

PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN 6 PADA PERSALINAN PRETERM DAN KEHAMILAN NORMAL

Visti Delvina¹⁾, Arni Amir²⁾, Ermawati³⁾

Fakultas Kesehatan Program Studi Kebidanan, Universitas Fort De Kock, Kota Bukittinggi Sumatra Barat

vistidelvina@fdk.ac.id, arniamir@gmail.com, ermawati@gmail.com

Abstrak

Persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi antara 20 minggu dan sebelum 37 minggu kehamilan yang ditandai adanya kontraksi teratur dari uterus yang dapat menyebabkan penipisan dan pendataran serviks. Persalinan preterm menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Meningkatnya kadar interleukin 6 selama kehamilan dapat menstimulasi terjadinya persalinan preterm. Desain penelitian ini adalah cross sectional komparatif, penelitian dilakukan di RSUD Rasidin, RSI Siti Rahmah dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada bulan Maret – Juni 2018. Jumlah sampel sebanyak 50 yang dipilih secara consecutive sampling, yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu persalinan preterm dan kehamilan normal. Kadar interleukin 6 diperiksa dengan metode ELISA. Data dianalisa menggunakan uji t test. Hasil penelitian rerata kadar IL-6 pada kelompok persalinan preterm adalah $90,22 \pm 21,41$ ng/L dan rerata kadar IL-6 pada kelompok kehamilan normal adalah $75,57 \pm 14,01$ ng/L dengan nilai p 0,006. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar IL-6 pada persalinan preterm dan kehamilan normal. Kesimpulan, kadar IL-6 pada kelompok

Kata Kunci: kadar IL-6, persalinan preterm

Abstract

Preterm labor occurs between 20 weeks and before 37 weeks of pregnancy. It is indicated by regular contractions of the uterus and it may cause the thinning and flattening of the cervix. Preterm labor also causes the high rates of perinatal morbidity and mortality. Increasing levels of interleukin 6 during pregnancy can stimulate the preterm labor. The design of this research was a comparative cross sectional study. It was conducted in Rasidin District Hospital, Siti Rahmah Hospital and Biomedical Laboratory, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang on March to June 2018. There were 50 samples in this research. It was selected by consecutive sampling. The samples were divided into two groups: preterm labor and normal pregnancy. The interleukin 6 levels were examined by the ELISA method. Then, the data were analyzed by using the t test. The results of this research showed that the mean level of IL-6 in the preterm labor group was 90.22 ± 21.41 ng / L. Then, 75.57 ± 14.01 ng / L for the mean level of IL-6 in the normal pregnancy group with $p= 0.006$. Moreover, statistical test inferred that there were significant differences between IL-6 levels in preterm labor and normal pregnancy. In short, it can be concluded that IL-6 levels in the preterm labor group were higher than normal pregnancy group.

Keywords: IL-6 levels, preterm labor

PENDAHULUAN

Data WHO 2012 menemukan bahwa Indonesia berada pada posisi yang cukup mengkhawatirkan, hal ini dikarenakan Indonesia berada pada posisi negara dengan prevalensi persalinan *preterm* >15% yang mana posisi ini juga di ketahui di tempati oleh negara dengan angka ekonomi rendah

dan daerah konflik seperti Malawi, Kongo, Zimbabwe, Mozambik dan Pakistan. Data yang di himpun oleh UNICEF dalam jurnal *Maternal and Newborn Health Disparities in Indonesia 2012* menemukan bahwa tren kematian di sebabkan terutama oleh kelahiran prematur mencapai 35,5% dari semua kelahiran, kelahiran dengan asfiksia dan trauma 21,6% dan kelainan kongenital

sebanyak 17,1%. Berdasarkan *Indonesia Profile Of Preterm And Low Birth Weight Prevention And Care* tahun 2017 yang dilakukan oleh badan peduli kelahiran prematur dan kematian pada fetus menemukan bahwa di Indonesia 779.000 bayi lahir lebih awal setiap tahun dan 25.900 anak dibawah lima tahun meninggal dunia yang dikaitkan dengan kejadian persalinan *preterm* dengan komplikasi.

