

## HUBUNGAN ASUPAN DAN KADAR VITAMIN C DENGAN KADAR MATRIKS METALOPROTEINASE-1 PADA KETUBAN PECAH DINI

Arneti\*

Prodi DIII Kebidanan Poltekkes Kemenkes Padang

Email : arneti82@gmail.com

### Abstrak

Latar belakang, ketuban pecah dini diduga disebabkan ketidakseimbangan sintesis dan degradasi kolagen. Matriks metaloproteinase-1 (MMP-1) adalah enzim utama pendegradasi kolagen interstisial membran amnion. Kadar MMP-1 diperkirakan berhubungan dengan asupan dan kadar vitamin C. Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan asupan dan kadar vitamin C dengan kadar MMP-1 serum pada ibu hamil dengan KPD. Disain penelitian, *crosssectional*, observasi pada 19 orang ibu hamil KPD dan 19 orang ibu hamil normal di RSUD Dr.Achmad Mochtar Bukittinggi bulan Mei 2015 – Januari 2016. Pemilihan sampel dengan *consecutive sampling*. Asupan vitamin C dihitung dengan metode frekuensi makanan. Kadar vitamin C dan MMP-1 serum diperiksa di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand dengan metode ELISA. Uji normalitas data *Saphiro wilk*, uji T tidak berpasangan untuk beda rerata dan uji korelasi *Pearson* untuk menilai hubungan asupan dan kadar vitamin C dengan MMP-1. Hasil, rerata asupan vitamin C pada kehamilan KPD  $61,82 \pm 34,41$  mg/hari dan kehamilan normal  $74,69 \pm 24,337$  mg/hari. Rerata kadar vitamin C pada kehamilan KPD  $1,53 \pm 0,31$   $\mu\text{g/ml}$  dan kehamilan normal  $1,81 \pm 0,25$   $\mu\text{g/ml}$ . Rerata kadar MMP-1 pada kehamilan KPD  $15,32 \pm 4,58$  ng/ml dan kehamilan normal  $14,54 \pm 8,35$  ng/ml. Tidak terdapat hubungan yang signifikan asupan vitamin C dengan kadar MMP-1 pada kehamilan KPD ( $p=0,912$ ) dan kehamilan normal ( $p=0,483$ ). Tidak terdapat hubungan yang signifikan kadar vitamin C dengan MMP-1 pada kehamilan KPD ( $p=0,666$ ) dan kehamilan normal ( $p=0,201$ ). Kesimpulan, asupan dan kadar vitamin C pada kehamilan KPD lebih rendah dibanding kehamilan normal. Kadar MMP-1 lebih tinggi pada kehamilan KPD dibanding kehamilan normal. Asupan dan kadar vitamin C tidak berkorelasi signifikan dengan kadar MMP-1 pada kehamilan KPD dan kehamilan normal.

**Kata kunci :** Asupan, Kadar Vitamin C, MMP-1, Ketuban Pecah Dini, Kehamilan normal

### Abstract

*Background, Premature rupture of membranes is assumed to occur by the weakness of extracellular matrix of amniotic membrane because of unbalanced collagen synthesis and degradation. MMP-1 is a essential degradator enzyme of amniotic membrane interstitial collagen. MMP-1 is predicted to be related with vitamin C intakes and levels in serum. The aim of this study is to investigate the relationship between intakes and levels of vitamin C with MMP-1 serum levels in pregnant women with PROM. Study design, A crosssectional study design was performed, observation to 19 pregnant women with PROM and 19 normal pregnant women in RSUD Dr.Achmad Mochtar Bukittinggi from Mei – September 2015. Samples were selected by consecutive sampling technique. Vitamin C intakes was calculated by using food frequency method. Vitamin C and MMP-1 levels were assayed in Biomedical laboratory of Medicine Faculty of Unand by using Elisa method. Data normality test by Saphiro Wilk, unpaired T test for the mean difference and correlation test of Pearson to find relationship between vitamin C intakes and serum levels with MMP-1. Result, Mean of vitamin C intakes in PROM pregnancy is  $61,82 \pm 34,41$  mg/day while normal pregnancy  $74,69 \pm 24,337$  mg/day. Mean of vitamin C levels in PROM pregnancy is  $1,53 \pm 0,31$   $\mu\text{g/ml}$  and normal pregnancy  $1,81 \pm 0,25$   $\mu\text{g/ml}$ . Mean of MMP-1 levels in PROM is  $15,32 \pm 4,58$  ng/ml and  $14,54 \pm 8,35$  ng/ml in normal pregnancy. There is no significant relationship between vitamin C intakes and MMP-1 levels in PROM ( $p=0,912$ ) and normal pregnancy ( $p=0,483$ ). There is no significant relationship between vitamin C and MMP-1 serum levels in PROM ( $p=0,666$ ) and normal pregnancy ( $p=0,201$ ). Conclusion, intakes and vitamin C levels in PROM lower than normal pregnancy. MMP-1 levels in PROM higher than normal pregnancy. Vitamin C intakes and levels are not significant correlated with MMP-1 levels in PROM and normal pregnancy.*

