



PERBEDAAN KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-2* SERUM PADA KETUBAN PECAH DINI DAN KEHAMILAN NORMAL

DIFFERENCES OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 SERUM LEVELS IN PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AND NORMAL PREGNANCY

Ika Yulia Darma^{1*}, Meldafia Idaman², Silvi Zaimy³

^{1,2,3}STIKes Syedza Saintika Padang

ika_yd1102@yahoo.com

ABSTRAK

Ketuban pecah dini adalah masalah penting dalam obstetri dengan insiden 8 % pada kehamilan. Kejadian KPD disebabkan oleh muktifaktorial, diantaranya adalah faktor infeksi dan nutrisi ibu hamil yang mempengaruhi pembentukan selaput ketuban. Beberapa peneliti menemukan bahwa peningkatan *matrix metalloproteinase-2* akan mendegradasi matrix ekstraseluler, menjadi lemah sehingga memicu terjadinya KPD. Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan MMP-2 serum dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal. Penelitian dilakukan dengan menggunakan desain *cross sectional comparative study*. Penelitian dilakukan pada empat rumah sakit di Padang pada bulan September – Oktober 2018. Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*. Populasi pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan diagnosa ketuban pecah dini (n=29) dan seluruh wanita dengan kehamilan normal(n=29). Pemeriksaan MMP-2 dilakukan dengan metode ELISA. Uji statistik menggunakan uji t tidak berpasangan dan korelasi Pearson. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar MMP-2 pada KPD yaitu $35,17 \pm 2,23$ ng/ml, dan pada kehamilan normal $33,27 \pm 0,82$ ng/ml ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan kadar MMP-2 pada ketuban pecah dini dan kehamilan normal. Kesimpulan penelitian terdapat perbedaan rerata kadar MMP-2 pada ketuban pecah dini dan kehamilan normal.

Kata Kunci : ketuban pecah dini, *matrix metalloproteinase-2*

ABSTRACT

Premature rupture of membranes is an important obstetric problem with an 8% incidence of pregnancy. The incidence of PROM is caused by muctiveactorial, including factors of infection and nutrition of pregnant women that affect the formation of the amniotic membrane. Some researchers have found that an increase in matrix metalloproteinase-2 degrades the extracellular matrix, becoming weak, triggering PROM. The aim of this study was to determine the relationship between serum MMP-2 and premature rupture of membranes and normal pregnancy. The study was conducted using a cross sectional comparative study design. The study was conducted at four hospitals in Padang from September to October 2018. Sampling was taken by consecutive sampling. The population in this study were pregnant women diagnosed with premature rupture of membranes (n = 29) and all women with normal pregnancies (n = 29). The MMP-2 examination was carried out using the ELISA method. Statistical test using unpaired t test and Pearson correlation. The results showed that the mean levels of MMP-2 in PROM was 35.17 ± 2.23 ng / ml, and in normal pregnancy was 33.27 ± 0.82 ng / ml ($p < 0.05$). There are differences in MMP-2 levels in premature rupture of membranes and normal pregnancy. The conclusion of this study is that there are differences in the mean levels of MMP-2 in premature rupture of membranes and normal pregnancy.



Keywords: *premature rupture of membranes, matrix metalloproteinase-2*

PENDAHULUAN

KPD mengacu kepada pecahnya membran janin sebelum dimulainya persalinan. Ketika pecahnya membran, persalinan sangat direkomendasikan karena resiko adanya infeksi assenden yang meningkat, sekaligus juga meningkatkan resiko persalinan prematur. KPD yang terjadi pada usia kehamilan aterm, maka persalinan harus dilakukan dengan normal atau induksi dalam 12-24 jam setelah ketuban pecah (Caughey, 2008)