peningkatan kadar IL-6 juga berkaitan erat dengan terhadap peningkatan *matrix-metalloproteinase* (MMP9) merupakan enzim utama dalam kejadian persalinan *preterm* (memiliki kemampuan dalam merekonstruksi dan lisis pada jaringan kolagen, terutama pada membran amnion) yang disekresikan oleh sebagian besar sitokin yang di hasilkan yang meningkat dikarenakan tidak terdapatnya regulasi mikronutien yang baik (Holanda *et al*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Kothari *et al* (2014) menemukan bahwa *interleukin-6* akan meningkatkan sebagian besar sekresi dari *matrix metalloproteinase*, proses ini diketahui berkaitan dengan pembentukan prostaglandin yang di induksi oleh enzim *cyclooxygenase*. Baik IL-6 maupun prostaglandin secara bersamaan meningkatkan laju ekspresi gen MMP9 yang dapat menjadi indikator dalam kejadian inflamasi kronis. Tanda-tanda yang menstimulasi aktivitas MMP belum dapat dipahami sepenuhnya. Namun, PGE2 merangsang MMP-9 di membran janin *ex vivo* dan PGF2 merangsang MMP-2 dan MMP-9, dan menghambat produksi TIMP-1 dalam desidua *ex vivo*. Selain itu, IL-1 meningkatkan biosintesis dari kolagenase (MMP-1, -8 dan -13) dalam kultur sel chorionic *ex vivo*. Sejak COX,-2 yang memproduksi prostaglandin dan IL-1 dimana keduanya meningkat pada membran janin yang berhubungan dengan awal persalinan, peningkatan aktivitas MMP

mungkin dirangsang oleh adanya prostaglandin endogen yang meningkat.

Peningkatan sitokin inflamasi menjadi sumber utama dalam pecahnya selaput ketuban, hal ini disebabkan adanya aktivasi persinyalan sintesis glukokortikoid yang di ikuti dengan peningkatan transkripsi beberapa gen inflamasi. Persinyalan ini diketahui erat kaitannya dengan lisis kolagen membran yang menyebabkan ruptur pada membran amniotic.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan studi *cross-sectional comparative*. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Rasidin Kota Padang dan RSI Siti Rahmah. Penelitian ini dimulai pada bulan Februari 2017 s/d Juni 2018. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh ibu dengan persalinan *preterm* dan sebagai kontrol adalah seluruh ibu hamil dengan kehamilan normal. Sampel pada penelitian ini adalah sebagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling* sebanyak 25 kasus dan 25 kontrol. Untuk melihat perbedaan dengan uji *Independent t* test.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik sampel penelitian yaitu usia dan paritas ditunjukkan pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna karakteristik usia dan paritas pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal ($p > 0,05$). Nilai kadar Interleukin 6 ditunjukkan pada tabel 2. Kadar IL6 pada persalinan *preterm* lebih tinggi dibandingkan kadar IL6 pada kehamilan normal.

Berdasarkan Tabel 2 dapat terlihat perbedaan kadar IL6 pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal. Hasil uji statistik *t independent* didapatkan nilai $p=0,006$ (p value $< 0,05$) maka dapat

disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna kadar IL6 serum pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal.

