frekuensinya bergantung pada presentasi klinis dan usia kehamilan. Pada pasien persalinan prematur dengan membran intak didapatkan kultur bakteri pada cairan ketuban sebesar 12,8%. Saat dimulai proses pengeluaran janin. Frekuensi meningkat menjadi hampir dua kali lipat (22%). Pada kasus ketuban pecah dini preterm didapatkan hasil kultur bakteri dalam cairan ketuban adalah 34,2%. Setelah dilakukan pengukuran kembali pada saat dimulai proses pengeluaran janin, angkanya meningkat menjadi 75% (Agrawal *et al*., 2011).

Ketuban pecah dini dapat disebabkan oleh infeksi beberapa macam flora vagina seperti *Streptokokus grup B, Stafilokokus aureus, Trichomonas vaginalis* melalui proses sekresi protease sehingga membrean pada selaput ketuban terdegradasi dan akhirnya selaput ketuban melemah kekuatannya (Sualman, 2009).




**Gambar 2. Lokasi potensial infeksi bakteri ke dalam uterus**
Dikutip dari: Jazayeri, Allahyar. 2015. *Premature Rupture of Membrans.* Amerika: Medscape Reference: Drugs, Disease & Procedures.

2. Serviks yang inkompetensi

Inkompetensi serviks ialah kelainan pada otot-otot leher rahim berupa terlalu lemah dan lunak sehingga dapat membuka di tengah-tengah fase kehamilan karena tidak mampu menahan

desan dari janin yang tumbuh semakin membesar. Serviks yang inkompeten dinilai dari adanya ketidakmampuan serviks uteri untuk mempertahankan kehamilan. Pada kebanyakan kasus, kelainan ini diakibatkan oleh trauma bedah pada serviks pada konisasi, produksi eksisi *loop elektrosurgical*, dilatasi berlebihan serviks pada terminasi kehamilan atau laserasi obstetrik sehingga menyebabkan kehilangan kehamilan pada trimester kedua (Prawirohardjo, 2010). Manuaba menambahkan penyebab inkompetensi serviks dapat berupa laserasi sebelumnya melalui ostium uteri atau merupakan suatu kelainan kongenital pada serviks yang memungkinkan terjadinya dilatasi berlebihan tanpa perasaan nyeri dan mules dalam masa kehamilan trimester kedua atau awal trimester ketiga yang diikuti dengan robekan selaput janin serta keluarnya hasil konsepsi (Manuaba, 2009).

3. Peningkatan tekanan intrauterin

   Peingkatan tekanan intrauterin secara berlebihan dapat menyebabkan terjadinya ketuban pecah dini. Contohnya pada kasus kehamilan kembar dengan dua janin atau lebih yang menyebabkan ketegangan pada rahim secara berlebihan. Hal ini terjadi karena jumlah kandungan yeng lebih dari 1 membuat isi rahim lebih besar dan selaput ketuban relatif kecil, di sisi bawah tidak ada yang menahan sehingga akhirnya selaput ketuban menjadi tipis dan mudah pecah (Prawirohardjo, 2014).

4. Riwayat ketuban pecah dini

   Ibu hamil yang pernah mengalami kejadian ketuban pecah dini dapat mempengaruhi kondisi kehamilan. Ibu dengan riwayat ketuban pecah dini pada kehamilan sebelumnya berisiko 2-4 kali mengalami ketuban pecah dini kembali. Hal tersebut dikarenakan komposisi membran menjadi rapuh dan kandungan kolagen semakin menurun pada kehamilan berikutnya (Helen, 2008).

5. Paritas

   Wanita yang telah melahirkan beberapa kali dan pernah mengalami ketuban pecah dini pada kehamilan sebelumnya dengan jarak kelahiran yang terlalu dekat diyakini lebih berisiko akan mengalami ketuban pecah dini pada kehamilan berikutnya (Vanney, 2008)

6. Anemia

   Anemia pada ibu hamil dapat terjadi karena kekurangan zat besi. Ibu hamil yang mengalami anemia biasanya terlihat lemas, pucat, cepat lelah, mata berkunang-kunang. Darah ibu hamil akan mengalami pengenceran atau hemodelusi dengan peningkatan volume 30-40% yang mencapai puncak pada usia kehamilan 32 sampai 34 minggu. Pemeriksaan darah minimal dilakukan sebanyak dua kali selama kehamilan yaitu pada trimester pertama dan trimester ketiga. Anemia selama kehamilan dapat menimbulkan beberapa masalah terhadap

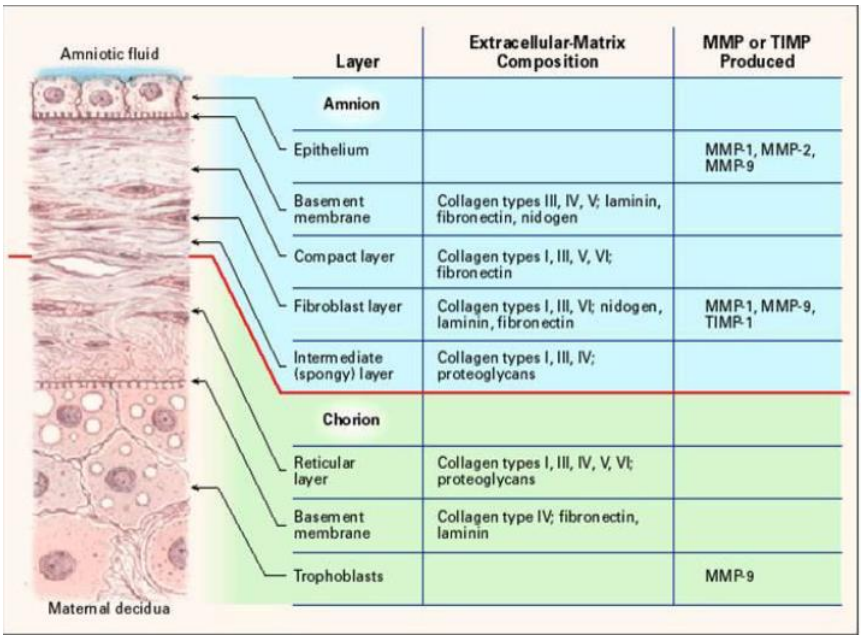
janin, diantaranya: abortus, terjadi kematian intrauterin, prematuritas, berat badan lahir rendah, caat bawaan dan mudah terserang infeksi (Manuaba, 2009).

