

## Karakteristik maternal dan faktor obstetrik terkait persalinan prematur di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

Julia Herdiman<sup>1,\*</sup>, Rima Irwinda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bagian Ilmu Kandungan dan Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Ilmu Kandungan dan Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

\*korespondensi email: jherdiman@live.com

### ABSTRAK

Prematuritas hingga saat ini masih menjadi masalah global di dunia. Prematuritas juga bertanggung jawab terhadap mayoritas kematian neonatus. Studi ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik ibu hamil (maternal) dan faktor obstetrik yang berhubungan dengan persalinan preterm di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta. Studi ini merupakan studi deskriptif observasioanal dengan desain potong lintang yang dilakukan pada wanita dengan usia kehamilan <37 minggu dan melahirkan antara Januari - Desember 2014. Data yang dikumpulkan meliputi usia ibu, paritas, riwayat *Preterm Premature Ruptur of Membrane* (PPROM), penyakit ibu khususnya preeklamsia, penggunaan kortikosteroid antenatal untuk mematangkan paru, cara persalinan, skor Apgar 5 menit dan jenis kelamin bayi. Selama periode studi terdapat 2447 persalinan dengan prevalensi persalinan preterm sebesar 41,32%. Hampir setengah dari kelahiran prematur mengalami PPRM sebelum bayi lahir. Janin berjenis kelamin laki-laki memiliki hubungan yang signifikan secara statistik dengan kelahiran prematur (p 0.036, OR 1.375, 95% CI 1.020-1.854). Ibu usia <35 hampir dua kali lipat risiko mengalami PPRM dibandingkan ibu ≥35. Menjadi nulipara juga meningkatkan risiko PPRM lebih dari 1,6 kali lipat (OR 1.663, 95% CI 1.213-2.278). Penyakit ibu seperti Diabetes Mellitus tipe 2, penyakit ginjal, jantung, autoimun, keganasan dalam kehamilan, penyakit tiroid dan infeksi sistemik memberikan risiko melahirkan prematur dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan preeklamsia. Faktor keseluruhan terbesar yang terkait dengan kelahiran prematur adalah janin laki-laki. Pada kehamilan tunggal, usia dan paritas secara statistik berhubungan dengan PPRM pada persalinan prematur.

**Kata kunci:** persalinan premature, janin laki-laki, usia, paritas, PPRM

### PENDAHULUAN

Selama bertahun-tahun, prematuritas telah menjadi masalah global di dunia. Data WHO menunjukkan bahwa kelahiran prematur meningkat di hampir semua negara dengan lebih dari 60% terjadi di Afrika dan Asia Selatan. Tidak mengherankan, Indonesia sebagai negara terpadat keempat, menyumbang kelahiran prematur terbesar kelima dengan angka kelahiran prematur tertinggi kedua per

100 kelahiran hidup di Asia.<sup>1</sup> Kelangsungan hidup bayi prematur ini sangat bergantung pada kematangan biologis dan faktor teknologi.<sup>2</sup> Indonesia, yang dianggap sebagai negara berpenghasilan menengah, terus mengalami kemajuan dalam perawatan intensif neonatal, menggeser batas kelangsungan hidup ke usia kehamilan yang lebih muda. Data dari bagian

perinatologi RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2016 menunjukkan angka survival rate 79% pada usia kehamilan di atas 32 minggu. Namun, beban bayi yang sangat prematur tetap ada dan bertanggung jawab atas sebagian besar kematian neonatus. Jadi, cara paling logis untuk mengurangi dampak persalinan ini adalah dengan mengurangi insidennya. Studi ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik ibu hamil (maternal) dan faktor obstetrik yang berhubungan dengan persalinan preterm di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta.

#### **METODE PENELITIAN**

Studi ini merupakan studi deskriptif observasional dengan desain potong lintang. Sampel studi adalah semua ibu dengan usia kehamilan <37 minggu yang melahirkan selama bulan Januari hingga Desember 2014 di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo. Semua persalinan selama periode 12 bulan dicatat untuk menghitung prevalensi persalinan prematur dan subkategorinya. Data diperoleh dari rekam medis. Persetujuan etika kelembagaan telah diambil (No. 822/UN2.F1/ETIK/2017). Klasifikasi kelahiran prematur diambil dari WHO, yaitu disebut prematur jika persalinan antara 32 sampai <37 minggu, sangat prematur (*very preterm*) jika persalinan antara 28

