



Hubungan Kadar D-dimer pada Ibu Hamil COVID-19 terhadap Kejadian Ketuban Pecah Dini di RSUD Dr. Moewardi

Anggriyani Widya Pramuni^{1*}, Teguh Prakosa², Sigit Setyawan³, Affi Angelia Ratnasari²

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
2. Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
3. Laboratorium Parasitologi dan Mikologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

Korespondensi : anggriyanwidya@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Salah satu komplikasi COVID-19 pada ibu hamil yaitu terjadinya ketuban pecah dini. Infeksi SARS-CoV-2 mengaktifasi sitokin-sitokin inflamasi yang berkontribusi terhadap suatu kondisi hiperkoagulabilitas dengan mengaktifasi trombin yang memicu terjadinya ketuban pecah dini. Salah satu *marker* dari koagulasi yang dapat menentukan prognosis pasien COVID-19 adalah kadar D-dimer. Dibandingkan dengan wanita hamil yang tidak mengalami COVID-19, peningkatan kadar D-dimer yang lebih tinggi didapatkan pada wanita hamil yang mengalami COVID-19. Penelitian ini diharapkan dapat menunjukkan apakah terdapat hubungan antara kadar D-dimer pada ibu hamil yang mengalami COVID-19 terhadap kejadian ketuban pecah dini.

Metode: Penelitian dilakukan melalui pendekatan *cross-sectional* di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta dengan total 67 sampel yang tercatat di rekam medis pada periode Maret 2020 hingga Maret 2023. Setelah data diperoleh, analisis kemudian dilakukan pada *software* SPSS dengan uji *Chi-Square*.

Hasil: Hasil analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan kejadian KPD pada ibu hamil COVID-19 ($p=0,014$). Ibu hamil dengan KPD memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami KPD. Nilai Odds Ratio sebesar 0,261 menunjukkan bahwa ibu hamil dengan kadar D-dimer tinggi memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami KPD.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer pada ibu hamil COVID-19 dengan kejadian KPD. Peningkatan kadar D-dimer dapat menjadi indikator potensial untuk mengidentifikasi ibu hamil yang berisiko mengalami KPD.

Kata Kunci: D-dimer; ketuban pecah dini; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: One of the complications of COVID-19 in pregnant women is premature rupture of membranes. SARS-CoV-2 infection activates inflammatory cytokines that contribute to hypercoagulability by activating thrombin which triggers premature rupture of membranes. One of the markers of coagulation that can determine the prognosis of COVID-19 patients is D-dimer levels. Compared to pregnant women who do not experience COVID-19, a higher increase in D-dimer levels is found in pregnant women who experience COVID-19. This study is expected to show whether there is a relationship between D-dimer levels in pregnant women who experience COVID-19 and the incidence of premature rupture of membranes.

Methods: The study was conducted through a cross-sectional approach at RSUD Dr. Moewardi, Surakarta with a total of 67 samples recorded in medical records in the period March 2020 to March 2023. After the data was obtained, the analysis was then carried out on SPSS software with the Chi-Square test.

Results: Results: The analysis results showed a significant relationship between D-dimer levels and the incidence of PROM in pregnant women with COVID-19 ($p=0.014$). Pregnant women with PROM had higher D-dimer levels compared to those without PROM. An Odds Ratio of 0.261 indicates that pregnant women with high D-dimer levels have a lower risk of experiencing PROM.

Conclusion: *There is a significant relationship between D-dimer levels in pregnant women with COVID-19 and the incidence of PROM. Increased D-dimer levels can be a potential indicator to identify pregnant women at risk of experiencing PROM.*

Keywords: *D-dimer; premature rupture of membranes; COVID-19*

PENDAHULUAN

Pada Desember, 2019, kasus COVID-19 yang diakibatkan oleh infeksi dari SARS-CoV-2 pertama kali teridentifikasi (Qun Li., 2020). Karakteristik klinis dari COVID-19 sebagian besar menunjukkan infeksi yang ringan seperti demam (Guan *et al.*, 2020). Meskipun demikian, gambaran klinis seperti infeksi yang berat dengan risiko kematian tinggi juga didapatkan pada sejumlah pasien (Yu *et al.*, 2020). Tingkat keparahan COVID-19 salah satunya ditandai dengan fungsi koagulasi yang abnormal, termasuk meningkatnya kadar D-dimer yang umum ditemukan pada penderita COVID-19 dengan risiko kematian tinggi (Han *et al.*, 2020). Peningkatan kadar D-dimer terjadi ketika sitokin inflamasi mengakibatkan ketidakseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis pada alveolus. Hal tersebut kemudian mengaktifasi sistem fibrinolisis sehingga kadar D-dimer meningkat (Yu *et al.*, 2020).

