

Keberhasilan Terapi Konservatif pada Persalinan *Preterm* Disertai dan Tanpa Disertai Ketuban Pecah Dini di RSD dr. Soebandi, Jember

(*The Success of Conservative Therapy in Preterm Delivery with and without Premature Rupture of Membranes at RSD dr. Soebandi, Jember*)

Nurul Furqooniyah¹, Yonas Hadisubroto², Bagus Hermansyah³

¹Faculty of Medicine, University of Jember

²Departement of Obstetry and Gynaecology, Faculty of Medicine, University of Jember

³Departement of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Jember

Jl. Kalimantan No. 37 Jember, 68121

e-mail: nurulfurqon7@gmail.com

Abstract

Preterm delivery is the greatest cause of neonatal morbidity and mortality. Preterm delivery can be accompanied by premature rupture of membranes. Preterm delivery with and without premature rupture of membranes are managed by conservative therapy to delay birth. Rupture of membranes causes inadequate protection of the fetus. This study aimed to determine the success of conservative therapy in preterm delivery with and without premature rupture of membranes at Regional Hospital (RSD) dr. Soebandi Jember. The study used secondary data from medical records of pregnant women with spontaneous single preterm delivery that has been given conservative treatment from January 2015-January 2017 period. As many as 149 samples were included for the study, which is collected using total sampling technique. This research used cross sectional research design. Chi-Square statistical test results showed a significance of ($p = 0.001 < 0.05$). It can be concluded that there was a significant difference of the success of conservative therapy between the preterm delivery with and without premature rupture of membranes.

Keywords: *conservative therapy, preterm delivery, premature rupture of membranes*

Abstrak

Persalinan *preterm* merupakan penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas neonatal. Persalinan *preterm* dapat disertai dengan ketuban pecah dini. Persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini keduanya diberikan terapi konservatif untuk menunda kelahiran. Pecahnya selaput ketuban menyebabkan perlindungan bagi janin kurang adekuat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini di Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Jember menggunakan data sekunder berupa catatan rekam medis ibu hamil dengan persalinan *preterm* tunggal spontan yang telah diterapi konservatif periode Januari 2015-Januari 2017 sebanyak 149 sampel dikumpulkan dengan metode *total sampling*. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Hasil uji statistik *Chi-Square*, menunjukkan *significancy* ($p = 0,001 < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang signifikan dari keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini.

Kata kunci: keberhasilan terapi konservatif, persalinan *preterm*, ketuban pecah dini

Pendahuluan

Kematian bayi baru lahir menyumbang 45% kematian pada anak-anak di bawah usia lima tahun. Mayoritas dari semua kematian tersebut (75%) terjadi pada minggu pertama kehidupan, dan antara 25% sampai 45% terjadi dalam 24 jam pertama. Penyebab utama kematian bayi baru lahir adalah prematuritas dalam persalinan *preterm*, berat bayi lahir rendah, infeksi, asfiksia (kekurangan oksigen saat lahir) dan trauma kelahiran. Penyebab tersebut menyebabkan hampir 80% kematian pada kelompok usia ini (dibawah lima tahun) [1].

Persalinan *preterm* adalah persalinan sebelum usia kehamilan 37 minggu dan merupakan penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas neonatal [2]. Di dunia diperkirakan 15 juta bayi lahir terlalu dini setiap tahun. Hampir satu juta anak meninggal setiap tahun karena komplikasi persalinan *preterm*. Bayi yang selamat sebagian besar menghadapi kecacatan seumur hidup, termasuk ketidakmampuan belajar dan masalah visual serta pendengaran [3]. Angka kejadian persalinan *preterm* di Indonesia cukup besar yaitu berkisar 675.700 kasus per tahun. Angka ini menyebabkan Indonesia menempati peringkat kelima negara dengan persalinan *preterm* terbesar [4]. Berdasarkan hasil studi pendahuluan di RSD dr. Soebandi terdapat sekitar 90 kasus persalinan *preterm* per bulan.

