

PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN 1 β ANTARA PERSALINAN *PRETERM* DAN KEHAMILAN NORMAL

Erlinawati

Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai

Email : erlinawati.ttpku@yahoo.com

ABSTRAK

Masalah utama pada persalinan *preterm* adalah terkait morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan, terutama dikarenakan sistem pernapasan yang imatur pada bayi yang lahir sebelum usia kehamilan 34 minggu. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan bahwa 78,5% dari kematian neonatal terjadi pada umur 0-6 hari dengan penyebab kematian adalah; 1) gangguan atau kelainan pernapasan (35,9%), 2) *prematunitas* (32,4%), 3) sepsis (12 %) dan 4) penyebab lain sebesar 16,1 %. Di Indonesia sekitar 12,5% persalinan *preterm* disebabkan oleh infeksi. IL 1 β merupakan sitokin proinflamasi yang dapat memicu persalinan *preterm*. Tujuan penelitian untuk menganalisis perbedaan kadar IL 1 β antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal. Desain penelitian *cross sectional*, penelitian dilakukan di RSUP Dr. M Djamil, RSUD Dr. Rasidin dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada bulan Juni-Oktober 2016. Jumlah sampel sebanyak 40 yang dipilih secara *consecutive sampling*, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 responden persalinan *preterm* dan 20 responden kehamilan normal. Kadar IL 1 β dan IL 10 diperiksa dengan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji *mann-whitney*. Hasil penelitian median kadar IL 1 β pada kelompok persalinan *preterm* adalah 914,24 (785,78-8684,07) pg/ml dan median kelompok kehamilan normal adalah 790,08 (496,78-1016,64) pg/ml. Secara statistik diperoleh nilai $p < 0,001$ artinya terdapat perbedaan yang bermakna kadar IL 1 β antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal. Kesimpulan, kadar IL 1 β lebih tinggi pada kelompok persalinan *preterm* dari pada kelompok kehamilan normal.

Kata kunci : Kadar IL 1 β , Persalinan *Preterm*

PENDAHULUAN

Persalinan *preterm* menurut *American College of Obstreticians and Gynecologists* (ACOG), didefinisikan sebagai kontraksi yang teratur dari uterus yang menyebabkan perubahan pada serviks yang terjadi antara 20 minggu dan sebelum minggu ke 37 kehamilan. Persalinan *preterm* saat ini masih merupakan penyebab kematian perinatal tertinggi. Masalah utama pada persalinan *preterm* terkait morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan terutama dikarenakan sistem pernapasan yang imatur pada bayi yang lahir *preterm* (Cunningham *et al.*, 2014).

Berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI)² tahun 2012, Angka Kematian Neonatal (AKN)

pada tahun 2012 sebesar 19 per 1000 kelahiran hidup sedangkan Angka Kematian Bayi (AKB) sebesar 32 per 1000 kelahiran hidup. Di Provinsi Sumatra Barat AKN sebesar 17 per 1000 kelahiran hidup dan AKB 32 per 1000 kelahiran hidup (Dinas Kesehatan Sumatra Barat; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012).

Menurut Kementerian Kesehatan (2014)⁵, masalah utama penyebab kematian pada bayi dan balita adalah pada masa neonatus, hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007⁵ menunjukkan bahwa 78,5% dari kematian neonatal terjadi pada umur 0-6 hari dengan penyebab kematian; 1) gangguan atau kelainan pernapasan (35,9%), 2) *prematunitas* (32,4%), 3) sepsis (12 %) dan 4) penyebab lain sebesar 16,1 %.

Setiap tahunnya diperkirakan 15 juta bayi dilahirkan secara *preterm* dan angka ini terus meningkat. Dari semua jumlah tersebut, 1 juta bayi meninggal pertahun dari komplikasi persalinan *preterm*, di Asia Tenggara dan Selatan merupakan angka tertinggi persalinan *preterm* dengan 13,4% dari semua kelahiran hidup (*World Health Organization*, 2012).⁶ Indonesia menempati peringkat ke-5 dari 10 negara yang memiliki jumlah persalinan *preterm* tertinggi di dunia dengan 675.700 kelahiran *preterm* setelah India (3,5 juta bayi), Tiongkok (1,2 juta bayi), Nigeria (773.600 bayi), dan Pakistan (748.100 bayi). dan 5 negara ini menyumbang 60% dari semua kelahiran *preterm* di seluruh dunia (*Blencowe et al.*, 2013).⁷ Penyebab persalinan *preterm* umumnya multifaktor, sekitar 30% tidak diketahui penyebabnya, sisanya 70 % disebabkan kehamilan ganda sekitar 30%, penyakit lain selama kehamilan termasuk infeksi sebanyak 20-25 % dan hipertensi dalam kehamilan 15-20%. Di Indonesia sekitar 12,5% persalinan *preterm* disebabkan oleh infeksi (*Gondo*, 2012).