### 2.2.4 Anatomi dan Fisiologi

Selaput ketuban terdiri dari lapisan amnion dan lapisan chorion, tidak mengandung pembuluh darah dan saraf, sehingga kebutuhan nutrisinya disuplai melalui cairan ketuban. Selaput ketuban terdiri dari beberapa lapisan yang berbeda secara morfologi yang tersusun dari lima lapisan yang terpisah, yakni lapisan epitel amnion, lapisan membran basal, lapisan kompak, lapisan fibroblas dan lapisan spongiosum. Lapisan yang paling dalam, yang terdekat dengan janin, terdiri dari sel epitel amnion yang tersusun di atas membran basal yang kaya kolagen IV dan glikoprotein non-kolagen. Di bawah membran basal terdapat lapisan kompakta tersusun atas kolagen tipe I, III dan V yang dihasilka oleh sel mesenkim pada lapisan fibroblas. Lapisan intermediet/berongga (*spongy*) terdapat di bawah lapisan fibroblas, terdiri dari proteoglikan dan glikoprotein serta kolagen tipe III (Getahun *et al*, 2010).

Korion terdiri dari tropoblast, pseudobasement membrane, lapisan retikuler dan lapisan seluler. Lapisan ini melekat erat dengan jaringan desidua uterus (Prabantoro *et al*, 2011). Kolagen tipe I, III, IV, V VI ditemukan pada berbagai lapisan amnionkorion. Kolagen

tipe I dan III membentuk ikatan parallel yang mempertahankan integritas mekanik amnion. Kolagen tipe V dan VI membentuk penghubung filamentosa antara kolagen interstisial dan membran basal epitel. Sel mesenkim merupakan tempat sitesis kolagen pada amnion di mana mencapai puncaknya pada amnion di awal kehamilan, mulai menurun setelah usia kehamilan 12-14 minggu dan mencapai kadar terendahnya pada saat aterm ( Jerome, 2013).




**Gambar 1. Lapisan Membran Amnion.**

Dikutip dari: New England Journal Medicine vol 388(10): 663-670.

### 2.2.5 Patofisiologi Ketuban Pecah dini

Pada ketuban pecah dini terjadi perubahan-perubahan seperti penurunan jumlah jaringan kolagen dan terganggunya struktur kolagen, serta peningkatan aktivitas kolagenolitik. Degradasi kolagen tersebut terutama disebabkan oleh matriks

metaloproteinase (MMP). MMP merupakan suatu grup enzim yang dapat memecah komponen-komponen matriks ekstraseluler. MMP diproduksi oleh amnion, korion, dan desidua. MMP-1 dan MMP-8 berperan dalam degradasi kolagen tipe I dan III, MMP-2 dan MMP-9 berperan dalam memecah kolagen tipe IV. Pada selaput ketuban juga diproduksi penghambat metaloproteinase atau Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP). TIMP-1 menghambat aktivitas MMP-1, MMP-8, MP-9 dan TIMP-2 menghambat aktivitas MMP-2 (Thorell *et al*, 2015).

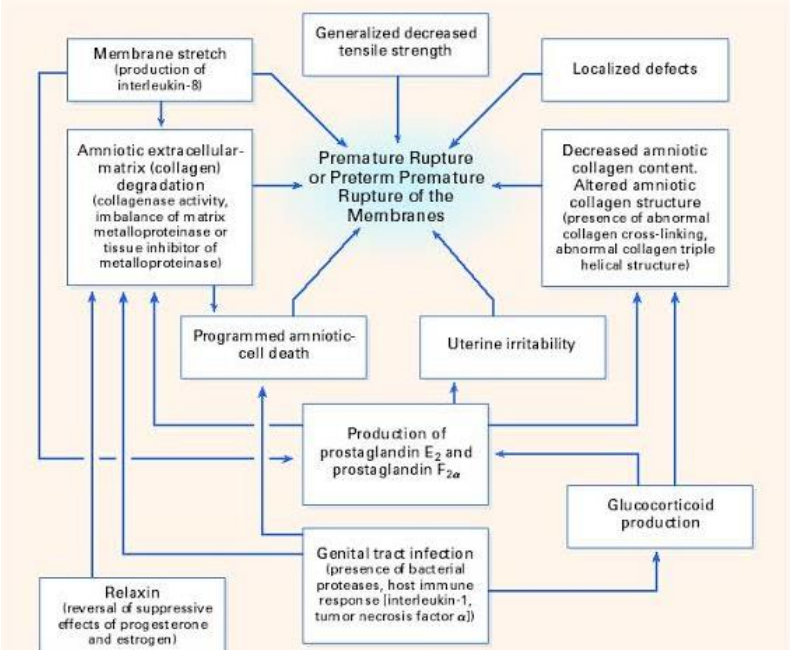
MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8 dan MMP-9 ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi dalam cairan amnion dari kehamilan dengan KPD preterm, sedangkan TIMP ditemukan dalam konsentrasi rendah dalam cairan amnion dari wanita dengan KPD. Maymon dkk. Menyebutkan bahwa KPD preterm (dengan atau tanpa infeksi) dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi MMP-1 di cairan amnion sedangkan KPD aterm dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi MMP-8 (Tchirikov, 2017).

Melemahnya selaput ketuban diakibatkan dari ketidakseimbangan antara Matrix Metalloproteinase (MMP) dan Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase (TIMP) melalui degradasi kolagen dan peningkaan sitokin lokal oleh Tumor Necrosis Factor (TNF-α) melalui proses apoptosis. Aktivasi MMP dan TNF-α telah menunjukkan kerja yang bersifat sinergis atau saling

mempengaruhi untuk menyebabkan terjadinya pecah ketuban (Cunningham, 2014).

Secara fisiologis, selama kehamilan terjadi proses *remodelling* jaringan dalam bentuk perubahan pada matriks interseluler dan perubahan tipe dan komposisi kolagen. Tujuan proses *remodelling* adalah untuk menyesuaikan perubahan tekanan dan volume selaput ketuban selama berkembangnya kehamilan. Perubahan ini justru dapat menyebabkan pelemahan struktur selaput ketuban yang bisanya lebih nampak pada daerah internal os servikal (Mercer, 2016).

Pada jaringan reproduktif, estradiol dan progesteron dapat meminimalisir proses *remodelling* matriks ektraseluler. Kedua hormon tersebut dapat meningkatkan konsentrasi TIMP dan menurunkan konsentrasi MMP-1 serta MMP-3 pada fibroblas serviks. Konsentrasi progesteron yang tinggi menyebabkan penurunan produksi kolagenase. Desidua dan plasenta memproduksi hormon relaxin yang berfungsi untuk mengatur pembentukan jaringan ikat, yang mana aktivitasnya berlawanan dengan efek inhibisi oleh progesteron dan estradiol melalui peningkatan aktivitas MMP-3 dan MMP-9 pada selaput ketuban (Mercer, 2009).




Sumber: Parry, 2009.