Perubahan pada sistem koagulasi dan fibrinolisis juga umum ditemukan pada kondisi kehamilan normal (Wastnedge *et al.*, 2021). Kehamilan yang normal ditandai dengan suatu kondisi hiperkoagulabilitas fisiologis yang mencapai derajat tertingginya pada trimester ketiga. Salah satu *marker* dari kondisi hiperkoagulabilitas ini adalah adanya peningkatan kadar D-dimer yang akan meningkat konsentrasinya sesuai trimester kehamilan (Siennicka *et al.*, 2020).

Di satu sisi, wanita hamil adalah salah satu populasi yang rentan terhadap infeksi dari SARS-CoV-2. Kehamilan yang disertai dengan kondisi COVID-19 dapat memiliki efek yang sinergis terhadap suatu kondisi protrombotik atau hiperkoagulabilitas serta komplikasi lain pada kehamilan (Wastnedge *et al.*, 2021). Hal ini ditunjukkan oleh adanya peningkatan dari kadar D-dimer (Abou-Ismael *et al.*, 2020). Dibandingkan dengan wanita hamil tanpa COVID-19, peningkatan kadar D-dimer yang lebih tinggi didapatkan pada wanita hamil dengan COVID-19, meskipun perbedaannya tidak signifikan (Coomber *et al.*, 2021). Salah satu komplikasi dari COVID-19 pada kehamilan yaitu ketuban pecah dini (Nurdamayanti *et al.*, 2020). Infeksi SARS-CoV-2 mengaktifasi serangkaian mediator dan jalur biokimia inflamasi yang dapat memicu terjadinya ketuban pecah dini (Martinez-Perez *et al.*, 2021). Teraktivasinya sitokin-sitokin inflamasi ini juga berkontribusi terhadap suatu kondisi hiperkoagulasi yang memicu pembentukan trombin. Ketuban pecah dini kemudia terpicu oleh suatu pelemahan ketuban yang diakibatkan oleh aktivitas dari trombin tersebut (Nishimura *et al.*, 2020).

Ketuban pecah dini memiliki risiko terhadap ibu serta neonatus. Infeksi pada rongga amnion hingga kematian maternal, infeksi serta *stress* pada janin merupakan komplikasi yang dapat terjadi akibat KPD (Assefa *et al.*, 2018). Di antara seluruh kehamilan di dunia, kejadian KPD mencapai angka 5%–15% (Tiruye *et al.*, 2021). Angka kematian bayi (AKB) di Kota Surakarta pada 2020 mencapai 1,14 kematian per seribu kelahiran hidup, sedangkan di Jawa Tengah angkanya mencapai 32 kematian per seribu kelahiran hidup (Dinas Kesehatan Kota Surakarta, 2020). Secara global, dari tiga penyebab kematian utama neonatus, satu di antaranya merupakan kelahiran prematur. KPD menyebabkan sekitar 40% kelahiran prematur. KPD berkaitan dengan 18%–20% mortalitas serta 21,4% morbiditas perinatal (Tiruye *et al.*, 2021).

Terjadinya berbagai komplikasi pada kehamilan yang berkaitan dengan COVID-19 ini telah banyak diteliti, tetapi belum banyak penelitian yang berfokus pada komplikasi ketuban pecah dini pada

COVID-19 dan kaitannya dengan kadar D-dimer yang berguna dalam pemantauan progresivitas dari COVID-19. Oleh karena itu, hubungan antara meningkatnya kadar D-dimer yang merupakan salah satu tanda adanya perubahan fungsi koagulasi terhadap kejadian ketuban pecah dini pada wanita hamil yang mengalami COVID-19 akan menjadi topik pada penelitian ini.

