



PERAN MEKANISME APOPTOSIS DAN AUTOPHAGY PADA KETUBAN PECAH DINI: TINJAUAN SISTEMATIS STUDI KLINIS DAN PRE-KLINIS

Arvan Syahrudin¹, Aisyah Elliyanti^{2□}, Donel Suheimi³, Mohamad Reza⁴

¹Program Doktor Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia, 25163, Indonesia

²Divisi Kedokteran Nuklir, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Indonesia

⁴Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang, Sumatera Barat, Indonesia 25163, Indonesia
aelliyanti@med.unand.ac.id

Abstrak

Ketuban Pecah Dini (KPD) merupakan kondisi obstetri multifaktorial yang berkontribusi signifikan terhadap persalinan prematur dan morbiditas neonatal. Bukti terbaru menunjukkan bahwa disregulasi apoptosis dan *autophagy* berperan penting dalam melemahnya integritas membran ketuban. Tujuan tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menganalisis peran jalur apoptosis dan *autophagy* dalam patogenesis KPD berdasarkan temuan studi klinis dan pre-klinis. Metode tinjauan sistematis dilakukan mengikuti pedoman PRISMA dengan pencarian pada database Google Scholar, PubMed, Taylor & Francis, dan Science Direct untuk publikasi tahun 2015–2025. Seleksi artikel menggunakan kriteria PICOS, dengan fokus pada faktor biomolekuler apoptosis dan *autophagy* pada KPD. Jenis studi dengan temuan: 9 studi klinis dan 6 pre-klinis. Jumlah sampel 254 dengan riwayat partus KPD dan 295 dengan riwayat partus normal. Hasil sebanyak 10 studi memenuhi kriteria inklusi. KPD ditandai oleh peningkatan mediator apoptosis seperti caspase-3, caspase-8, BAX, dan AIF, disertai penurunan BCL-2. Di sisi lain, terjadi penurunan ekspresi regulator *autophagy* utama seperti Beclin-1, ULK1, ATG5, dan ATG7, yang menunjukkan gangguan aliran *autophagy* protektif. Interaksi antara inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi metabolik memperkuat aktivasi apoptosis dan kegagalan *autophagy*. Kesimpulan disregulasi keseimbangan apoptosis dan *autophagy* berperan sentral dalam patogenesis KPD dan berpotensi menjadi target diagnostik serta terapeutik di masa mendatang.

Kata Kunci: Ketuban Pecah Dini; Apoptosis; Autophagy; Membran Amnion; Inflamasi

Abstract

Premature Rupture of Membranes (PROM) is a multifactorial obstetric condition strongly associated with preterm birth and increased neonatal morbidity. Emerging evidence highlights the pivotal involvement of apoptosis and autophagy dysregulation in fetal membrane weakening. Objective this systematic review aims to evaluate the roles of apoptotic and autophagic pathways in the pathogenesis of PROM based on clinical and preclinical evidence. Method a systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines. Literature searches were performed in Google Scholar, PubMed, Taylor & Francis, and ScienceDirect databases for studies published between 2015 - 2025. Article selection followed PICOS criteria, focusing on molecular markers of apoptosis and autophagy in PROM. Study types with findings: 9 clinical studies and 6 preclinical studies. The sample size was 254 with a history of PROM and 295 with a history of normal labor. Result ten studies met the inclusion criteria. PROM was consistently associated with increased expression of apoptotic mediators, including caspase-3, caspase-8, BAX, and apoptosis-inducing factor (AIF), alongside reduced BCL-2 expression. Concurrently, key autophagy regulators such as Beclin-1, ULK1, ATG5, and ATG7 were downregulated, indicating impaired protective autophagic flux. Inflammatory signaling, oxidative stress, and metabolic disturbances further amplified apoptotic activation and autophagy dysfunction. Conclusion dysregulation of the balance between apoptosis and autophagy plays a central role in the pathogenesis of PROM and has the potential to be a future diagnostic and therapeutic target.

Keywords: Prelabor Premature Rupture Of Membranes; Apoptosis; Autophagy; Amniotic Membrane; Inflammation

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

* Corresponding author : Aisyah Elliyanti

Address : Divisi Kedokteran Nuklir, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

Email : aelliyanti@med.unand.ac.id

Phone : +62 8126636987

PENDAHULUAN

Ketuban Pecah Dini (KPD) atau dikenal dengan *Premature Rupture of Membranes (PROM)* dalam obstetri, didefinisikan: kondisi pecahnya selaput amnion-korion sebelum timbulnya kontraksi persalinan yang teratur (Garg & Jaiswal, 2023). Secara klinis, *PROM/KPD* dibagi menjadi *PROM/KPD aterm* yang terjadi setelah 37 minggu masa kehamilan dan *Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) / KPD preterm* yang terjadi sebelum 37 minggu kehamilan (Dayal et al., 2024; Delorme et al., 2021). Kondisi ini merupakan penyebab signifikan dari persalinan prematur, dengan kontribusi sekitar sepertiga dari semua kasus *preterm delivery* dan berhubungan dengan morbiditas serta mortalitas neonatal yang tinggi akibat komplikasi infeksi, retensio oligo-hidramnion, serta gangguan organ janin (Garg & Jaiswal, 2023; Tsakiridis et al., 2018). Meski dipahami sebagai kejadian ginekologi klinik yang umum, pemahaman etiologinya masih kompleks dan bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi antara faktor mekanik, biologis dan molekuler yang mempengaruhi integritas membran fetal.

Etiologi Ketuban Pecah Dini tidak dapat dijelaskan oleh satu mekanisme biologis tunggal, melainkan merupakan hasil integrasi beberapa jalur fisiopatologis yang saling terkait. Infeksi intrauterin dan inflamasi kronis merupakan pemicu utama yang telah sering dilaporkan dalam konteks *PPROM/KPD* preterm, dengan peran utama mikroba dan mediator pro-inflamasi memicu aktivasi enzim collagenase seperti *matrix metalloproteinases (MMPs)* sehingga mengurangi kekuatan struktur kolagen pada membran amniochorion (Cervantes & Girard, 2025; Deng et al., 2025; Habelrih et al., 2024). Selain itu, kekurangan nutrisi, stres oksidatif, cedera mikrostruktur pada membran dan faktor genetik turut berkontribusi terhadap kelemahan mekanik membran (Kumar et al., 2016; Menon, 2014). Secara histologis, perubahan jaringan ini tidak hanya mempengaruhi komponen struktural tetapi juga mengaktifkan jalur kematian sel terprogram dan jalur *stress response* seluler yang merupakan fokus utama dalam tinjauan ini.

