



Hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

CrossMark

IB GD Putera PW*, GP Surya, K Surya Negara

ABSTRACT

Introduction: Premature rupture of membranes (PROM) is a rupture of the fetal membranes before any signs of labor. PROM can increase maternal and neonatal mortality and morbidity in the world, especially in Indonesia. The relaxin hormone is believed to increase levels in patients with PROM. It is expected that relaxin hormone can be used as a marker to detect early signs of PROM and prevent the incident.

Objective: The aim of this study is to know the relationship between systemic relaxin hormones with premature rupture of membranes (PROM).

Methods: This study used observational analytic approach with Cross-Sectional design at the Obstetrics and Gynecology Department of Sanglah Hospital Denpasar and Prodia Laboratories from September 2017 to June 2018. The research sample was preterm and term pregnant women who experienced PROM and was admitted to the Obstetrics-Gynecology

Polyclinic and Delivery Room in ER Sanglah General Hospital Denpasar, that fulfill the inclusion criteria and are willing to participate in this study. A Total of 40 pregnant women who met the inclusion criteria were willing to be included in the study. Blood sampling was done to identify systemic relaxin serum levels. Chi-Square test was conducted to find out the relationship between the increase in systemic relaxin hormones and PROM. Data were analyzed using the SPSS Program.

Results: Chi-Square test results shows that relaxin hormone levels between two groups of preterm PROM and aterm PROM were $p = 0.003$ ($p < 0.05$).

Conclusion: It was concluded that there was a relationship between systemic relaxin hormones with premature rupture of membranes, in which the higher levels of relaxin hormone were more significant in preterm premature rupture of membranes.

Keywords: premature rupture of membranes, systemic relaxin hormones

Cite This Article: Putera, P.W.I.B.G.D., Surya, G.P., Negara, K.S. 2019. Hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini. *Medicina* 50(3): 479-483. DOI:10.15562/Medicina.v50i3.708

ABSTRAK

Pendahuluan: Ketuban pecah dini merupakan pecahnya selaput ketuban sebelum adanya tanda-tanda persalinan. Ketuban pecah dini dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas bagi ibu dan bayi di dunia terutama di Indonesia. Hormon relaksin dipercaya kadarnya meningkat pada pasien dengan ketuban pecah dini. Diharapkan hormon relaksin dapat dijadikan suatu penanda dalam usaha mendeteksi secara dini serta mencegah terjadinya ketuban pecah dini.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *Cross-Sectional* di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Prodia dari September 2017 sampai Juni 2018. Sampel penelitian adalah ibu hamil preterm dan aterm yang mengalami ketuban pecah dini yang datang ke Poliklinik

dan Kamar Bersalin Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP Sanglah Denpasar, yang memenuhi kriteria dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Total sejumlah 40 orang ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi yang bersedia diikutkan dalam penelitian. Pemeriksaan serum darah dilakukan untuk mengidentifikasi kadar serum relaksin sistemik. Dilakukan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar relaksin sistemik terhadap ketuban pecah dini. Data dianalisis dengan menggunakan Program SPSS.

Hasil: Hasil uji *Chi-square* kadar hormon relaksin terhadap kedua kelompok ketuban pecah dini preterm dengan ketuban pecah dini aterm didapatkan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini, dimana kadar hormon relaksin yang tinggi lebih bermakna pada kejadian pecah dini preterm preterm

Departemen/KSM Obstetriks dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali

*Correspondence to:
Ida Bagus Gede Putera Parama Wedya,
Departemen/KSM Obstetriks dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali
Jalan Diponegoro Denpasar, Bali-Indonesia
gusdeparama@gmail.com

Kata Kunci: Ketuban pecah dini, hormon relaksin sistemik

Cite Pasal Ini: Putera, P.W.I.B.G.D., Surya, G.P., Negara, K.S. 2019. Hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini. *Medicina* 50(3): 479-483. DOI:10.15562/Medicina.v50i3.708

PENDAHULUAN

Ketuban pecah dini (KPD) atau *Premature Rupture of Membrane* (PROM) merupakan keadaan pecahnya selaput ketuban sebelum adanya

tanda-tanda persalinan. Bila ketuban pecah dini sebelum usia kehamilan 37 minggu, maka disebut sebagai ketuban pecah dini pada kehamilan

Diterima: 2019-05-01
Disetujui: 2019-07-15
Publis: 2019-12-01

prematurn atau *Preterm Premature Rupture of Membrane* (PPROM). Pecahnya selaput ketuban tersebut diduga berkaitan dengan perubahan proses biokimiawi yang terjadi dalam kolagen matriks ekstraseluler amnion, korion dan apoptosis membran janin.