Persalinan *preterm* dapat disertai dengan kelainan atau penyakit lain yang menyertai kehamilan, salah satunya yakni ketuban pecah dini. Ketuban pecah dini adalah keadaan pecahnya selaput ketuban sebelum proses persalinan. Bila ketuban pecah dini terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu disebut ketuban pecah dini pada kehamilan prematur [5]. Ketuban pecah dini menjadi determinan dari persalinan *preterm* ($p=0,005$) setelah komplikasi kehamilan dan paritas berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSD dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung menggunakan data rekam medis tahun 2012-2016 [6]. Persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini dan tanpa disertai ketuban pecah dini keduanya diberikan terapi konservatif untuk menunda kelahiran bayi berupa tokolitik, kortikosteroid, dan antibiotika [7]. Ketuban pecah dini yang dibahas pada penelitian ini merupakan ketuban pecah dini prematur yang diberi terapi konservatif yakni

yang berada pada usia kehamilan 24 – 33 minggu.

Pecahnya selaput ketuban menyebabkan perlindungan bagi janin kurang adekuat sehingga peran utama selaput ketuban untuk mempertahankan kehamilan kurang maksimal [8]. Adanya perbedaan kondisi dari selaput ketuban antara persalinan *preterm* yang disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini memungkinkan adanya perbedaan keberhasilan dari terapi konservatif yang dilakukan pada kedua kasus tersebut. Penelitian tentang hasil keluaran bayi pada persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini dan tanpa disertai ketuban pecah dini yang dilakukan terapi konservatif sudah banyak dilakukan [9][10][11]. Sedangkan, penelitian tentang keberhasilan terapi konservatif pada keduanya masih sedikit yang meneliti. Terapi konservatif dikatakan berhasil apabila dapat mempertahankan bayi dalam rahim sehingga ibu hamil diperbolehkan untuk pulang. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbedaan keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini di Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Kabupaten Jember.

Metode Penelitian

Penelitian ini sudah mendapatkan perizinan etik No. 1.161/H25.1.11/KE/2017 dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini menggunakan desain studi *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Kabupaten Jember. Sampel yang digunakan yaitu semua kasus persalinan *preterm* tunggal spontan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang didapat dari catatan rekam medis RSD dr. Soebandi periode Januari 2015 - Januari 2017 dengan standar minimal 30 kasus [12].

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah Ibu dengan kehamilan tunggal dengan persalinan *preterm* spontan disertai atau tanpa disertai ketuban pecah dini pada usia kehamilan 24-33 minggu. Terdapat beberapa kriteria eksklusi, yakni: (1) Kelainan kongenital bayi dan Ibu hamil; (2) Preeklamsi/Eklamsi; (3) Anemia; (4) Gemelli; (4) Polihidramnion; (5) Perdarahan antepartum; (6) Pasien pulang paksa; (7) Riwayat persalinan *preterm*.

Sampel yang telah diperoleh dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok

persalinan *preterm* yang disertai ketuban pecah dini dan kelompok persalinan *preterm* tanpa ketuban pecah dini. Kemudian kedua kelompok tersebut akan dikelompokkan menjadi dua kelompok berdasarkan hasil akhir dari terapi konservatif yaitu berhasil dan gagal. Analisis data dilakukan dengan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0*. Analisis dilakukan dalam dua tahap, yaitu analisis univariat yang disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan analisis bivariat uji statistik komparatif dengan uji *ChiSquare*.