Dalam mekanisme molekuler, apoptosis sebagai mekanisme kematian sel terprogram yang dimediasi oleh kaskade caspase telah terbukti berperan signifikan dalam patofisiologis ketuban pecah dini, khususnya pada kasus *PROM/KPD*. Peningkatan ekspresi caspase-3 aktif pada jaringan membran fetal selama masa perkembangan ketuban pecah dini

mencerminkan aktivasi jalur apoptosis yang lebih tinggi dibandingkan membran normal (Surya Negara et al., 2017, 2018). Aktivasi ini berkontribusi terhadap degradasi sel epitel amnion, yang pada akhirnya melemahkan kohesi jaringan, mengganggu organisasi kolagen, serta mempercepat terjadinya ruptur membran (Chai et al., 2013; Z. Liu et al., 2016). Selain itu, jalur apoptosis turut memodulasi respons inflamasi lokal melalui mediator pro-inflamasi seperti IL-1 β , sehingga memperumit keseimbangan struktural dan imunologis membran fetal. Melalui mekanisme kaspase-tergantung maupun independen, apoptosis berfungsi sebagai mediator akhir yang menyebabkan kehilangan sel permukaan yang esensial bagi kekuatan mekanik membran (Green et al., 2023).

Di sisi lain, *autophagy* sebagai mekanisme adaptif seluler yang berperan dalam pemeliharaan homeostasis juga memiliki keterlibatan penting dalam proses ruptur membran pada ketuban pecah dini (A. Singh et al., 2024). Penurunan ekspresi protein kunci *autophagy*, termasuk Beclin-1, Atg3, dan Atg7, pada jaringan amnion kasus *PROM/KPD* menunjukkan adanya disregulasi *autophagy* yang berkontribusi terhadap kerentanan membran (Brickle et al., 2015a; A. Singh et al., 2024). Disfungsi ini mengganggu keseimbangan antara pembersihan komponen seluler yang rusak dan stres inflamasi, sehingga meningkatkan aktivasi inflammasome yang memperberat respons inflamasi lokal. Selain itu, *autophagy* berperan juga dalam diferensiasi fibroblas amnion serta mekanisme reparatif jaringan, menegaskan fungsinya dalam mempertahankan integritas membran fetal (Brickle et al., 2015a; Huang et al., 2025).

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk lebih mengetahui peran mekanisme apoptosis dan *autophagy* menjadi aspek penting dalam patofisiologis ketuban pecah dini. Kedua jalur ini secara berkesinambungan menentukan kondisi stres fisiologis maupun patologis. Penurunan aktivitas *autophagy* yang bersifat protektif, disertai peningkatan apoptosis, dapat mempercepat degenerasi seluler dan kelemahan struktural membran, sehingga meningkatkan risiko ruptur dini. Penelitian dan temuan terbaru memberi wawasan ilmiah tentang hubungan silang(crosstalk) antara *autophagy* dan apoptosis, yang memerlukan eksplorasi lebih lanjut untuk memahami mekanisme pengaturannya. Oleh karena itu, didasarkan pada eksplorasi penyebab peran jalur apoptosis dan *autophagy* pada kondisi ketuban pecah dini, tinjauan ini akan berfokus dalam memahami mekanisme tersebut melalui integrasi temuan studi klinis dan pre-klinis,

sebagai dasar pengembangan strategi preventif dan terapeutik yang lebih efektif dalam pemahaman keilmuan obstetric dan ginekologi.

METODE

Untuk membantu menganalisa artikel jurnal menggunakan desain penelitian *systematic review*, tinjauan sistematis menggunakan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).(Page et al., 2021) Penilaian dan analisa dilakukan secara independen oleh penulis.

Strategi Pencarian Artikel

Pencarian artikel dilakukan pada Juli – Desember 2025, menggunakan kata kunci berupa : (*Autophagy AND Apoptosis AND Premature Rupture Of Membranes PROM OR Preterm Premature Rupture Of Membranes pPROM*) yang dicari dalam empat *database* kesehatan yaitu Google Scholar, PubMed, Taylor & Fracis dan Science Direct. Artikel jurnal yang akan ditinjau terbit dalam waktu 10 tahun terakhir dalam rentang 2015-2025.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Penetapan kriteria inklusi menggunakan tabel PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study*) yang dapat dilihat pada **tabel 1**.(Amir-Behghadami & Janati, 2020; Methley et al., 2014) Tambahan kriteria inklusi yaitu berupa artikel ditulis dalam bahasa inggris, tersedia dalam bentuk *full text* dan sesuai dengan desain studi yang ditetapkan. Kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu sebagai berikut: i) artikel diluar disain studi klinis dan pre-klinis (*in vitro* dan *in vivo*); ii) artikel *meta-analysis*, *systematic review* dan *literature review*; iii) artikel tidak *full-text* dan iv) pembahasan diluar apoptosis, autophagy dan *PROM/KPD*.

Tabel 1. Tabel Kriteria PICOS

Kriteria	Inklusi
Problems	Mekanisme apoptosis dan <i>autophagy</i> secara patofisiologis yang belum ditinjau secara sistematis pada kejadian ketuban pecah dini (KPD/ <i>PROM</i>)
Intervation	Peran pemberian terapi dan sistem ekspresi faktor apoptosis dan <i>autophagy</i> pada kejadian ketuban pecah dini (KPD/ <i>PROM</i>)
Comparasion	Mekanisme dan pengaruh faktor apoptosis dan <i>autophagy</i> dalam

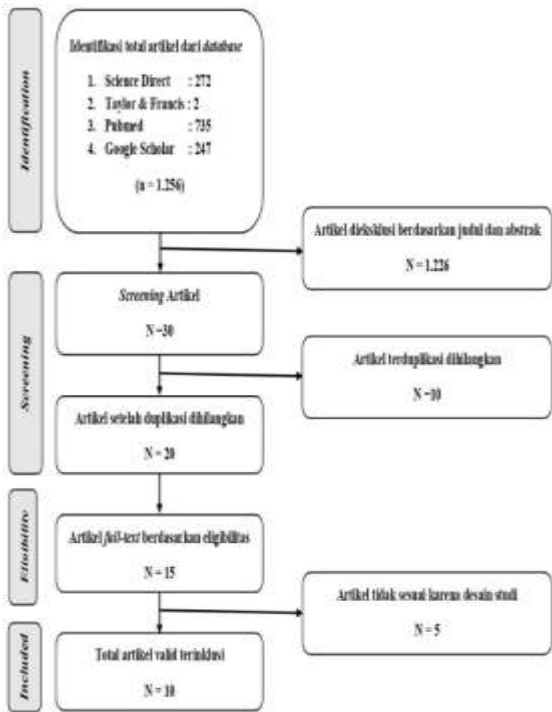
Outcome	mempengaruhi kejadian ketuban pecah dini (KPD/ <i>PROM</i>) Faktor-faktor terkait apoptosis dan <i>autophagy</i> memiliki peranan dalam perkembangan dari patofisiologis ketuban pecah dini (KPD/ <i>PROM</i>)
Study Design	Studi klinis dan pre-klinis mencakup dengan rentang waktu pulbikasi 10 tahun terakhir (2015-2025)

Ekstraksi Data

Ekstraksi data dilakukan secara independen oleh penulis. Data berikut diekstraksi dari studi yang diinklusi: (1) penulis dan tahun studi; (2) jenis studi; (3) sampel penelitian; (4) faktor biomolekuler (apoptosis); (5) faktor biomolekuler (*autophagy*); dan (6) intervensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis yang dirancang berhasil menemukan 10 studi dari 1.256 studi artikel. Artikel yang telah didapatkan berdasar kriteria inklusi kemudian diekstraksi sesuai dengan bentuk ekstraksi data yang dipilih. Proses pencarian artikel valid berdasarkan kriteria inklusi sehingga ditemukan 10 studi dapat dilihat pada **gambar 1**.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Tabel 2. Hasil Ekstraksi Data