Mekanisme yang mendasari terjadinya persalinan *preterm* dari reaksi inflamasi akibat infeksi bakteri melibatkan aktivasi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Interleukin 1 β (IL 1 β) merupakan sitokin proinflamasi yang mempunyai pengaruh yang luas, tidak saja mempunyai sel sasaran dalam sistem imun, sitokin ini dianggap sebagai mediator yang penting dalam proses inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti IL 1 β merangsang produksi *matrix metalloproteinase* (MMP), *cyxcloxygenase-2* (COX2) dan prostaglandin yang menyebabkan perlunakan servik dan pecahnya selaput ketuban sehingga persalinan dapat terjadi (*Lopez et al.*, 2014).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar IL 1 β antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil dan RSUD Dr. Rasidin

Padang untuk mengambil darah ibu hamil dan untuk penilaian kadar serum IL 1 β dilakukan di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang selama kurang lebih empat bulan. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh ibu inpartu *preterm* dan sebagai kontrol adalah seluruh ibu hamil dengan kehamilan normal. Jumlah sampel sebanyak 40 ibu hamil dengan usia kehamilan 20-34 minggu yang dipilih secara *consecutive sampling*, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 responden persalinan *preterm* dan 20 responden kehamilan normal.

Pengambilan sampel darah dilakukan saat ibu hamil belum mendapatkan antibiotik sebanyak 2 ml menggunakan *sprit* di daerah vena *antecubiti* Selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 15 menit, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar IL 1 β menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) yang dilakukan di laboratorium Biomedik FK Unand.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Panitia Etik Penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Data IL 1 β yang diperoleh dianalisis dengan uji *Mann-Whitney*.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian Antara Kelompok Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal Berdasarkan Usia, Gravida dan Kadar Leukosit

Variabel	Kelompok						Nilai p
	Persalinan <i>Preterm</i>			Kehamilan Normal			
	n	Mean \pm SD	Median (Min-Max)	n	Mean \pm SD	Median (Min-Max)	
Umur (tahun)	20	27,95 \pm 7,88		20	29,95 \pm 6,30		0,381
Gravida	20		1,00 (1,00-6,00)	20		2,50 (1,00-6,00)	0,104
Kadar Leukosit (sel/mm ³)	20		15.500 (15.100-21.250)	20		8.250 (5.100-11.400)	<0,001

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata umur pada kelompok persalinan *preterm* 27,95±7,88 tahun lebih rendah dari pada kelompok kehamilan normal 29,95±6,30 tahun, secara statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Median gravida pada kelompok persalinan *preterm* adalah 1,00 (1,00-6,00) lebih rendah dari pada kelompok kehamilan normal 2,50 (1,00-6,00),

secara statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Median kadar leukosit pada kelompok persalinan *preterm* 15.500 (15.100-21.250) sel/mm³ lebih tinggi dari pada kelompok kehamilan normal 8.250 (5.100-11.400) sel/mm³, secara statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

Tabel 2 Perbedaan Kadar IL 1 β Antara Kelompok Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal

Variabel	Kelompok				Nilai p
	Persalinan <i>preterm</i>		Kehamilan Normal		
	n	Median (min-max)	N	Median (min-max)	
Kadar IL 1β (pg/ml)	20	914,24 (785,78-8684,07)	20	790,08 (496,78-1016,64)	<0,001

*Nilai p didapat dari uji *Mann Whitney*

Tabel 2 menunjukkan hasil median kadar IL 1β lebih tinggi pada kelompok persalinan *preterm* dari pada kelompok kehamilan normal. Median kelompok persalinan *preterm* adalah 914,24 (785,78-8684,07) pg/ml dan median kelompok kehamilan normal adalah 790,08 (496,78-1016,64) pg/ml. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok tersebut.

PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Umur, Gravida dan Kadar Leukosit

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui rerata umur pada kelompok persalinan *preterm* 27,95±7,88 tahun lebih rendah dari pada kelompok kehamilan normal 29,95±6,30 tahun, secara statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut dengan nilai p=0,381.

Menurut Prawirohardjo (2009)¹³, umur yang memiliki risiko mengalami persalinan *preterm* adalah umur dibawah 20 tahun dan diatas 35 tahun, sedangkan pada umur 20-35 tahun atau umur reproduksi sehat tidak berisiko mengalami persalinan *preterm* (Schmidler, 2016)¹⁴. Pada penelitian ini persalinan *preterm* dan kehamilan normal terjadi pada umur reproduksi sehat. Pada persalinan *preterm* tidak sesuai dengan teori yang ada, hal ini dapat terjadi karena persalinan *preterm* tidak disebabkan oleh faktor tunggal namun banyak faktor lainnya seperti; paritas, faktor gaya hidup, riwayat persalinan *preterm*, status gizi, infeksi, maupun penyakit yang menyertai kehamilan (Cunningham *et al.*, 2014; Gandy *et al.*, 2014; Goldenberg *et al.*, 2008)^{1,115,16}. Pada kelompok kehamilan normal umur responden rerata 29,95±6,304 tahun, hal ini sesuai dengan teori bahwa rentang umur 20-35 tahun merupakan umur reproduksi sehat.

Hasil penelitian ini sama dengan penelitian oleh Yuan *et al.*, (2009)¹⁷ pada kelompok persalinan *preterm* rerata (*range*) umur responden adalah 26 (17– 38) tahun dan pada kehamilan normal rerata (*range*) umur responden adalah 28 (17– 42) tahun, sama dengan hasil penelitian tersebut persalinan *preterm* juga terjadi pada umur reproduksi sehat.

Secara statistik umur antara kedua kelompok menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil penelitian Crane dan Hutchens (2008)¹⁸, juga memperoleh hasil yang sama, bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok persalinan *preterm* dan kelompok kontrol (p=0,83)

Berdasarkan tabel 5.1 dapat diketahui median gravida pada kelompok persalinan *preterm* adalah 1,00 (1,00-6,00) lebih rendah dari pada kelompok kehamilan normal 2,50 (1,00-6,00). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori yang mana gravida 1 atau primigravida lebih rendah mengalami komplikasi kehamilan termasuk persalinan *preterm* daripada gravida 2 atau lebih, namun gravida bukan merupakan faktor risiko tunggal pada persalinan *preterm*. Komplikasi pada ibu hamil sering mengaitkan gravida dengan faktor risiko yang lain, misalnya; meningkatnya usia ibu, status sosial ekonomi dan pendidikan rendah, perawatan prenatal yang buruk, merokok dan konsumsi alkohol, IMT yang tinggi, dan diabetes gestasional (Tidy, 2014)¹⁹.

Secara statistik pada gravida mendapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian, sama dengan hasil penelitian oleh Yilmaz *et al.*, (2012)²⁰, dimana hasil penelitiannya mayoritas ibu hamil dengan persalinan *preterm* pada gravida 1, sedangkan pada kelompok kontrol pada gravida 2, secara statistik juga tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian dengan nilai $p=0,313$. Hasil penelitian Bogavac *et al.*, (2013)²¹ menunjukkan hasil yang sama dimana tidak terdapat perbedaan bermakna gravida antara persalinan *preterm* dan kehamilan normal.

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui median kadar leukosit pada kelompok persalinan *preterm* 15.500 (15.100-21.250 sel/mm³) lebih tinggi dari pada kelompok kehamilan normal 8.250 (5.100-11.400) sel/mm³, secara statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut dengan nilai $p<0,001$.