**Gambar 2.** Patofisiologi Ketuban Pecah Dini

Penyebab lain ketuban pecah dini yakni terjadinya infeksi pada saluran genitalia. Beberapa mikroorganisme yang sering dihubungkan sebagai penyebab ketuban pecah dini adalah *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas Vaginalis, dan group B β-hemolytic streptococcus*. Pada pemeriksaan kultur cairan amnion setelah ketuban pecah kebanyakan memberikan hasil yang positif sebesar 25-35% dan dari hasil evaluasi histologi juga menunjukkan adanya reaksi inflamasi akut dan kontaminasi bakteri pada koriodesidua (Mercer, 2009).

Terjadinya pecah ketuban juga dapat disebabkan oleh efek fisik yang berhubungan dengan kontraksi prematur dan prolaps selaput ketuban dengan adanya dilatasi servik prematur, sama halnya

dengan peningkatan tekanan intrauterine seperti dalam kasus polihidramnion. Kelainan jaringan ikat tertentu (misalnya pada sindrom (Ehlers-Danlos) dapat menyebabkan kelemahan selaput ketuban secara intrinsik. Selain itu, faktor status sosial ekonomi yang rendah, ibu dengan BMI yang rendah (<19,8 kg/m$^2$), defisiensi nutrisi (contohnya tembaga, vitamin C), dan riwayat konisasi serviks dikaitkan dengan kejadian ketuban pecah dini preterm. Merokok selama kehamilan, sirklase serviks, riwayat kontraksi prematur, dan oversistensi uterus seperti pada polihidramnion dan kehamilan ganda juga dihubungkan dengan ketuban pecah dini preterm (Mercer, 2009).

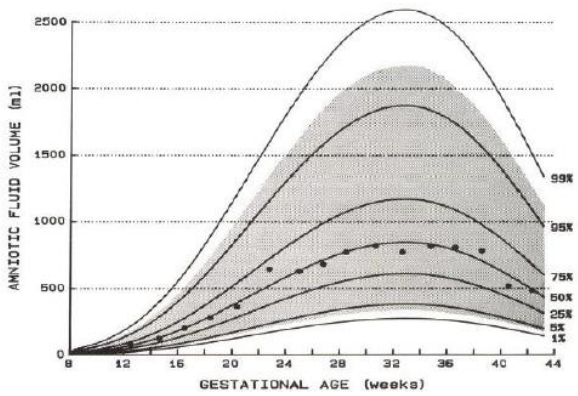
### 2.2.6 Cairan Ketuban

Pada usia kehamilan sangat muda sel amnion membentuk air ketuban yang merupakan ultrafiltrasi dari plasma maternal. Pada trimester kedua kehamilan, air ketuban dibentuk oleh ginjal janin (Sehingga didapatkan urea, kreatinin, asam urat), deskuamasi kulit janin (Sel kulit, rambut landugo, vernik kaseosa), sekresi dari paru janin, transudat dari permukaan amnion plasenta, hormonal atau pun zat mirip hormon dalam air ketuban. Setelah trimester II, sebagian besar air ketuban dibentuk oleh sel amnionnya dan air seni janin akibat pembentukan zat tanduk kulit janin dan menghalangi difusi plasma janin (Prawirohardjo, 2014).

Janin usia 12 minggu sudah mulai bisa mengeluarkan urin, ketika usianya 18 minggu urin yang dikeluarkan kurang lebih sebanyak 7-14 cc/hari. Janin aterm dapat umumnya mengeluarkan urin sebanyak 27 cc per jam atau 650 cc dalam sehari. Bertambahnya air ketuban bervariasi sebagai berikut:

a. Usia 8 minggu bertambah 10 cc
b. Usia 21 minggu bertambah 60 cc
c. Usia kehamilan 33 minggu terjadi penurunan produksi urin
d. Pertambahan tetap sampai usia aterm dan mencapai jumlah sekitar 800 sampai dengan 1500 cc
e. Penurunan sekitar 150 cc per minggu melewati ysia kehamilan 42 minggu, cenderung terjadi oligohidramnion (Prawirohardjo, 2014).

Volume cairan amnion normalnya mencapai 1 L pada usia kehamilan 36 minggu, kemudian mengalami penurunan volumenya hingga < 200 mL pada usia kehamilan 42 minggu (Cunningham, 2015).




**Gambar 3. Volume Cairan Ketuban menurut Usia Kehamilan.**
Dikutip dari: Brace RA, Wolf EJ. Normal Amniotic Fluid Volume Changes Throughout Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 161:382, 1989.

Cairan ketuban memiliki berbagai fungsi, diantaranya:

a. Memungkinkan janin untuk bergerak bebas dan perkembangan muskuloskeletal
b. Memelihara janin dalam lingkungan suhu yang relatif stabil, yang meliputi janin sehingga melindungi janin dari kehilangan panas
c. Memungkinkan perkembangan paru janin
d. Sebagai bantalan dan melindungi janin.
e. Mengandung nutrien, hormon dan antibodi yang melindungi dari penyakit
f. Air ketuban secara terus menerus ditelan, “dihirup” dan diganti lewat proses eksresi seperti juga dikeluarkan sebagai urin. Merupakan hal yang penting bahwa air ketuban dihirup ke dalam paru janin untuk membantu paru mengembang sempurna, air ketuban yang tertelan membantu pembentukan mekonium keluar saat ketuban pecah. Apabila ketuban pecah terjadi selama proses persalinan disebut ketuban pecah spontan, apabila terjadi sebelum proses persalinan disebut sebagai ketuban pecah dini.

### 2.2.7 Tanda dan Gejala

Menurut Manuaba (2009) tanda dan gejala ketuban pecah dini diantaranya:

1. Keluarnya cairan ketuban secara merembes melalui vagina.

Cairan ketuban memiliki ciri-ciri: berbau amis dan tidak seperti bau amoniak, cairan tersebut masih merembes atau menetes, berwarna pucat dan bergaris warna darah. Cairan ini tidak akan berhenti atau kering karena akan terus diproduksi sampai kelahiran. Tetapi ketika ibu hamil duduk atau berdiri, kepala janin yang sudah terletak di bawah biasanya mengganjal atau menyumbat kebocoran meskipun tidak permanen.

Demam,

2. Bercak vagina yang banyak,
3. Nyeri perut, dan denyut jantung janin bertambah cepat merupakan tanda-tanda infeksi yang terjadi.

