



PERBANDINGAN KADAR ZINC PADA PERSALINAN PRETERM DAN KEHAMILAN NORMAL

Visti Delvina¹, Arni Amir², Ermawati³

Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
vizio_19@yahoo.com

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
Bagian Obstetri Gynekologi RSUP Dr. M.Djamil Padang

Submission: 09-07-2018, Reviewed: 11-08-2018, Accepted: 18-09-2018

<https://doi.org/10.22216/jit.2018.v12i3.3827>

Abstract

Preterm labor is the cause of infant mortality in Indonesia, which is 35.5% of all births. Preterm labor also causes the high rates of perinatal morbidity and mortality. Preterm labor occurs between 20 weeks and before 37 weeks of pregnancy. It is indicated by regular contractions of the uterus and it may cause the thinning and flattening of the cervix. Deficiency zinc during pregnancy can stimulate the preterm labor. The design of this research was a comparative cross sectional study. It was conducted in Rasidin District Hospital, Siti Rahmah Hospital and Biomedical Laboratory, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang on February 2017 to June 2018. There were 50 samples in this research. It was selected by consecutive sampling. The samples were divided into two groups: preterm labor and normal pregnancy. Zinc levels are examined by the ELISA method. Then, the data were analyzed by using the t test. The results of this research showed that the mean zinc level in the preterm labor group was $12.22 \pm 0.41 \mu\text{mol} / \text{L}$ and $13.96 \pm 0.64 \mu\text{mol} / \text{L}$ of the mean zinc level in the normal pregnancy group with $P = 0.000$. Moreover, statistical test inferred that there was significant difference between zinc levels in preterm labor and normal pregnancy. In short, it can be concluded that zinc levels group in the preterm labor were lower $12,22 \mu\text{mol/L}$ than the normal pregnancy group $13,96 \mu\text{mol/L}$.

Keywords: Zinc, Preterm Labor

Abstrak

Persalinan preterm merupakan penyebab kematian bayi di Indonesia yaitu 35,5% dari semua kelahiran. Persalinan preterm menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi antara 20 minggu dan sebelum 37 minggu kehamilan yang ditandai adanya kontraksi teratur dari uterus yang dapat menyebabkan penipisan dan pendarahan serviks. Defisiensi zinc selama kehamilan dapat menstimulasi terjadinya persalinan preterm. Desain penelitian ini adalah cross sectional komparatif, penelitian dilakukan di RSUD Rasidin, RSI Siti Rahmah dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada bulan Februari 2017 – Juni 2018. Jumlah sampel sebanyak 50 yang dipilih secara consecutive sampling, yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu persalinan preterm dan kehamilan



normal. Kadar zinc diperiksa dengan metode ELISA. Data dianalisa menggunakan uji t test. Hasil penelitian rerata kadar zinc pada kelompok persalinan preterm $12,22 \pm 0,41 \mu\text{mol/L}$ dan rerata kadar zinc pada kelompok kehamilan normal adalah $13,96 \pm 0,64 \mu\text{mol/L}$ dengan nilai p 0,000. Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar zinc pada persalinan preterm dan kehamilan normal. Kesimpulan, kadar zinc pada kelompok persalinan preterm lebih rendah $12,22 \mu\text{mol/L}$ daripada kelompok kehamilan normal $13,96 \mu\text{mol/L}$.

Kata Kunci : *Zinc, Persalinan Preterm*

PENDAHULUAN

Persalinan *preterm* menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Data yang di himpun oleh UNICEF dalam jurnal *Maternal and Newborn Health Disparities in Indonesia 2012* menemukan bahwa tren kematian bayi di Indonesia disebabkan terutama oleh kelahiran prematur mencapai 35,5% dari semua kelahiran, kelahiran dengan asfiksia dan trauma 21,6% dan kelainan kongenital sebanyak 17,1%. Berdasarkan *Indonesia Profile Of Preterm And Low Birth Weight Prevention And Care* tahun 2017 yang dilakukan oleh badan peduli kelahiran prematur dan kematian pada fetus menemukan bahwa di Indonesia 779.000 bayi lahir lebih awal setiap tahun dan 25.900 anak dibawah lima tahun meninggal dunia yang dikaitkan dengan kajadian persalinan *preterm* dengan komplikasi.