Persalinan *preterm* dapat terjadi salah satunya dikarenakan infeksi yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar leukosit, sehingga peningkatan kadar leukosit di dalam darah dapat dijadikan gambaran adanya infeksi yang sedang aktif di dalam tubuh (Lopez *et al.*, 2010).⁹ Penyebab peningkatan kadar leukosit pada wanita hamil paling

sering oleh infeksi bakteri secara intrauteri, bakteri dan produknya dapat menginduksi respon inflamasi lokal pada jaringan gestasional, sehingga menyebabkan persalinan *preterm* (Romero *et al.*, 2014).²²

Terjadinya infeksi intrauteri selama kehamilan dapat memicu aktivitas uterus yang mengarah kepersalinan *preterm* dengan mengaktifkan serangkaian proses inflamasi dengan perantara leukosit seperti pelepasan sitokin inflamasi yang akan merangsang prostaglandin dan *matrix degrading enzyme* yang pada akhirnya memicu kontraksi rahim dan pecahnya selaput ketuban dan menyebabkan persalinan *preterm* (Alamrani *et al.*, 2015; Goldenberg *et al.*, 2008).^{23,16}

Hasil penelitian ini memperoleh satu sampel pada kelompok kehamilan normal dengan kadar leukosit 5.100 sel/mm³, sementara kadar leukosit normal ibu hamil 5.900-15.000 sel/mm³. Secara teori beberapa kondisi yang dapat menurunkan kadar leukosit yang tidak diteliti pada penelitian ini, misalnya kemoterapi, reaksi terhadap obat-obatan, anemia aplastik, infeksi virus, malaria, alkoholisme, AIDS, lupus, dan sindrom *cushing* (Thompson, 2012).²⁴

Penelitian Yuan *et al.*, (2009)¹⁷ menyimpulkan jumlah leukosit pada pemeriksaan darah perifer akan lebih tinggi pada permulaan persalinan *preterm*. Hasil penelitian tersebut didapatkan peningkatan sel-sel leukosit dengan ditemukannya kadar yang meningkat pada neutrofil, sel T dan monosit selama persalinan *preterm* dan hal ini dihubungkan dengan mekanisme respon inflamasi yang terjadi saat onset persalinan *preterm*.

Berbeda dengan hasil penelitian Pawelczyk *et al.*, (2010)²⁵ pada 10 ibu hamil normal dan 10 ibu hamil dengan persalinan *preterm* memperoleh hasil tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok tersebut ($p>0,05$). Hasil penelitian tersebut kadar rerata leukosit pada ibu hamil normal 10.470 sel/mm³ dan pada kelompok persalinan *preterm* 9.380 sel/mm³, kadar leukosit tersebut secara teori masih dalam batas normal sehingga tidak dapat diamati perbedaan antara pasien kasus dan kontrol.

Menurut Dulay (2014)²⁶, ibu hamil dikatakan infeksi apabila leukosit >15.000 sel/mm³.

Perbedaan Kadar IL 1 β Antara Kelompok Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal

Median kadar IL 1 β lebih tinggi pada kelompok persalinan *preterm* dari pada kelompok kehamilan normal. Median kelompok persalinan *preterm* adalah 914,24 (785,78-8684,07) pg/ml dan median kelompok kehamilan normal adalah 790,08 (496,78-1016,64) pg/ml. Secara statistik kadar IL 1 β diperoleh nilai $p < 0,001$ yang berarti secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna.

Persalinan *preterm* secara teori dapat terjadi ketika sistem imun tubuh diinvansi oleh bakteri atau terjadi infeksi, sistem kekebalan tubuh akan diaktifkan untuk memicu respon inflamasi dan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL 1 β (Weeber *et al.*, 2010).²⁷ Gondo (2012)⁸, menjelaskan bahwa respon inflamasi pada jaringan korioamniotik akibat infeksi yang berasal dari vagina dan serviks akan meningkatkan produksi endotoksin dan sitokin proinflamasi, yakni IL 1 (termasuk IL 1 β), peningkatan sitokin ini memicu produksi prostaglandin dan infiltrasi neutrofil yang akan meningkatkan enzim *protease* dan *metalloprotease*. Prostaglandin menyebabkan kontraksi miometrium, sedangkan *metalloprotease* menyebabkan pematangan serviks, dan melemahkan korioamniotik, sehingga ketuban akan pecah, semua proses ini akan menyebabkan persalinan *preterm*.