**Keyword :** Intakes, Vitamin C Levels, MMP-1, PROM, Normal Pregnancy

## I. PENDAHULUAN

Ketuban Pecah Dini (KPD) adalah pecahnya selaput ketuban yang menyebabkan bocornya cairan ketuban sebelum waktu persalinan (Pearlman, et al, 2004). KPD merupakan salah satu masalah obstetri yang sering terjadi dengan angka kejadian di dunia lebih kurang 10 % dari semua kehamilan (Ghomian, et al, 2013). Di Indonesia, kejadian KPD berkisar antara 6-10% dari semua kelahiran (Kemenkes RI, 2015). Di RSUD Dr. Achmad Mochtar pada tahun 2013 angka kejadian KPD sekitar 11,93% dari seluruh persalinan. Tahun 2014 meningkat menjadi sekitar 12,9% (RSUD Achmad Mochtar, 2014).

Mekanisme pasti penyebab KPD belum diketahui pasti (Mercer, et al, 2011). Salah satu faktor predisposisi kunci KPD adalah kelemahan matriks ekstraselular amniokorion, karena berubahnya mekanisme pemeliharaan dan degradasi kolagen (Ramkumar, 2015; Gabbe, et al, 2003). Degradasi dan disosiasi kolagen diasumsikan karena keterlibatan enzim proteolitik terutama matriks metalloproteinase (Stuart, et al, 2005).

Matriks metalloproteinase (MMP) adalah bagian enzim proteolitik - dependen zink yang mampu mendegradasi komponen kolagen matriks ekstraseluler dan mempunyai implikasi terhadap pecahnya membrane (Bertini, et al, 2013). MMP-1 adalah kolagenase mayor, merupakan enzim utama pendegradasi kolagen interstisial (kolagen tipe 1) (Hayami, et al, 2008). MMP-1 mempunyai kemampuan unik untuk memecah kolagen tripel heliks sehingga memungkinkan rantai  $\alpha$  membuka (Vincenti, et al, 2002). Degradasi oleh MMP-1 efektif ketika enzim terikat pada kolagen, membatalkan tripel heliks dan membelah rantai heliks (Marion, 2006). Aktivitas MMP merupakan predisposisi ringan dan sedang terjadinya KPD, namun risiko meningkat pada kondisi kekurangan vitamin C (Reece, et al, 2008).

Vitamin C berperan dalam pembentukan dan stabilisasi tripel heliks kolagen (Mercer, et al, 2011). Vitamin C meningkatkan aktivitas enzim hidroksilase dalam hidroksilasi prolin dan lisin serta pereduksi

ion logam (Murray, 2012). Struktur tripel heliks membuat kolagen memiliki kekuatan mekanis yang kuat, tahan terhadap enzim proteolitik dan interaksi protein-protein (Bertini, et al, 2013). Vitamin C juga berperan sebagai agen pereduksi radikal bebas (Bowman, et al, 2001).

Ghomian, et al (2013) menyatakan bahwa KPD menurun secara signifikan pada kelompok yang di suplementasi vitamin C dibandingkan kelompok control (Ghomian, et al, 2013). Penelitian oleh Rizka, dkk (2011) menemukan tidak ada perbedaan bermakna antara kadar vitamin C serum ibu hamil dengan KPD dibandingkan dengan ibu hamil normal (Rizka, dkk, 2011).