Tabel 1. Perbedaan Karakteristik Responden pada Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal

Karakteristik	Persalinan	Kehamilan	p
	<i>Preterm</i> (n=25)	Normal (n=25)	
Usia (tahun)	28,64 ± 6,30	27,48 ± 4,19	0,447
Paritas (Jumlah)		11 (44%)	0,572
Primipara	14 (56%)	14 (56%)	
Multipara	11 (44%)		

Tabel 2. Perbedaan Kadar Interleukin 6 pada Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal

Variabel	Kelompok		p
	Persalinan	Kehamilan	
	<i>Preterm</i> (Mean ± SD)	Normal (Mean ± SD)	
Kadar Interleukin 6 (ng/L)	90,22 ± 21,41	75,57 ± 14,01	0,006

Peningkatan kadar sitokin pada kehamilan merupakan respon inflamasi yang dapat disebabkan oleh berbagai hal. Sebagian besar kejadian inflamasi pada kehamilan dikarenakan infeksi patogenis, namun inflamasi pada kehamilan juga dapat di picu karena adanya trauma, benda asing, keadaan imunologis yang membahayakan (alergi dan autoimun), agen kimia dan trauma fisik (luka bakar dan radiasi). *Interleukin-6* merupakan sebuah sitokin proinflamasi yang merupakan mediator utama dari respon tubuh terhadap adanya inflamasi dan infeksi. Interleukin-6 dihasilkan oleh berbagai tipe sel seperti makrofag, amnion, korion dan sel desidua.

Sitokin ini memainkan peran sentral dalam stimulasi prostaglandin dari amnion dan desidua dan merupakan permulaan dari respon fase akut (Tanaka *et al*, 2014).

Selain itu peningkatan kadar IL-6 juga berkaitan erat dengan terhadap peningkatan *Matrix-metalloproteinase* (MMP9) merupakan enzim utama dalam kejadian persalinan *preterm* (memiliki kemampuan dalam merekonstruksi dan lisis pada jaringan kolagen, terutama pada membran amnion) yang disekresikan oleh sebagian besar sitokin yang di hasilkan oleh ibu akan meningkat dikarenakan tidak terdapatnya regulasi mikronutien yang baik (Holanda *et al*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Kothari *et al* (2014) menemukan bahwa *interleukin-6* akan meningkatkan sebagian besar sekresi dari *matrix metalloproteinase*, proses ini diketahui berkaitan dengan pembentukan prostaglandin yang di induksi oleh enzim *cyclooxygenase*. Baik IL-6 maupun prostaglandin secara bersamaan meningkatkan laju ekspresi gen MMP-9 yang dapat menjadi indikator dalam kejadian inflamasi kronis. Tanda-tanda yang menstimulasi aktivitas MMP belum dapat dipahami sepenuhnya. Namun, PGE2 merangsang MMP-9 di membran janin *ex vivo* dan PGF2 merangsang MMP-2 dan MMP-9, dan menghambat produksi TIMP-1 dalam desidua *ex vivo*. Selain itu, IL-1 meningkatkan biosintesis dari kolagenase (MMP-1, -8 dan -13) dalam kultur sel chorionic *ex vivo*. Sejak COX-2 yang memproduksi prostaglandin dan IL-1 dimana keduanya meningkat pada membran janin yang berhubungan dengan awal persalinan, peningkatan aktivitas MMP mungkin dirangsang oleh adanya prostaglandin endogen yang meningkat.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar Interleukin 6 serum maternal pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami berterimakasih kepada seluruh subjek penelitian yang telah bersedia ikut dalam proses penelitian. Seterusnya kepada seluruh staff RSUD Dr. Rasidin, RSI Siti Rahmah dan Laboratorium Bimedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