Pada penelitian ini median kelompok persalinan *preterm* lebih tinggi dari kelompok kehamilan normal. Interleukin 1 β dalam kehamilan diproduksi sebagai bagian penting terhadap respon inflamasi tubuh dalam melawan infeksi (Giraldo, 2008).²⁸ Pada akhir kehamilan IL 1 β akan menekan *allopregnanolon* dan *opioid endogen* yang merangsang neuron oksitosin yang akhirnya mencetuskan persalinan (Yilmaz *et al.*, 2012).²⁰

Berdasarkan penelitian Heng *et al.*, (2014)²⁹ yang meneliti kadar IL 1 α , IL 1 β ,

dan IL 1 γ pada cairan servikovaginal ibu hamil dengan usia kehamilan 24-35 minggu ($n = 65$) dan ibu hamil ≥ 36 minggu ($n = 88$), mendapatkan hasil kadar IL 1 β dan IL 1 γ tetap tidak berubah antara usia kehamilan 24 sampai 35 minggu, tetapi pada akhir kehamilan kadar IL 1 α dan β mengalami peningkatan terutama pada hari ke 4 sampai 14 sebelum onset persalinan, sementara kadar IL 1 γ menurun. Hasil penelitian tersebut menjelaskan bahwa IL 1 α dan β kadarnya tetap konstan pada kehamilan normal namun pada akhir kehamilan *aterm* kadarnya meningkat untuk persiapan mekanisme persalinan.

Menurut Cox *et al.*, (2016)³⁰ selama persalinan termasuk persalinan *preterm*, IL 1 β ditemukan dalam cairan ketuban sebesar 25-40%. Mikroorganisme dan toksin dari bakteri yang terdapat pada cairan vagina sebelum persalinan dimulai dapat menyebabkan peradangan dan memicu respon inflamasi sehingga terjadi peningkatan IL 1 β yang menyebabkan terjadinya dilatasi serviks, dan akhirnya menyebabkan terbukanya serviks. Cox *et al.*, 2016 meneliti perbedaan kadar sitokin IL 1 β pada cairan serviks pada 17 ibu hamil sebelum persalinan dan 14 ibu hamil pada masa persalinan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kadar rerata IL 1 β dalam cairan serviks ibu hamil selama persalinan $91,5 \pm 16,9$ ng/ml (91.500 ± 16.900 pg/ml) secara signifikan lebih tinggi ($p < 0,001$) dibandingkan dengan ibu hamil sebelum dimulai persalinan dengan kadar rerata $7,8 \pm 3$ ng/ml (7.800 ± 3.000 pg/ml).

Berdasarkan hasil penelitian Menon *et al.*, 2010 terdapat hubungan yang signifikan konsentrasi IL 1 β dan IL 8 pada kelompok persalinan *preterm* dibanding dengan kelompok persalinan *aterm* pada populasi Amerika-Afrika dengan median (*range*) kadar IL 1 β pada kelompok kasus 248,8 (7–1989,9 pg/ml) lebih tinggi dari pada kelompok kontrol 21,27 (2,09–269,5 pg/ml) dengan nilai ($p < 0,001$). Dijelaskan pula IL 1 β sebagai mediator dari respon inflamasi dan terkait produksi prostaglandin serta

aktivasi MMP yang memainkan peran utama dalam persalinan (Menon *et al.*, 2010).³¹

Penelitian oleh Torbe *et al.*, (2007)³², pada kelompok persalinan *preterm* (n=65) dan kelompok kontrol ibu hamil normal (n=31), mendapatkan hasil median kadar IL 1 β lebih tinggi pada kelompok persalinan *preterm* dibandingkan ibu hamil normal dan terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian dengan nilai p=0,003. Hasil penelitian tersebut memperkuat literatur bahwa IL 1 β berperan dalam terjadinya persalinan *preterm*.

Sebagian besar penelitian terkait IL 1 β menunjukkan perbedaan atau hubungan yang signifikan dengan persalinan *preterm*, namun penelitian Velez *et al.*, (2008)³³, berbeda dengan hasil penelitian ini yang mana tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok persalinan *preterm* dan persalinan *aterm* (p=0.109), hal ini disebabkan perbedaan pada kelompok penelitian, secara teori kadar IL 1 β pada persalinan *preterm* dan persalinan *aterm* sama-sama tinggi sehingga tidak dapat menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok tersebut.

KESIMPULAN

Kadar IL 1 β lebih tinggi pada kelompok persalinan *preterm* daripada kelompok kehamilan normal

Saran

1. Agar dilakukan penelitian dengan mengukur kadar IL 1 β dengan memasukkan lebih banyak kriteria eksklusi sampel penelitian misalnya faktor stres, polihidramnion dan makrosomia.
2. Melakukan penilaian bakteri pada vagina atau serviks sebagai salah satu parameter dalam mendiagnosis infeksi intrauteri pada persalinan *preterm*.