Menurut hasil Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012 menunjukkan bahwa Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia saat ini mencapai 359 per 100.000 kelahiran hidup. Angka kematian ibu di Indonesia masih didominasi oleh tiga penyebab utama yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK) dan infeksi. KPD salah satu penyebab meningkatnya kematian pada ibu dan janin akibat dari komplikasi infeksi yang ditimbulkan sehingga akan terjadi peningkatan AKI.¹ Prevalensi KPD di Rumah Sakit Sanglah Denpasar dilaporkan sebanyak 222 kasus dari total 1450 kasus persalinan, dimana sebanyak 179 kasus (80,63%) merupakan KPD pada kehamilan aterm dan sebanyak 43 kasus (19,37%) merupakan KPD preterm.²

Penyebab KPD hingga saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Faktor-faktor yang diduga sebagai penyebab terjadinya KPD tersebut antara lain infeksi, hormonal, dan faktor mekanis (kehamilan kembar, polihidramnion, dan bayi besar). KPD pada kehamilan aterm merupakan variasi fisiologis, namun pada kehamilan preterm, merupakan proses yang patologis. KPD pada kehamilan preterm sering diakibatkan oleh melemahnya membran ketuban. Banyak faktor yang terlibat dalam proses pecahnya selaput ketuban pada KPD. Penelitian terakhir menyebutkan bahwa matriks metaloproteinase merupakan enzim spesifik yang mempengaruhi renovasi kolagen dan elastisitas selaput ketuban sehingga dipercaya terlibat dalam proses pecahnya selaput ketuban.³

Keseimbangan antara matriks metaloproteinase yang mendegradasi kolagen penyusun selaput ketuban dan enzim yang menghambat degradasinya perlu dipertahankan agar tidak terjadi KPD. Beberapa penelitian tentang hormon ketiga yang dihasilkan korpus luteum, yakni hormon relaksin yang berperan dalam kinerja matriks metaloproteinase. Relaksin merupakan hormon peptida yang terdiri dari satu rantai A dan satu rantai B

serta secara struktural mirip dengan family protein dari insulin. Terdapat 2 tipe hormon relaksin yaitu hormon relaksin sistemik yang dapat dideteksi kadarnya di perifer dan hormon relaksin lokal yang hanya terdeteksi pada desidua.^{3,4}

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa terdapat jalur lainnya yang menyebabkan pecahnya selaput ketuban sebelum aterm yang berbeda dengan mekanisme akibat infeksi. Jalur tersebut terkait hormon relaksin yang apabila kadarnya meningkat, dipercaya dapat menyebabkan KPD pada persalinan preterm.⁵ Penelitian ini dilakukan untuk menambah data penelitian mengenai hormon relaksin, sehingga nantinya hormon relaksin sistemik ini dapat dijadikan marker terhadap kejadian KPD

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *Cross-Sectional* di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Prodia dari September 2017 sampai Juni 2018. Sampel penelitian adalah ibu hamil preterm dan aterm yang mengalami ketuban pecah dini yang datang ke Poliklinik dan Kamar Bersalin Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP Sanglah Denpasar, yang memenuhi kriteria dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Total sejumlah 40 orang ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi yang bersedia diikuti dalam penelitian. Pemeriksaan serum darah dilakukan untuk mengidentifikasi kadar serum relaksin sistemik. Dilakukan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar relaksin sistemik terhadap ketuban pecah dini. Data dianalisis dengan menggunakan Program SPSS. Penelitian ini sudah mendapatkan kelaik etik dari RSUP sanglah.

HASIL

Pada studi *case-control* ini dilakukan uji *t-independent* terhadap variabel umur, usia kehamilan, dan paritas. Hasil analisis disajikan pada Tabel 1.