REFERENSI

- Abdullah, Fauzi. 2010. Comparisson of Maternal Zinc Level in Term Pregnancy Associated With Preterm Rupture of Membranes in Normal Pregnancy. *Folia Medica Indosiana*, 282-285.
- American Congress of Obstetricians and Gynecologists. 2016. *Preterm Labor and Birth*. Danvers: ACOG
- Anonymous. 2018. Maternal and fetal HPA axis and stress induced preterm birth. COX-2: Cyclooxygenase 2, MLCK: Myosin light chain kinase, OTR: Oxytocin receptors, PG: Prostaglandin, PGDH: Prostaglandin dehydrogenase. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*.
- Almatsier, A. 2004. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Penerbit Gramedia Pustaka Utama. Jakarta
- Ananth, C. V., & Vintzileos, A. M. 2006. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 19(12), 773–782.
- Baran, P., Hansen, S., Waetzig, G. H., Akbarzadeh, M., Lamertz, L., Huber, H. J., ... Scheller, J. 2018. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6sIL-6Rsgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 293(18), 6762–6775.
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., ... Van Look, P. F. A. 2010. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38.
- Blencowe, H., Simon, C., Doris, C., Mikkil, Z.O., Lale, S., Annbeth, M., et al. 2013. 15 Million Preterm Births: Priorities For Action Based On National, Regional And Global Estimates. *Reproductive Health Journal*
- Broek, NR., Jean-Baptiste, R., & Neilson, JP. 2014. Factors Associated with Preterm, Early Preterm and Late Preterm Birth in Malawi. *PLOS*, 9(3)
- Canadian Medical Association. 2018. *Canada's Food Guide*. Canada: CMA
- Canterbury District Health Board. 2017. *Preterm Labour/Birth*. Christchurch New Zealand: Women's Health Service
- Capece, A., Vasieva, O., Meher, S., Alfirevic, Z., & Alfirevic, A. 2014. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. *PLoS ONE*, 9(9).
- Cappelletti, M., Bella, SD., Ferrazzi, E., Mavilio, D., & Divanovic, S. 2015.

- Inflammation and preterm birth. *Journal of Leukocyte Biology*, 99(4)
- Challis, J. R. G., Sloboda, D. M., Alfaidy, N., Lye, S. J., Gibb, W., Patel, F. A., ... Newnham, J. P. 2002. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*, 124(1), 1–17.
- Chen, J., & Khalil, RA. 2017. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 148, ISSN 1877-1173
- Cloutier, A., Guindi, C., Larivée, P., Dubois, C. M., Amrani, A., & McDonald, P. P. 2009. Inflammatory cytokine production by human neutrophils involves C/EBP transcription factors. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(1), 563–571.
- Cunningham, F. Gary., Leveno, KJ., Bloom, LS., Hauth, JC., Rouse, DJ., and Spong, CY. 2014. *William Obstetrics 24th edition*. New York : Mc Graw Hill Education
- Dahlan, S. 2009. *Langkah-Langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi 2. Jakarta: Sagung Seto
- Danesh, A., Janghorbani, M., & Mohammadi, B. 2009. Effects of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in women with history of preterm delivery: A double-blind randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, (March 2015), 1–7.
- Erta, M., Quintana, A., & Hidalgo, J. 2012. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1254–1266.
- Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N., & Audibert, F. 2018. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE*, 13(1), 1–10.
- Garbers, C., Aparicio-Siegmund, S., & Rose-John, S. 2015. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: Recent advances towards specific inhibition. *Current Opinion in Immunology*, 34, 75–82.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. 2009. Preterm Birth 1: Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *Obstetric Anesthesia Digest*, 29(1), 6–7.
- Guidice, MD., & Gangestad, SW. 2018. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain, Behavior, and Immunity*, 70
- Hamzic, N. 2012. *The Role of Interleukin-6 in the Febrile Response*.
- Hidayat ZZ, Ajiz EA, Achadiyani, Krisnadi SR. 2016. Risk Factors Assosiated with Preterm Birth at Hasan Sadikin Hospital in 2015. *Open Journal Of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 6 pp 798-806
- Johnson, PE. 2000. Zinc Absorption and Excretion in Humans and Animals. *Copper and Zinc in Inflammation*, 4
- Jurowski, K., Szewczyk, B., Nowak, G., & Piekoszewski, W. 2014. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 19(7), 1069–1079.
- Karimi, A., Bagheri, S., Nematy, M., & Saeidi, M. 2012. Zinc deficiency in pregnancy and fetal - neonatal