Salah satu faktor yang telah di ketahui sebagai pemicu terjadinya kelahiran *preterm* adalah penurunan asupan komponen nutrisi baik yang bersifat makronutrien maupun mikronutrien. Zinc sebagai komponen mikronutrien didalam tubuh memiliki peranan penting terutama dalam menjaga kestabilan fungsi fisiologis. Beberapa komponen enzim yang bekerja

sebagai antioksidan di dalam tubuh membutuhkan zinc dalam proses aktifasinya, pada proses replikasi DNA dan haemostasis sel zinc berperan serta dalam menjaga kestabilan proses tersebut. Kebutuhan zinc pada saat masa kehamilan menjadi penting mengingat peran penting zinc dalam menjaga fungsi fisiologis tubuh. Kekurangan zinc pada saat embriogenesis dapat berakibat kerusakan DNA yang berujung pada mutasi dan cacat kongenital. Gangguan plasenta dalam melakukan transfer zinc dan penurunan metabolisme zinc didalam tubuh diketahui secara langsung dapat mengakibatkan gangguan kehamilan terutama pada kejadian persalinan *preterm*, BBLR, kejadian *stunting* dan kelainan imunitas neonatus (Terrin et al, 2015).

Berdasarkan Penelitian yang dilakukan oleh Karimi et al (2012) yang melihat hubungan kekurangan zinc terhadap kehamilan dan pertumbuhan fetus menemukan bahwa kekurangan zinc saat kehamilan dapat memberikan efek langsung terhadap kualitas kehamilan seperti, angka survival, malformasi kongenital, pertumbuhan embrio, dan lama waktu kehamilan. Lebih lanjut di ketahui bahwa kejadian BBLR, preeklamsia, kelahiran prematur, persalinan lama, perdarahan postpartum dan keterlambatan perkembangan



sistem imun menjadi sangat tinggi pada ibu dengan defisiensi zinc.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan studi *cross-sectional comparative*. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Rasidin dan RSI Siti Rahmah Kota Padang. Penelitian dimulai pada bulan Februari 2017 s/d Juni 2018. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh ibu dengan persalinan *preterm* dan sebagai kontrol adalah seluruh ibu hamil dengan kehamilan normal. Tujuan penelitian

ini adalah membandingkan kadar zinc serum maternal pada kelompok persalinan *preterm* dan kelompok kehamilan normal. Sampel penelitian berjumlah 50 orang yang dipilih secara *consecutive sampling*, sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu 25 orang dengan persalinan *preterm* dan 25 orang dengan kehamilan normal. Kadar zinc serum maternal diperiksa di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dengan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Data dianalisa menggunakan uji *t test independent*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Perbedaan Karakteristik Responden pada Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal

Karakteristik	Persalinan <i>Preterm</i> (n=25)	Kehamilan Normal (n=25)	<i>p</i>
Usia (tahun)	28,64 ± 6,30	27,48 ± 4,19	0,447
Paritas (Jumlah)			
Primipara	14 (56%)	11 (44%)	0,572
Multipara	11 (44%)	14 (56%)	

Tabel 2. Perbedaan Kadar Zinc pada Persalinan *Preterm* dan Kehamilan Normal

Variabel	Kelompok		<i>p</i>
	Persalinan <i>Preterm</i> (Mean ± SD)	Kehamilan Normal (Mean ± SD)	
Kadar Zinc (µmol/L)	12,22 ± 0,41	13,96 ± 0,64	0,000



Karakteristik sampel penelitian yaitu usia dan paritas ditunjukkan pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna karakteristik usia dan paritas pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal ($p > 0,05$). Tidak adanya perbedaan karakteristik usia pada kelompok persalinan *preterm* dan kehamilan normal pada penelitian ini dikarenakan variasi usia ibu yang menjadi sampel penelitian relatif sama. Tidak terdapatnya hubungan antara paritas dengan persalinan *preterm* disebabkan pada keadaan tertentu paritas yang disertai kemiskinan, stress, dan faktor lain yang terkait dengan persalinan *preterm* misalnya usia, pendidikan dan etnis saling berinteraksi satu sama lain dengan cara yang unik dalam meningkatkan risiko persalinan *preterm* (Shaikh et al, 2011). Sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Broek *et al* (2014) yang menyatakan paritas dan usia merupakan faktor yang tidak dapat berdiri sendiri dalam menimbulkan kejadian persalinan *preterm*, namun harus di ikuti oleh gangguan klinis lain.