METODE

Penelitian dilakukan dengan kerangka bentuk penelitian yaitu analitik observasional melalui pendekatan *cross-sectional* di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, pada Maret hingga April 2023. Subjek pada penelitian ini yaitu pasien wanita hamil yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil RT-PCR positif, mengalami dan tidak mengalami ketuban pecah dini, tidak mengalami emboli paru, tidak mengalami thrombosis vena dalam, tidak mengalami koagulasi intravaskular diseminata, serta terdapatnya data kadar D-dimer yang tercatat pada rekam medis RSUD Dr. Moewardi Surakarta dalam rentang waktu Maret 2020 hingga Maret 2023. Sampel yang digunakan yaitu sejumlah 67 sampel dengan 38 sampel merupakan pasien dengan KPD dan 29 sampel merupakan pasien yang tidak mengalami KPD. Teknik *purposive sampling* dilakukan dalam pengambilan sampel penelitian dengan kadar D-dimer sebagai variabel bebasnya dan kejadian ketuban pecah dini (KPD) sebagai variabel terikatnya. Kadar D-dimer menunjukkan kadar produk sampingan hasil degradasi *cross-linked* fibrin selama proses fibrinolysis (Johnson *et al.*, 2019). Pada penelitian ini, kadar D-dimer diukur pada awal pasien masuk dan menggunakan satuan ng/ml. Nilai rujukan kadar normal D-dimer pada wanita hamil ditentukan berdasarkan suatu studi yaitu ≤ 1653 ng/ml untuk trimester dua dan ≤ 2256 ng/ml untuk trimester tiga (Siennicka *et al.*, 2020). Ketuban pecah dini terjadi ketika selaput ketuban pecah sebelum terdapat tanda persalinan (Tiruye *et al.*, 2021). Status KPD didapatkan dari diagnosis pada rekam medis. Data penelitian diuji dengan uji *Chi-Square* untuk melihat korelasi antara dua variabel, yaitu kadar D-dimer pada ibu hamil COVID-19 dengan kejadian KPD.

Penelitian ini dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk melakukan penelitian berdasarkan surat yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor surat 848/V/HREC/2023. Penelitian yang dilakukan juga sudah memiliki izin dari Bagian Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dengan nomor 969/UN27.06/PT.01.04/2023 serta izin dari bagian pendidikan dan penelitian RSUD Dr. Moewardi dengan nomor surat 893/7.494/2023.

HASIL

Pengambilan data penelitian dilakukan sejak Juni hingga Juli 2023 di instalasi rekam medis RSUD Dr. Moewardi, Surakarta. Setelah melalui proses eliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sejumlah 67 sampel didapatkan melalui pengambilan data tersebut. Persebaran frekuensi masing-masing variabel diketahui dengan melakukan analisis univariat. Selanjutnya, uji *Chi-Square* digunakan dalam melakukan analisis bivariat untuk melihat korelasi antara kedua variabel. Uji *Mann-Whitney* juga dilakukan untuk membandingkan rata-rata dari dua data kontinyu dengan distribusi yang tidak normal.

Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan tabel 1 didapatkan beberapa distribusi karakteristik sampel antara lain usia ibu, usia gestasi, dan paritas. Dari 67 subjek penelitian, mayoritas subjek yang berjumlah 34 (50,7%) wanita hamil dengan KPD dan 23 (34,3%) wanita hamil tanpa KPD berada pada rentang usia 20-35 tahun, serta hasil *P-Value* adalah 0,309 ($P > 0,05$). Berdasarkan usia gestasi, mayoritas subjek sejumlah 37 (55,2%) wanita hamil dengan KPD berada pada trimester III, sedangkan pada wanita hamil tanpa KPD, mayoritas subjek juga berada pada trimester III yaitu sejumlah 27 (40,3%) subjek, dengan hasil *P-Value* adalah 0,574 ($P > 0,05$). Berdasarkan paritas, mayoritas subjek yaitu sejumlah 18 (26,9%) subjek ibu

hamil dengan KPD dan 13 (19,4%) subjek ibu hamil non-KPD merupakan primipara dengan hasil *P-Value* adalah 0,897 ($P>0,05$).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Sampel