- outcomes and impact of the supplements on pregnancy outcomes. *Iranian Journal of Neonatology*, 3(2), 77–83.
- Kemp, M. W. 2014. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Frontiers in Immunology*, 5(Dec), 574.
- Khalil, A., Syngelaki, A., Maiz, N., Zinevich, Y., & Nicolaides, K. H. 2013. Maternal age and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(6), 634–643.
- Khosrowbeygi, A., & Ahmadvand, H. 2011. Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women. *Bangladesh Medical Research Council Bull*, 37, 106-109
- Kothari, P., Pestana, R., Mesraoura, R., Elchaki, R., Khan, KMF., Dannenberg, AJ., & Falcone, DJ. 2014. IL-6-mediated induction of MMP-9 is modulated by JAKdependent IL-10 expression in macrophages. *Journal of Immunology*, 192(1)
- Kimura, T., & Kambe, T. 2016. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: An overview and perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 10–12.
- Koucky, M., Germanová, a, Hájek, Z., Parížek, a, Kalousová, M., & Kopecký, P. 2009. Pathophysiology of preterm labour. *Prague Medical Report*, 110(1), 13–24.
- Kota, SK., Gayatri, K., Jammula, S., Kota, SK., Krishna, SVS., Meher, LK., & Modi, KD. 2016. Endocrinology of parturition. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(1)
- Krebs, N. F. 2000. Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1374S–1377S.
- Lisonkova, M. S., Janssen, P., Sheps, S., & Lee, S. 2008. The Effect Of Maternal Age On Adverse Birth Outcomes : Does Parity SMFM Abstracts Should Pregelastional Diabetic Attemp a Vaginal Birth Aafter Cesarean, (December), 9378–9378.
- Liu, Y., Batchuluun, B., Ho, L., Zhu, D., Prentice, K. J., Bhattacharjee, A., ... Wheeler, M. B. 2015. Characterization of zinc influx transporters (ZIPs) in pancreatic β cells: Roles in regulating cytosolic zinc homeostasis and insulin secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 290(30), 18757–18769.
- Lu, J., Stewart, A. J., Sadler, P. J., Pinheiro, T. J. T., & Blindauer, C. A. 2008. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochemical Society Transactions*, 36(6), 1317–1321.
- Luig, M., Kluger, M. A., Goerke, B., Meyer, M., Nosko, A., Yan, I., ... Steinmetz, O. M. 2015. Inflammation-Induced IL-6 Functions as a Natural Brake on Macrophages and Limits GN. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(7), 1597–1607.
- Manicone, A.M., & Mcguire, J.K. 2008. Matrix Metalloproteinases as Modulators of Inflammation. *Seminar Cell Development Biology*, 19(1), 34-41
- Maret, W. 2013. Zinc Biochemistry: From a Single Zinc Enzyme to a Key Element of Life. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(1), 82–91

- Marreiro, D., Cruz, K., Morais, J., Beserra, J., Severo, J., & de Oliveira, A. 2017. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
- Maymon, E., Romero, R., Pacora, P., Gervasi, M., Bianco, K., Ghezzi F., & Yoon, B.H. 2000. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Journal of Obstetric and Gynecology*, 183(4)
- Medina, T. M., & Hill, D. A. 2006. Preterm Premature Rupture of Membranes: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 73(4), 659–664.
- Megha & Ratnesh. 2012. Need of education and awareness towards zinc supplementation: A review. *International Journal of Nutrition and Metabolism*, 4(3), 45-50
- Myers, S. A., Nield, A., & Myers, M. 2012. Zinc transporters, mechanisms of action and therapeutic utility: Implications for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2011. Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. London: *RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists*
- Pandey, S. 2010. Hybridoma Technology For Production Of Monoclonal Antibodies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(2), ISSN 0976 – 044X
- Park, K.H., Chaiworapongsa, T., Kim, Y. M., Espinoza, J., Yoshimatsu, J., Edwin, S., Gomez, R., Yoon, B. H., & Romero, R. 2003. Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Journal of Perinatal Medication*, 31, 12-22
- Pramanik, P., Banerjee, S. B., & Saha, P. 2015. Primary Dysmenorrhea In School Going Adolescent Girls—Is it Related to Deficiency Of Antioxidant in Diet?. *International Journal of Life Science and Pharma Research*, 2(5), ISSN 2250-0480.
- Pal, M., Febbraio, M. A., & Whitham, M. 2014. From cytokine to myokine: The emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology and Cell Biology*, 92(4), 331–339.
- POGI. 2011. Panduan Pengelolaan Persalinan Preterm Nasional, 23.
- Prasad, AS. 2008. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Experimental Gerontology*, 43, 370-377
- Prawirohardjo, S. 2010. *Ilmu Kebidanan*. Penerbit Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta
- Prins, JR., Gomez-Lopez, N., & Robertson, SA. 2012. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *Journal of Reproductive Immunology*, 95, 1-14
- Queensland Clinical Guidelines Queensland Health. 2015. Maternity and Neonatal Clinical Guideline Induction of labour. *Queensland Government Department of Health-Guideline*, (April).