hingga <32 minggu, dan prematur ekstrim (*extremely preterm*) jika persalinan < 28 minggu. Penentuan tanggal didasarkan pada ultrasonografi (USG) yang dilakukan di RSCM dan/ atau dari penilaian Ballard, karena kebanyakan ibu tidak yakin dengan hari pertama haid terakhir (HPHT) mereka dan kinerja USG di luar RSCM bervariasi secara signifikan. Data yang dikumpulkan pada profil ibu meliputi usia ibu, paritas, riwayat Preterm Premature Rupture of Membrane (PPROM), penyakit ibu terutama preeklamsia, penggunaan kortikosteroid antenatal untuk kematangan paru dan cara persalinan. Data bayi yang dikumpulkan adalah skor Apgar pada saat lahir 5 menit dan jenis kelamin bayi. Sampel dikecualikan pada kehamilan dengan anomali kongenital janin karena bayi dengan malformasi kongenital secara signifikan lebih mungkin lahir prematur.<sup>3,4</sup> Selain itu kehamilan dengan *intra uterine fetal death* (IUFD) dan mereka yang catatan medisnya tidak tersedia untuk pengumpulan data juga dikecualikan pada studi ini. Informasi kebidanan ibu dibandingkan di antara kategori prematur menggunakan uji chi square atau Fisher dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ . Semua analisis dilakukan dengan menggunakan SPSS 20.

## HASIL PENELITIAN

Sebanyak 2.447 persalinan terjadi pada tahun 2014. Dari jumlah tersebut, 1.011 (41,32%) persalinan prematur. Dari 1011 kelahiran prematur terdiri dari 70 (2,86%) persalinan prematur ekstrim (*extremely preterm*) dan 232 (9,48%) persalinan *sangat prematur* (*very preterm*). Seratus enam puluh dua (16,02%) dari 1.011 bayi prematur akibat kehamilan ganda. Sebanyak 60 (5,93%) bayi prematur mengalami kelainan kongenital dan dari jumlah tersebut 12 (1,19%) lahir mati. Tidak ada kasus lahir mati pada janin normal. Untuk tujuan analisis komparatif, setelah pengecualian (60 persalinan karena kelainan kongenital dan 77 persalinan dengan data rekam medis yang tidak lengkap), kami menganalisis 874 kelahiran prematur.

Persalinan preterm mayoritas terjadi pada kelompok usia ibu 20 - <35 tahun. Sebagian besar ibu yang melahirkan prematur belum pernah melakukan aborsi sebelumnya. Hampir setengah dari kelahiran prematur mengalami PPRM sebelum bayi lahir. Secara proporsional terdapat sejumlah besar ibu (60%) yang tidak memiliki penyakit yang teridentifikasi selama kehamilan. Persalinan operatif dilakukan di sebagian besar persalinan preterm dan terdapat proporsi yang hampir sama antara bayi

laki-laki dan perempuan yang lahir di antara bayi prematur. (Tabel 1)

**Tabel 1. Karakteristik responden (N=874)**

Karakteristik	Jumlah (%)
<b>Usia (tahun)</b>	
<20	86 (9.8)
20-<35	602 (68.9)
≥ 35	186 (21.3)
<b>Umur gestasi (minggu)</b>	
< 28	46 (5.3)
28 - <32	195 (22.3)
≥ 32	633 (72.4)
<b>Paritas</b>	
0	398 (45.5)
1-4	469 (53.7)
≥ 5	7 (0.8)
<b>Aborsi</b>	
≥ 1	146 (16.7)
0	728 (83.3)
<b>PPROM</b>	
Yes	424 (48.5)
No	450 (51.5)
<b>Penyakit maternal</b>	
Preeklampsia	230 (26.3)
Penyakit lainnya	120 (13.7)
Tidak ada	524 (60)
<b>Teknik Persalinan</b>	
Seksio sesarea	568 (65)
<i>Spontaneous vaginal delivery</i> (SVD)	306 (35)
<b>Jenis kelamin bayi</b>	
Laki-laki	443 (50.7)
Perempuan	431 (49.3)

Dalam analisis karakteristik persalinan prematur yang membandingkan persalinan pada usia kehamilan <32 dan ≥32 minggu, jenis kelamin laki-laki dalam janin memiliki hubungan yang signifikan secara statistik dengan kelahiran prematur (p-value 0,036; OR 1,375; 95% CI 1,020-1,854), sedangkan karakteristik lainnya tidak memberikan hubungan yang signifikan. (Tabel 2)