Nilai kadar Zinc ditunjukkan pada tabel 2. Kadar zinc pada persalinan *preterm* lebih rendah dibandingkan kadar zinc pada kehamilan normal. Berdasarkan Tabel 2 dapat terlihat perbedaankadar zinc pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal. Hasil uji statistik *independent* didapatkan nilai $p=0,000$ (p value $< 0,05$) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna kadar zinc serum maternal pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal.

Penurunan kadar mikronutrien seperti defisiensi zinc pada saat kehamilan terbukti dapat mengakibatkan peningkatan prevalensi kejadian persalinan *preterm*, sesuai dengan hasil penelitian ini, menemukan bahwa rerata kadar zinc pada persalinan *preterm* yaitu $12,22 \pm 0,41$

$\mu\text{mol/L}$ sedangkan rerata kadar zinc pada kehamilan normal yaitu $13,96 \pm 0,64$ $\mu\text{mol/L}$. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,000$ (p value $< 0,05$) maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar zinc serum pada persalinan *preterm* dan kehamilan normal.

Prasad (2014) menemukan inflamasi pada awalnya merupakan respon awal dari kerusakan pada membran sel dapat berupa trauma fisik, jejas maupun akibat paparan radikal bebas ROS (*Reactive Oxygen Species*). Pada prosesnya, kelompok sitokin (IL-6, IL-8, TNF-alpha) akan berlekatan pada reseptor pada sel yang mengalami kerusakan, tanggapan dalam laju perombakan membran sel oleh pospolipase akan membentuk kompleks asam arachidonat, lebih lanjut beberapa enzim akan teraktifasi dalam menanggapi proses sintesis asam arachidonat pada sel dengan membentuk COX dan NOX (*Cyclooxygenase* dan *Nitrit oksida*).

Dari hasil penelitian ini dapat diketahui defisiensi zinc dapat menyebabkan gangguan fungsi seluler yang dapat menginduksi pembentukan phospholipase dan mensintesis prostaglandin dengan memetabolisme asam arachidonat. Penting di ketahui bahwa efek samping dari metabolisme tersebut mempengaruhi percepatan sekresi TNF-alpha dan laju reaksi sitokin lain di dalam tubuh sehingga dapat memperparah proses inflamasi. Pemberian zinc secara langsung dapat menekan kadar ROS dengan mengaktifasi enzim anti oksidan SOD (*super-oxidizedismutase*) yang memotong proses pospolipid pada membran sel. Zinc juga secara langsung menekan faktor nekrotik dalam sel dengan menghambat sintesis PPAR-alpha dan gama sehingga proses



kerusakan sel dapat ditekan (Prasad *et al*, 2008)