Penulis, Tahun,Negara	Jenis Studi	Sampel	Faktor Biomolekuler		Intervensi
			Apoptosis	Autophagy	
Kong et al., 2024, Korea	Pre-Klinis	human Amniotic Epithelial Stem cells / hA ESCs (Primary Cells) diinduksi H ₂ O ₂	↓CCN2 ↑BAX ↑Caspase 3 ↑Caspase 8	↑Atg5 ↑Beclin1 ↑LC3B	Prolactin
Huang et al., 2025, China	Klinis dan Pre-Klinis	20 orang dengan riwayat partus PROM dan 20 orang dengan riwayat partus normal. Amniotic Cells (Primary Cells) diinduksi Chloroquine	-	↑MALAT1 ↑CREG1	SiRNA MALAT1
Brickle et al., 2015, Australia	Klinis dan Pre-Klinis	6 orang dengan riwayat partus PROM dan 6 orang dengan rimayat partus normal. Amniotic Cells (Primary Cells) diinduksi LPS.	-	↓Beclin1 ↓Atg3 ↑Atg5 ↓Atg7 ↓Atg12 ↓Atg16α ↑Atg16β ↑LC3B I dan II	LY290042 (P13K inhibitor)
Cao et al., 2025, China	Klinis dan Pre-Klinis	34 orang dengan riwayat partus PROM dan 26 orang dengan riwayat partus normal. human Amniotic Epithelial Stem cells / hA ESCs (Primary Cells) diinduksi IL-1β.	↑IL1β ↑ADAMTS9 ↑POFUT2	-	BAY (NF-Kb inhibitor)
Xiang et al., 2024, China	Klinis dan Pre-Klinis	50 orang dengan riwayat partus PROM dan 50 orang dengan riwayat partus normal. Human Amniotic Epithelial cells/WISH (Cell Line) diinduksi LPS.	↑IL8 ↑IL6 ↑IL9 ↑IL1β ↑IFNγ	↓αKG	Glutamin
Severino et al., 2024, USA	Klinis dan Pre-Klinis	12 orang dengan riwayat partus PROM dan 6 orang dengan riwayat partus normal. Immortalized human amnion epithelial cells / hFM-AEC diinduksi Bafilomycin A1 dan torin-1.	-	↓ULK1 ↓Atg13 ↓SQSTM1 ↑LC3B I ↑LC3B II	-
Negara et al., 2018, Indonesia	Klinis	26 orang dengan riwayat partus PROM dan 26 orang dengan riwayat partus normal.	↑Caspase3 ↑AIF ↓BCL2	-	-
Song et al., 2020, China	Klinis	40 orang dengan riwayat partus PROM dan 30 orang dengan riwayat partus normal.	↑CDKN1A ↑BAX ↑HSP70	-	-
Kansu-Celik et al., 2018, Turkey	Klinis	25 orang dengan riwayat partus PROM dan 25 orang dengan riwayat partus normal.	↑AGEs	-	-
An et al., 2022, China	Klinis	41 orang dengan riwayat partus PROM dan 106 orang dengan riwayat partus normal.	↑Isohexanal	↓Sphingolipid	-

Hasil ekstraksi data dari 10 studi yang ada, didapatkan jenis studi dengan temuan: 9 studi klinis dan 6 pre-klinis, dengan 5 studi mempelajari klinis & pre-klinis. Jumlah sampel dari hasil ekstraksi 10 studi tersebut adalah 254 dengan riwayat partus KPD dan 295 dengan riwayat partus normal.

Biomarker utama dari 10 studi, untuk apoptosis adalah: caspase-3, BAX, BCL-2, AIF; sedangkan untuk autophagy adalah: Beclin-1, ULK1, ATG5, dan ATG7. Pada kasus riwayat partus KPD/*PROM* terjadi peningkatan mediator apoptosis, dan penurunan anti apoptosis. Sedangkan mediator *autophagy* terjadi penurunan.

Pembahasan

Mekanisme Apoptosis dalam Regulasi Ketuban Pecah Dini (KPD)

Mediator Inti Apoptosis

Hasil dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas apoptosis merupakan karakteristik penting pada jaringan ketuban pasien dengan KPD/*PROM*. Pada jalur apoptosis dependen kaspase, Negara et al., tahun 2018 melaporkan bahwa ekspresi caspase-3 pada membran amnion secara signifikan lebih tinggi pada kelompok KPD/*PROM* dibandingkan kontrol kehamilan aterm tanpa KPD/*PROM* ($p = 0,001$), dengan peningkatan risiko KPD/*PROM* sebesar 17,64 kali (OR 17,64; IK 95%: 4,44-70,07) (Negara et al., 2018). Temuan ini menegaskan peran caspase-3 sebagai eksekutor utama apoptosis yang memicu degradasi struktural sel amnion. Aktivasi caspase-3 menyebabkan fragmentasi DNA dan perubahan morfologi sel, sehingga berkontribusi langsung terhadap pelemahan mekanik membran ketuban (Surya Negara et al., 2017).

Selain jalur eksekutor, jalur ekstrinsik apoptosis juga berperan dalam KPD/*PROM*. Studi oleh Kong et al., pada tahun 2024 menunjukkan bahwa ekspresi caspase-8, sebagai inisiator jalur ekstrinsik, mengalami penurunan signifikan setelah perlakuan prolaktin pada sel epitel amnion manusia (hAECs), bersamaan dengan penurunan caspase-3 ($p < 0,05$). Secara implisit, kondisi KPD/*PROM* dicirikan oleh aktivasi caspase-8 akibat stimulasi reseptor kematian (death receptor), yang mempercepat sinyal apoptosis melalui aktivasi berantai kaspase-3 (Kong et al., 2024).

Pada jalur intrinsik mitokondria, keseimbangan antara protein pro-apoptotik dan anti-apoptotik terganggu pada KPD/*PROM*. Negara et al., ditahun 2018 menemukan bahwa ekspresi BCL-2 secara signifikan lebih rendah pada kelompok KPD dibandingkan kontrol ($p = 0,001$), dengan risiko KPD/*PROM* meningkat hingga 10,39 kali pada ekspresi BCL-2 yang rendah (OR 10,39; IK 95%: 2,73-39,56) (Negara

et al., 2018). Penurunan BCL-2 menghilangkan efek protektif terhadap membran mitokondria, sehingga memfasilitasi pelepasan faktor pro-apoptotik (R. Singh et al., 2019). Temuan ini diperkuat oleh penelitian Song et al., pada tahun 2020 yang menunjukkan peningkatan signifikan ekspresi BAX pada jaringan plasenta pasien KPD/*PROM* dibandingkan kehamilan normal ($p < 0,001$) (Y. Song et al., 2020). Dominasi BAX terhadap BCL-2 mempercepat permeabilisasi membran mitokondria dan memperkuat aktivasi apoptosis intrinsik (Farmaning et al., 2025; Renault et al., 2013).