Hasil

Pada penelitian ini diperoleh 149 sampel yang memenuhi kriteria sampel dari 458 ibu hamil di dalam populasi. Distribusi sampel berdasarkan keberhasilan terapi konservatif disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi keberhasilan terapi konservatif

Keberhasilan Terapi Konservatif	Jumlah Sampel (orang)	Persentase (%)
Berhasil	56	37,6
Gagal	93	62,4
Jumlah	149	100

Distribusi ketuban pecah dini ibu yang telah mengalami persalinan *preterm* tunggal spontan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi ketuban pecah dini

Jenis Persalinan <i>Preterm</i>	Jumlah Sampel (orang)	Persentase (%)
Disertai KPD	90	60,4
Tanpa Disertai KPD	59	39,6
Jumlah	149	100

Distribusi usia kehamilan ibu saat mengalami persalinan pada penelitian ini

disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi usia kehamilan

Usia Kehamilan (minggu)	Jumlah Sampel (Orang)	Persentase (%)
24 – 25	9	6
25 – 26	3	2
26 – 27	3	2
27 – 28	13	8,7
28 – 29	16	10,7
29 – 30	13	8,7
30 – 31	11	7,4
31 – 32	33	22,2
32 – 33	48	32,2
Jumlah	149	100

Distribusi keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini

Persalinan <i>Preterm</i>	Keberhasilan Terapi Konservatif			
	Berhasil		Gagal	
	Jumlah (orang)	Persentase (%)	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Disertai KPD	24	16,1	66	44,3
Tanpa Disertai KPD	32	21,5	27	18,1
Jumlah	56	37,6	93	62,4

Untuk mengetahui perbedaan keberhasilan terapi konservatif antara persalinan

preterm disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember, sampel akan dianalisis bivariat dengan uji nonparametrik *Chi-Square*. Hasil uji *Chi-Square* disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji *Chi-Square*

	Asymp. Sig. (2-sided)
<i>Pearson Chi-Square</i>	,001
<i>Continuity Correction^b</i>	,001
<i>Likelihood Ratio</i>	,001
<i>N of Valid Cases</i>	149

*signifikan ($p < 0,05$)

Pembahasan

Hasil analisis dengan uji *Chi-Square* didapatkan hasil $p=0,001$ yang berarti secara statistik ada perbedaan yang signifikan dari keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini. Sampel dengan persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini yang diberikan terapi konservatif berjumlah 90 sampel. Dari jumlah tersebut, sampel yang berhasil diterapi konservatif lebih sedikit dari pada sampel yang gagal dalam terapi konservatif yaitu 24 dibanding 66 (kurang dari setengah jumlah keseluruhan). Kegagalan terapi konservatif pada persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini mencerminkan kondisi yang sesuai teori bahwa ketuban pecah dini dapat memicu persalinan *preterm* [8], sehingga terapi konservatif yang diberikan memiliki kemungkinan besar untuk gagal dalam mempertahankan bayi tetap di dalam rahim ibu hamil.

Struktur avaskular dari selaput ketuban memiliki peran penting dalam kehamilan. Bagian dalam dari selaput amnion merupakan mikrovili yang berfungsi mentransfer cairan dan metabolik, lapisan ini juga dapat menghasilkan zat penghambat metalloproteinase-1 [13]. *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) merupakan *protease* yang banyak berperan dalam persalinan *preterm* terutama untuk terjadinya pematangan serviks dengan cara mendegradasi kolagen [5]. Kolagen adalah jaringan matriks ekstraseluler yang fungsinya membuat serviks uteri kuat dan kenyal sehingga bisa mempertahankan hasil konsepsi sampai *aterm* [14]. Terjadinya

persalinan diawali dengan pematangan servik, diikuti oleh kontraksi miometrium dan pecahnya selaput janin [15]. Oleh karena itu, pecahnya selaput ketuban meningkatkan konsentrasi MMPs yang dapat mempercepat pematangan serviks sehingga memicu serangkaian proses sehingga terjadilah persalinan *preterm*.