Beberapa faktor telah di ketahui sebagai faktor terjadinya persalinan *preterm* diantaranya adalah peningkatan sintesis prostaglandin dan peningkatan kadar ROS (*Reactive oxygen species*), peran penting ROS dalam kejadian persalinan *preterm* adalah dengan mengaktifkan reaksi inflamasi pada jaringan myometrium. Peningkatan prostaglandin pada saat kehamilan diketahui dapat memberikan induksi yang adekuat untuk terjadinya kontraksi miometrium sehingga nyeri persalinan terjadi sebelum waktunya. Penanganan yang umum diberikan ialah dengan memberikan antioksidan baik eksogen maupun endogen diantaranya Vit C, E, dan A dan golongan metal mikronutrien seperti Mg dan Zn (Pramanik *et al*, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Devi *et al* (2014) menemukan bahwa zinc memiliki peran penting dalam mengatur lebih dari 300 metaloenzym yang berfungsi dalam proses fisiologis. Zinc memiliki kemampuan dalam menekan laju sintesis faktor inflamasi, apoptosis dan dapat menjadi agen antioksidan bersama sama dengan metalotionin sehingga asupan zinc yang baik dapat mencegah terjadinya persalinan *preterm*.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Karimi *et al* (2012) menemukan bahwa zinc merupakan elemen yang penting dalam meregulasi enzim dan hormon pertumbuhan selama kehamilan. Selama kehamilan *Placental alkaline phosphatase* membutuhkan zinc untuk menginduksi sintesis DNA dan proliferasi sel. Beberapa penelitian diberbagai negara berkembang juga menemukan bahwa defisiensi zinc akan meningkatkan prevalensi BBLR dan kejadian prematur.

SIMPULAN

Kadar zinc serum maternal pada kelompok persalinan *preterm* lebih rendah dibandingkan kadar zinc pada kelompok kehamilan normal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami berterimakasih kepada seluruh subjek penelitian yang telah bersedia ikut dalam proses penelitian. Seterusnya kepada seluruh staff RSUD Dr. Rasidin, RSI Siti Rahmah dan Laboratorium Bimedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

DAFTAR PUSTAKA

- Ananth, C. V., & Vintzileos, A. M. 2006. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 19(12), 773–782.
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., ... Van Look, P. F. A. 2010. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38.
- Blencowe, H., Simon, C., Doris, C., Mikkil, Z.O., Lale, S., Annbeth, M., et al. 2013. 15 Million Preterm Births: Priorities For Action Based On National, Regional And Global Estimates. *Reproductive Health Journal*
- Broek, NR., Jean-Baptiste, R., & Neilson, JP. 2014. Factors Associated with Preterm, Early Preterm and Late Preterm Birth in Malawi. *PLOS*, 9(3)



- Canadian Medical Association. 2018. *Canada's Food Guide*. Canada: CMA
- Canterbury District Health Board. 2017. *Preterm Labour/Birth*. Christchurch New Zealand: Women's Health Service
- Cappelletti, M., Bella, S.D., Ferrazzi, E., Mavilio, D., & Divanovic, S. 2015. Inflammation and preterm birth. *Journal of Leukocyte Biology*, 99(4)
- Chafee, B. W., & King, J. C. 2012. Effect of Zinc Supplementation on Pregnancy and Infant Outcomes: A Systematic Review. *Paediatric Perinat Epidemiol*, 26(1), 118–137.
- Challis, J. R. G., Sloboda, D. M., Alfaidy, N., Lye, S. J., Gibb, W., Patel, F. A., ... Newnham, J. P. 2002. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*, 124(1), 1–17.
- Chen, J., & Khalil, R.A. 2017. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 148, ISSN 1877-1173
- Cunningham, F. Gary., Leveno, KJ., Bloom, LS., Hauth, JC., Rouse, DJ., and Spong, CY. 2014. *William Obstetrics 24th edition*. New York : Mc Graw Hill Education
- Danesh, A., Janghorbani, M., & Mohammadi, B. 2009. Effects of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in women with history of preterm delivery: A double-blind randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, (March 2015), 1–7.
- Devi, CB., Nandakishore, T., Basar, G., & Devi, NO. 2014. Zinc in Human health. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(7), 18-23
- Donangelo, C. M., Zapata, C. L. V., Woodhouse, L. R., Shames, D. M., Mukherjea, R., & King, J. C. 2005. Zinc absorption and kinetics during pregnancy and lactation in Brazilian women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(1), 118–124.
- Environmental Protection Agency. 2005. *Toxicological Review Of Zinc And Compounds*. EPA: Washington DC
- Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N., & Audibert, F. 2018. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE*, 13(1), 1–10.
- Garbers, C., Aparicio-Siegmund, S., & Rose-John, S. 2015. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: Recent advances towards specific inhibition. *Current Opinion in Immunology*, 34, 75–82.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. 2009. Preterm Birth 1: Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *Obstetric Anesthesia Digest*, 29(1), 6–7.
- Grungreiff, K., Reinhold, D., & Wedemeyer, H. 2016. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*, 15(1), 7–16.