Tabel 2. Analisis karakteristik pada kehamilan prematur (N=874)

Karakteristik	Jumlah (%)		OR	95% CI	p-value
	<32 minggu n =241	≥32 minggu n = 633			
<b>Usia ibu</b>					
≥35	49 (20.3)	137 (21.6)	0.924	0.641-1.333	0.672
<35	192 (79.7)	496 (78.4)			
<b>Paritas</b>					
0	107 (44.4)	291 (46.0)	0.938	0.696-1.265	0.676
≥1	134(55.6)	342(54.0)			
<b>Aborsi</b>					
≥1	36 (14.9)	110 (17.4)	0.835	0.554-1.258	0.388
0	205 (85.0)	523 (82.6)			
<b>PPROM</b>					
Ya	117 (48.5)	307 (48.5)	1.002	0.745-1.348	0.990
Tidak	124 (51.5)	326 (51.5)			
<b>Penyakit maternal</b>					
Preeklamsia	59 (24.5)	171 (27.0)	0.821	0.578-1.166	0.271
Penyakit lainnya	27 (11.2)	93 (14.7)	0.691	0.433-1.103	0.122
Tidak ada	155 (64.3)	369 (58.3)			
<b>Teknik persalinan</b>					
Seksio sesarea	153 (63.5)	415 (65.6)	0.913	0.670-1.244	0.565
SVD	88 (36.5)	218 (34.4)			
<b>Jenis kelamin bayi</b>					
Laki-laki	136 (56.4)	307 (48.5)	1.375	1.020-1.854	<b>0.036</b>
Perempuan	105 (43.6)	326 (51.5)			

Dalam sub-analisis yang membandingkan kelahiran prematur ekstrim (*extremely preterm*) dan sangat prematur (*very preterm*), kedua kelompok memiliki karakteristik yang serupa kecuali bahwa persalinan prematur ekstrim tiga kali lebih mungkin untuk melahirkan secara normal dibandingkan yang sangat prematur (OR 3,122; 95% CI 1,612-6,042). Semakin tinggi usia kehamilan, semakin besar peluang persalinan secara operatif. Penyakit ibu lainnya seperti Diabetes Mellitus tipe 2, penyakit ginjal, jantung, SLE, keganasan dalam kehamilan, penyakit tiroid dan infeksi sistemik

seperti TB, HIV, demam tifoid, DBD dan meningitis memberikan risiko dua kali lebih banyak persalinan prematur ekstrim (OR 2.556; 95% CI 1.061-6.157) dibandingkan dengan ibu dengan preeklamsia. (Tabel 3) Kehamilan tunggal meningkatkan risiko PPRM 3 kali dibandingkan dengan kehamilan ganda (p-value 0,037; OR 0,680, 95% CI 0,473-0,979). (Tabel 4) Setelah disesuaikan, untuk kehamilan kembar, ditemukan bahwa usia, paritas, aborsi dan penyakit ibu secara statistik berhubungan dengan PPRM pada persalinan prematur kecuali jenis kelamin bayi (Tabel 5).

Tabel 3. Karakteristik kehamilan prematur ekstrim dan sangat prematur (N=241)

Karakteristik	Jumlah (%)		OR	95% CI	p-value
	Prematur ekstrim n = 46	Sangat prematur n = 195			
<b>Usia ibu</b>					
≥35	11 (23.9)	38 (19.5)	1.298	0.605-2.789	0.502
<35	35 (76.1)	157 (80.5)			
<b>Paritas</b>					
≥1	24 (52.1)	110 (56.4)	0.843	0.443-1.605	0.603
0	22 (47.8)	85 (43.6)			
<b>Aborsi</b>					
0	37 (80.4)	168 (86.2)	0.667	0.287-1.521	0.330
≥1	9 (19.6)	27 (13.8)			
<b>PPROM</b>					
Ya	24 (52.1)	93 (47.7)	1.196	0.629-2.276	0.584
Tidak	22 (47.8)	102 (52.3)			
<b>Penyakit maternal</b>					
Preeklamsia	7 (15.2)	52 (26.7)	0.585	0.241-1.419	0.235
Penyakit lainnya	10 (21.7)	17 (8.7)	2.556	1.061-6.157	<b>0.036</b>
Tidak ada	29 (63.1)	126 (64.6)			
<b>Teknik persalinan</b>					
Seksio sesarea	27 (58.7)	61 (31.3)	3.122	1.612-6.042	<b>0.001</b>
SVD	19 (41.3)	134 (68.7)			
<b>Jenis kelamin bayi</b>					
Laki-laki	26 (56.5)	110 (56.4)	1.005	0.525-1.920	0.989
Perempuan	20 (43.5)	85 (43.6)			