Seperti terlihat pada tabel 1 di atas, variabel umur, umur kehamilan, dan paritas didapatkan nilai p untuk masing-masing variabel adalah > 0,05,

Tabel 1 Distribusi Karakteristik Umur, Usia Kehamilan, dan Paritas pada Kedua Kelompok

Faktor risiko	KPD Preterm (n=12)		KPD Aterm (n=28)		p
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Umur (tahun)	27,67	7,32	29,75	6,81	0,391
Usia kehamilan	35,75	3,47	36,64	3,64	0,476
Paritas	0,67	0,65	1,06	0,58	0,334

Tabel 2 Hubungan antara Hormon Relaksin Sistemik dengan Terjadinya Ketuban Pecah Dini

Kelompok Subjek		Kelompok		χ^2	p
		KPD Preterm	KPD Aterm		
Kadar Relaksin	Tinggi	9	7	8,75	0,003
	Rendah	3	21		

yang menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

Untuk mengetahui hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini digunakan uji *Chi-Square* yang disajikan pada tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara hormon relaksin sistemik yang tinggi terhadap terjadinya ketuban pecah dini preterm, dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$)

DISKUSI

Pada penelitian ini, berdasarkan distribusi umur sampel penelitian pada kelompok KPD preterm diperoleh rerata umur adalah $27,67 \pm 7,32$ tahun, sedangkan pada kelompok KPD aterm didapatkan rerata umur $29,75 \pm 6,81$ tahun. Hasil uji statistik tidak menunjukkan nilai kemaknaan $p = 0,391$ ($p > 0,05$). Menurut penelitian oleh Okeke dkk⁶ mendapatkan rerata usia ibu dengan ketuban pecah dini paling banyak pada usia reproduksi yakni sebanyak 43% pada usia 26-30 tahun. Sejalan dengan hasil penelitian oleh Chandra & Sun mendapatkan rerata usia ibu dengan ketuban pecah dini preterm 28,69 dengan nilai $p = 0,27$ ($p > 0,05$) dimana tidak menunjukkan nilai kemaknaan. Secara fisiologis kasus ketuban pecah dini lebih sering terjadi, hal ini akibat regangan selaput ketuban yang semakin besar, perubahan biokimiawi dan hormon yang menyebabkan selaput ketuban semakin tipis dan lebih rapuh sehingga selaput ketuban mudah pecah.⁷

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia kehamilan kelompok KPD preterm adalah $35,75 \pm 3,47$ dan rerata kelompok KPD aterm adalah $36,64 \pm 3,64$ dengan nilai $p = 0,476$ ($p > 0,05$) dimana secara statistik tidak menunjukkan nilai kemaknaan. Hal ini berlawanan dengan hasil penelitian oleh Chandra & Sun yang mendapatkan nilai $p = 0,0$ ($p < 0,05$) serta nilai rerata $34,30$ pada kehamilan dengan ketuban pecah dini preterm.⁷ Penelitian oleh Budijaya dan Surya Negara juga mendapatkan lebih banyak kasus dengan ketuban pecah dini pada usia kehamilan aterm diatas sama dengan 37 minggu yakni sebanyak 179 kasus (84,43%) dari total 212 kasus.²

Pada penelitian ini didapatkan rerata jumlah paritas kelompok KPD preterm sebanyak $0,67 \pm 0,65$ sedangkan rerata paritas kelompok KPD aterm sebanyak $1,06 \pm 0,58$ dengan nilai $p = 0,334$ ($p > 0,05$) yang secara statistik tidak bermakna. Sejalan dengan penelitian oleh Chandra dan Sun (2017) mendapatkan rerata paritas pada kehamilan dengan ketuban pecah dini preterm sebanyak 0,31 dengan nilai kemaknaan $p = 0,33$ ($p > 0,05$) dimana secara statistik tidak menunjukkan nilai bermakna antara paritas pada kehamilan dengan ketuban pecah dini preterm dan paritas kehamilan dengan ketuban pecah dini aterm.⁷