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa sekitar 15 % dari seluruh wanita yang hamil akan berkembang menjadi komplikasi yang berkaitan dengan kehamilannya, serta dapat mengancam jiwa ibu dan janin (Feryanto, 2011). Sekitar 800 perempuan meninggal setiap harinya diseluruh dunia, akibat komplikasi yang berkaitan dengan kehamilan atau kelahiran. Tahun 1990 sampai tahun 2010 Angka Kematian Ibu (AKI) di seluruh dunia turun hampir 50% yaitu dari 543 per 100.000 Kelahiran Hidup tahun 1990, menjadi 287 per 100.000 KH pada tahun 2010. Sementara Angka Kematian Bayi (AKB) di seluruh dunia, hanya menurun 1,1% per tahun yaitu dari 3.000.000 di Tahun 1995, menjadi 2.600.000 pada tahun 2009 (WHO, 2012)

Target Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia pada tahun 2015 adalah 102 kematian per 100.000 kelahiran hidup. Sementara itu berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, Angka Kematian Ibu (AKI) (yang berkaitan dengan kehamilan, persalinan, dan nifas) sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup. Angka ini masih cukup jauh dari target yang harus dicapai pada tahun 2015.

Berdasarkan profil kesehatan Provinsi Sumatera Barat, jumlah kasus kematian ibu pada tahun 2010 ada 86 kasus, meningkat menjadi 129 kasus

pada tahun 2011 dan pada tahun 2012 ada 104 kasus. Sedangkan untuk tahun 2013 sampai bulan September 2013 tercatat ada 63 kasus (Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat, 2013).

Ditinjau dari Pemberi Pelayanan Kesehatan (PPK) III data Rekam Medik RSUP. Dr. M. Djamil Padang angka kejadian Ketuban Pecah Dini setiap tahunnya mengalami peningkatan. Pada tahun 2011 jumlah kasus Ketuban Pecah Dini sebanyak 12 kasus, meningkat pada tahun 2012 sebanyak 228 kasus dan pada tahun 2013 menjadi 240 kasus (*Medical Record* RSUP. Dr. M. Djamil Padang, 2016). Sedangkan pada PPK II di RSUD dr. Rasidin Padang, angka kejadian Ketuban Pecah Dini pada tahun 2012 sebanyak 81 kasus, meningkat pada tahun 2013 sebanyak 144 kasus kemudian mengalami penurunan pada tahun 2014 menjadi 77 kasus dari semua persalinan (*Medical Record* RSUD dr. Rasidin, 2015).

Pecahnya selaput ketuban dapat terjadi pada setiap kehamilan baik pada akhir kehamilan maupun jauh sebelum waktunya melahirkan. Jika pecah ketuban sebelum usia kehamilan 37 minggu disebut KPD Preterm dan jika setelah usia kehamilan 37 minggu di sebut KPD aterm (Sujiyatini, 2009). Beberapa penelitian diluar negeri menyatakan bahwa insiden KPD terjadi 8 % pada kehamilan. KPD aterm terjadi sekitar 5% sedangkan preterm terjadi 3% (Popowski, 2011).

Banyak faktor risiko yang berhubungan dengan KPD, infeksi merupakan faktor utama yang terkait dengan KPD. Selama terjadi infeksi, terjadi pelepasan endotoksin dan eksotoksin dari mikroorganisme yang menginvasi korionamnion dan desidua selanjutnya akan mengaktifasi desidua dan selaput janin untuk memproduksi sejumlah sitokin, dimana banyak zat bioaktif yang dilepaskan seperti prostaglandin bertindak untuk merangsang kontraksi rahim, sedangkan di sisi lain metalloprotease mempengaruhi kekuatan dari membran yang menyebabkan pecahnya membran (Al-Riyami, 2013).

Matrix metalloproteinase (MMP) adalah grup dari protein yang memecah kolagen.