Sebaliknya, keberhasilan terapi konservatif pada persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini perlu ditemukan faktor yang mungkin mendasari keberhasilan terapi tersebut. Setelah dianalisa dari hasil data yang didapat, sampel dengan persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini yang berhasil diterapi konservatif memiliki rata-rata usia kehamilan paling muda dari kelompok usia pada penelitian ini yaitu antara 24 hingga 28 minggu. Kejadian ini kemungkinan didasari oleh proses penyembuhan spontan selaput ketuban. Secara *in vitro*, sel satu lapis dari galur sel (FL[ATCC,CCL-62]) yang berasal dari selaput ketuban manusia segar ditemukan mampu memperbaiki defek bedah mikro sentral, dimana 75-80% defek tersebut diperbaiki dalam waktu 24 jam. Menggunakan galur sel yang sebanding (WISH[ATCC,CCL-25]), ditemukan perbaikan yang dirangsang oleh peningkatan kadar *epidermal growth factor* dan *insulin-like growth factor-1* pada media kultur. Kapasitas perbaikan sel satu lapis tersebut ditemukan sesuai dengan usia kehamilan, yaitu sel yang diperoleh dengan umur kehamilan lebih muda menunjukkan laju proliferasi yang lebih tinggi dan penutupan defek sentral yang lebih cepat [13]. Usia kehamilan berpengaruh pada proses penyembuhan spontan selaput ketuban sehingga kelompok dengan usia kehamilan muda banyak yang berhasil dalam terapi konservatif walaupun persalinan *preterm* tersebut disertai ketuban pecah dini.

Sampel dengan persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini yang diberikan terapi konservatif berjumlah 59 sampel. Dari jumlah tersebut, sampel yang berhasil diterapi konservatif lebih banyak dari pada sampel yang gagal dalam terapi konservatif yaitu 32 dibanding 27. Keberhasilan terapi konservatif pada kelompok ini merupakan kondisi yang sesuai teori bahwa pecahnya selaput ketuban dapat memicu kelahiran yang telah disebutkan di atas sehingga tingkat keberhasilan terapi konservatif persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini lebih tinggi. Sebaliknya, kegagalan terapi konservatif yang terjadi pada persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini perlu ditemukan faktor apa yang mungkin

mendasari kegagalan terapi tersebut. Setelah dianalisa dari hasil data yang didapat, sampel dengan persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini yang gagal diterapi konservatif memiliki rata-rata usia kehamilan yang paling tua dari kelompok usia pada penelitian ini yaitu antara 32 hingga 33 minggu. Akan tetapi, beberapa penelitian menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara usia kehamilan dengan keberhasilan pemberian tokolitik [16][17][18]. Usia kehamilan tidak bisa dijadikan faktor yang menyebabkan gagalnya terapi konservatif pada persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini.

Kegagalan terapi konservatif pada persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini kemungkinan dipengaruhi oleh tingkat kontraksi uterus, kondisi selaput ketuban, adanya lendir darah dan dilatasi serviks. Empat faktor klinis tersebut merupakan komponen dari skor tokolitik *Baumgarten* yang dapat memperkirakan kemungkinan keberhasilan pemberian tokolitik dalam menunda kelahiran. Semakin tinggi poin yang diperoleh dari penjumlahan setiap poin dari faktor klinis tersebut, maka kehamilan semakin beresiko dan keberhasilan penggunaan tokolitik semakin rendah [19]. Gagalnya terapi konservatif pada persalinan *preterm* tanpa ketuban pecah dini kemungkinan besar karena skor *Baumgarten* yang tinggi (intensitas kontraksi tinggi dan dilatasi serviks mendekati 3cm atau lebih) sehingga kelahiran sudah tidak mampu ditunda lagi dan terapi konservatif gagal walaupun persalinan *preterm* tersebut tanpa disertai ketuban pecah dini. Kegagalan terapi konservatif pada persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini yang melebihi setengah dari jumlah keseluruhan sampel pada kelompok ini dapat dimaklumi karena berdasarkan dari tabel distribusi keberhasilan terapi konservatif, jumlah sampel yang gagal dalam terapi konservatif lebih banyak dari pada sampel yang berhasil yakni sebesar 62,4% (melebihi setengah dari seluruh sampel penelitian).