Karakteristik	KPD (%)	Non-KPD (%)	<i>P-Value</i>
Usia Ibu			
20-35 tahun	34 (50,7%)	23 (34,3%)	0,309
>35 tahun	4 (6%)	6 (9%)	
Usia Gestasi			
Trimester II	1 (1,5%)	2 (3%)	0,574
Trimester III	37 (55,2%)	27 (40,3%)	
Paritas			
Nullipara	15 (22,4%)	11 (16,4%)	0,897
Primipara	18 (26,9%)	13 (19,4%)	
Multipara	5 (7,5%)	5 (7,5%)	

Analisis Univariat

Distribusi frekuensi dari masing-masing variabel diketahui dengan melakukan analisis univariat. Hasil yang didapatkan yaitu sebagai berikut:

Tabel 2. Distribusi Kejadian Ketuban Pecah Dini (KPD)

Kejadian KPD	F	%
KPD	38	56,7
Non-KPD	29	43,3
Total	67	100

Tabel 2 menunjukkan bahwa total subjek penelitian yaitu sejumlah 67 subjek yang terdiri atas 38 (56,7%) subjek ibu dengan KPD dan 29 (43,3%) subjek non-KPD.

Tabel 3. Distribusi Kadar D-dimer

Kadar D-dimer (ng/mL)	F	%
Trimester II		
≤ 1653	2	3
> 1653	1	1,5
Trimester III		
≤ 2256	40	59,7
> 2256	24	35,8
Total	67	100

Berdasarkan data yang tersaji pada tabel 3, pada trimester II, terdapat sejumlah 2 subjek (3%) yang memiliki kadar D-dimer ≤ 1653 ng/ml dan 1 subjek (1,5%) dengan kadar D-dimer > 1653 ng/ml. Pada trimester III, sejumlah, sebagian besar subjek memiliki kadar D-dimer ≤ 2256 ng/ml yaitu sejumlah 40 subjek (59,7%), sedangkan yang memiliki nilai kadar D-dimer > 2256 yaitu sejumlah 24 subjek (35,8%).

Berdasarkan tabel 4, didapatkan bahwa *mean* (nilai rata-rata) kadar D-dimer yaitu 2670,82 ng/ml dengan 736 ng/ml sebagai nilai minimum dan 13940 ng/ml sebagai nilai maksimumnya.

Tabel 4. Karakteristik Kadar D-dimer

Karakteristik	Nilai
<i>Mean</i>	2670,82
Median	1920,00
<i>Std. Deviation</i>	2528,17
Minimum	736,00
Maksimum	13940,00
<i>Range</i>	13204,00

Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk menilai normal atau tidaknya distribusi atau persebaran data dari kadar D-dimer. Hal ini menentukan apakah dalam analisis data digunakan uji parametrik atau nonparametrik. Jumlah sampel pada penelitian ini yaitu 67 (jumlah sampel ≥ 50) sehingga dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*.

Tabel 5. Uji Normalitas *Kolmogorov-Smirnov* Kadar D-dimer

	<i>Statistic</i>	df	<i>P-Value</i>
Kadar D-dimer	0,265	67	0,000

Berdasarkan tabel 5, *P-Value* yang didapatkan dari uji normalitas adalah 0,000 ($P < 0,05$). Berdasarkan nilai yang diperoleh dapat diketahui bahwa kadar D-dimer tidak terdistribusi normal sehingga analisis bivariat dilakukan dengan uji nonparametrik *Mann-Whitney*.

Analisis Bivariat

Uji *Chi-Square* digunakan dalam melakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara kadar D-dimer terhadap kejadian KPD pada ibu hamil dengan COVID-19. Selanjutnya, perhitungan *Odds-Ratio* dilakukan untuk mengetahui faktor risiko terhadap frekuensi suatu penyakit.