Tabel 4. Karakteristik kehamilan tunggal versus kehamilan kembar (N=874)

Karakteristik	Jumlah (%)		OR	95% CI	p-value
	Kehamilan kembar n =143	Kehamilan tunggal n = 731			
<b>Usia ibu</b>					
≥35	38 (26.6)	148 (20.2)	1.426	0.944-2.154	0.091
<35	105 (73.4)	583 (79.8)			
<b>Paritas</b>					
≥1	81 (56.6)	395 (54.0)	1.111	0.774-1.595	0.567
0	62 (43.4)	36 (46.0)			
<b>Aborsi</b>					
0	24 (16.8)	122 (16.7)	1.007	0.623-1.627	0.978
≥1	119 (83.2)	609 (83.3)			
<b>PPROM</b>					
Ya	58 (40.6)	366 (86.3)	0.680	0.473-0.979	0.037
Tidak	85 (59.4)	365 (13.7)			
<b>Penyakit maternal</b>					
Preeklamsia	44 (19.1)	186 (25.4)	1.256	0.839-1.882	0.266
Penyakit lainnya	16 (13.3)	104 (14.2)	0.817	0.459-1.454	0.493
Tidak ada	83 (15.8)	441 (60.4)			
<b>Teknik persalinan</b>					
Seksio sesarea	89 (62.2)	479 (65.5)	0.867	0.598-1.256	0.451
SVD	54 (37.8)	252 (34.4)			
<b>Jenis kelamin bayi</b>					
Laki-laki	71 (49.7)	372 (50.9)	0.952	0.665-1.362	0.786
Perempuan	72 (50.3)	359 (49.1)			

**Tabel 5. Karakteristik kehamilan terkait PPRM pada kehamilan prematur (N=633)**

Karakteristik	Jumlah (%)		OR	95% CI	p-value
	PPROM n =307	Selaput ketuban utuh n = 326			
<b>Usia ibu</b>					
≥35	258 (84.0)	238 (73.0)	1.946	1.316-2.879	<b>0.001</b>
<35	49 (16.0)	88 (27.0)			
<b>Paritas</b>					
0	161 (52.4)	130 (39.9)	1.663	1.213-2.278	<b>0.002</b>
≥1	146 (47.6)	196 (60.1)			
<b>Aborsi</b>					
≥1	44 (14.3)	66 (20.2)	0.659	0.434-1.001	0.050
0	263 (85.7)	260 (79.8)			
<b>Penyakit maternal</b>					
Tidak ada	241 (78.5)	128 (39.3)	5.648	3.974-8.027	< <b>0.001</b>
Ada	66 (21.5)	198 (60.7)			
<b>Teknik persalinan</b>					
Seksio sesarea	193 (62.9)	222 (68.1)	0.793	0.571-1.101	0.166
SVD	114 (37.1)	104 (31.9)			
<b>Jenis kelamin bayi</b>					
Laki-laki	148 (48.2)	159 (48.8)	0.978	0.716-1.335	0.887
Perempuan	159 (51.8)	167 (51.2)			

Ibu usia <35 hampir dua kali lipat risiko mengalami PPRM dibandingkan ibu ≥35 (OR 1.946; 95% CI 1.316-2.879). Menjadi nulipara juga meningkatkan risiko PPRM lebih dari 1,5 kali lipat (OR 1.663; 95% CI 1.213-2.278).

Tabel 6 memperlihatkan pada persalinan <32 minggu, tidak ada hubungan antara pemberian deksametason dan skor Apgar pada menit kelima (p-value 0.543; OR 0,816; 95% CI 0,424-1,571).