Selain jalur dependen kaspase, jalur apoptosis independen kaspase juga berkontribusi pada KPD/*PROM*. Negara et al., pada tahun 2018 juga melaporkan bahwa ekspresi *apoptosis-inducing factor* (AIF) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok KPD/*PROM* ($p = 0,001$), dengan peningkatan risiko KPD/*PROM* sebesar 9,45 kali (OR 9,45; IK 95%: 2,62–34,07) (Negara et al., 2018). AIF dilepaskan dari mitokondria dan berpindah ke nukleus untuk menginduksi kondensasi kromatin dan fragmentasi DNA tanpa keterlibatan kaspase (Hu et al., 2025). Mekanisme ini menunjukkan bahwa apoptosis pada KPD/*PROM* bersifat multifaktorial dan tidak sepenuhnya bergantung pada jalur kaspase klasik.

Mediator Siklus Sel

Disregulasi siklus sel juga merupakan komponen penting dalam patofisiologis KPD/*PROM*. Song et al., pada tahun 2020 melaporkan bahwa ekspresi mRNA CDKN1A (p21) meningkat secara signifikan pada jaringan plasenta pasien KPD/*PROM* dibandingkan kelompok kehamilan normal ($p < 0,001$) (Y. Song et al., 2020). CDKN1A berperan sebagai inhibitor siklus sel yang menghambat aktivitas kompleks cyclin-CDK, sehingga menyebabkan penghentian siklus sel dan meningkatkan kerentanan sel terhadap apoptosis (Karimian et al., 2016). Peningkatan CDKN1A pada KPD/*PROM* mengindikasikan adanya stres seluler kronis yang menggeser keseimbangan dari proliferasi menuju kematian sel terprogram.

ekspresi *heat shock protein-70* (HSP70) juga dilaporkan meningkat signifikan pada jaringan plasenta pasien KPD/*PROM* ($p < 0,01$) (Y. Song et al., 2020). HSP70 merupakan protein chaperone yang diinduksi oleh kondisi stres seperti hipoksia dan inflamasi. Meskipun bersifat protektif pada fase awal, peningkatan HSP70 yang persisten mencerminkan stres seluler berat dan berkepanjangan, yang justru berkorelasi dengan peningkatan apoptosis dan disfungsi jaringan (M. K. Singh et al., 2025; Sulzbacher et al., 2020). Dengan demikian, CDKN1A dan HSP70 berperan sebagai mediator penting yang menghubungkan stres seluler, gangguan siklus sel, dan apoptosis pada KPD/*PROM*.

Mediator Remodeling Matriks dan Degradasi Jaringan

Proses apoptosis pada KPD/*PROM* tidak dapat dipisahkan dari remodeling matriks ekstraseluler (ECM) dan degradasi jaringan. Cao et al., pada tahun 2025 melaporkan hasil penelitian bahwa kadar serum ADAMTS9 secara signifikan lebih tinggi pada kasus KPD *preterm/PPROM* dibandingkan kontrol persalinan *aterm* ($p < 0,001$), dengan median 6,17 ng/mL pada *PPROM* dan 3,13 ng/mL pada kontrol. ADAMTS9 merupakan protease yang mendegradasi proteoglikan seperti versican, sehingga melemahkan kekuatan mekanik membran ketuban (Martin et al., 2025). Lebih lanjut, Cao et al., juga mengungkapkan bahwa ekspresi POFUT2 meningkat seiring aktivasi jalur NF- κ B oleh IL-1 β , yang berperan dalam proses O-fukosilasi dan sekresi ADAMTS9. Peningkatan POFUT2 memperkuat aktivitas proteolitik ADAMTS9, sehingga mempercepat degradasi ECM dan memfasilitasi terjadinya rupture membran (Cao et al., 2025; Wang et al., 2019).

Penelitian Kong et al., pada tahun 2024 juga melaporkan aktivitas CCN2 (*connective tissue growth factor*) turut berperan dalam regenerasi dan stabilitas jaringan amnion. Ekspresi CCN2 meningkat signifikan setelah stimulasi prolaktin, bersamaan dengan penurunan ekspresi BAX dan caspase-3 ($p < 0,05$) (Kong et al., 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa penurunan CCN2 pada kondisi KPD/*PROM* berkontribusi terhadap kegagalan perbaikan jaringan dan dominasi proses degradasi matriks.

Mediator Inflamasi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mediator inflamasi memiliki peran sentral dalam aktivasi jalur apoptosis yang berkontribusi terhadap terjadinya KPD/*PROM*. Studi Xiang et al., pada tahun 2025 melaporkan adanya peningkatan signifikan respons inflamasi pada kondisi KPD/*PROM*, yang ditandai oleh aktivasi sel imun dan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi utama, terutama IL-1 β dan IL-6 secara signifikan ($p < 0,05$). Dalam model kultur sel epitel amnion (WISH) dan makrofag dengan stimulasi inflamasi (LPS) menyebabkan peningkatan transkripsi mRNA IL-1 β dan IL-6 secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol sehat ($p < 0,05$), disertai aktivasi jalur NF- κ B, yang dikenal sebagai regulator utama apoptosis dan degradasi matriks ekstraseluler membran amnion (Xiang et al., 2025). Lingkungan inflamasi pada KPD/*PROM* ditandai oleh peningkatan kemotaksis makrofag dan amplifikasi kaskade sitokin proinflamasi. Secara biologis, IL-8 berperan dalam rekrutmen neutrofil ke membran janin, yang selanjutnya melepaskan protease dan ROS, mempercepat kerusakan sel dan apoptosis (Obeagu & Obeagu, 2024). IL-6 dan IFN- γ juga

berperan sebagai bagian dari respons imun adaptif yang memperkuat aktivasi makrofag dan memperpanjang inflamasi kronis pada membran ketuban. Inflamasi yang persisten ini memicu aktivasi jalur apoptosis intrinsik melalui disfungsi mitokondria serta jalur ekstrinsik melalui aktivasi reseptor kematian, sehingga menurunkan viabilitas sel epitel amnion dan melemahkan integritas struktural membran janin (Guan et al., 2024; Ni et al., 2023; Yockey & Iwasaki, 2018).

Mediator Stres Oksidatif dan Metabolik Sitotoksik

Peran stres oksidatif dalam regulasi apoptosis pada KPD/*PROM* ditunjukkan secara kuat oleh studi Kansu-Celik et al., pada tahun 2018. Penelitian ini melaporkan bahwa kadar AGEs serum maternal secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan *preterm labor/PPROM* dibandingkan kehamilan normal, baik pada kasus *preterm labor* (median 1832 vs. 1276 ng/L; $p = 0,001$) maupun KPD *preterm/PPROM* (median 1722 vs. 1343 ng/L; $p = 0,025$) (Kansu-Celik et al., 2019). Temuan ini menunjukkan bahwa paparan AGEs sudah terjadi sejak trimester pertama dan berhubungan dengan kejadian KPD/*PROM* di kemudian hari.