- Hidayat ZZ, Ajiz EA, Achadiyani, Krisnadi SR. 2016. Risk Factors Associated with Preterm Birth at Hasan Sadikin Hospital in 2015. *Open Journal Of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 6 pp 798-806
- Hijova, E. 2004. Metallothioneins and zinc: their functions and interactions. *Bratislavske Lekarske Listy*, 105(5–6), 230–234.
- Holanda, A. O. do N., Oliveira, A. R. S. de, Cruz, K. J. C., Severo, J. S., Morais, J. B. S., Silva, B. B. da, & Marreiro, D. do N. 2017. Zinc and metalloproteinases 2 and 9: What is their relation with breast cancer? *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 63(1), 78–84.
- Johnson, PE. 2000. Zinc Absorption and Excretion in Humans and Animals. *Copper and Zinc in Inflammation*, 4
- Jurowski, K., Szewczyk, B., Nowak, G., & Piekoszewski, W. 2014. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 19(7), 1069–1079.
- Kar, K. 2013. Study of Zinc in Cirrhosis of Liver, (February), 74–78.
- Karimi, A., Bagheri, S., Nematy, M., & Saeidi, M. 2012. Zinc deficiency in pregnancy and fetal - neonatal outcomes and impact of the supplements on pregnancy outcomes. *Iranian Journal of Neonatology*, 3(2), 77–83.
- Kemp, M. W. 2014. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Frontiers in Immunology*, 5(Dec), 574.
- Khalil, A., Syngelaki, A., Maiz, N., Zinevich, Y., & Nicolaides, K. H. 2013. Maternal age and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(6), 634–643.
- Kimura, T., & Kambe, T. 2016. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: An overview and perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 10–12.
- Koucky, M., Germanová, a, Hájek, Z., Parížek, a, Kalousová, M., & Kopecký, P. 2009. Pathophysiology of preterm labour. *Prague Medical Report*, 110(1), 13–24.
- Kota, SK., Gayatri, K., Jammula, S., Kota, SK., Krishna, SVS., Meher, LK., & Modi, KD. 2016. Endocrinology of parturition. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(1)
- Krebs, N. F. 2000. Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1374S–1377S.
- Lisonkova, M. S., Janssen, P., Sheps, S., & Lee, S. 2008. The Effect Of Maternal Age On Adverse Birth Outcomes : Does Parity SMFM Abstracts Should PREGESTATIONAL DIABETIC ATTEMP A VAGINAL BIRTH Aafter Cesarean, (December), 9378–9378.
- Liu, Y., Batchuluun, B., Ho, L., Zhu, D., Prentice, K. J., Bhattacharjee, A., ... Wheeler, M. B. 2015. Characterization