Penelitian Soydinc, et al (2012), tidak ada perbedaan kadar MMP-1 plasma maternal antara kelompok *Preterm* KPD dengan kelompok control (Soydinc, et al, 2012). Penelitian Gustavry (2014) menunjukkan bahwa kadar MMP-1 pada serum ibu dengan *preterm* KPD lebih tinggi dibanding pada kehamilan normal (Gustavry, 2014).

## II. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang. Lokasi penelitian, RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi dan laboratorium Biomedik FK Unand Padang. Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei 2015 – Januari 2016. Sampel diambil dengan *consecutive sampling* terhadap 19 orang ibu hamil KPD dan 19 orang ibu hamil normal dengan kehamilan tunggal.

Pemeriksaan kadar vitamin C dan kadar MMP-1 serum menggunakan metode ELISA Elabscience di laboratorium Biomedik FK Unand. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Unand no. 075/KEP/FK/2015.<sup>19</sup> Data yang diperoleh dianalisa dengan uji T independen dan korelasi *Pearson*.

### III. HASIL

**Tabel 1.** Distribusi umur dan usia kehamilan responden

Karakteristik	n	KPD Rerata ± SD	Normal Rerata ± SD	p
Umur (tahun)	38	30,79	27,21±	0,088
Usia Kehamilan (minggu)	38	± 6,713 39,39 ± 10,16	5,8108 38,91 ± 7,71	0,087

**Tabel 2.** Perbedaan Rerata Asupan, Kadar Vitamin C dan Kadar MMP-1 Serum

Variabel	n	KPD Rerata ± SD	Normal Rerata ± SD	p
Asupan Vitamin C (mg/hari)	38	61,82 ± 34,41	74,69 ± 24,337	0,183
Kadar Vitamin C (µg/ml)	38	1,53 ±0,31	1,81 ± 0,25	0,004
Kadar MMP-1 (ng/ml)	38	15,32 ± 4,58	14,54 ± 8,35	0,723

**Tabel 3.** Korelasi Asupan Vitamin C dengan Kadar MMP-1 Serum

Kehamilan	r	R2	p
KPD	0,027	0,011	0,912
Normal	-0,171	0,029	0,483

**Tabel 4.** Korelasi Kadar Vitamin C dengan Kadar MMP-1 Serum

Kehamilan	r	R2	p
KPD	0,106	0,011	0,666
Normal	-0,307	0,094	0,201

### IV. PEMBAHASAN

#### A. Asupan Vitamin C

Asupan vitamin C pada kelompok kehamilan KPD lebih rendah (61,82±34,41 mg/hari) dibandingkan dengan kehamilan normal (74,95±24,337 mg/hari). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan asupan vitamin C pada kehamilan KPD dan kehamilan normal, p=0,183 (p>0,05).

Penelitian ini menunjukkan bahwa kehamilan KPD memiliki kecenderungan

asupan vitamin C lebih rendah dibanding kehamilan normal selama kehamilan. Hal ini berarti bahwa kekurangan vitamin C merupakan salah satu faktor risiko yang memungkinkan terjadinya KPD (Gabbe, et al, 2002). Rendahnya asupan vitamin C selama kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian KPD (Mercer, et al, 2011). Hal ini diduga disebabkan oleh kelemahan struktur heliks kolagen matriks ekstraseluler membran amnion karena gangguan pada proses pembentukan molekul kolagen, vitamin C berperan penting dalam proses hidroklisasi struktur heliks kolagen. Protein kolagen memerlukan vitamin C untuk hidroksilasi yang memungkinkan molekul mencapai bentuk terbaik, mencegah kelemahan kolagen dan rentan kerusakan (Mercer, et al, 2011; Iqbal, et al, 2004). Kekurangan asam askorbat akan memicu kolagen *under-hydroxylized* yang tidak stabil dan cenderung mengalami kerusakan (ogintibeju, 2008).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ferguson, *et al* (2002) yaitu tidak ada perbedaan rerata asupan vitamin C pada kehamilan KPD preterm dengan kehamilan normal. Responden pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan KPD preterm dengan kontrol ibu hamil normal dengan *matching* usia kehamilan dan suplementasi vitamin. Data asupan vitamin didapatkan melalui wawancara kuesioner frekuensi makanan (*Block Healthy Habits and History Questionnaire/DIETSYS 3.0, National Cancer Institute, Bethesda, MD*) (Ferguson, et al, 2002).