DAFTAR PUSTAKA

Alamrani A, Mahmoud S, Alotaibi, M."Intrauterine Infection As A Possible Trigger For Labor: The Role Of Toll-Like Receptors And

Proinflammatory Cytokines". *Asian Biomedicine*.Vol. 9, No. 6. doi:10.5372/1905-7415.0906.445.2015.

Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard, MZ, Sat L, Moller AB *et al.*"15 Million Preterm Births: Priorities For Action Based On National, Regional and Global Estimates". *Reproductive Health Journal*.Chapter 2. pp.16-31.2013

Bogavac M, Brkic S, Celic D, Simin N, Matijasevic J, Ilic T."Interferon Gamma, Interleukin 8 and Interleukin 10in Serum of Patients with The Cervical Infection and Symptoms of The Imminent Preterm Labo'r. *Srp Arh Celok Lek*. 141(9-10). pp.623-628. doi: 10.2298/SARH 1310623B.2013.

Cox SM, King MR, Casey ML, McDonald PC. "Interleukin-1 Beta, -1 Alpha and -6 And Prostaglandins In Vaginal/Cervical Fluids Of Pregnant Women Before And During Labor".*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 77, Issue 3.2016.

Crane JMG, Hutchens D."Use Of Transvaginal Ultrasonography To Predict Preterm Birth In Women With A History Of Preterm Birth". *Ultrasound Obstet Gynecol*. Vol. 32. pp. 640-645.2008

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dhase JS, Hoffman BL *et al*. *William Obstetrics (24th edition)*. New York : Mc Graw Hill Education.2014.

Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, Waters TP, Mathew L, Chung EK *et al.*"Longitudinal Modulation Of Immune System Cytokine Profile During Pregnancy". *Pubmed Central Journal*. Vol. 53, No. 2. pp. 170-177. doi:10.1016/j.cyto.2010.11.005.2011.

Dubicke A, Franson E, Centini G, Andersson E., Bystrom B, Malmstrom A *et al.*"Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines in Human Preterm and Term Cervical Ripening". *Elsevire; Journal of Reproductive*

- Immunology*.Vol.84. pp. 176-185. doi: 10.1016/j.jri.2009.12.004.2010.
- Dulay AT. *Intra Amniotic Infection (Chorioamnionitis), Gynecology and Obstetrics*: diakses 23 Februari 2016. <<http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics>>.2014.
- Gandy JW, Madden A, Holdsworth M. *Gizi & Dietetika*. (Terjemahan: Mario Sadar Bernito Hutagalung). Jakarta : EGC.2014
- Giraldo S, Sanchez J, Felty Q, Roy D. *IL 1 B (Interleukin 1 Beta), Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology*. diakses 6 Desember 2015. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_IL1B.html>.2008
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. "Epidemiology and Causes Of Preterm Birth".*The Lancet*. Vol. 371, No. 9606. pp.75-84.2008.
- Gondo HK, "Ultrasonografi Sebagai Prediktor Persalinan Preterm". CDK-196/ Vol. 39, No. 8.p.567-572.2012
- Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Espinoza J, Kim CJ *et al.* "The Anti-Inflammatory Limb Of The Immune Response In Preterm Labor, Intra-Amniotic Infection/ Inflammation, and Spontaneous Parturition at Term: A Role For Interleukin-10". *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 21, No. 8. pp.529–547.2008.
- Heng YJ, Liang S, Permezel M, Rice GE, Quinzio MKWD, Georgiou HM."The Interplay of the Interleukin 1 System in Pregnancy and Labor". *Reproductive Sciences*. Vol. 2, No. 1. pp.122-130. doi: 10.1177/1933719113492204. 2014.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2012.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.*Profil Kesehatan Indonesia*
- Tahun 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2014.
- Li X, Jietang M, Anthony V, Ying Y, Ren G, Xiaojin S *et al.* "IL-35 Is a Novel Responsive Anti-Inflammatory Cytokine: A New System of Categorizing Anti-inflammatory Cytokines". *Plos One*.Vol. 7, Issue 3. pp.e33628.2012.
- Lopez NG, StLouis D, Lehr MA, Rodriguez, ENS, Hernandez MA. "Immune Cells in Term and Preterm Labor". *Journal Cellular & Molecular Immunology*. pp.571-581.2014.
- Menon R, Fortunato SJ, Edward DRV, Williams, SM."Association of Genetic Variants, Ethnicity and Preterm Birth With Amniotic Fluid Cytokine Concentrations". *Journal Annals of Human Genetics*. Vol. 74: pp.165–183.2010.
- Pawelczyk E, Nowicki BJ, Izban MG, Pratap S, Sashti NA, Sanderson M, Nowicki S."Spontaneous Preterm Labor Is Associated With An Increase In The Proinflammatory Signal Transducer TLR4 Receptor On Maternal Blood Monocytes". *BMC Pregnancy and Childbirth*. Vol. 10. pp. 66. 2010
- Pearce BJ, Grove J, Bonney EA, Bliwise N, Dudley DJ, Schendel DE, Thorsen P. "Interrelationship of Cytokines, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Hormones, and Psychosocial Variables in the Prediction of Preterm Birth". *Gynecol Obstet Invest*. Vol. 70. pp. 40–46. doi: 10.1159/00028494.2010.
- Prawirohardjo S. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta; Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.2009.
- Riset Kesehatan Dasar.*Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.2007.
- Robertson SA, Skinner RJ, Care AS."Essential Role For IL 10 In Resistance to Lippopolysaccharide Induced Preterm Labor In Mice".*The Journal of Immunology*.Vol.177. pp. 4888-4896.2006

- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S."The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth". *Seminars In Reproductive Medicine*. Vol. 25, No. 1.2007.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J *et al.*"The Vaginal Microbiota Of Pregnant Women Who Subsequently Have Spontaneous Preterm Labor and Labor and Those With A Normal Labor At Term". *Microbiome*. Vol. 22:18.2014
- Schmidler, C. *Risk Factors for Preterm Birth*. diakses 14 Februari 2016. <<http://www.healthpages.org/>>.2016
- Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia. *Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia 2012*. Jakarta : Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional, Badan Pusat Statistik dan Kementerian Kesehatan. 2012.
- Thompson, EG. *Complete Blood Count (CBC)*. diakses 1 Juli 2017 <https://emedicinehealth.com>. 2012
- Tidy C. *Gravidity and Parity Definitions (and their Implications in Risk Assessment)*. diakses 4 Juli 2017 <https://patient.info>.2014
- Torbe A, Czajka R, Kordek A, Rzepka R, Kwiatkowski S, Rudnicki J."Maternal Serum Proinflammatory Cytokines In Preterm Labor With Intact Membranes: Neonatal Outcome and Histological Associations". *Eur. Cytokine Netw*. Vol. 18. No, 2. pp. 102-7. doi: 10.1684/ecn.2007. 0092.2017
- Velez DR, Fortunato SJ, Morgan N, Edwards TL, Lombardi SJ, Williams SM *et al.*"Patterns of Cytokine Profiles Differ With Pregnancy Outcome and Ethnicity". *Human Reproduction*. Vol. 23, No. 8 pp. 1902–1909. doi:10.1093/humrep/den170.2008.
- Verri WA, Cunha Jr, Parada TM, Poole CA, S Cunha FQ, Ferreira SH. "Hypernociceptive Role Of Cytokines and Chemokines: Targets for Analgesic Drug Development". *Elsevier*. Vol. 112. pp. 116–138.2006.
- Vrachnis N, Karavolos S, Iliodromiti Z, Sifakis, S, Siristatidis C, Mastorakos G *et al.*"Impact of Mediators Present in Amniotic Fluid on Preterm Labour". *In Vivo*. Vol. 26. pp. 799-812.2012.
- Weber A, Wasiliew P, Kracht M."Interleukin 1 β (IL 1 β) Processing Pathway". *Science Signaling*. Vol. 3, Issue 105. doi: 10.1126/scisignal.3105 cm1.2010
- World Health Organization. *Born To Soon : The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization.2012
- Yilmaz Y, Verdi H, Taneri A, Yazici AC, Ecevit, AN, Karakasx NM *et al.* "Maternal–Fetal Proinflammatory Cytokine Gene Polymorphism and Preterm Birth". *DNA and Cell Biology*. Vol. 31, No. 1. pp. 92–97. doi: 10.1089/dna.2010. 1169.2012.
- Yuan M, Jordan F, McInnes IB, Harnett MM, Norman JE."Leukocytes Are Primed In Peripheral Blood For Activation During Term and Preterm Labour". *Molecular Human Reproduction*. Vol.15, No.11 pp. 713–724. doi:10.1093/molehr/gap054S.2009