Kolagen memberikan kekuatan regangan utama pada membran janin, oleh karena itu pecahnya selaput membran janin dikaitkan dengan peningkatan ekspresi MMP dan aktivitas dan penurunan ekspresi dan aktivitas dari *tissue inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMPs). Kolagen ini terletak pada lapisan amnion yang merupakan lapisan dalam dari selaput janin yang membatasi rongga amnion. Amnion terdiri atas lapisan sel-sel epitel di atas membran basal yang lebih tebal dan lapisan kolagen seperti spon yang berisi sel-sel mesenkim. Amnion merupakan bagian dari pembentukan janin dan dapat melindungi janin dari cedera mekanis dengan membungkusnya di dalam cairan amnion. Amnion memperoleh kekuatannya dari kolagen, khususnya kolagen tipe IV, di dalam membran basal. Kolagen dalam membran basal dan degradasi kolagen-kolagen tersebut di dalam korioamnion dikendalikan oleh matriks metaloproteinase (MMP). Matriks metaloproteinase-1 (MMP-1) mendegradasi kolagen tipe I, II dan III, sementara MMP-2 mendegradasi kolagen tipe IV (Neil, 1998). MMP-2 merupakan enzim utama untuk mendegradasi kolagen tipe IV, V, VII, X, XI dan XIV, gelatin, elastin, proteoglycan core protein, myelin basic protein, fibronectin, fibrilin-1 dan prekursor TNF- α dan IL-1b dan mampu memecah kolagen tipe I dan merupakan komponen utama yang membentuk struktur molekul stroma. Kadar MMP pada cairan ketuban meningkat berhubungan dengan persalinan aterm dan preterm tetapi tidak pada pecah spontannya selaput membran ketuban (Xu, 2002).

Penelitian yang dilakukan oleh Yonemoto (2005) menyatakan bahwa kadar MMP2 meningkat pada persalinan aterm dan diketahui terdapat hubungan peningkatannya dalam amnion (p value < 0,05). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ota (2006) menyatakan bahwa aktifitas MMP2 meningkat pada ketuban pecah dini. Penelitian yang dilakukan oleh Vincent (2015) menyatakan bahwa

kadar MMP2 pada ketuban pecah dini diketahui meningkat pada kehamilan aterm.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan menggunakan desain *cross sectional comparative study*. Penelitian dilakukan di Ruang Kebidanan RS Bhayangkara, RS dr. Reksodiwiryono, RSIA Siti Hawa dan RS dr. Rasidin Padang pada bulan September – Oktober 2017. Populasi pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan diagnosa ketuban pecah dini (KPD Aterm dan Preterm) dan seluruh wanita dengan kehamilan normal dengan usia kehamilan $\geq 37-42$ minggu dengan jumlah sampel 58 orang pada dua kelompok. Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*. Pemeriksaan kadar MMP-2 dilakukan di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand dengan metode ELISA. Uji normalitas data dengan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *t independent T Test*.

HASIL PENELITIAN

A. Karakteristik Responden

Tabel 1

Perbedaan Karakteristik Responden pada Ketuban Pecah Dini dan Kehamilan Normal

Karakteristik	Ketuban Pecah Dini (n=29)	Kehamilan Normal (n=29)	<i>p</i> value
Umur (tahun)	27,28 \pm 3,67	28,52 \pm 4,27	0,240
Usia kehamilan (minggu)	36,29 \pm 4,44	38,87 \pm 1,01	0,005
Indeks Massa Tubuh	22,70 \pm 1,16	23,00 \pm 1,00	0,300
TDS (mmHg)	116,21 \pm 9,03	113,45 \pm 8,57	0,238
TDD (mmHg)	73,45 \pm 7,69	68,79 \pm 6,22	0,014

Hasil rerata umur responden pada pasien dengan ketuban pecah dini adalah 27,28 \pm 3,67 tahun dan pada pasien dengan kehamilan normal 28,52 \pm 4,27 tahun. Hasil uji statistik *independent T test* diketahui tidak terdapat perbedaan umur pada pasien dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal $p=0,240$ ($p > 0,05$).

Hasil rerata usia kehamilan responden pada pasien dengan ketuban pecah dini adalah 36,29 \pm 4,44 minggu dan pada pasien dengan kehamilan normal 38,87 \pm 1,01 minggu. Hasil uji statistik *independent T test* diketahui terdapat perbedaan usia kehamilan pada pasien dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal $p=0,005$ ($p < 0,05$).

Hasil rerata indeks massa tubuh responden pada pasien dengan ketuban pecah dini adalah $22,70 \pm 1,16$ dan pada pasien dengan kehamilan normal $23,00 \pm 1,00$. Hasil uji statistik *independent T test* diketahui tidak terdapat perbedaan indeks massa tubuh pada pasien dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal $p=0,300$ ($p > 0,05$).