Penelitian ini selaras dengan teori yang mendasari hipotesis awal peneliti yaitu teori tentang pecahnya selaput ketuban yang dapat memicu terjadinya persalinan [8][5]. Selain mekanisme tersebut, disebutkan pula bahwa ketuban pecah dini *preterm* adalah sebuah penyakit dari selaput ketuban, terganggunya faktor-faktor yang saling berinteraksi untuk mempertahankan fungsi integritas dari selaput ketuban memicu terjadinya peningkatan

inflamasi steril dan stres oksidatif. kondisi tersebut telah berlangsung sebelum terjadi ketuban pecah dini hingga selaput ketuban akhirnya pecah secara dini. Inflamasi steril berpotensi menambah beban inflamasi yang dapat memicu persalinan [8]. Pecahnya selaput ketuban menyebabkan perlindungan bagi janin kurang adekuat sehingga peran utama selaput ketuban untuk mempertahankan kehamilan kurang maksimal.

Adanya perbedaan signifikan keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini pada penelitian ini menunjukkan bahwa ketuban pecah dini sebagai penyakit penyerta dari persalinan *preterm* merupakan keadaan yang berisiko karena kemungkinan untuk terjadinya kegagalan pemberian terapi konservatif lebih besar. Pemantauan pada kehamilan baik tunggal, *gemelli*, atau kehamilan multipel lainnya yang memiliki resiko tinggi untuk mengalami persalinan *preterm* terutama yang disertai ketuban pecah dini sebaiknya rutin dilakukan. Metode terbaru untuk deteksi dini persalinan *preterm* adalah dengan *Biophysical and Biochemical Screening*. Penelitian yang dilakukan selama 15 tahun pada bidang ini menyimpulkan metode-metode terbaik yang bisa digunakan untuk deteksi klinis yakni antara lain menggunakan ultrasonografi transvaginal untuk mengukur panjang leher rahim dan tes fetal fibronectin *cervicovaginal*. Penelitian ini juga menyarankan penggunaan terapi progesteron, dan *cervical cerclage* (pengikatan leher rahim) pada ibu hamil beresiko tinggi persalinan *preterm*. Penelitian selanjutnya ditujukan untuk mengevaluasi lebih lanjut berbagai marker dari persalinan *preterm*, elektromiografi uterus ibu, dan evaluasi proteomik cairan ibu dan amniotik. Deteksi dini dan pencegahan terjadinya persalinan *preterm* sangat diperlukan untuk memulai pemberian kortikosteroid lebih awal agar kejadian yang tidak diinginkan karena paru-paru yang belum sempurna perkembangannya dapat dikurangi.

Hasil penelitian ini belum bisa digunakan sebagai acuan apalagi untuk diaplikasikan di praktik kedokteran di bidang Obstetri dan Ginekologi, karena jumlah sampel yang diteliti masih terbatas walaupun data rekam medis yang diambil dalam jangka waktu dua tahun. Hal ini dikarenakan kriteria sampel yang dibutuhkan merupakan kelompok dengan jumlah sedikit dalam populasi tersebut, sehingga sampel yang didapat kurang lebih hanya

seperempat dari jumlah keseluruhan populasi. Selain itu, karena penelitian ini dilakukan dengan mengambil data sekunder sehingga kelengkapan data tergantung dari penulisan data rekam medis rumah sakit terkait. Terdapat beberapa pasien yang mempunyai rekam medis yang kurang lengkap sehingga menyebabkan sampel yang didapat tidak sepenuhnya mewakili populasi yang diambil dari data rekam medis dalam kurun waktu dua tahun.

Simpulan dan Saran

Penelitian ini menyimpulkan bahwa terapi konservatif yang diberikan pada persalinan *preterm* disertai ketuban pecah dini lebih banyak yang gagal daripada yang berhasil, sedangkan terapi konservatif yang diberikan pada persalinan *preterm* tanpa disertai ketuban pecah dini lebih banyak yang berhasil. Dan terdapat perbedaan yang signifikan dari keberhasilan terapi konservatif antara persalinan *preterm* disertai dan tanpa disertai ketuban pecah dini di RSD dr. Soebandi Jember.