Dengan uji *Chi-Square* didapatkan bahwa kadar hormon relaksin terhadap kedua kelompok ketuban pecah dini preterm dengan ketuban pecah dini aterm didapatkan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$) sehingga secara statistik menunjukkan nilai bermakna, bahwa terdapat hubungan kadar relaksin sistemik yang tinggi terhadap terjadinya ketuban pecah dini preterm.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Vogel dkk¹⁰ yang dilakukan di Denmark, penelitian ini mengambil sampel serum relaksin pada 93 ibu hamil dengan kehamilan tunggal pada usia kehamilan antara 24 minggu sampai 33 minggu 6 hari, didapatkan peningkatan kadar serum relaksin secara signifikan lebih tinggi pada wanita yang melahirkan dibawah usia kehamilan 34 minggu dengan ketuban pecah dini bila dibandingkan dengan persalinan diatas usia kehamilan 34 minggu dengan ketuban pecah dini (Uji Kruskal-Wallis; $P < 0,01$). Penelitian ini mendapatkan *cut off pada kurva ROC* kadar hormon relaksin sistemik sebesar >300 pg / mL pada perempuan yang melahirkan dengan ketuban pecah dini pada usia kehamilan dibawah 34 minggu. Ekspresi gen relaksin pada sel desidua juga didapatkan meningkat pada persalinan dengan ketuban pecah dini preterm dibandingkan dengan persalinan preterm tanpa ketuban pecah dini ($p < 0,05$), penelitian oleh Millar dkk³ ini dilakukan pada sel desidua selaput ketuban pada ibu bersalin dengan kasus ketuban pecah dini preterm ($n=17$) dan persalinan preterm ($n=17$).

Studi lain mendapatkan bahwa konsentrasi serum relaksin sistemik pada ibu dengan kehamilan normal, kadarnya meningkat sampai usia kehamilan 10-12 minggu, kemudian menurun secara bertahap setelah usia kehamilan 12-24 minggu dan kadarnya tetap konstan selama sisa akhir kehamilan dan tidak ditemukan variasi diurnal atau peningkatan pra inpartu pada serum relaksin. Namun bila terjadi peningkatan kadar serum relaksin pada usia kehamilan antara 18 sampai 30 minggu, hal tersebut dapat digunakan dalam memprediksi kelahiran prematur pada kehamilan

berisiko rendah.³ Penelitian lain mendapatkan bahwa terdapat peningkatan total relaksin yang signifikan pada pasien dengan kejadian ketuban pecah dini preterm dibandingkan dengan pasien dengan persalinan prematur saja tanpa pecah ketuban atau bedah caesar prematur akibat komplikasi medis pada ibu.⁵ Kadar serum relaksin site-mik yang meningkat juga berkontribusi dalam memprediksi terjadinya persalinan preterm pada ketuban pecah dini preterm dalam waktu kurang dari 3 hari sejak dimulainya gejala inpartu (terdiri dari gejala kontraksi dan pematangan serviks).³

Pada persalinan preterm, juga didapatkan ekspresi gen reseptor relaksin (LGR7) dan proteinnya dalam desidua dan plasenta jumlahnya meningkat secara signifikan pada pasien dengan persalinan preterm akibat ketuban pecah dini preterm dibandingkan pada persalinan aterm, peningkatan pengikatan hormon relaksin dan ekspresi gen reseptor relaksin (LGR7) terutama terjadi dalam korion dan desidua. Selanjutnya ekspresi LGR7 dan relaksin menurun jumlahnya setelah proses persalinan spontan baik pada persalinan preterm maupun aterm. Hal ini menunjukkan bahwa peran relaksin mungkin berbeda dalam persalinan aterm dibandingkan patologi pada persalinan preterm.^{5,8}

Berkurangnya kekuatan jaringan ketuban akibat regangan yang dipengaruhi ukuran janin yang lebih besar dipercaya dapat menyebabkan kelahiran prematur akibat ketuban pecah dini preterm dibandingkan pada kehamilan dengan ukuran janin normal. Atas dasar ini dilakukan studi in vitro menggunakan *human amniotic epithelial-like cell line* (WISH) untuk membuktikan efek dari relaksin terhadap pertumbuhan janin dan pertumbuhan epitel amnion. Didapatkan bahwa relaksin bekerja sebagai faktor pertumbuhan untuk ketuban terutama dengan menyebabkan ekspresi IGF-II pada sel-sel epitel dan sitotrofoblas yang menyebabkan peningkatan proliferasi yang signifikan pada media WISH. Didukung dengan studi in vivo yang mendapatkan bahwa ekspresi gen relaksin secara signifikan lebih besar pada ketuban pasien dengan bayi makrosomia atau bayi yang lebih besar dari pada ukuran normal.⁹