### 2.3.9 Diagnosis

Penilaian awal dari ibu hamil yang datang dengan keluhan KPD aterm harus meliputi 3 hal yaitu konfirmasi diagnosis, konfirmasi usia gestasi dan presentasi janin, dan penilaian kesejahteraan maternal dan fetal. Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis KPD adalah:

a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik (termasuk pemeriksaan spekulum)

KPD aterm didiagnosis secara klinis pada anamnenis spasien dan visualisasi adanya cairran amnion pada pemeriksaan fisik. Dari anamnesis perlu diketahui waktu dan kuantitas dari cairan yang keluar, usia gestasi, dan taksiran persalinan, riwayat KPD sebelumnya, dan faktor risiko. Pemeriksaan digital vagina yang

terlalu sering dan tanpa indikasi sebaiknya dihindari karena hal ini akan meningkatkan risiko infeksi neonatus. Spekulum yang diguakan dilubrikasi terlebih dahulu dengan lubrikan yang dilarutkan dengan cairan yang steril dan sebaiknya tidak menyentuh serviks. Pemeriksaan spekulum steril digunakan untuk menilai adanya servisitis, prolaps tali pusat, atau prolaps bagian terbawah janin; menilai dilatasi dan pendataran serviks, mendapatkan sampel dan mendiagnosis KPD aterm secara visual.

Jika cairan amnion terlihat jelas mengalir dari serviks, tidak diperlukan lagi pemeriksaan lainnya untuk mengkonfirmasi diagnosis. Jika diagnosis tidak dapat dikonfirmasi, lakukan tes pH dari forniks posterior vagina (pH cairan amnion biasanya ~ 7.1- 7.3 sedangkan sekret vagina ~ 4.5 – 6) dan cari *arborization of fluid* dari forniks posterior vagina. Jika tidak terlihat adanya aliran cairan amnion, pasien tersebut dapat dipulangkan dari rumah sakit, kecuali jika terdapat kecurigaan yang kuat ketuban pecah dini. Semua presentasi bukan kepala yang datang dengan KPD aterm harus dilakukan pemeriksaan digital vagina untuk menyingkirkan kemungkinan adanya prolaps tali pusat.

b. Ultrasonografi

Pemeriksaan USG dapat berguna untuk melengkapi diagnosis untuk menilai indeks cairan amnion. Jika didapatkan volume cairan amnion atau indeks cairan amnion yang berkurang tanpa

adanya abnormalitas ginjal janin dan tidak adanya pertumbuhan janin terhambat (PJT) maka kecurigaan akan ketuban pecah sangatlah besar, walaupun normalnya volume cairan ketuban tidak menyingkirkan diagnosis.

c. Pemeriksaan laboratorium

Pada beberapa kasus, diperlukan tes laboratorium untuk menyingkirkan kemungkinan lain keluarnya cairan/ duh dari vagina/ perineum. Jika diagnosis KPD aterm masih belum jelas setelah menjalani pemeriksaan fisik, tes nitrazin dan tes fern, dapat dipertimbangkan.

(POGI, 2016)

### 2.3.10 Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan laboratorium

Cairan yang keluar dari vagina perlu diperiksa warna, konsentrasi, bau dan pHnya.

1. Tes lakmus atau tes nitrazin, cairan ketuban biasanya memiliki kisan pH 7,0-7,3 yang mana lebih basa dari pH normal vagina sehingga akan mengubah kertas lakmus merah menjadi biru (Ekicioglu dan Bahar Gur, 2015)
2. Uji konfirmasi kedua untuk mendapati arborisasi (ferning). Cairan dari forniks vagina posterior diusapkan di slide kaca dan dibiarkan mengering selama 10 menit. Cairan ketuban menunjukkan pola ferning halus, berbeda dengan lendir

serviks kering yang menunjukkan pola arborisasi yang tebal dan lebar (Manuaba, 2009).

3. Pemeriksaan ultrasnonografi (USG)

   Pemeriksaan penunjang dengan USG membantu dalam menentukan usia kehamilan, letak janin, berat janin, letak plasenta serta jumlah air ketuban dalam kavum uteri. Pada kasus ketuban pecah dini terlihat jumlah cairan ketuban yang sedikit (Manuaba, 2009). Wanita yang mengalami KPD preterm sekitar 50-70% menunjukan gambaran oligohidroamnion dengan tidak adanya "*single pocket"* cairan ketuban yang lebih dari 2 cm dan indeks cairan amnion (AFI) ≤5 cm (Alexander *et al*, 2000).

## 2.3 Peningkatan Leukosit dalam Kehamilan dan Ketuban Pecah Dini

### 2.3.1 Mekanisme Inflamasi dalam Kehamilan

Menurut Cunningham (2014) dalam bukunya menjelaskan bahwa kehamilan berhubungan dengan penekanan berbagai hormon dan fungsi imunologis karena respon ibu hamil dalam menampung jaringan semiallogenik yaitu janin. Kehamilan mencakup 2 kondisi yaitu proinflamatory dan antiinflamatory bergantung pada tiap kehamilan. Morgan (2011) membagi fase imunologis kehamilan menjadi 3 fase:

1. Awal kehamilan berkaitan dengan proses proinflamasi. Selama proses implantasi dan pembentukan plasenta, blastokis harus menerobos ke lapisan rongga epitelium rahim untuk menetap di

jaringan endometrium. Tropoblas menggantikan endotelium untuk otot polos pada pembuluh darah untuk mempertahankan peredaran darah pada plasenta. Aktifitas ini mengakibatkan perlunya aktifitas inflamasi dalalm regenerasi sel epitelium rahim.

2. Pertengahan kehamilan berkaitan dengan proses antiinflamasi. Selama periode ini janin tumbuh dan berkembang dengan cepat.
3. Akhir kehamilan dan persalinan ditandai dengan aliran sel-sel leukosit ke dalam miometrium sehingga memicu terjadinya proses inflamasi (Cunningham *et al*, 2014)

### 2.3.2 Peran Leukosit dalam Ketuban Pecah Dini Aterm dan Preterm

Pada persalinan normal, akhir kehamilan dan persalinan ditandai dengan aliran sel-sel leukosit ke dalam miometrium sehingga memicu terjadinya proses inflamasi (Cunningham *et al*, 2014). Leukosit menstimulasi produksi prostaglandin yang dihasilkan oleh desidua, dan konsentrasinya meningkat sejak usia kehamilan 15 minggu. Prostaglandin akan menyebabkan kontraksi uterus dan memicu persalinan. Sitokin tertentu seperti interleukin-1(IL-1), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) menstimulasi sintesa prostaglandin dari plasenta dan khorioamnion. Pada kehamilan normal, mediator pada intraamnion meningkat secara fisiologis sampai batas ambang terjadi pada titik kelahiran, menyebabkan dilatasi serviks dan persalinan (Manuaba, 2010).