AGEs memicu apoptosis sel membran ketuban melalui ikatannya dengan reseptor RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Products*). Aktivasi jalur AGEs-RAGE menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), aktivasi NF- κ B, dan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-6. Stres oksidatif yang dihasilkan mengganggu fungsi mitokondria, menurunkan potensi membran mitokondria, serta mengaktifkan kaspase, yang pada akhirnya mempercepat apoptosis sel amnion. Apoptosis yang berlebihan ini menyebabkan penurunan kepadatan sel dan degradasi matriks kolagen, sehingga membran ketuban menjadi rapuh dan rentan mengalami ruptur sebelum onset persalinan (Guedes-Martins et al., 2013; Younessi & Younessi, 2011).

Kontribusi mediator metabolik sitotoksik terhadap apoptosis juga berperan dalam perkembangan KPD/*PROM* yang ditunjukkan oleh studi An et al., pada tahun 2022 yang mengidentifikasi isohexanal sebagai salah satu biomarker serum yang meningkat secara signifikan pada trimester pertama kehamilan yang kemudian berkembang menjadi KPD/*PROM*. Kadar isohexanal dilaporkan meningkat pada kelompok KPD/*PROM* dibandingkan kontrol sehat dengan *fold change* 1,29 dan $p = 0,0071$ (An et al., 2022). Peningkatan ini menandakan adanya disfungsi metabolisme lipid dan peningkatan produk aldehida toksik sejak fase awal kehamilan.

Secara biologis, isohexanal merupakan aldehida hasil peroksidasi lipid yang bersifat reaktif dan sitotoksik. Paparan aldehida ini dapat

menyebabkan kerusakan membran sel, stres oksidatif, dan aktivasi jalur apoptosis pada sel epitel amnion. An et al., juga menunjukkan bahwa metabolit sitotoksik yang meningkat pada KPD/PROM menurunkan viabilitas sel WISH, yang mengindikasikan bahwa metabolit tersebut secara langsung menginduksi kematian sel. Dalam konteks KPD/PROM, akumulasi isohexanal berkontribusi terhadap kerusakan struktural membran ketuban melalui induksi apoptosis dan gangguan homeostasis lipid membran, sehingga mempercepat terjadinya ruptur membran janin (An et al., 2022).

Mekanisme Autophagy dalam Regulasi Ketuban Pecah Dini (KPD)

Faktor Inisiasi Autophagy

Hasil tinjauan sistematis menunjukkan bahwa fase inisiasi *autophagy* mengalami perubahan bermakna pada jaringan ketuban kasus KPD dibandingkan kontrol sehat. Studi Severino et al., pada tahun 2024 melaporkan bahwa ekspresi ULK1 dan ATG13, yang merupakan komponen utama kompleks ULK1 sebagai pemicu awal *autophagy*, secara signifikan menurun pada membran amnion kasus KPD/PROM dan pada ketuban yang mengalami persalinan aktif. Penurunan ekspresi ULK1 dan ATG13 ini dilaporkan signifikan secara statistik ($p < 0,05$), yang mengindikasikan terhambatnya aktivasi *autophagy* sejak tahap awal (Severino et al., 2024; Zachari & Ganley, 2017). Secara kuantitatif, jaringan ketuban KPD/PROM menunjukkan penurunan densitas protein ULK1 dan ATG13 dibandingkan kelompok kontrol sehat, yang berkorelasi dengan meningkatnya tanda-tanda stres sel dan inflamasi lokal.

Selain itu, studi Xiang et al., pada tahun 2025 juga menyoroti peran metabolit α -ketoglutarat (α -KG) dan glutamin sebagai regulator metabolik autofagi. Pada kelompok KPD/PROM, kadar glutamin vagina dan jaringan terkait sebagai katabolisme α -KG ditemukan lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol sehat (0,0216 vs. 0,037 $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein; $p = 0,003$) (Xiang et al., 2025). Penurunan substrat metabolik ini berdampak pada berkurangnya aktivitas mTOR-independent *autophagy* signaling, yang secara tidak langsung menekan aktivasi kompleks ULK1 (C. Liu et al., 2021). Kondisi ini menunjukkan bahwa defisiensi metabolik pada PROM/KPD berkontribusi pada kegagalan inisiasi *autophagy* yang diperlukan untuk menjaga homeostasis sel epitel amnion.

Penurunan aktivitas ULK1-ATG13 menyebabkan sel ketuban kehilangan kemampuan untuk merespons stres oksidatif dan inflamasi secara adaptif. *Autophagy* yang tidak terinisiasi secara optimal akan mempercepat akumulasi organel rusak dan ROS, meningkatkan kerentanan

sel terhadap kerusakan struktural, dan pada akhirnya melemahkan integritas mekanik membran ketuban, suatu kondisi kunci dalam patogenesis KPD/PROM (Abd El-Aziz et al., 2021; Severino et al., 2024).

Faktor Nukleasi Fagofor

Pada tahap nukleasi fagofor, Beclin-1 memiliki peran utama dalam pembentukan awal membran autofagosom melalui kompleks PI3K kelas III (Tran et al., 2021). Hasil studi Brickle et al., pada tahun 2015 secara konsisten menunjukkan bahwa ekspresi Beclin-1 pada jaringan amnion dan korion kasus KPD/PROM lebih rendah dibandingkan kontrol sehat, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Penurunan ini juga diamati lebih jelas pada sel amnion dibandingkan sel korion, menandakan adanya perbedaan regulasi autofagi antar lapisan ketuban (Brickle et al., 2015a).

Selain Beclin-1, CREG1 (*Cellular Repressor of E1A-Stimulated Genes 1*) yang dilaporkan dalam studi Huang et al., pada tahun 2025 berperan sebagai regulator protektif seluler yang berhubungan dengan autofagi dan viabilitas sel amnion. Pada jaringan PROM/KPD, ekspresi CREG1 ditemukan menurun secara bermakna dibandingkan kontrol sehat ($p < 0,001$) (Huang et al., 2025). Penurunan CREG1 dikaitkan dengan berkurangnya aktivasi Beclin-1 serta meningkatnya kerentanan sel terhadap apoptosis dan inflamasi. Secara kuantitatif, penurunan CREG1 berkorelasi negatif dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α pada membran ketuban PROM/KPD (Huang et al., 2025; H. Song et al., 2024; Yan et al., 2015).

Penurunan Beclin-1 dan CREG1 menyebabkan gangguan pembentukan fagofor, sehingga proses autofagi tidak dapat berlanjut secara efektif. Akibatnya, sel amnion gagal membersihkan protein rusak dan mediator inflamasi, yang mempercepat degradasi matriks ekstraseluler dan melemahkan struktur kolagen ketuban. Kondisi ini berkontribusi langsung terhadap penurunan kekuatan tarik membran dan meningkatkan risiko ruptur dini.