Rerata tekanan darah sistolik responden pada pasien dengan ketuban pecah dini adalah $116,21 \pm 9,03$ mmHg dan pada pasien dengan kehamilan normal $113,45 \pm 8,57$ mmHg. Hasil uji statistik *independent T test* diketahui tidak terdapat perbedaan bermakna antara tekanan darah sistolik pada pasien dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal $p=0,238$ ($p > 0,05$).

Rerata tekanan darah diastolik responden pada pasien dengan ketuban pecah dini adalah $73,45 \pm 7,69$ mmHg dan pada pasien dengan kehamilan normal $68,79 \pm 6,22$ mmHg. Hasil uji *Independent T test* diketahui terdapat perbedaan bermakna antara tekanan darah diastolik pada pasien dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal $p=0,014$ ($p < 0,05$).

B. Analisa Univariat

Tabel 2

Uji Normalitas Data MMP-2

Variabel	Kelompok	n	Mean \pm SD	p value
MMP-2 (ng/ml)	Ketuban Pecah Dini	29	$35,17 \pm 2,23$	0,072
	Kehamilan Normal	29	$33,27 \pm 0,82$	0,053

Berdasarkan tabel 2 diketahui bahwa hasil uji normalitas kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini dan kehamilan normal berdistribusi normal dengan $p > 0,05$.

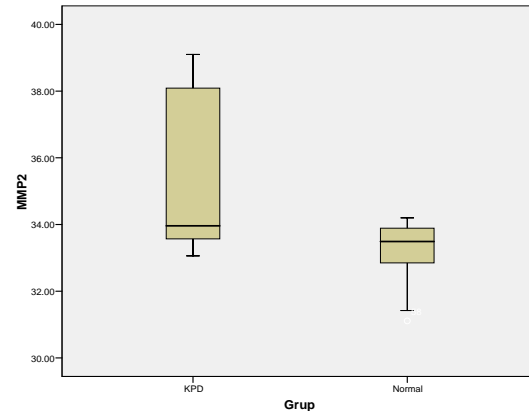
C. Analisa Bivariat

Tabel 3

Perbedaan Rerata Kadar MMP-2 dengan Ketuban Pecah Dini dan Kehamilan Normal

Variabel	Kelompok		P value
	Ketuban Pecah Dini (Mean \pm SD)	Kehamilan Normal (Mean \pm SD)	
Kadar MMP-2 (ng/ml)	$35,17 \pm 2,23$	$33,27 \pm 0,82$	0,000

Hasil rerata kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini yaitu $35,17 \pm 2,23$ ng/ml, sedangkan rerata kadar MMP-2 serum pada kehamilan normal yaitu $33,27 \pm 0,82$ ng/ml. Hasil uji statistik *independent T test* didapatkan nilai $p=0,000$ ($p \text{ value} < 0,05$) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini dan kehamilan normal.



Gambar 5.2

Boxplot Kadar MMP-2 Serum dengan Ketuban Pecah Dini dan Kehamilan Normal

PEMBAHASAN

Perbedaan Rerata Kadar MMP-2 Serum pada Ketuban Pecah Dini dan Kehamilan Normal

Hasil penelitian diketahui bahwa rerata kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini yaitu $35,17 \pm 2,23$ ng/ml, sedangkan rerata

kadar MMP-2 serum pada kehamilan normal yaitu $33,27 \pm 0,82$ ng/ml. Hasil uji statistik *independent T test* didapatkan nilai $p=0,000$ (p value $< 0,05$) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini dan kehamilan normal.

Hasil penelitian ini ditemukan kadar MMP-2 serum yang lebih tinggi pada ketuban pecah dini dibandingkan kehamilan normal. Hal ini dapat disebabkan karena MMP-2 merupakan enzim yang berperan dalam mendegradasi kolagen sehingga melemahkan elastisitas selaput ketuban yang merupakan dasar terjadinya ketuban pecah dini. Pada ketuban pecah dini MMP-2 aktif diawali oleh mekanisme infeksi.