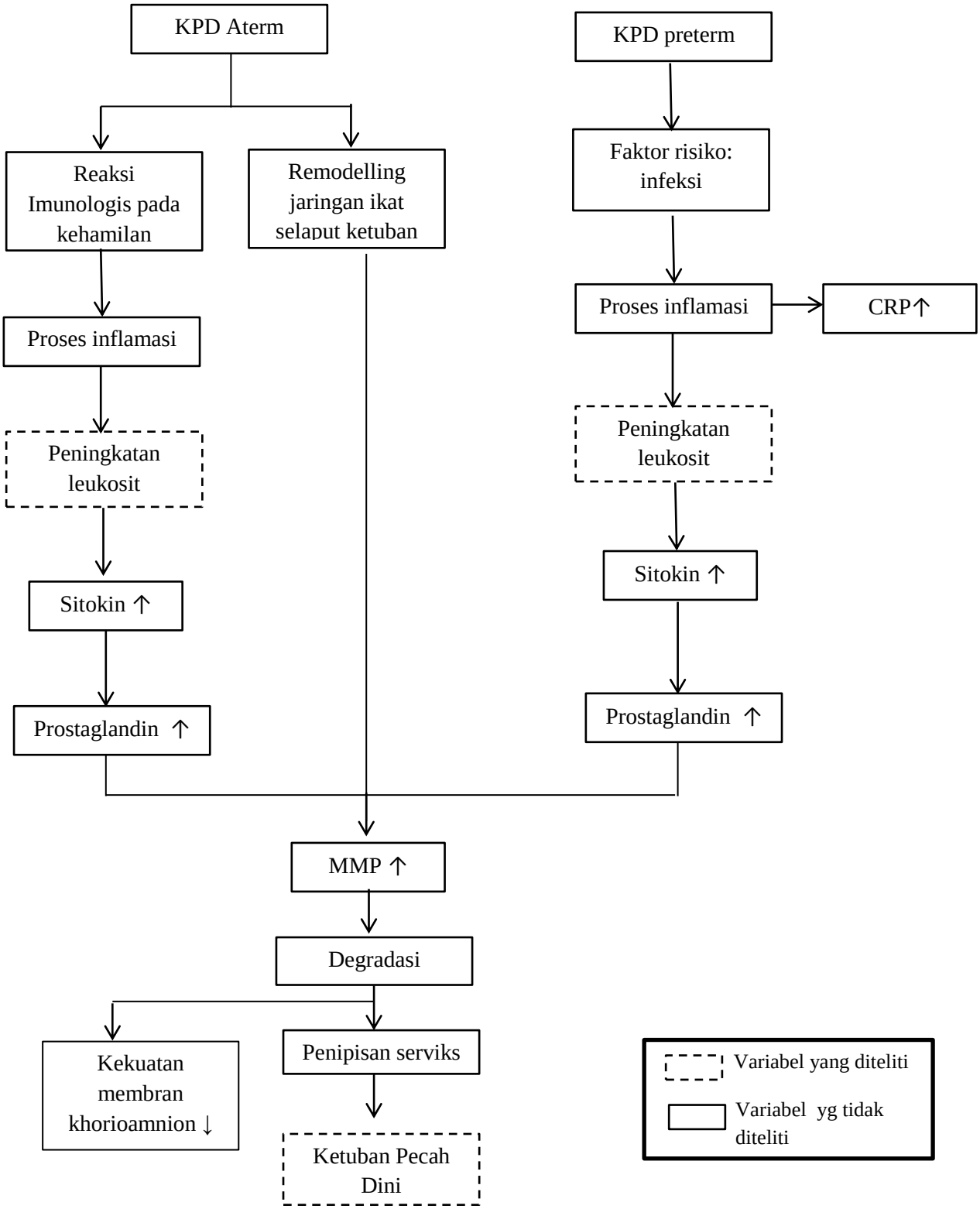
Selaput ketuban terdiri atas amnion dan korion. Selaput ketuban menjadi lentur namun juga kuat karena sel mesenkim menghasilkan kolagen. Matriks metalloproteinase (MMP) bekerja sebagai mediasi dalam proses degradasi kolagen, sedangkan inhibitor jaringan spesifik dan inhibitor protease bekerja dalam menghambat degradasi kolagen. Keseimbangan antara tissue inhibitors metalloproteinase-1 (TIMP-1) dan MMP menghasilkan degradasi proteolitik dari matriks ekstraselular dan membran janin. Kelemahan selaput ketuban dapat disebabkan oleh paparan terhadap *matrix metalloproteinase* (MMP), penurunan kadar *tissue inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMP) (Mercer, 2016).

Pada penelitian Lee (2009), didapatkan bahwa ketuban pecah dini memungkinkan peningkatan hormon prostaglandin yang diproduksi oleh leukosit. Prostaglandin menstimulasi kontraksi uterus meningkatkan matriks *metaloprotease* (MMP) pada selaput korioamnion sehingga menyebabkan degradasi kolagen yang berakibat pada melemahnya membran kolagen yang dalam hal ini berakibat pada penurunan kekuatan khorioamnion sampai dengan pecahnya selaput ketuban dan penurunan kolagen pada serviks merubah jaringan kolagen pada serviks menjadi lebih lunak (Cunningham *et alI*, 2014).

Infeksi intrauterin merupakan mekanisme tersering yang menyebabkan KPD preterm. Proses infeksi intrauterin yang menstimulasi pecahnya selaput ketuban pada kehamilan preterm berhubungan dengan aktivasi

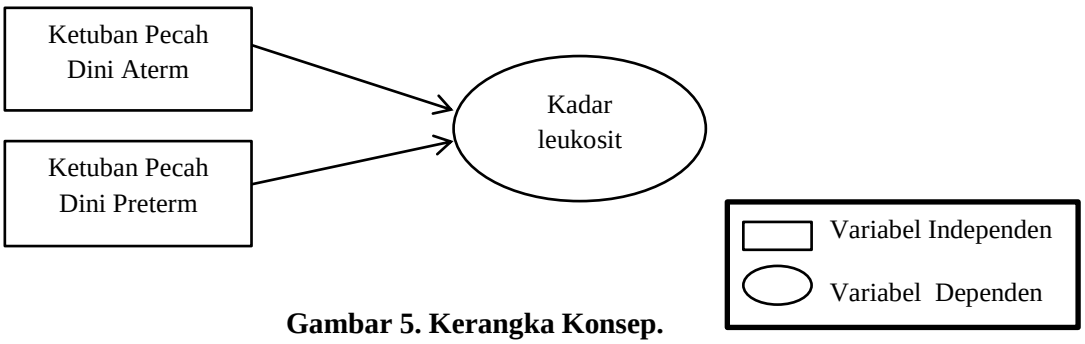
sistem imun. Invasi bakteri ke dalam koriodesidua akan melepaskan endotoksin dan eksotoksin serta menyebabkan aliran leukosit ke dalam khorioamnion yang kemudian melepaskan sejumlah sitokin seperti TNF-α, IL-1, IL-6, dan IL-8. Sitokin, endotoksin, dan eksotoksin menstimulasi biosintesis PGF2-α dan PGE2 di desidua atau amnion dan melepaskannya. Pelepasan PGF2-α dan PGE2 menstimulasi kontraksi uterus meningkatkan matriks *metaloprotease* (MMP) pada selaput korioamnion sehingga menyebabkan degradasi kolagen yang berakibat pada melemahnya membran kolagen (Cunningham *et alI*, 2014).