Faktor Elongasi dan Ekspansi Membran Autofagosom

Tahap elongasi dan ekspansi autofagosom merupakan fase kritis yang menentukan efektivitas *autophagy*. Laporan penelitian oleh Brickle et al., pada tahun 2015 dan Severino et al., ditahun 2024 menunjukkan bahwa ekspresi ATG5, ATG7, ATG12, serta kompleks ATG16 (isoform α dan β) secara signifikan lebih rendah pada jaringan ketuban PROM/KPD dibandingkan kontrol sehat ($p < 0,05$) (Brickle et al., 2015a; Severino et al., 2024). Penurunan ini diikuti oleh perubahan rasio LC3B-II/LC3B-I, yang merupakan indikator utama aliran autofagi. Pada

KPD/*PROM*, rasio LC3B-II/LC3B-I dilaporkan menurun secara bermakna, menunjukkan terhambatnya konversi LC3 dan kegagalan pembentukan autofagosom matang (Baeken et al., 2020).

Secara kuantitatif, jaringan ketuban kontrol sehat memiliki peningkatan LC3B-II yang signifikan dibandingkan KPD/*PROM*, sementara akumulasi LC3B-I relatif lebih tinggi pada KPD/*PROM*, mengindikasikan blokade proses *autophagy*. Studi Severino et al., mendukung temuan ini dengan menunjukkan bahwa kondisi inflamasi dan defisiensi glutamin pada KPD/*PROM* memperparah gangguan elongasi autofagosom melalui peningkatan stres oksidatif dan aktivasi jalur NF- κ B, yang diketahui menghambat ekspresi gen-gen ATG (Baeken et al., 2020; Severino et al., 2024). Dari sisi mekanisme, gangguan pada ATG5-ATG12-ATG16 dapat complex menghambat pemanjangan membran autofagosom dan proses degradasi lisosomal. Akibatnya, sel amnion mengalami akumulasi kerusakan struktural dan inflamasi kronis, yang mempercepat penuaan sel (*cellular senescence*) dan apoptosis. Kombinasi disfungsi autofagi dan peningkatan apoptosis ini berkontribusi terhadap penurunan elastisitas serta kekuatan mekanik membran ketuban, sehingga secara langsung meningkatkan risiko terjadinya KPD/*PROM* (Brickle et al., 2015b; Carlsson & Simonsen, 2015; Seranova et al., 2017).

Faktor Autofagi Selektif dan Pendukung

Aktivasi *autophagy* selektif dan jalur metabolik pendukungnya berperan penting dalam patogenesis ketuban pecah dini, terutama melalui modulasi homeostasis sel membran janin dan respons terhadap stres. Pada jaringan dan model sel yang dibandingkan antara kelompok KPD/*PROM* dan kontrol kehamilan normal, terdapat perbedaan bermakna pada ekspresi mediator *autophagy* selektif serta metabolit terkait *autophagy*.

Pada penelitian Severino et al., pada tahun 2024, menjelaskan bahwa faktor SQSTM1 (*sequestosome 1/p62*) mengalami peningkatan akumulasi pada sel amnion dan korion yang mengalami stres, yang secara signifikan lebih tinggi pada kondisi patologis dibandingkan kontrol ($p < 0,0001$). Peningkatan SQSTM1 ini digambarkan sebagai indikator terjadinya gangguan aliran *autophagy* (*impaired autophagic flux*), karena p62 secara fisiologis akan terdegradasi selama autofagi berjalan efektif. Akumulasi SQSTM1 pada membran janin *PROM* mencerminkan kegagalan *autophagy* selektif dalam membersihkan protein teragregasi dan organel rusak, yang pada akhirnya memicu disfungsi sel dan penurunan integritas jaringan (Severino et al., 2024; Wu et al., 2020).

Pada regulator non-koding MALAT1 (*metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1*), studi Huang et al., pada tahun 2025 menunjukkan adanya penurunan ekspresi MALAT1 yang signifikan pada membran janin dengan KPD/*PROM* dibandingkan kontrol sehat ($p < 0,01$). Secara kuantitatif, ekspresi MALAT1 pada kelompok KPD/*PROM* tercatat menurun secara konsisten bersamaan dengan penurunan penanda *autophagy* protektif dan peningkatan diferensiasi abnormal fibroblas amnion. Regulasi ini mengungkap bahwa MALAT1 berfungsi sebagai regulator epigenetik yang mempertahankan keseimbangan *autophagy* melalui sumbu MALAT, CREG1 dan autofagi (Huang et al., 2025). Penurunan MALAT1 menghambat aktivasi *autophagy* adaptif yang diperlukan untuk mempertahankan fenotipe fibroblas amnion yang stabil (Piórkowska et al., 2024). Akibatnya, terjadi perubahan diferensiasi sel menuju fenotipe yang kurang mendukung kekuatan struktural membran, sehingga berkontribusi langsung pada pelemahan ketuban dan peningkatan risiko KPD/*PROM*.

Sementara itu, beberapa metabolit lipid yang dilaporkan dalam penelitian An et al., pada tahun 2022 seperti sphingolipid, khususnya memperlihatkan peningkatan signifikan dalam serum pada kelompok yang kemudian berkembang menjadi KPD/*PROM* dibandingkan kontrol sehat. Salah satu metabolit utama, Cer 40:0; O2/Ceramide mengalami peningkatan sekitar 1,8 kali lipat pada kelompok KPD dengan signifikan ($p < 0,05$). Secara fungsional, ceramide diposisikan sebagai mediator lipid yang menghubungkan stres metabolik dengan aktivasi *autophagy* selektif dan apoptosis (An et al., 2022). Peningkatan sphingolipid pada KPD/*PROM* mendorong aktivasi *autophagy* maladaptif, yang jika berlangsung berlebihan atau tidak terkontrol justru beralih menjadi jalur kematian sel, mempercepat kerusakan sel amnion dan melemahkan struktur membran janin (Taniguchi et al., 2012; Thakkar et al., 2025).

Keterbatasan

Terdapat keterbatasan tinjauan sistematis studi ini, dengan jumlah literature 10 studi. Terdapat heterogenitas disain, populasi, dan biomarker yang digunakan, sehingga implikasi praktisnya masih belum jelas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk memperkuat bukti ilmiah dan meningkatkan pemahaman tentang topik ini.

SIMPULAN

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa mekanisme apoptosis dan *autophagy* berperan penting dalam proses pecahnya selaput ketuban pada kejadian ketuban pecah dini (KPD)

Mekanisme crosstalk atau hubungan silang antara *autophagy* dan apoptosis masih belum sepenuhnya terungkap. Autophagy memiliki peran gandanya dalam meningkatkan kelangsungan hidup sel dan kematian sel. Satu sisi autophagy merupakan mekanisme pertahanan sel untuk bertahan hidup dengan mendaur ulang organel yang rusak. Di sisi lain, stres yang berlebihan menyebabkan autophagy memicu kematian sel yang mengarah dan mendorong pada apoptosis.

Autophagy dan apoptosis tidak hanya berperan sebagai penanda patofisiologis KPD/PROM, tetapi juga berpotensi dikembangkan sebagai target biomarker prediktif dan pendekatan terapeutik inovatif dalam bidang obstetri dan ginekologi.