- RCOG. 2011. Multiple Pregnancy: The Management Of Twin And Triplet Pregnancies In The Antenatal Period. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists : NICE Clinical Guideline*.
- Rehman, A. A., Ahsan, H., & Khan, F. H. 2013. Alpha-2-macroglobulin: A physiological guardian. *Journal of Cellular Physiology*, 228(8), 1665–1675.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2010. Jakarta : Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional, Badan Pusat Statistik dan Kementerian Kesehatan.
- Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. 2014. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*, 345(6198), 760–765.
- Rompas, J. 2005. *Pengelolaan Persalinan Preterm*. Bag/SMF Obstetri dan Ginekologi FK Sam Ratulangi. CDK no.145
- Sadeghzadeh, B. 2013. A review of zinc nutrition and plant breeding. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, 13(4), 905-927
- Sastroasmoro, S dan Ismael S. 2011. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke- 4. Jakarta: Sagung Set
- Shaikh, K., Premji, S., Khowaja, K., Tough, S., Kazi, A., & Khowaja, S. 2013. The Relationship between Prenatal Stress, Depression, Cortisol and Preterm Birth: A Review. *Open Journal of Depression*, 2(3), 24–31.
- Steer, P. 2005. The Epidemiology of Preterm Labour. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(S1)
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. 2014. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease, 6(Kishimoto 1989), 1–16.
- Taniguchi, K., & Karin, M. 2014. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Seminars in Immunology*, 26(1), 54–74.
- Tehrani, N., Ranjbar, M., & Shobeiri, F. 2016. The Prevalence Rate and Risk Factors for Preterm Delivery in Tehran, Iran. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, 4(2), 600–604.
- Tency, I. 2014. Inflammatory response in maternal serum during preterm labour. *Facts Views Vis Obgyn*, 6(1), 19–30. Retrieved from
- Thapa, BR., & Walia, A. 2006. Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*, 74
- UNICEF. (2013). Maternal and Newborn Health Disparities.
- Valco, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MTD., Mazur, M. & Telser, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39, 44e84
- World Health Organization (WHO). 2012. Born To Soon : The Global Action Report on Preterm Birth.
- Yalcin, YY., Verdi, H., Tekindal, MA., & Tarcan, A. 2017. Effect of maternal and neonatal interleukin-6 - 174 G/C polymorphism on preterm birth and neonatal morbidity. *Journal of*

Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,
ISSN : 1476-4954

Yanagisawa, H. 2004. Zinc Deficiency and Clinical Practice. *Journal of the Japan Medical Association*, 129(5), 359–364.

Zhuang, Y., Qian, Z., & Huang, L. 2014. Elevated expression levels of matrix metalloproteinase-9 in placental villi and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in decidua are associated with prolonged bleeding after mifepristone-misoprostol medical abortion. *Contraception*, 101 (1), DOI : 0015-0282