## 2.4 Kerangka Teori




**Gambar 4. Kerangka Teori**

## 2.5 Kerangka Konsep




**Gambar 5. Kerangka Konsep.**

.

## 2.6 Hipotesis

a. Hipotesis null (H0)

   Terdapat perbedaan kadar leukosit maternal antara ketuban pecah dini aterm dan ketuban pecah dini preterm.

b. Hipotesis alternatif (H1)

   Tidak terdapat perbedaan kadar leukosit maternal antara ketuban pecah dini aterm dan ketuban pecah dini preterm.

# BAB III
# METODE PENELITIAN

## 3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain analitik observasional. Dimana penelitian ini hanya mengobservasi tanpa melakukan perlakuan terhadap objek yang akan diteliti. Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional *cross sectional* dimana data penelitian menggunakan data sekunder yaitu melihat hasil rekam medis ibu bersalin di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode tahun 2018.

## 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

### 3.2.1 Tempat Penelitian

Tempat penelitian di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### 3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober-November 2019.

## 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah keseluruhan obyek penelitian atau obyek yang akan diteliti (Notoatmodjo, 2012). Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh ibu hamil yang mengalami ketuban pecah dini yang memeriksakan kehamilannya di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Provinsi Lampung yang menjalani pemeriksaan laboratorium hematologi dan tercatat dalam rekam medik pada tahun 2018.

### 3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah sebagian dari keseluruhan obyek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi (Notoatmodjo, 2010).

Dalam penelitiain ini terdapat 2 kelompok sampel, yaitu ibu hamil dengan ketuban pecah dini aterm dan ibu hamil dengan ketuban pecah dini preterm yang tercatat dalam rekam medik pada bulan Januari - Desember 2018. Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *nonprobability sampling* yang dilakukan dengan metode *consecutive sampling* (Sastroasmoro, 2008). Dengan menggunakan rumus tersebut, maka populasi memiliki kesempatan yang sama untuk dilakukan penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dijadikan sebagai sampel penelitian. Rumus besar sampel minimal yang digunakan adalah rumus *Lemeshow* (Dahlan, 2016):

$$n = \frac{Z^2{}_{1-\alpha}\, P(1-P)}{d^2}$$

Keterangan:

n = Besar sampel minimum

$Z^2{}_{1-\alpha}$ = Nilai distribusi baku pada α tertentu (α=0.1, $Z^2{}_{1-\alpha} = 1{,}645$)

P = Harga proporsi di populasi (sesuai penelitian sebelumnya,

proporsi pasien KPD di RSCM 25%)

d = Kesalahan absolut yang dapat ditolerir (ditetapkan oleh peneliti sebesar 10%)

Maka besar sampel minimal yang dibutuhkan :

$$n = \frac{1{,}645^2 \times 0{,}25\ (1 - 0{,}25)}{0{,}1^2}$$

$$n = \frac{2{,}706025 \times 0{,}25\ (0{,}75)}{0{,}01}$$

$$n = \frac{0{,}5073796875}{0{,}01}$$

$$n = 50.7 \sim 51$$

Berdasarkan perhitungan di atas, sampel minimal yang menjadi responden dalam penelitian ini adalah 51 rekam medik ibu hamil dengan KPD. Penambahan sejumlah 10% rekam medis dengan adanya kemungkinan rekam medisnya tidak memenuhi kriteria inklusi. Sehingga jumlah sampel minimal bertambah menjadi 56 rekam medik ibu hamil dengan KPD

## 3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik Pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *nonprobability sampling* yang dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, yaitu berdasarkan kesesuaian sampel penelitian di rumah sakit tempat penelitian dengan kriteria inklusi.

### 3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Ibu hamil dengan diagnosis ketuban pecah dini
2. Menjalani pemeriksaan laboratorium hematologi darah rutin
3. Mendapat persetujuan pihak Rumah Sakit untuk dilakukan pengkajian

### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Rekam medis tidak lengkap
2. Mengalami komplikasi kehamilan lain seperti Hipertensi, Preeklampsia dan gemelli

## 3.5 Variabel Penelitian

Variabel adalah karakteristik subyek penelitian yang berubah dari satu subyek ke subyek lainnya. Misalnya, tinggi badan atau berat badan, jenis kelamin, tekanan darah, kadar hemoglobin. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu variabel terikat dan variabel bebas. Variabel bebas adalah variabel yang apabila nilainya berubah akan mempengaruhi variabel yang lain. Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas (Notoatmodjo, 2012). Dalam penelitian ini yang menjadi variabel terikat adalah kadar hitung jumlah leukosit sedangkan variabel bebasnya adalah ketuban pecah dini.

## 3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional adalah suatu definisi yang didasarkan pada karakteristik yang dapat diobservasi dari apa yang sedang didefinisikan atau menguubah konsep-konsep yang berupa konstruk dengan kata-kata

yang menggambarkan perilaku atau gejala yang dapat diamati dan yang dapat diuji dan ditentukan kebenarannya oleh orang lain.

**Tabel 2. Definisi Operasional.**

| Variabel | Definisi Operasional | Kategori | Alat Ukur | Skala |
|---|---|---|---|---|
| Hitung leukosit darah | Hitung leukosit pada ibu hamil dengan pemeriksaan laboratorium hematologi darah lengkap | Leukosit normal ibu hamil: 4.800-14.500/$mm^3$ Leukositosis: >14.500/$mm^3$ (Hoffbrand, 2013; Kee, 2010) | Rekam Medis | Interval |
| kejadian KPD dalam kehamilan | Ketuban pecah dini adalah keadaan pecahnya selaput ketuban sebelum persalinan atau dimulainya tanda inpartu (Prawirohardjo, 2014). | 1. KPD aterm<br>2. KPD preterm | Rekam Medis | Nominal |

## 3.7 Alat dan Cara Penelitian

### 3.7.2 Alat Penelitian

Dalam penelitian ini, alat yang digunakan untuk pengambilan data adalah:

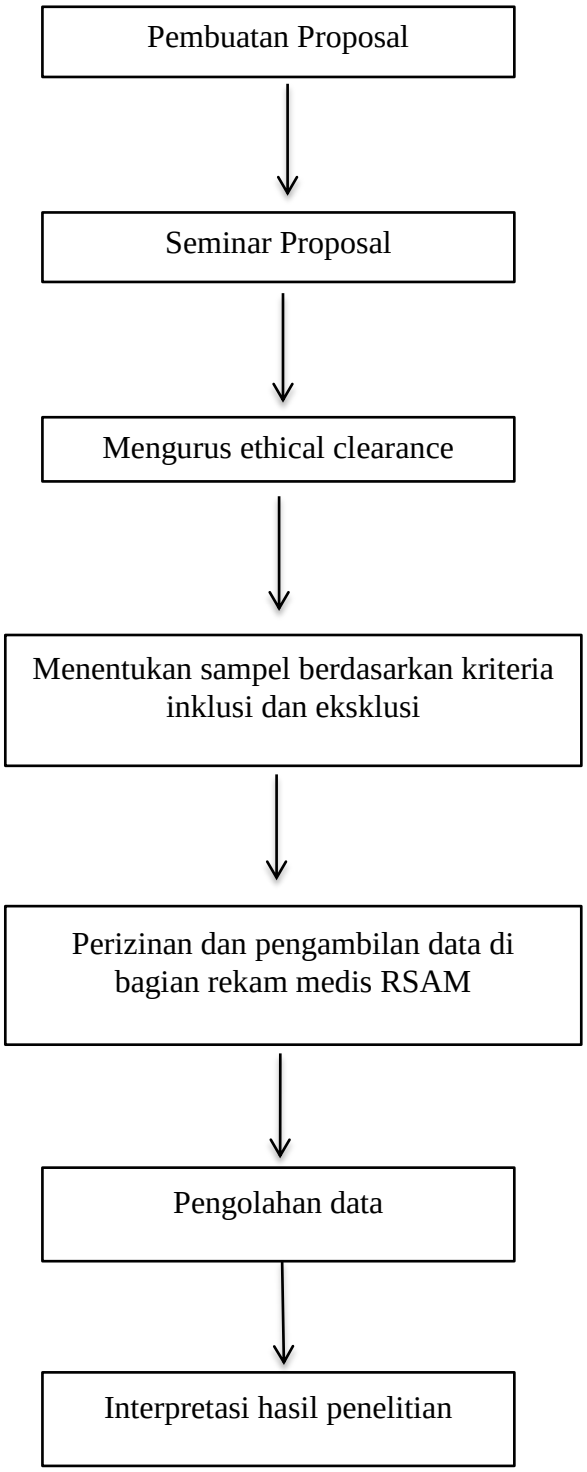
1. Lembar pencatatan data
2. Alat tulis

### 3.7.3 Cara Pengambilan Data

Dalam penelitian ini, seluruh data diambil menggunakan rekam medis pasien (data sekunder) yang meliputi :

1. Meminta izin untuk melakukan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan unit rekam medis.
2. Penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian
3. Pencatatan hasil pengukuran pada formulir lembar penelitian.

## 3.8 Alur Penelitian




**Gambar 6.** Alur penelitian

## 3.8 Pengelolaan Data

Pengelolaan data pada penelitian ini melalui beberapa tahap, yaitu (Notoatmodjo, 2012):

a. *Editing*, penyuntingan data meliputi pemeriksaan kelengkapan rekam medis yang memenuhi kriterian inklusi. Data yang tidak masuk ketentuan akan di keluarkan (drop out).
b. *Coding*, untuk mengkonversikan data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
c. *Data entry*, memasukkan data kedalam komputer.
d. *Verifikasi*, memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan kedalam komputer.
e. *Output* komputer, hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak

## 3.9 Analisis Data

Analisis data adalah analisi statistik dengan menggunakan program komputer untuk mengolah data yang diperoleh, lalu akan dilakukan dua macam analisi data, yaitu analisis univariat dan analisis bivariat.

### 3.9.2 Analisi Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik variabel dependen dan independen yang berupa distribusi frekuensi dan persentase dari masing-masing variabel.

### 3.9.3 Analisi Bivariat

Analisa bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik. Analisis data menggunakan komparasi yaitu dengan membandingkan perbedaan dua kelompok sampel. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji T-test tidak berpasangan jika data berdistribusi normal atau uji *Mann Whitney* jika data tidak berdistribusi normal. Hal ini dikarenakan variabel bebas berskala nominal (2 nilai yaitu ibu hamil dengan KPD aterm dan preterm) dengan variabel tergantung berskala numerik (hitung leukosit darah).

## 3.10 Etika Penelitian

Peneliti membuat surat izin etika penelitian (*ethical clearance*) kepada Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Dalam pelaksanaannya di lapangan akan melewati perizinan di bagian rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Penelitian ini sudah mendapat *ethical clearance* dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung no: 3049/UN26.18/PP.05.02.00/2019

# BAB V
# SIMPULAN DAN SARAN

## 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan data hasil penelitian, analisis, dan pembahasan yang sudah dilakukan, maka peneliti dapat menyimpulkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan kadar leukosit pada KPD kehamilan aterm dan preterm di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2018.

## 5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, berikut ini saran yang dapat diberikan oleh peneliti:

1. Penelitian lanjutan diharapkan dapat menyempurnakan penelitian dengan mengurangi kelemahan dan keterbatasan penelitian dan diharapkan peneliti selanjutya dapat memperluas wilayah cakupan penelitian dengan desain penelitian yang berbeda agar dapat mengetahui lebih banyak peran leukosit pada ibu hamil dengan KPD sehingga dapat mengevaluasi faktor risiko potensial lainnya.
2. Bagi penulis selanjutnya dapat meneliti mengenai perbedaan kadar leukosit pada ibu hamil dengan KPD dan non-KPD atau meneliti mengenai perbedaan kadar leukosit pada ibu hamil dengan KPD <12 jam dan >12 jam.

3. Ibu hamil harus melakukan pemeriksaan *antenatal care* secara teratur untuk menjaga agar waspada sehingga terhindar dari kejadian KPD, terutama yang memiliki faktor risiko KPD pada bulan kehamilan preterm dan aterm.

# DAFTAR PUSTAKA


Aisyah S, Oktarina A. 2012. Perbedaan kejadian ketuban pecah dini antara primipara dan multipara. Jurnal Medipro 1:1-7.

Ardiles, Desmiwarti, Bachtiar H. 2017. The Role of Tumor Necrosis Factor α (TNF α) and Matrix Metalloproteinase 9 (MMP 9) Serum in Preterm Premature Rupture of Membranes. Indones J Obstet Gynecol ;5:199.

Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. 2009. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Rev Obstet Gynecol. 1:11–22.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, *et al*. 2014. 24th Edition William obstetric. Amerika Serikat: McGraw-Hill Education.