**Tabel 6. Hubungan antara dexamethasone dengan Apgar score menit kelima pada persalinan <32 minggu. (N=241)**

	Jumlah (%)		OR	95% CI	p-value
	Apgar score <7 n =44	Apgar score 7-10 n = 197			
<b>Dexamethasone</b>					
Tidak	21 (47.7)	104 (52.8)	0.816	0.424-1.571	0.543
Ya	23 (52.3)	93 (47.2)			

## PEMBAHASAN

Dalam studi ini, prevalensi persalinan preterm tahun 2014 sebesar 41,32%. Dari jumlah tersebut, prevalensi persalinan prematur ekstrim (*extremely preterm*)

adalah 2,86% dan sangat prematur (*very preterm*) adalah 9,48%. Prevalensi persalinan preterm di RSUD Cipto Mangunkusumo lebih dari 2,5 kali lebih

tinggi dibandingkan dengan prevalensi preterm nasional yaitu sebesar 15,5%.<sup>1</sup> Hal tersebut dapat dijelaskan dengan fakta bahwa RS Cipto Mangunkusumo merupakan RS tersier nasional rujukan dengan level III NICU dan hanya tersedia tempat tidur NICU yang terbatas di RS pemerintah lainnya.

Hampir setengah dari persalinan prematur mengalami PPRM. Hal ini senada dengan studi yang dilakukan oleh Martius dkk. yang menyatakan bahwa kelahiran prematur dikaitkan dengan ketuban pecah dini (OR 1,6, 95% CI 1,37-1,86).<sup>5</sup> Menariknya, mayoritas ibu dengan persalinan prematur tidak memiliki penyakit yang teridentifikasi selama kehamilan. Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Romero dkk yang mengungkapkan bahwa setidaknya 50% dari semua wanita yang akhirnya melahirkan secara prematur tidak memiliki faktor risiko yang dapat diidentifikasi.<sup>6</sup> Temuan studi ini juga didukung oleh *March of Dimes Preterm Birth Working Group* yang bekerja sama dengan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* yang menyatakan bahwa mayoritas pasien dengan kelahiran prematur tidak memiliki faktor risiko yang jelas atau mekanisme yang dapat diidentifikasi untuk menjelaskan kejadiannya.<sup>7</sup> Masih diperlukan banyak studi yang harus

dilakukan untuk memperluas pengetahuan tentang alasan terjadinya kelahiran prematur.<sup>8</sup> Chang dkk. mengungkapkan bahwa bahkan jika lima intervensi yang diketahui untuk mencegah kelahiran prematur (berhenti merokok, mengurangi transfer embrio ganda, *cervical cerclage*, suplementasi progesteron dan pengurangan induksi persalinan yang tidak terindikasi secara medis atau kelahiran secara seksio sesaria) diterapkan, hal tersebut diperkirakan hanya dapat menurunkan kelahiran prematur sebesar 5% (penurunan relatif dari 9,57% menjadi 9,07%) di 39 negara dengan indeks pembangunan manusia yang sangat tinggi.<sup>9</sup>

Analisis perbandingan kelahiran prematur antara <32 dan  $\geq 32$  minggu menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki dalam janin memiliki hubungan keseluruhan terbesar dengan kelahiran prematur (OR 1.375, 95% CI 1.020-1.854). Hal ini juga serupa dengan temuan dari *March of Dimes Preterm Birth Working Group*.<sup>7</sup> Dalam sub analisis lebih lanjut dari kelompok <32 minggu, ditemukan prematur ekstrim tiga kali lebih mungkin untuk melahirkan normal (OR 3.122, 95% CI 1.612-6.042) dibandingkan yang sangat prematur. Semakin tinggi usia kehamilan, semakin besar peluang persalinan secara operatif. Hal ini diperkirakan karena lebih banyak intervensi medis yang dilakukan untuk

alasan ibu atau janin. Hasil ini bertentangan dengan studi sebelumnya di 17 negara Eropa dan Amerika Serikat, yang menunjukkan bahwa angka operasi seksio sesarea tertinggi untuk kelahiran sangat prematur dan menurun ke titik terendah pada persalinan pada usia kehamilan 40 minggu.<sup>10</sup>