Bertolak belakang dengan penelitian ini, penelitian Cassauneva, *et al* (2005) bahwa dengan suplementasi vitamin C 100 mg/hari sejak usia kehamilan 20 minggu dapat menurunkan kejadian KPD. Responden pada penelitian ini adalah ibu hamil usia kehamilan ≤ 20 minggu, hamil tunggal, tidak mengkonsumsi suplemen (Cassauneva, et al, 2005).

#### B. Kadar Vitamin C Serum

Kadar vitamin C serum pada kehamilan KPD lebih rendah (1,53± 0,31µg/ml atau 0,153 ±0,031 mg/dl) dibandingkan dengan kehamilan normal (1,81± 0,25 µg/ml atau 0,181±0,025 mg/dl). Hasil uji statistik

menunjukkan ada perbedaan bermakna antara kadar vitamin C pada kehamilan KPD dengan kehamilan normal,  $p=0,004$  ( $p<0,05$ ).

Penelitian ini menunjukkan kehamilan KPD cenderung memiliki kadar vitamin C rendah dibanding kehamilan normal. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh asupan vitamin C pada kehamilan KPD lebih rendah ( $61,82\pm 34,41$  mg/hari) dibandingkan dengan kehamilan normal ( $74,95\pm 24,337$  mg/hari). Asupan vitamin C oral berhubungan dengan konsentrasi vitamin C dalam darah. Manusia tidak dapat mensintesis vitamin C dalam tubuh dan tergantung dari sumber vitamin C pada diet (Ugwa, 2015; Trabel, et al, 2011).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Osaikhuwuomwan, *et al* (2011), kadar vitamin C pada kelompok KPD lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Responden pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan KPD preterm dan tanpa KPD preterm sebagai kontrol dengan matching usia kehamilan, usia, paritas dan kelas sosial ekonomi (Osaikhuwuomwan, *et al*, 2011).

Bertolak belakang dengan penelitian ini, penelitian Rizka, *et al* (2011) menemukan tidak terdapat perbedaan rerata kadar vitamin C pada kehamilan KPD dengan kehamilan normal. Responden pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan usia kehamilan  $> 37$  minggu dengan janin hidup (Rizka, dkk, 2011).

### C. Kadar MMP-1 Serum

Kadar MMP-1 serum pada kelompok KPD lebih tinggi ( $15,32\pm 4,58$  ng/ml) dibandingkan dengan kehamilan normal ( $14,54\pm 8,35$  ng/ml). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kadar MMP-1 pada kehamilan KPD dengan kehamilan normal,  $p=0,723$  ( $p>0,05$ ).

Pada penelitian ini kadar MMP-1 cenderung lebih tinggi pada kehamilan KPD dibanding kehamilan normal. Hal ini menunjukkan bahwa pada kehamilan KPD terjadi peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP-1 yang dapat mempercepat terjadinya robekan membran amnion. Degradasi matriks ekstraseluler membran amnion utamanya disebabkan oleh karena peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP-1 yang merupakan kunci pembelahan kolagen fibrilar Petraglia, 2007; Herawati, 2014). MMP-1 mengikat dan membelah rantai heliks kolagen sehingga

dapat menurunkan metabolisme, mencegah ekspresi maksimal dan membentuk struktur abnormal kolagen yang mempermudah terjadinya robekan membran amnion Marion, 2006; Lannon, et al, 2014).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Soydinc, *et al* (2012) yaitu tidak terdapat perbedaan kadar MMP-1 pada kelompok KPD dengan kontrol. Responden penelitian ini ibu hamil usia kehamilan 26-34 minggu baik kelompok KPD preterm maupun kontrol (Soydinc, et al, 2012).