- of zinc influx transporters (ZIPs) in pancreatic β cells: Roles in regulating cytosolic zinc homeostasis and insulin secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 290(30), 18757–18769.
- Lu, J., Stewart, A. J., Sadler, P. J., Pinheiro, T. J. T., & Blindauer, C. A. 2008. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochemical Society Transactions*, 36(6), 1317–1321.
- Maret, W. 2013. Zinc Biochemistry: From a Single Zinc Enzyme to a Key Element of Life. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(1), 82–91
- Marreiro, D., Cruz, K., Morais, J., Beserra, J., Severo, J., & de Oliveira, A. 2017. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
- Maymon, E., Romero, R., Pacora, P., Gervasi, M., Bianco, K., Ghezzi F., & Yoon, B.H. 2000. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Journal of Obstetric and Gynecology*, 183(4)
- Medina, T. M., & Hill, D. A. 2006. Preterm Premature Rupture of Membranes: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 73(4), 659–664.
- Megha & Ratnesh. 2012. Need of education and awareness towards zinc supplementation: A review. *International Journal of Nutrition and Metabolism*, 4(3), 45-50
- Myers, S. A., Nield, A., & Myers, M. 2012. Zinc transporters, mechanisms of action and therapeutic utility: Implications for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2011. Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. London: *RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists*
- Niles, B. J., Clegg, M. S., Hanna, L. A., Chou, S. S., Momma, T. Y., Hong, H., & Keen, C. L. 2008. Zinc deficiency-induced iron accumulation, a consequence of alterations in iron regulatory protein-binding activity, iron transporters, and iron storage proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 283(8), 5168–5177.
- Nriagu, J. 2007. Zinc deficiency in human health. *School of Public Health*, 1–8.
- Pramanik, P., Banerjee, S. B., & Saha, P. 2015. Primary Dysmenorrhea In School Going Adolescent Girls—Is it Related to Deficiency Of Antioxidant in Diet?. *International Journal of Life Science and Pharma Research*, 2(5), ISSN 2250-0480.
- POGI. 2011. Panduan Pengelolaan Persalinan Preterm Nasional, 23.
- Porteus, M. H., & Carroll, D. 2005. Gene targeting using zinc finger nucleases. *Nature Biotechnology*, 23(8), 967–973.
- Prasad, AS. 2008. Clinical, immunological, anti-inflammatory and



- antioxidant roles of zinc. *Experimental Gerontology*, 43, 370-377
- Prawirohardjo, S. 2010. *Ilmu Kebidanan*. Penerbit Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta
- Queensland Clinical Guidelines Queensland Health. 2015. Maternity and Neonatal Clinical Guideline Induction of labour. *Queensland Government Department of Health-Guideline*, (April).
- RCOG. 2011. Multiple Pregnancy: The Management Of Twin And Triplet Pregnancies In The Antenatal Period. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* : NICE Clinical Guideline.
- Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. 2014. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*, 345(6198), 760–765.
- Rompas, J. 2005. *Pengelolaan Persalinan Preterm*. Bag/SMF Obstetri dan Ginekologi FK Sam Ratulangi. CDK no.145
- Sadeghzadeh, B. 2013. A review of zinc nutrition and plant breeding. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, 13(4), 905-927
- Sastroasmoro, S dan Ismael S. 2011. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke- 4. Jakarta: Sagung Set
- Sauer, AK., Hagemeyer, S., & Grabrucker, AM. 2016. Zinc Deficiency. *INTECH*,
- Severi, C., Hambidge, M., Krebs, N., Alonso, R., & Atalah, E. 2013. Zinc in plasma and breast milk in adolescents and adults in pregnancy and postpartum: a cohort study in Uruguay. *Nutricion Hospitalaria*, 28(1), 223–228.
- Shaikh, K., Premji, S., Khowaja, K., Tough, S., Kazi, A., & Khowaja, S. 2013. The Relationship between Prenatal Stress, Depression, Cortisol and Preterm Birth: A Review. *Open Journal of Depression*, 2(3), 24–31.
- Staub, E., Evers, K., & Askie, LM. 2017. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Tehrani, N., Ranjbar, M., & Shobeiri, F. 2016. The Prevalence Rate and Risk Factors for Preterm Delivery in Tehran, Iran. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, 4(2), 600–604.
- UNICEF. (2013). Maternal and Newborn Health Disparities.
- Valco, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MTD., Mazur, M. & Telser, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39, 44e84
- World Health Organization (WHO). 2012. Born To Soon : The Global Action Report on Preterm Birth.
- Wang, H., Hu, Y.-F., Hao, J.-H., Chen, Y.-H., Su, P.-Y., Wang, Y., ... Xu, D.-X. 2015. Maternal zinc deficiency during



pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. *Scientific Reports*, 5(1), 11262.

Yanagisawa, H. 2004. Zinc Deficiency and Clinical Practice. *Journal of the Japan Medical Association*, 129(5), 359–364.

Zhuang, Y., Qian, Z., & Huang, L. 2014. Elevated expression levels of matrix metalloproteinase-9 in placental villi and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in decidua are associated with prolonged bleeding after mifepristone-misoprostol medical abortion. *Contraception*, 101 (1), DOI : 0015-0282