Terkait dengan regangan pada selaput ketuban, hormon relaksin dipercaya berperan dalam remodeling kolagen pada unit uteroplasenta yang dapat menurunkan elastisitas selaput ketuban. Konsentrasi kolagen pada selaput ketuban manusia menurun dengan bertambahnya usia kehamilan dan juga menurun pada wanita dengan ketuban pecah dini preterm. Karena selaput janin seperti halnya leher rahim, mengalami perubahan selama kehamilan ada kemungkinan bahwa relaksin terlibat dalam proses pematangan ini, karena

didapatkan konsentrasi relaksin serum meningkat pada usia kehamilan 18 dan 30 minggu pada wanita yang mengalami persalinan prematur atau ketuban pecah dini preterm.⁸ Studi in vitro menunjukkan bahwa rangsangan relaksin terhadap sel amnion dan korion akan menginduksi peningkatan aktivitas *collagenolytic*, serta relaksin menginduksi peningkatan kolagenase interstitial (MMP-1), stromelysin (MMP-3) dan gelatinase B (MMP-9) di selaput ketuban manusia utuh setelah 48 jam inkubasi. Penelitian lainnya juga mendapatkan bahwa penambahan relaksin ke dalam media eksplan ketuban in vitro dapat menyebabkan peningkatan yang tergantung dosis dalam ekspresi gen tertentu, protein, dan aktivitas kolagenase interstitial (MMP-1), stromelysin-1 (MMP-3), dan gelatinase B (MMP-9), tetapi tidak untuk gelatinase A (MMP-2) atau inhibitor TIMP-1. Sehingga relaksin lokal desidua (dRLN) bisa menyebabkan aktivasi kaskade enzim spesifik yang dapat mengakibatkan degradasi dalam spektrum yang luas pada komponen matriks ekstraseluler.^{10,11}

Studi oleh Vogel dkk¹⁰ di Denmark salah satunya untuk membuktikan efek dari relaksin terhadap sifat biomekanik dari selaput ketuban manusia pada rentang konsentrasi tertentu. Studi ini menggunakan spesimen dari selaput ketuban yang diambil dalam waktu lima menit setelah persalinan dengan bedah Caesar elektif dari kehamilan aterm sebelum adanya inpartu, kemudian jaringan diinkubasi selama 48 jam dengan relaksin H1 dan H2 pada konsentrasi yang berbeda (10^{-12} , 10^{-11} , 10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} M). Selain itu, inkubasi juga dilakukan dengan kolagenase inhibitor sintesis (10^{-6} M CI - 1, N - [3 - N - (benzyloxycarbonyl) amino - (R) - carboxypropyl] - L - leucyl - O - methyl - L - tyrosineN - methylamid), sedangkan untuk kelompok kontrol tidak dilakukan inkubasi baik dengan relaksin maupun kolagenase inhibitor. Pengujian biomekanis dilakukan menggunakan mesin uji material (Alwetron TCT5, Lorentzen dan Wettre, Stockholm, Swedia). Strip dipasang pada 2 klem, jarak antaranya ditingkatkan pada kecepatan konstan 10 mm / menit sampai pecahnya jaringan. Didapatkan bahwa spesimen yang diinkubasi dengan relaksin H2 (10^{-9} M) secara signifikan lebih lemah dari pada kontrolnya dan secara signifikan lebih lemah dari spesimen yang diinkubasi dengan 10^{-8} M serta didapatkan efek kolagenase inhibitor BB-250 menghapuskan efek relaksin terkait sifat biomekanik dari ketuban manusia, enzim ini juga menghambat MMP-1, MMP-3, MMP-2, MMP-9 dan MMP-7. Sedangkan inkubasi 48 jam dengan relaksin H1 tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap sifat biomekanik selaput ketuban. Pelemahan selaput janin setelah inkubasi

dengan relaksin dapat menjelaskan hubungan antara tingginya kadar serum relaksin H2 dan peningkatan risiko kelahiran preterm akibat ketuban pecah dini preterm.^{5,10}