Berbeda dengan penelitian ini, penelitian Gustavry (2014) menemukan bahwa kadar MMP-1 serum pada kehamilan KPD preterm lebih tinggi dibanding pada kehamilan normal. Responden pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan KPD preterm dan kehamilan normal sebagai kontrol (Gustavry, 2014).

### D. Hubungan Asupan dan Kadar Vitamin C dengan Kadar MMP-1 Serum

Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara asupan dan kadar vitamin C dengan kadar MMP-1 serum baik pada kehamilan KPD maupun pada kehamilan normal.

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara asupan dan kadar vitamin C dengan kadar MMP-1 serum. Hal ini menggambarkan bahwa rendahnya status vitamin C bukanlah prediktor utama untuk terjadinya peningkatan kadar MMP-1 pada kehamilan KPD. Masih banyak faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar MMP-1 pada kehamilan KPD yang belum di eksplorasi dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini status vitamin C belum mencapai kadar, yang dapat menjaga kestabilan struktur heliks kolagen dan mereduksi radikal bebas yang dapat menurunkan kadar MMP-1 serum. Menurut penelitian Cassauneva, *et al* (2005) rekomendasi diet harian vitamin C yang dianjurkan belum adekuat dalam pengaturan metabolisme yang terjadi selama kehamilan. Suplementasi 100 mg vitamin C perhari yang dikombinasikan dengan rata-rata asupan harian 65 mg perhari adekuat untuk mencegah terjadinya KPD sebesar 76% (Cassauneva, et al, 2005).

Berbeda dengan penelitian ini, penelitian Herawati (2014) menunjukkan bahwa

terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian vitamin C 9 mg dengan kadar MMP-1 pada tikus wistar yang dipapari radiasi sinar UV ( $p=0,001$ ) (Herawati, 2014).

## V. KESIMPULAN

Asupan vitamin C pada kehamilan KPD lebih rendah dibanding kehamilan normal. Kadar vitamin C serum pada kehamilan KPD lebih rendah dibanding kehamilan normal. Kadar MMP-1 serum pada kehamilan KPD lebih tinggi dibanding kehamilan normal. Tidak ada hubungan yang signifikan antara asupan vitamin C dengan kadar MMP-1 serum pada kehamilan KPD dan kehamilan normal. Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar vitamin C dengan kadar MMP-1 serum pada kehamilan KPD dan kehamilan normal.

## VI. SARAN

Sebelum melakukan pemeriksaan kadar vitamin C dilakukan pengkajian konsumsi makanan sumber vitamin C dan suplementasi vitamin C. Penelitian vitamin C dan MMP-1 pada kehamilan KPD dilakukan dengan mengelompokkan KPD berdasarkan usia kehamilan (aterm dan preterm). Penelitian lebih lanjut faktor lain yang mempengaruhi kadar MMP-1 pada kehamilan KPD seperti kadar oksidan, hormon dan gen polimorfisme.

## VII. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada direktur dan staf RSUD Dr.Achmad Mochtar serta staf laboratorium Biomedik FK Unand yang telah membantu dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bertini I., Ferragamo M., Luchinat C., Melikian M., Toccafondi M., Lauer JL., Fields GB., et al.(2013) *The Structural Basis for Matrix Metalloproteinase-1 Catalyzed Collagenolysis*. J Am Chem Soc. 134(4): 2100-2110. (Diunduh tanggal 3 Februari 2015) tersedia dari <http://doi: 10.1021/ja208338j>. Epub 2012 Jan 19
- Bowman Barbara A., Russel Robert M., 2001 *Present Knowledge in Nutrition*. Washington DC. ILSI Press :Hlm 35-37
- Cassauneva E., Ripoll C., Tolentino M., Morales RM., Pfeffer F., Vilchis PO.,

Felipe V., et al. 2005, *Vitamin C Supplementation to Prevent Premature Rupture of the Chorioamniotic Membranes: a Randomized Trial*. American Society for Clinical Nutrition. 81: 859-63. (Diunduh tanggal 5 Februari 2015) tersedia dari URL:HYPERLINK<http://ajcn.nutrition.org/content/81/4/859.full>

Ferguson SE., Smith GN., Salenieks ME., Windrim R., Walker MC., 2002, *Preterm Premature Rupture of Membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors*. Obstetrics and Gynaecology. 100 (6): 1250 – 1256. (Diunduh pada tanggal 23 Juni 2015) tersedia dari URL: HYPERLINK

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468170>

Gabbe SG., Niebyl JR., Simpson JL.. 2002, *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Pennsylvania. Churchill Livingstone, .Hlm 264-262.