Peningkatan kadar prostaglandin memicu desidua untuk meningkatkan kadar *matriks metalloproteinase-2* (MMP-2), yang kemudian peningkatan kadar MMP-9 ini memicu terjadinya peningkatan degradasi matriks ekstraseluler (ECM). Degradasi matriks ekstraseluler yang meningkat mengakibatkan terjadinya penurunan elastisitas membran, kemudian perlemahan pada membran dan pada akhirnya menyebabkan terjadinya ketuban pecah dini (Weiss et al. 2007)

Beberapa hasil penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang mendukung dengan yang peneliti lakukan, namun juga terdapat beberapa penelitian yang tidak mendukung. Penelitian ini sama dengan penelitian Wang (2005) yang melakukan pengukuran tingkat ekspresi MMP2 pada selaput membran menyatakan tingkat ekspresi MMP-2 pada kelompok wanita dengan ketuban pecah dini adalah $0,849 \pm 0,037$ copy number/ μ g total RNA, pada kelompok persalinan normal $0,327 \pm 0,023$ copy number/ μ g total RNA, pada kelompok seksio sesarea $0,307 \pm 0,028$ copy number/ μ g total RNA. Hasil penelitian ini diketahui ekspresi MMP-2 lebih tinggi pada kelompok ketuban pecah dini, dan terdapat perbedaan yang

signifikan dibandingkan dengan kelompok lainnya ($P < 0,05$). Pada kelompok ketuban pecah dini, peningkatan ekspresi MMP-2 menyebabkan peningkatan degradasi matriks ekstraseluler, dan melemahnya membran janin, dan menyebabkan terjadinya ketuban pecah dini.

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Ota (2006) menemukan bahwa aktifitas MMP-2 pada cairan amnion pada wanita dengan ketuban pecah dini secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mengalami sectio sesarea dan kehamilan normal ($p < 0,05$). Penelitian Soydinc (2013) diketahui bahwa MMP yaitu MMP-1, MMP-2, MMP-9 berperan dalam peningkatan aktivitas prolidase, dan pada penelitian menunjukkan adanya aktifitas pada pasien ketuban pecah dini. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan degradasi kolagen yang merupakan bagian dari penyebab ketuban pecah dini.

Kehamilan ditandai dengan pemodelan matriks ekstraseluler dalam pembentukan kolagen untuk membentuk membran janin dan serviks terhadap pertumbuhan rahim dan janin seiring masa kehamilan berlangsung. MMP memainkan peran penting dalam hal tersebut, MMP berperan dalam pematangan dan dilatasi serviks serta membran ketuban. Namun MMP tersebut dapat diganggu dan terjadi degradasi matriks ekstraseluler akibat adanya enzim *Matrix metalloproteinases* (MMPs). Beberapa MMPs (misalnya MMP-1, MMP-2 dan MMP-3) dinyatakan berkaitan selama masa kehamilan dan berperan dalam pembentukan membran ketuban (Weiss et al. 2007)

Salah satu MMP yang berperan penting dan menjadi marker untuk menentukan penyulit selama kehamilan diantaranya preterm dan ketuban pecah dini adalah MMP-2 (Laudariski, 2006).

Patogenesis ketuban pecah dini melibatkan agen infeksi atau toksik yang memungkinkan terjadinya produksi dan pelepasan sitokin inflamasi dan menyebabkan peningkatan produksi prostaglandin, serta inisiasi jalur apoptosis pada selaput janin. Selain itu, agen ini dapat menyebabkan aktivasi *Matrix metalloproteinase* (MMPs) dan atau penonaktifan *Tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMPs) (Fortunato, 2001).

MMP-2 merupakan gelatinase yang membangun cairan amnion, MMP-2 aktif melalui penurunan konsentrasi cairan amnion TIMP-2. Bentuk aktif MMP-2 telah terbukti mengalami penurunan yang signifikan pada cairan amnion pada pasien dengan ketuban pecah dini dan ketuban pecah dini pada persalinan preterm (Fortunato, 2001; Maymon, 2001).