Tabel 6. Hubungan Kadar D-dimer pada Ibu Hamil COVID-19 terhadap Kejadian Ketuban Pecah Dini (KPD)

Kadar D-dimer	KPD	Non-KPD	<i>P-Value</i>	<i>Odds-Ratio</i>
Normal	19 (28,4%)	23 (34,3%)	0,014	3,833
Abnormal	19 (28,4%)	6 (9%)		

Tabel 6 menunjukkan hasil dari analisis bivariat. Berdasarkan data tersebut, didapatkan bahwa pada subjek dengan KPD yang memiliki kadar D-dimer normal dan abnormal masing-masing sejumlah 19 subjek (28,4%). Pada subjek non-KPD, sejumlah 23 subjek (34,3%) memiliki kadar D-dimer normal, sedangkan 6 subjek (9%) memiliki kadar D-dimer abnormal.

Berdasarkan hasil yang telah dianalisis dengan uji *Chi-Square*, *P-Value* yang didapatkan adalah 0,014 ($P < 0,05$). Berdasarkan nilai yang diperoleh, dapat diketahui bahwa antara kadar D-dimer pada ibu hamil COVID-19 dengan kejadian KPD didapatkan adanya hubungan yang signifikan. Berdasarkan hasil perhitungan *Odds-Ratio*, didapatkan bahwa ibu hamil COVID-19 dengan kadar D-dimer abnormal memiliki kemungkinan mengalami KPD lebih tinggi 3,833 kali lipat dibandingkan ibu hamil dengan kadar D-dimer normal.

Uji *Mann-Whitney* juga dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan kadar D-dimer pada subjek dengan KPD dan non-KPD. Hasil yang didapatkan pada table 7.

Berdasarkan data yang tersaji pada tabel 7, didapatkan *P-Value* adalah 0,019 ($P < 0,05$). Berdasarkan nilai yang diperoleh, dapat diketahui bahwa antara kadar D-dimer pada ibu hamil COVID-19 dengan KPD dan tanpa KPD, didapatkan suatu perbedaan yang bermakna. Nilai kadar D-dimer pada

subjek yang mengalami KPD lebih tinggi (*mean rank* 38,88) dibandingkan dengan subjek non-KPD (*mean rank* 27,60).

Tabel 7. Perbandingan Kadar D-dimer antara Ibu Hamil COVID-19 dengan KPD dan Non-KPD

Kejadian KPD	N	Mean Rank Kadar D-dimer	P-Value
KPD	38	38,88	0,019
Non-KPD	29	27,60	

PEMBAHASAN

Analisis Hasil Penelitian

Berdasarkan data yang didapatkan melalui penelitian ini dan dieliminasi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh bahwa sebagian besar subjek yaitu 34 (50,7%) subjek ibu hamil dengan KPD dan 23 (34,3%) subjek non-KPD berusia 20-35 tahun. *P-Value* yang didapatkan yaitu 0,309 ($P > 0,05$). Hal itu berarti bahwa antara usia ibu dengan kejadian KPD tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan. Hasil tersebut tidak sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa KPD lebih rentan terjadi pada ibu hamil dengan usia < 20 tahun serta > 35 tahun (Rahayu & Sari, 2017). Saat berusia < 20 tahun, fungsi dari organ reproduksi wanita belum optimal (Nurfianto et al., 2019). Pada usia > 35 tahun, kondisi dan fungsi uterus berkurang, jaringan dan otot pada rongga panggul melemah (Maryuni & Kurniasih, 2017).

Distribusi usia gestasi menunjukkan bahwa mayoritas subjek berada pada trimester III yaitu sejumlah 37 (55,2%) subjek pada ibu dengan KPD dan 27 (40,3%) subjek pada ibu non-KPD. *P-Value* yang diperoleh adalah 0,574 ($P > 0,05$). Hal tersebut berarti bahwa antara usia gestasi dengan kejadian KPD tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan. Hasil yang didapatkan tidak sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa selaput ketuban akan semakin melemah seiring dengan semakin tuanya usia kehamilan. Peningkatan *matrix metalloproteinase* menjelang persalinan mengakibatkan selaput ketuban mudah pecah (Rahayu & Sari, 2017).