Ketika membandingkan kehamilan kembar vs kehamilan tunggal, risiko PPRM tunggal meningkat 3 kali pada kehamilan tunggal dibandingkan dengan kehamilan ganda (OR 0,680; 95% CI 0,473-0,979). Berbeda dengan studi di Polandia yang menyatakan bahwa kejadian ketuban pecah dini pada kehamilan kembar tiga kali lipat dibandingkan pada kehamilan tunggal.<sup>11</sup> Berkenaan dengan PPRM pada persalinan prematur tunggal, ibu dengan usia <35 hampir dua kali lipat risiko mengalami PPRM dibandingkan dengan ibu  $\geq 35$  (OR 1.946, 95% CI 1.316-2.879). Nullipara meningkatkan risiko PPRM lebih dari 1,5 kali lipat dibandingkan multipara (OR 1.663, 95% CI 1.213-2.278). Temuan ini serupa dengan studi pendahuluan yang dilakukan oleh Adjie dkk.<sup>12</sup> Ibu tanpa penyakit yang teridentifikasi selama kehamilan memiliki risiko PPRM lebih dari lima kali lipat dibandingkan dengan ibu yang mempunyai penyakit atau preklampsia (OR 5.648, 95% CI 3.974-8.027). Ini

mencerminkan fakta bahwa sebagian besar penyebab PPRM tidak diketahui.<sup>13</sup>

Penggunaan kortikosteroid antenatal diketahui mempercepat pematangan paru dan mengurangi sindrom gangguan pernapasan pada bayi prematur. Dalam studi ini tidak ditemukan adanya hubungan antara pemberian deksametason dan skor Apgar pada lima menit pada bayi <32 minggu kehamilan. Studi sebelumnya oleh Wang dkk. juga menunjukkan temuan serupa, kecuali bahwa neonatus dengan kortikosteroid antenatal memiliki insiden penggunaan surfaktan yang lebih rendah dan tingkat intubasi yang lebih rendah daripada mereka yang tidak menggunakan kortikosteroid antenatal.<sup>14</sup>

## KESIMPULAN

Faktor keseluruhan terbesar yang terkait dengan kelahiran prematur adalah janin dengan jenis kelamin laki-laki. Pada kehamilan tunggal, usia dan paritas secara statistik berhubungan dengan PPRM pada persalinan prematur.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet* 2012; 9; 379(9832): 2162-72.

2. GH Breborowicz. Limit of fetal viability and its enhancement. *Early Pregnancy* 2001; 5: 49-50.
3. Kase GS, Visintainer P. The relationship between congenital malformations and preterm birth. *Journal of Perinatal Medicine* 2007; 35(6): 538-42.
4. Mohangoo, A., Lanting, C., Bennebroek, J., Verloove-Vanhorick, P., & Buitendijk, S. Contribution of Congenital Anomalies to Preterm Birth risk in the Netherlands. *Pediatric Research* 2010; 457: 234-5.
5. Martius J.A, Stack T, Oehler M.K, Wulf K-H. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 80 (1998): 183-189.
6. Romero R, Lockwood C. Pathogenesis of spontaneous preterm labor. In Creasy R, Resnick R, Iams J, et al editors: *Creasy and Resnick's maternal-fetal medicine: principles and practice*, ed 6, Philadelphia, 2009, Saunders.
7. Ferrero D.M, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo G.C, Norman J.E, Martin J.N Jr, et al. Cross-country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. *Plos One* 2016; 11:e0162506.
8. Martin Jr J.N, D'Alton M, Jacobsson B, Norman J.E. In Pursuit of Progress Toward Effective Preterm Birth Reduction. *Obstetrics & Gynecology* 2017; 129(4): 715-726.
9. Chang H.H, Larson J, Blencowe H, Spong C.Y, Howson C.P, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; 381:223-34.
10. Delnord M, Blondel B, Drewniak M, Klungsoyr K, Bolumar F, Mohangoo A, et al. Varying gestational age patterns in cesarean delivery: an international comparison. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:321.
11. Malinowski W. Premature rupture of membranes one fetus from a multiple pregnancy. *Ginekologia Polska* 2011; 82(10): 775-80.
12. Adjie S, Meily, Permatasari R.P. Preterm labor and the Associated Factors. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 5(1):3-7.
13. Hanke K, Hartz A, Manz M, Bendiks M, Heitmann F, Orlikowsky T, et al. Preterm Prelabor Rupture of Membrane and Outcome of Very-Low-Birth-Weight Infants in the German Neonatal Network. *PloS ONE* 10(4): e0122564.
14. Wang Y, Tseng H, Yang S, Lu C, Wu J, Dai Z, et al. Effects of Antenatal Corticosteroids on Neonatal Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Preterm Newborns: A 10-year Retrospective Study in a Medical Center. *Pediatrics and Neonatology* 2012; 53: 178-183 and *Gynaecology Canada(JOGC)*. 2006.