Curtin W, Katzman P, Florescue H, Metlay L. 2012. Accuracy of signs of clinical chorioamnionitis in the term parturient. J Perinatol.

Dahlan, MS. 2013. Statistik kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.

Dahlan, MS. 2016. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.

Defrin, Dewita M, Rasyid R. 2014. Perbandingan antara kadar vitamin c plasma darah hamil aterm pada ketuban pecah dini dengan hamil aterm tanpa ketuban pecah dini. J Obgyn: 2

Depkes Provinsi Lampung. 2012. Profil kesehatan provinsi lampung tahun 2012. Lampung: Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.

Dwi EW. 2016. Ketuban Pecah Dini (KPD) dan Kadar Leukosit Pada Ibu Bersalin. J Kesehatan

Erni T, Devi R, Malihah I. 2018. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ketuban Pecah Dini Di RSIA Kenari Graha Medika Cileungsi-Bogor. J Ilm Kesehat BPI: 2:17–24.

Eskicioglu F, Bahar GE. 2015. Diagnostic modalities in Premature Rupture of Membranes. International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences, 3(2): 89 – 92.

Getahun D, Stricland D, Annath C, Fasseth M, Kirby S, Jcobsen S. 2010. Recurrent of preterm rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. American Journal of Obstetrics And Gynaecology. 220:570

Gomez LN, Guillbert LJ, Olson DM. 2010. Invasion of the leukocytes inti the fetal-maternal Interface during pregnancy. Journal of Leukocyte Biology vol 88(4): 625-630.

Hackenhaar AA, Albernaz EP, Fonseca TMV Da. 2014. Preterm Premature Rupture of The Fetal Membranes: Association With Sociodemographic Factors and Maternal Genitourinary Infections. J Pediatr (Rio J);90:197–202.

Hoffbrand A., Moss PA. 2013. Leukosit 1: Granulosit, Monosit dan Kelainannya yang Bersifat Benigna. In: Kapita Selekta Hematologi. Jakarta: EGC.

Jazayeri, Allahyar. 2015. Premature Rupture of Menbranes. Amerika Serikat: Medscape Reference: Drugs, Disease & Procedures. Retrived: August 16, 2019.

Jerome FS. 2013. Ekstraseluler matrix dynamics and fetal membrane rupture. Reproductive Sciences; 20 (2) : 140-153.

Kang YD, Park JW, Kim JS, Lee HJ. 2015. Tight junction complex profiles in patients with preterm premature rupture of membranes. Gynecology & Obstetrics (Sunnyvale). 5(3):281.

Kee JL. 2010. Pedoman pemeriksaan laboratorium & diagnostik. Jakarta: EGC.

Kementrian Kesehatan RI. 2014. Pusat data dan informasi kesehatan RI. Jakarta: Kemenkes RI;

Kennedy, Betsy B. 2014. Modul manajemen intrapartum. Jakarta: EGC.

Kunze M, Klar M, Morfeld CA, Thorns B, Schild RL, Markfeld-Erol F, *et al*. 2016. Cytokines in noninvasive prediction of histologic chorioamnitis in women with membranes. American Journal of Obstetrics & Gynecology. Vol 215(1):96.

Lee SE, Romero R, Kim CJ, Shim SS, Yoon BH. 2009. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 19(11):693-697.

Li N, Fu Q, Cai W. 2013. Cause analysis and clinica; management experience of the premature rupture of membrane. *Department of Obstetrics and Gynecology*. Snanning Maternal and Child Health Care Hospital. Nanning: China.

Maharani F. 2012. Hubungan peningkatan kadar leukosit dengan kejadian persalinan prematur di rsud dr. Moewardi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Manuaba IBG. 2010. Ilmu kebidanan, penyakit kandungan, dan kb untuk pendidikan bidan. Jakarta: EGC

Mercer BM. 2016. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature of the membranes. Am J Obstet Gynecol; 168: 1467-147.

Morgan G, Hamilton C. 2009. Obstetri & ginekologi : panduan praktik klinik. Jakarta: EGC

Nugraha G. 2015. Hematologi Dasar. CV. Trans Info Media, Jakarta.

Nugroho T. 2011. Buku ajar obstetri untuk mahasiswa kebidanan. Yogyakarta: Nuha Medika.

Parry S, Strauss JF. 200. Premature Rupture of fetal membranes. The new england journal of medicine. 338:663-670.

Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. 2016. Pedoman nasional pelayanan kedokteran ketuban pecah dini. Jakarta: POGI.

Prawirohardjo S. 2014. Ilmu kebidanan. Jakarta : P.T Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo

Ria Ningsih Safari F. 2017. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ketuban Pecah Dini Di Rumah Sakit Umum H.Abdul Manan Simatupang Tahun 2016. J Wahana Inov. 6:149–56.

Sualman K. 2009. Penatalaksanaan ketuban pecah dini. Diambil tanggal 15 Agustus 2019 dari Penatalaksanaan Ketuban Pecah Dini oleh dr. Kamisah Sulaiman, Fakultas Kedokteran Universitas Riau.

Susilowati E, Dwi Astuti L. 2010. Gambaran Karakteristik Ibu Bersalin dengan Ketuban Pecah Dini di Rumah Sakit Panti Wilasa Citarum Semarang Tahun 2009. J Kebidanan Panti Wilasa.

Tahir S. 2012. Faktor determinan ketuban pecah dini di RSUD Syekh yusuf kabupaten gowa. Akademi Kebidanan Muhammadiyah Makassar.

Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, *et al*. 2017. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. Jperinat Med

Thorell E, Goldsmith L, Weiss G, Kristianson P. 2015. Physical fitness, serum relaxinand duration of gestation; 15: 168.

Triagung B, Prabantoro R, Prabowo P, Mertaniasih NM, Rantam FA. 2011. Peran Endonuclease-G sebagai Biomarker Penentu Apoptosis Sel Amnion pada Kehamilan dengan Ketuban Pecah Dini;13.

Tzur T, Adi, Weintraub, Sergienko R, Sheiner E. 2013. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications. Arch Gynecol Obstet; 287:421-27.

Wang Y, Wang LH, Chen J, Sun JX. 2016. Clinical and prognostic value of combined measurement of cytokines and vascular cell adhesion molecule-1 in premature rupture of membranes. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 132(1) : 85-88.

Widyana ED. 2016. Ketuban pecah dini (KPD) dan kadar leukosit pada ibu bersalin. Jurnal Kesehatan vol 4(3): 47-56.

Yashinta F. 2018. Perbandingan kadar leukosit pada ketuban pecah dini kehamilan aterm dan preterm di RSUDZA. Universitas Syiah Kuala.