Distribusi paritas menunjukkan bahwa mayoritas subjek ibu hamil dengan maupun tanpa KPD merupakan primipara dengan masing-masing sejumlah 18 (26,9%) dan 13 (19,4%) subjek. *P-Value* yang didapatkan adalah 0,897 ($P > 0,05$). Hal itu berarti bahwa antara paritas dengan kejadian KPD tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan. Hasil yang didapatkan tidak sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa semakin banyak jumlah paritasnya, maka risiko kejadian KPD juga lebih besar karena persalinan-persalinan sebelumnya membuat struktur serviks rusak sehingga rentan menyebabkan infeksi pada selaput ketuban (Rahayu & Sari, 2017).

Berdasarkan uji *Chi-Square* yang telah dilaksanakan, antara kadar D-dimer pada ibu hamil COVID-19 dengan kejadian KPD didapatkan adanya suatu hubungan yang signifikan dengan hasil *P-Value* adalah 0,014 ($P < 0,05$). Hal tersebut sesuai dengan hipotesis penelitian bahwa terdapat hubungan antara kadar D-dimer pada ibu hamil yang mengalami COVID-19 terhadap kejadian KPD. Kadar D-dimer yang abnormal lebih banyak didapatkan pada subjek dengan KPD yaitu sejumlah 19 (28,4%) subjek dibandingkan dengan subjek non-KPD yaitu sejumlah 6 (9%) subjek. Berdasarkan hasil perhitungan *Odds-Ratio*, didapatkan bahwa ibu hamil COVID-19 dengan kadar D-dimer abnormal memiliki kemungkinan mengalami KPD lebih tinggi 3,833 kali lipat dibandingkan ibu hamil dengan kadar D-dimer normal.

Berdasarkan uji *Mann-Whitney*, *P-Value* yang didapatkan adalah 0,019 ($P < 0,05$) dengan nilai kadar D-dimer pada subjek yang mengalami KPD lebih tinggi (*mean rank* 38,88) dibandingkan dengan subjek non-KPD (*mean rank* 27,60). Hasil ini menunjukkan bahwa kadar D-dimer antara ibu hamil yang mengalami COVID-19 dengan KPD dan tanpa KPD, terdapat perbedaan yang bermakna.

Kedua hal tersebut sejalan dengan suatu penelitian yang menyebutkan bahwa dalam suatu kondisi hiperkoagulasi, yang salah satunya ditandai dengan adanya peningkatan kadar D-dimer,

interaksi aktin-miosin akan teraktivasi dan menyebabkan kontraksi dari myometrium sehingga ketuban rentan untuk pecah (Nishimura et al., 2020).