Beberapa saran yang dapat diberikan antara lain, agar pihak RSD dr. Soebandi melakukan pencatatan status pasien pada rekam medis dengan lebih teratur dan lengkap; selain itu dapat dilakukan penelitian tentang tingkat keberhasilan terapi konservatif pada persalinan *preterm* usia kehamilan 34 sampai 37 minggu, dikarenakan di Indonesia ibu hamil dengan persalinan *preterm* usia kehamilan tersebut tetap diberikan terapi konservatif meskipun lebih banyak sumber yang menyebutkan bahwa persalinan *preterm* dengan usia kehamilan tersebut disarankan untuk dilakukan terapi aktif (delivery advice).

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization. Newborn: Reducing Mortality: WHO; 2016. [cited 09 Juni 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/en/>.
- [2] Sarah AH, Clare M. Management of preterm labour. NHS Foundation Trust, Manchester, UK. Elsevier Inc. 2016.
- [3] World Health Organization; 2015. WHO Recommendations On Interventions To Improve Preterm Birth Outcomes. WHO Library Cataloguing in Publication Data. ISBN 978 92 4 150898 8.
- [4] World Health Organization. Preterm Birth: WHO; 2016. [cited 09 Juni 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
- [5] Sarwono P. Ilmu kebidanan. Jakarta: Yayasan Bina Sarwono Prawirohardjo; 2014.
- [6] Eliza, Dina DN, dan Rosmiyati. Determinan persalinan prematur di RSUD dr. Abdul Moeloek. Jurnal Kesehatan Politeknik Kesehatan Tanjung Karang. 2017; 8(2): 305-309.
- [7] World Health Organization Country Office for Indonesia. Persalinan Preterm. Edukia; 2013. [cited 09 Juni 2017]. Available from: <http://www.edukia.org/web/kbibu/6-4-9-persalinan-preterm/>.
- [8] Ramkumar M. Human fetal membranes at term: dead tissues or signalers of parturitions. Elsevier Inc. 2016.
- [9] Aviad C, Avital SR, Yoni C, Dror M, Eli R. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014; 181: 28–31.
- [10] Priscilla F, Linda D, Anthony A, Krista J. Effects of latency on maternal and neonatal outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2013; 35(8): 710–717.
- [11] Elsa L, Pierre YA, Heloise T, Monique K, Bruno L, Damien Subtil, Loic S, Catherine A, Bruno C, Thierry D, Pierre D, Claude D, Michel D, Cecile L, Jaccques EG, Christophe V, Norbert W, Laurence FL, Francois G, Gilles K. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study. The Journal of Pediatrics. 2017.
- [12] Sugiyono. Metode penelitian kuantitatif kualitatif dan R&D. Edisi 22. Bandung: Alfabeta; 2015.
- [13] Jaya K. ketuban pecah dini dan peranan amniopatch dalam penatalaksanaan ketuban pecah dini preterm. Denpasar: SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2012.
- [14] I Made B, 2013. Peran matriks metalloproteinase (MMPs) pada pematangan serviks dalam kasus persalinan preterm. Denpasar: Program Pasca Sarjana Universitas Udayana; 2013.
- [15] Tjokorda GAS. Kerja surfaktan dalam

- pematangan paru bayi preterm. Denpasar: SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2013.
- [16] Rika E, Joserizal S, Hafni B. Perbedaan rerata kadar IL-6 serum maternal berdasarkan keberhasilan pemberian tokolitik pada partus prematurus imminens. *OBGIN EMAS*. 2016; 1(2): 16.
- [17] Puji I. Perbandingan efektivitas nifedipin dan isoksuprin dalam menghambat proses persalinan preterm. Tesis. Semarang: Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Universitas Diponegoro; 2013.
- [18] Jenny J. Efektivitas dan efek samping ketorolac sebagai tokolitik pada ancaman Persalinan Prematur. Tesis. Semarang: Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Universitas Diponegoro; 2008.
- [19] Bensahla TM, Bendaoued D, Bouhassoun N, Boutiba M, Cherif A. La menace d'acchouchement premature. Tlemcen: Universitae Abou Bakr Belkaid; 2013.