Ghomian N., Leili H., Zahra T., 2013, *The Role of Vitamin C in Prevention of Preterm Premature Rupture of Membranes*. Iran Red Crescent Med Journal. 15(2): 113-116. (diunduh 8 Desember 2014) tersedia dari <http://doi: 10.5812/ircmj.5138>

Gustavry AA., 2014, *The C-Reactive Protein and Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) Serum Level in Preterm Premature Rupture Membranes*. Tesis. Digilib UNS. (Diunduh tanggal 27 Januari 2015) tersedia dari <http://digilib.uns.ac.id/dokumen/detail/40560/>

Hayami T., Yvonne LK., Sunil K., 2008. *MMP-1 and MMP-13 Differentially Regulate Markers of Osteoblastic Differentiation in Osteogenic Cells*. Matrix Biol. 27(8): 682-692. (Diunduh tanggal 10 Februari 2015) tersedia dari [doi: 10.1016/j.matbio.2011.04.00](http://doi: 10.1016/j.matbio.2011.04.00)

Herawati, Yessy., 2014, *Pemberian oral Ekstrak Pegagan Lebih Banyak Meningkatkan Kolagen dan Menurunkan Ekspresi MMP-1 Daripada Vitamin C*

- pada Tikus Wistar yang Dipapar Sinar UV. Tesis. Universitas Udayana. (Diunduh tanggal 31 Juli 2015) tersedia dari  
<http://www.pps.unud.ac.id/.../unud-1182-876475919-tesis>
- Iqbal K., Khan A., Khattak MM., Ali K., 2004, *Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health-A Review*. Pakistan Journal of Nutrition. 3(1): 5-13. (Diunduh tanggal 20 Maret 2015) tersedia dari  
<http://www.pjbs.org/pjnonline/fin170.pdf>
- Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Dinkes Jawa Timur. 2010. (diunduh 5 Januari 2015) tersedia dari  
<http://www.dinkes.jatim.go.id>.
- Komite etika penelitian fakultas kedokteran universitas Andalas. *Kaji etik (Surat Keterangan lolos kaji etik)*. 25 Mei 2015.
- Lannon SMR., Vanderhoeven JP., Eschenbach DA., Graveet MG., Waldorf Kristina MA., 2014, *Synergy and Interactions Among Biological Pathways Leading to Preterm Premature Rupture Membranes*. Reproductive Sciences Journal. 1-13. (Diunduh tanggal 20 Oktober 2015) tersedia dari  
<http://rsx.sagepub.com/content/21/10/1215.full.pdf+html>
- Marion MMH., 2006, *Matrix Metalloproteinases and Collagen Remodelling. A Literature Review*. Department of Biomedical Engineering Eindhoven University of Technology. (Diunduh pada tanggal 26 Januari 2015) tersedia dari  
<http://www.mate.tue.nl/mate/pdfs/7435.pdf>
- Mercer MB., Abdelrahim A., Moore RM., Novak J., Kumar D., Mansour JM., et al. 2011, *The Impact of Vitamin C Supplementation in Pregnancy and In Vitro Upon Fetal Membrane Strength and Remodelling*. Reprod Science. 17(7): 685-695. (diunduh 8 Desember 2014) tersedia dari <http://doi:10.1177/19337191110368870>.
- Murray RK., 2012, *Biokimia Harper*. EGC. Jakarta: Hlm 92-89.
- Ogintibeju OO., 2008, *The Biochemical, Physiological and Terapeutik Roles of ascorbic Acid*. African Journal Biotechnologi. 7(25); 4700-4705. (Diunduh tanggal 2 September 2015) tersedia dari  
<http://www.ajol.info/index.php/ajb/article/viewFile/59658/47945>.
- Osaikhuwuomwan JA., Okpere EE., Okonkwo CA., Ande AB., Idogun ES., 2011, *Plasma Vitamin C Levels and Risk of Preterm Pre Labour Rupture of Membranes*. Archives of Gynecology and Obstetrics. 284 (3): 593-597. (Abstract). (Diunduh tanggal 20 September 2015) tersedia dari <http://doi:10.1007/s00404-010-1741-5>. Epub 2010 Nov 3
- Pearlman MD., Tintinalli JE., Dyne P, 2004, *Obstetric and Gynecologies Emergencies. Diagnosis and Management*. USA: The Mc Graw-Hill Companies; Hlm 316.
- Petraglia F., Strauss JF., Veiss G., Gabbe SG., 2007, *Preterm Birth: Mechanism, Mediators, Prediction, Preventions and Interventions*. Google Books. CRC Press: Hlm 71-80.
- Ramkumar M., 2006, *Salivary Protease Assay for Identifying Increased Risk of Preterm Delivery Induced by Premature Rupture of Fetal membranes*. WO 2006084109 A2. (diunduh tanggal 5 Februari 2015) tersedia dari  
<http://www.google.com/patents/WO2006084109A2?cl=en>
- Reece EA., Hobbins JC., 2008, *Clinical Obstetrics*. The Fetus and Mother. USA. John Willey & Sons. Hlm 115-116.
- Rizka Sarah., Ansori Hatta., Effendi Yusuf., Haryadi Kusumo., Zulkarnain., 2011, *Vitamin C Level in Pregnant Women With Premature Rupture of the Membrane (PROM) and in Women With Normal Pregnancy*. Indonesia Journal Obstet Gynecol. 35(4). (Diunduh tanggal 25 Februari 2015) tersedia dari:  
<http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/IJOG/article/view/1168>