Patogenesis ketuban pecah dini berupa infeksi menyebabkan aktifnya sitokin proinflamasi lokal (sitokin di jaringan amnion, khoriodesidua dan miometrium) dan sistemik seperti TNF α , IL1, IL 6 dan IL 12. Peningkatan sitokin proinflamasi mengakibatkan terjadinya peningkatan ekspresi protease (*matrix metalloproteinase*/MMP), dan prostaglandin. Sitokin inflamasi diproduksi dan dirangsang oleh monosit/makrofag. Respon inflamasi terhadap infeksi bakteri dapat meningkatkan prostaglandin yang diproduksi oleh sel korionik. Produksi prostaglandin meningkatkan iritabilitas uterus dan menurunkan sintesis kolagen fetal membran (Vaishali *et al* .2014 ; Mohr 2014).

Berdasarkan analisis peneliti terdapatnya perbedaan kadar MMP-2 serum pada ketuban pecah dini dan kehamilan normal terjadi karena kadar MMP-2 serum lebih tinggi pada ibu dengan ketuban pecah dini yang terjadi sebagai akibat dari patofisiologi berupa infeksi maupun mekanisme stress oksidatif. Pada proses infeksi terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi dan memicu terjadinya peningkatan kadar prostaglandin pada desidua dan meningkatkan kadar MMP-2 yang mendegradasi kolagen. Sedangkan pada mekanisme stress oksidatif, terjadi inisiasi jalur apoptosis pada selaput janin dan menyebabkan aktivasi *Matrix metalloproteinase* (MMPs) serta penonaktifan *Tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMPs) yang berdampak penurunan elastisitas membran pada selaput ketuban. Hal inilah yang menyebabkan kadar MMP-2

lebih tinggi pada ketuban pecah dini dibandingkan kehamilan normal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa Terdapatnya perbedaan rerata kadar MMP-2 serum dengan ketuban pecah dini dan kehamilan normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Riyami, Nihal:Al-Ruheili, Intisar: Al-Shezawi, Fatma:Al-Khabori, Murtadha. (2013). Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes: Risk Factors and Feto Maternal Outcome. Oman Medical Journal. Vol. 28, No.2: 108-111
2. Caughey A, Robinson J, Norwitz E. (2008). Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Journal of Obstet Gynecol, 1(1): 11-22.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Barat. (2013). Profil Kesehatan Sumatra Barat tahun 2013. Padang : Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat
_____. (2014). Profil Kesehatan Sumatra Barat 2014. Padang. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat
4. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2004). Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. Geneva : WHO
_____. (2012). Vitamin and mineral requirements in human nutrition Third edition. Geneva : WHO
5. Fortunato, S. J. and Menon, R. (2001). Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes. Am. J. Obstet. Gynecol, 184, 1399–1405.
6. Ota, A., Yonemoto, H., Someya, A. (2006). Changes in Matrix Metalloproteinase 2 Activities in Amniochorions During Premature Rupture of Membranes. Reproductive Science Volume: 13 issue: 8, page(s): 592-597
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsjg.2006.10.001>



7. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. (2011). Maternal markers for detecting early onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two center prospective study. *Biomedcentral Journal*. 2011; 11(26):1-9
8. RSUD dr. Rasidin Padang. (2015). *Medical Record* RSUD dr. Rasidin Padang. Padang : RSUD dr. Rasidin Padang
9. RSUP Dr. M. Djamil Padang. (2016). *Medical Record* RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Padang : RSUP Dr. M Djamil Padang
10. Vincent ZL, Mitchell MD, Ponnampalam AP. 2015. Regulation of MT1-MMP/MMP-2/TIMP-2 axis in human placenta. *Journal of Inflammation Research* Volume 2015:8 Pages 193—200.
11. Wang HL, Zhou C, Zhang YZ. (2005). Role of matrix metalloproteinase-2,9 and their inhibitors in premature rupture of membranes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 40(1), 29-33.
12. Weiss A, Goldman S, Shalev E. (2007). The matrix metalloproteinases (MMPs) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci*. 1(12), 649-59.
13. Xu, P., Alfaiy, N. and Challis, J. R. (2002). Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 87, 1353–61.
14. Yonemoto et al. 2006. Changes in Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in fetal Amnion and Chorion During Gestation at term and preterm labor. *Placenta*. 2006; 27 (6-7); 669-677
doi:10.1016/j.placenta.2005.05.01