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu tidak semua kadar D-dimer pasien ibu hamil COVID-19 yang mengalami KPD tercatat pada rekam medis. Keterbatasan pada sampel penelitian menyebabkan kriteria inklusi dan eksklusi dilonggarkan sehingga terdapat beberapa kondisi dan komorbid yang tidak terkontrol. Hal ini dapat menjadi suatu faktor perancu yang mempengaruhi hasil penelitian. Faktor-faktor tersebut di antaranya yaitu jumlah paritas, usia gestasi, usia maternal, distensi uterus pada kondisi gemelli, letak janin, anemia, adanya infeksi intraamniotik, kondisi kekurangan gizi, diabetes, hipertensi, obesitas, keganasan, adanya kebiasaan merokok, hingga faktor status sosial ekonomi yang rendah. Keterbatasan terkait sampel ini menyebabkan hasil yang didapatkan melalui penelitian ini tidak dapat mewakili suatu populasi yang besar.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer pada ibu hamil COVID-19 dengan kejadian Ketuban Pecah Dini. Kadar D-dimer yang lebih tinggi pada ibu hamil COVID-19 berhubungan dengan penurunan risiko KPD. Meskipun demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih robust dan jumlah sampel yang lebih besar untuk mengkonfirmasi hasil ini dan mengeksplorasi mekanisme yang mendasari hubungan tersebut. Informasi ini dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi ibu hamil COVID-19 yang berisiko tinggi mengalami KPD dan memberikan intervensi yang tepat untuk mencegah komplikasi persalinan prematur.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih tertuju kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret serta Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUD Dr. Moewardi yang telah mengizinkan dilaksanakannya penelitian ini serta Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. Moewardi yang telah menyediakan fasilitas kepada peneliti dalam proses pengambilan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arifah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*, 194(January), 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
- Assefa, N. E., Berhe, H., Girma, F., Berhe, K., Berhe, Y. Z., Gebrehet, G., Werid, W. M., Berhe, A., Rufae, H. B., & Welu, G. (2018). Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study 11 Medical and Health Sciences 1114 Paediatrics and Reproductive Medicine. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2016-6>
- Coomber, C., Adamson, M., Collins, P., Collis, R., Jenkins, V., Metodiev, Y., & Lloyd, L. (2021). P.3 D-dimers are elevated in pregnant women with and without COVID-19. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 46, 103001. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.103001>
- Dayal, S., & Hong, P. L. (2022). *Premature Rupture of Membranes*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
- Dinas Kesehatan Kota Surakarta. (2020). *Profil Kesehatan Kota Surakarta 2020*. Dinas Kesehatan Kota Surakarta. <https://dinkes.surakarta.go.id/profil-kesehatan/>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., Liu, X. H., & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1116–1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- Johnson, E. D., Schell, J. C., & Rodgers, G. M. (2019). The D-dimer assay. *American Journal of Hematology*, ajh.25482. <https://doi.org/10.1002/ajh.25482>
- Martinez-Perez, O., Prats Rodriguez, P., Muner Hernandez, M., Encinas Pardilla, M. B., Perez Perez, N., Vila Hernandez, M. R., Villalba Yarza, A., Nieto Velasco, O., Del Barrio Fernandez, P. G., Forcen Acebal, L., Orizales Lago, C. M., Martinez Varea, A., Muñoz Abellana, B., Suarez Arana, M., Fuentes Ricoy, L., Martinez Diago, C., Janeiro Freire, M. J., Alférez Alvarez-Mallo, M., Casanova Pedraz, C., ... Sainz Bueno, J. A. (2021). The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 273. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03742-4>
- Maryuni, & Kurniasih, D. (2017). Risk factors of premature rupture of membrane. *Kesmas*, 11(3), 133–137. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v11i3.1153>
- Nishimura, F., Mogami, H., Moriuchi, K., Chigusa, Y., Mandai, M., & Kondoh, E. (2020). Mechanisms of thrombin-induced myometrial contractions: Potential targets of progesterone. *PLOS ONE*, 15(5), e0231944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231944>
- Nurdamayanti, F., Riafisari, A. A., & Semarang, M. (2020). Literatur Review : Komplikasi Kehamilan Pada Ibu Hamil yang Terinfeksi. *Seminar Nasional Publikasi Hasil-Hasil Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat Universitas Muhammadiyah Semarang*, 3, 703–710.
- Nurfianto, S., Hadi, U., & Purnomo, W. (2019). Relationship between maternal age, gravida and gestational age with premature rupture of membrane in adolescent pregnancy. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 13(4), 756–760. <https://doi.org/10.5958/0973-9130.2019.00384.0>
- Qun Li. (2020). Notes from the Field: An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, 2(5), 1–5. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.022>
- Rahayu, B., & Sari, A. N. (2017). Studi Deskriptif Penyebab Kejadian Ketuban Pecah Dini (KPD) pada Ibu Bersalin. *Jurnal Ners Dan Kebidanan Indonesia*, 5(2), 134. [https://doi.org/10.21927/jnki.2017.5\(2\).134-138](https://doi.org/10.21927/jnki.2017.5(2).134-138)
- Siennicka, A., Kłysz, M., Chełstowski, K., Tabacznik, A., Marcinowska, Z., Tarnowska, P., Kulesza, J., Torbe, A., & Jastrzębska, M. (2020). Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: The Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3192350>
- Tiruye, G., Shiferaw, K., Tura, A. K., Debella, A., & Musa, A. (2021). Prevalence of premature rupture of membrane and its associated factors among pregnant women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*, 9, 205031212110539. <https://doi.org/10.1177/20503121211053912>
- Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
- Yu, H., Qin, C., Chen, M., Wang, W., & Tian, D. (2020). D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research*, 195(January), 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>