DAFTAR PUSTAKA

Abd El-Aziz, Y. S., Leck, L. Y. W., Jansson, P. J., & Sahni, S. (2021). Emerging Role of Autophagy in the Development and Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 13(24), 6152. <https://doi.org/10.3390/cancers13246152>

Amir-Behghadami, M., & Janati, A. (2020). Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emergency Medicine Journal*, 37(6), 387–387. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2020-209567>

An, Z., Zhao, R., Han, F., Sun, Y., Liu, Y., & Liu, L. (2022). Potential Serum Biomarkers Associated with Premature Rupture of Fetal Membranes in the First Trimester. *Frontiers in Pharmacology*, 13(July), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.91593>

Baeken, M. W., Weckmann, K., Diefenthaler, P., Schulte, J., Yusifli, K., Moosmann, B., Behl, C., & Hajieva, P. (2020). Novel Insights into the Cellular Localization and Regulation of the Autophagosomal Proteins LC3A, LC3B and LC3C. *Cells*, 9(10), 2315. <https://doi.org/10.3390/cells9102315>

Brickle, A., Tran, H. T., Lim, R., Liong, S., & Lappas, M. (2015). Autophagy, which is decreased in labouring fetal membranes, regulates IL-1 β production via the inflammasome. *Placenta*, 36(12), 1393–1404. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.10.015>

Cao, J., Wang, Y., Lin, Q., Wang, S., Shen, Y., Zhang, L., Li, W., Chen, L., Liu, C., Yao, S., Shuai, L., Chen, X., Li, Z., & Chang, Y. (2025). IL-1 β stimulates ADAMTS9

expression and contributes to preterm prelabor rupture of membranes. *Cell Communication and Signaling*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02120-3>

Carlsson, S. R., & Simonsen, A. (2015). Membrane dynamics in autophagosome biogenesis. *Journal of Cell Science*. <https://doi.org/10.1242/jcs.141036>

Cervantes, E. M., & Girard, S. (2025). Placental Inflammation in Preterm Premature Rupture of Membranes and Risk of Neurodevelopmental Disorders. *Cells*, 14(13), 965. <https://doi.org/10.3390/cells14130965>

Chai, M., Walker, S. P., Riley, C., Rice, G. E., Permezel, M., & Lappas, M. (2013). Effect of Supracervical Apposition and Spontaneous Labour on Apoptosis and Matrix Metalloproteinases in Human Fetal Membranes. *BioMed Research International*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/316146>

Dayal, S., Jenkins, S. M., & Hong, P. L. (2024). Preterm and Term Prelabor Rupture of Membranes (PPROM and PROM). In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33093409>

Delorme, P., Lorthe, E., Sibiude, J., & Kayem, G. (2021). Preterm and term prelabor rupture of membranes: A review of timing and methods of labour induction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 77, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.08.009>

Deng, Y., Li, Y., Liu, T., & Wu, F. (2025). Interaction of vaginal microbiota and biomarkers in Premature rupture of membranes: from bench to bedside. *Frontiers in Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1642942>

Farmaning, G., Putri, T., & Z, Z. N. (2025). Bax / Bcl-2 Ratio as the Golden Marker of Apoptosis: Molecular Mechanisms and Regulatory Pathways. 309–317.

Garg, A., & Jaiswal, A. (2023). Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.36615>

Green, E. A., Garrick, S. P., Peterson, B., Berger, P. J., Galinsky, R., Hunt, R. W., Cho, S. X., Bourke, J. E., Nold, M. F., & Nold-Petry, C. A. (2023). The Role of the Interleukin-1 Family in Complications of Prematurity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2795. <https://doi.org/10.3390/ijms24032795>

- Guan, D., Sun, W., Gao, M., Chen, Z., & Ma, X. (2024). Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 177, 117082. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117082>
- Guedes-Martins, L., Matos, L., Soares, A., Silva, E., & Almeida, H. (2013). AGEs, contributors to placental bed vascular changes leading to preeclampsia. *Free Radical Research*, 47(sup1), 70–80. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.815347>
- Habelrih, T., Augustin, T.-L., Mauffette-Whyte, F., Ferri, B., Sawaya, K., Côté, F., Gallant, M., Olson, D. M., & Chemtob, S. (2024). Inflammatory mechanisms of preterm labor and emerging anti-inflammatory interventions. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 78, 50–63. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.07.007>
- Hu, C., Geng, J., Shan, P., Zhang, T., Zhang, Z., Zhang, X., Lin, M., Zhang, X., Chang, D., He, B., Jia, D., Zhang, M., Wang, C., & Zhang, S. (2025). Deacetylation of nuclear AIF provides a braking mechanism for caspase-independent chromatinolysis and necrotic brain injury. *Communications Biology*, 8(1), 813. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08255-w>
- Huang, X., Huang, T., Chen, A., & Shao, Y. (2025). The mechanism by which MALAT1/CREG1 regulates premature rupture of fetal membrane through autophagy mediated differentiation of amniotic fibroblasts. *Non-Coding RNA Research*, 13, 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.04.004>
- Kansu-Celik, H., Tasci, Y., Karakaya, B. K., Cinar, M., Candar, T., & Caglar, G. S. (2019). Maternal serum advanced glycation end products level as an early marker for predicting preterm labor/PPROM: a prospective preliminary study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 32(16), 2758–2762. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1449202>
- Karimian, A., Ahmadi, Y., & Yousefi, B. (2016). Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA Repair*, 42, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.04.008>
- Kong, D., Cho, H., Hwang, S., Lee, A., Lee, U., Kim, Y. B., Geum, D. H., Kim, B. S., Jung, Y. M., Kim, H. Y., Cho, G. J., Ahn, K., Oh, M. J., Kim, H. J., Cho, H. Y., Park, J. S., & Hong, S. C. (2024). The Role of Prolactin in Amniotic Membrane Regeneration: Therapeutic Potential for Premature Rupture of Membranes. *Endocrinology (United States)*, 165(9), 1–12. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae095>
- Kumar, D., Moore, R. M., Mercer, B. M., Mansour, J. M., Redline, R. W., & Moore, J. J. (2016). The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*, 42, 59–73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.015>
- Liu, C., Ji, L., Hu, J., Zhao, Y., Johnston, L. J., Zhang, X., & Ma, X. (2021). Functional Amino Acids and Autophagy: Diverse Signal Transduction and Application. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11427. <https://doi.org/10.3390/ijms222111427>
- Liu, Z., Wang, X., Weng, Z., & Yu, N. (2016). Involvement of p38/MMP-9/TIMP-1 in premature rupture of the human fetal membranes. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 9(7), 6751–6762.
- Martin, D. R., Sardelli, G., Burkhard, T., Fowkes, M. M., Minns, A. F., Moschini, R., Del Corso, A., de Groot, R., Apte, S. S., & Santamaria, S. (2025). Characterization of ADAMTS9 proteoglycanase activity: Comparison with ADAMTS1, ADAMTS4, and ADAMTS5. *Journal of Biological Chemistry*, 301(7), 110301. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110301>
- Menon, R. (2014). Oxidative Stress Damage as a Detrimental Factor in Preterm Birth Pathology. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00567>
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research*, 14(1), 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- Negara, K. S., Suwiyoga, K., Pemayun, T. G. A., Sudewi, A. A. R., Astawa, N. M., Arijana, I. G. N. K., & Tunas, K. (2018). The Role of Caspase-3, Apoptosis-Inducing Factor, and B-cell Lymphoma-2 Expressions in