Mengenai pengaruh relaksin terhadap apoptosis sel jaringan ketuban, karena apoptosis sel dianggap berperan penting dalam ketuban pecah dini preterm. Studi in vitro mendapatkan bahwa relaksin memiliki efek protektif ketika sel-sel terkena agen yang menginduksi apoptosis. Salah satu yang dapat menginduksi apoptosis sel adalah infeksi, banyak penelitian telah dilakukan dalam beberapa tahun terakhir ini untuk meneliti peran infeksi sebagai penyebab kelahiran prematur. Telah diketahui bahwa infeksi mikroba pada saluran kencing bagian atas berkaitan dengan kelahiran prematur spontan. Sebuah studi dilakukan untuk mencari hubungan antara jalur yang diinduksi infeksi ini dengan kelahiran premature dan peran relaksin pada ketuban pecah dini preterm. Studi in vivo menggunakan media eksplan dari membrane janin aterm manusia dikumpulkan sebelum inpartu persalinan aterm, lalu diinkubasi selama 4 dan 24 jam dengan lipopolisakarida bakteri, kemudian dilakukan pengukuran kadar relaksin, reseptor LGR7, IL-1 β , dan IL-6 dalam eksplan, dan tingkat ekspresinya dibandingkan dengan hasil dari kontrol yang tidak diberi perlakuan. Didapatkan respon yang kuat dari kedua interleukin pada jam ke- 4 dan ke-24, namun tidak ada respon yang signifikan dalam ekspresi relaksin atau LGR7. Dengan demikian, infeksi tampaknya memiliki efek kecil pada ekspresi system relaksin dalam jaringan tersebut. Dapat dikatakan bahwa jalur yang diperantarai relaksin untuk ketuban pecah dini preterm adalah berbeda dari jalur akibat infeksi.^{5,10,12}

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara hormon relaksin sistemik dengan terjadinya ketuban pecah dini, dimana didapatkan kadar hormon relaksin yang tinggi lebih bermakna pada kejadian pecah dini preterm

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Kementerian Kesehatan RI.2015
2. Budijaya, Made. Surya Negara, I Ketut. 2015. Labour Profile with Premature Rupture of Membranes (PROM) in Sanglah Hospital Denpasar Bali Period January 1 – 31 December 2017. *International Journal of Science and Research (IJSR)* 2015;6(8):348 – 53.
3. Vogel, I. Glavind-Kristensen, M. Thorsen, P. Armbruster FP. Uldbjerg, N. 2002. S-relaxin as a Predictor of Preterm Delivery in Women with Symptoms of Preterm Labour. *IJOG International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;109:977-982.
4. Bryant-Greenwood, GD. Yamamoto, SY. Lowdes, KM. Webster, LE. Parg, SS, Amano, A. Bullesbach, EE. Schwabe, C. Millar, LK. Human Decidual Relaxin and Preterm Birth. *New York Academy of Sciences*. 2005;1041:338–344.
5. Bogic, LV. Yamamoto, SY. Millar, LK. Bryant-Greenwood, GD. 1997. Developmental Regulation of the Human Relaxin Genes in the Decidua and Placenta: Overexpression in the Preterm Premature Rupture of the Fetal Membranes. *Biology of Reproduction*. 1997;57:908-920.
6. Okeke T.C, Enwereji J.O, Okoro O.S, Adiri C.O, Ezugwu E.C, Agu PU. 2014. The Incidence and Management Outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) in a Tertiary Hospital in Nigeria. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2014; 2(1):14 - 17
7. Chandra I, Sun L Third Trimester Preterm and Term Premature Rupture of Membranes: Is There any Difference in Maternal Characteristics and Pregnancy Outcomes?. *Journal of The Chinese Medical Association*. 2017; 80 : 657-661
8. Bryant-Greenwood, GD. Kern, A. Yamamoto, SY. Sadowsky, DW. Novy, MJ. 2007. Relaxin and the Human Fetal Membranes. *Society for Gynecologic Investigation*. 2007;14 (8s):42-45.
9. Bryant-Greenwood, GD. Millar, LK. Human Fetal Membranes: Their Preterm Premature Rupture. *Biology of Reproduction*. 2000; 63 (6):1575-1579.
10. Vogel, I. Petersen, A. Petersen, LK. Helmig, RB. Oxlund, H. Uldbjerg, N. 2004. Biphasic Effect of Relaxin, Inhibitible by a Collagenase Inhibitor, on the Strength of Human Fetal Membranes. *In Vivo*. 2004;18:581-584.
11. Goldsmith, LT. Weiss, G. Relaxin in Human Pregnancy. *NIH Public Access*. 2009.h. 2-6.
12. Bryant – Greenwood, GD. Extracellular Matrix of the Human Fetal Membranes : Structure and Function, *Placenta Journal* :1998; 19:1-11



This work is licensed under a Creative Commons Attribution