- RSUD Dr.Achmad Mochtar Bukittinggi. *Laporan Tahunan Rawat Inap dan Rawat Jalan*. 2013 dan 2014.
- Soydinc HE., Sak ME., Evliyaoglu O., Evsen M, Siddik., TA, 2012, *Maternal plasma prolidase, matrix metalloproteinases 1 and 13, and oxidative stress levels in pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes and chorioamnionitis*. J Turk Ger Gynecol Assoc. 13(3): 172–177. (Diunduh tanggal 15 Januari 2015) tersedia dari [http://doi: 10.5152/jtgga.2012.23](http://doi:10.5152/jtgga.2012.23)
- Stuart EL., Evans GS., LinYS., Powers HJ., 2005, *Reduced Collagen and Ascorbic Acid Concentrations and Increased Proteolytic Susceptibility with Prelabor Fetal Membrane Rupture in Women*. J Biol Reprod. 72(1): 230-5. (diunduh tanggal 21 Januari 2015) tersedia dari URL: [HYPERLINK http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355881](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355881)
- Traber MG., Stevens JF., 2011, *Vitamins C and E: Beneficial Effect from a Mechanistic Perspective*. Free Radical Biology dan Medicine. 51: 1000-1013. (Diunduh tanggal 15 Juli 2015) tersedia dari [http://doi: 0.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017](http://doi:0.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017). Epub 2011 May 25.
- Ugwa EA., 2015, *Vitamin C Supplementation in Pregnancy*. A Review of Current Literature. Review Article. 12 (1): 1-5. (Diunduh tanggal 5 Oktober 2015) tersedia dari [http://doi 10.4103/0331-8540.156660](http://doi.10.4103/0331-8540.156660)
- Vincenti MP., Brinckerhoff CE., 2002, *Transcriptional Regulation of Collagenase (MMP 1, MMP 13) Genes in Arthritis: Integration of Complex Signaling Pathways for the recruitment of Gene- Specific Transcription Factors*. Arthritis Res. 4(3): 157-164. (Diunduh pada tanggal 3 Maret 2015) tersedia dari URL: [HYPERLINK http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128926/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128926/)