- Term Premature Rupture of Membrane. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 40(12), 733–739. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675611>
- Ni, R., Jiang, L., Zhang, C., Liu, M., Luo, Y., Hu, Z., Mou, X., & Zhu, Y. (2023). Biologic Mechanisms of Macrophage Phenotypes Responding to Infection and the Novel Therapies to Moderate Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8358. <https://doi.org/10.3390/ijms24098358>
- Obeagu, E. I., & Obeagu, G. U. (2024). Neutrophil phenotypes in prolonged labor: Implications for therapeutic strategies. *Medicine*, 103(46), e40611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040611>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Piórkowska, K., Zygmunt, K., Hunter, W., & Wróblewska, K. (2024). MALAT1: A Long Non-Coding RNA with Multiple Functions and Its Role in Processes Associated with Fat Deposition. *Genes*, 15(4), 479. <https://doi.org/10.3390/genes15040479>
- Renault, T. T., Teijido, O., Antonsson, B., Dejean, L. M., & Manon, S. (2013). Regulation of Bax mitochondrial localization by Bcl-2 and Bcl-xL: Keep your friends close but your enemies closer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(1), 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.09.022>
- Seranova, E., Connolly, K. J., Zatyka, M., Rosenstock, T. R., Barrett, T., Tuxworth, R. I., & Sarkar, S. (2017). Dysregulation of autophagy as a common mechanism in lysosomal storage diseases. *Essays in Biochemistry*, 61(6), 733–749. <https://doi.org/10.1042/EBC20170055>
- Severino, M. E. L., Richardson, L. S., Kammala, A. K., Radnaa, E., Khanipov, K., Dalmacio, L. M. M., Mysorekar, I. U., Kacerovsky, M., & Menon, R. (2024). Autophagy Determines Distinct Cell Fates in Human Amnion and Chorion Cells. *Autophagy Reports*, 3(1). <https://doi.org/10.1080/27694127.2024.2306086>
- Singh, A., Perez, M. L., Kirsanov, O., Padilla-Banks, E., & Guardia, C. M. (2024). Autophagy in reproduction and pregnancy-associated diseases. *IScience*, 27(12), 111268. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111268>
- Singh, M. K., Han, S., Ju, S., Ranbhise, J. S., Ha, J., Yeo, S. G., Kim, S. S., & Kang, I. (2025). Hsp70: A Multifunctional Chaperone in Maintaining Proteostasis and Its Implications in Human Disease. *Cells*, 14(7), 509. <https://doi.org/10.3390/cells14070509>
- Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K. (2019). Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(3), 175–193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
- Song, H., Tian, X., He, L., Liu, D., Li, J., Mei, Z., Zhou, T., Liu, C., He, J., Jia, X., Yang, Z., Yan, C., & Han, Y. (2024). CREG1 deficiency impaired myoblast differentiation and skeletal muscle regeneration. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 15(2), 587–602. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13427>
- Song, Y., Li, Q., Fan, Z., Wang, W., & Xu, G. (2020). Placental pathological manifestations and expression levels of apoptosis-related genes and HSP-70 in fetal distress and premature rupture of membranes. *Int J Clin Exp Med*, 13(5), 3355–3362. www.ijcem.com/
- Sulzbacher, M. M., Ludwig, M. S., & Heck, T. G. (2020). Oxidative stress and decreased tissue HSP70 are involved in the genesis of sepsis: HSP70 as a therapeutic target. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 32(4). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200084>
- Surya Negara, K., Suwiyoga, K., Arijana, K., & Tunas, K. (2017). Role of Caspase-3 as Risk Factors of Premature Rupture of Membranes. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 10(4), 2091–2098. <https://doi.org/10.13005/bpj/1332>
- Surya Negara, K., Suwiyoga, K., Arijana, K., & Tunas, K. (2018). Role of Apoptosis Inducing Factor (AIF) as Risk Factors of Premature Rupture of Membranes. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11(2), 719–724. <https://doi.org/10.13005/bpj/1425>
- Taniguchi, M., Kitatani, K., Kondo, T., Hashimoto-Nishimura, M., Asano, S., Hayashi, A., Mitsutake, S., Igarashi, Y., Umehara, H., Takeya, H., Kigawa, J., &

- Okazaki, T. (2012). Regulation of Autophagy and Its Associated Cell Death by “Sphingolipid Rheostat.” *Journal of Biological Chemistry*, 287(47), 39898–39910.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.416552>
- Thakkar, H., Vincent, V., & Chaurasia, B. (2025). Ceramide signaling in immunity: a molecular perspective. *Lipids in Health and Disease*, 24(1), 225.
<https://doi.org/10.1186/s12944-025-02642-2>
- Tran, S., Fairlie, W. D., & Lee, E. F. (2021). BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. *Cells*, 10(6), 1522.
<https://doi.org/10.3390/cells10061522>
- Tsakiridis, I., Mamopoulos, A., Chalkia-Prapa, E.-M., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2018). Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National Guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 73(6), 368–375.
<https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000567>
- Wang, L. W., Nandadasa, S., Annis, D. S., Dubail, J., Mosher, D. F., Willard, B. B., & Apte, S. S. (2019). A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motif 9 (ADAMTS9) regulates fibronectin fibrillogenesis and turnover. *Journal of Biological Chemistry*, 294(25), 9924–9936.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006479>
- Wu, Y., Jin, Y., Sun, T., Zhu, P., Li, J., Zhang, Q., Wang, X., Jiang, J., Chen, G., & Zhao, X. (2020). p62/SQSTM1 accumulation due to degradation inhibition and transcriptional activation plays a critical role in silica nanoparticle-induced airway inflammation via NF-κB activation. *Journal of Nanobiotechnology*, 18(1), 77.
<https://doi.org/10.1186/s12951-020-00634-1>
- Xiang, X., Zhang, L., Li, S., Ren, Y., Chen, D., & Liu, L. (2025). Glutamine Attenuates Inflammation and Stimulates Amniotic Cell Proliferation in Premature Rupture of Membranes-related in vitro Models. *Reproductive Sciences*, 32(3), 854–866.
<https://doi.org/10.1007/s43032-024-01691-9>
- Yan, C., Li, Y., Tian, X., Zhu, N., Song, H., Zhang, J., Sun, M., & Han, Y. (2015). CREG1 ameliorates myocardial fibrosis associated with autophagy activation and Rab7 expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(2), 353–364.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.027>
- Yockey, L. J., & Iwasaki, A. (2018). Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*, 49(3), 397–412.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
- Younessi, P., & Yoonessi, A. (2011). Advanced glycation end-products and their receptor-mediated roles: inflammation and oxidative stress. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 36(3), 154–166.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358382>
- Zachari, M., & Ganley, I. G. (2017). The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays in Biochemistry*, 61(6), 585–596.
<https://doi.org/10.1042/EBC20170021>