



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Kadar heat shock protein 70 cairan amnion yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya ketuban pecah dini pada kehamilan aterm



CrossMark

Ines Kurniaty Hartono^{1*}, Ketut Suwiyoga², I Ketut Surya Negara², I Gede Mega Putra², Made Bagus Dwi Aryana², I Gde Sastra Winata², I Wayan Megadhana²

ABSTRACT

Background: Premature rupture of membranes (PROM) is a condition that complicates labor with an unclear pathogenesis. HSP70 is thought to be involved in this pathogenesis process and the presence of HSP in the extracellular compartment reflects tissue damage and induces an immunologic response. Therefore, this study aimed to study the relationship between HSP70 levels in amniotic fluid and the incidence of PROM.

Methods: This study used a case-control design in the ER delivery room and the laboratory of Sanglah Hospital, Denpasar. Samples were taken from mothers who gave full term delivery in the emergency room at Sanglah Hospital Denpasar with mothers who gave birth at term with KPD as cases and mothers who gave full term delivery without KPD as controls. Data was taken from medical records and measured levels of

HSP70 at the Sanglah Hospital Denpasar Laboratory. Data analysis was performed using the Mann-Whitney test and ROC test.

Results: A total of 28 cases and 28 controls were recruited. There were no significant differences in baseline characteristics between cases and controls. The MannWhitney test found significant differences in the mean levels of HSP70, 11.58 (± 8.16) ng/mL in controls and 17.15 (± 6.51) ng/mL in cases, respectively. ROC analysis found an AUC of 0.737 with an optimal cutoff value of 12.5 ng/mL. An amniotic fluid HSP70 level of more than 12.5 ng/mL was associated with PROM with an OR of 17.33 (95% CI 3.43 - 87.70).

Conclusion: High amniotic fluid HSP 70 level is a risk factor for PROM in term pregnancy.

Keywords: premature rupture of membranes, HSP70, pathogenesis.

Cite This Article: Hartono, I.K., Suwiyoga, K., Negara, I.K.S., Putra, I.G.M., Aryana, M.B.D., Winata, I.G.S., Megadhana, I.W. 2022. Kadar heat shock protein 70 cairan amnion yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya ketuban pecah dini pada kehamilan aterm. *Intisari Sains Medis* 13(1): 153-157. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1220](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1220)

ABSTRAK

Latar belakang: Ketuban pecah dini (KPD) merupakan suatu kondisi yang mempersulit persalinan dengan patogenesis yang belum jelas. HSP70 dianggap terlibat dalam proses patogenesis ini dan keberadaan HSP di kompartemen ekstraseluler mencerminkan kerusakan jaringan dan menginduksi respon imunologi. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mempelajari hubungan kadar HSP70 dalam cairan ketuban dengan kejadian KPD.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol di ruang bersalin IGD dan Laboratorium RSUP Sanglah Denpasar. Sampel diambil dari ibu yang bersalin cukup bulan di ruang bersalin IGD RSUP Sanglah Denpasar dengan ibu yang melahirkan cukup bulan dengan KPD sebagai kasus dan ibu yang

bersalin cukup bulan tanpa KPD sebagai kontrol. Data diambil dari rekam medis dan dilakukan pengukuran kadar HSP70 di Laboratorium RSUP Sanglah Denpasar. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji Mann-Whitney dan uji ROC.

Hasil: Sebanyak 28 kasus dan 28 kontrol direkrut. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam karakteristik dasar antara kasus dan kontrol. Uji MannWhitney menemukan perbedaan yang signifikan dalam tingkat rata-rata HSP70, masing-masing 11,58 ($\pm 8,16$) ng/mL pada kontrol dan 17,15 ($\pm 6,51$) ng/mL dalam kasus. Analisis ROC menemukan AUC 0,737 dengan nilai cutoff optimal 12,5 ng/mL. Tingkat HSP70 cairan ketuban lebih dari 12,5 ng/mL dikaitkan dengan PROM dengan OR 17,33 (95% CI 3,43 - 87,70).

¹PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

²Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

Ines Kurniaty Hartono;
PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
ines.kurniaty@gmail.com

Diterima: 19-12-2021
Disetujui: 18-03-2022
Diterbitkan: 25-03-2022

Simpulan: kadar HSP 70 cairan amnion yang tinggi aterm. merupakan faktor risiko terjadinya KPD pada kehamilan

Kata kunci: ketuban pecah dini, HSP70, patogenesis.

Sitasi Artikel ini: Hartono, I.K., Suwiyoga, K., Negara, I.K.S., Putra, I.G.M., Aryana, M.B.D., Winata, I.G.S., Megadhana, I.W. 2022. Kadar heat shock protein 70 cairan amnion yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya ketuban pecah dini pada kehamilan aterm. *Intisari Sains Medis* 13(1): 153-157. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1220](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1220)

PENDAHULUAN

Ketuban pecah dini (KPD) adalah keadaan pecahnya selaput ketuban sebelum adanya tanda-tanda persalinan masih merupakan masalah kesehatan maternal terkait dengan morbiditas dan mortalitas maternal dan fetal. Kondisi ini dapat ditandai dengan keluarnya cairan bening sebelum adanya tanda-tanda persalinan, seperti his teratur, bloody show, ataupun bukaan portio. Terlebih lagi, apabila kondisi ini terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu, maka disebut sebagai ketuban pecah dini pada kehamilan preterm atau *Preterm Premature Rupture of Membrane* (PPROM).

Prevalensi KPD adalah 3% dari total kehamilan akan tetapi diperkirakan satu pertiga persalinan aterm adalah akibat dari KPD.¹ Morbiditas dan mortalitas maternal fetal, 30 % terkait dengan KPD. Di Indonesia, prevalensi KPD pada kehamilan aterm berkisar antara 6-19%, sedangkan pada kehamilan preterm adalah 2% dari semua kehamilan. Penelitian di RSUP Sanglah melaporkan bahwa angka kejadian KPD adalah 14,62% (212/1450 persalinan) dimana 84,43% dari kasus tersebut adalah KPD aterm, sedangkan sisanya merupakan KPD preterm

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menurunkan prevalensi KPD dan terkait dengan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal baik berupa penelitian klinik maupun biokimia. Akan tetapi hasilnya belum memuaskan terkait dengan penyebab KPD adalah multifaktorial. Sampai saat ini, etiologi terjadinya KPD masih belum diketahui. Faktor - faktor yang diduga sebagai penyebab terjadinya KPD tersebut antara lain infeksi, hormonal, dan faktor mekanis (kehamilan kembar, polihidramnion, dan bayi besar).²

Patogenesis KPD diduga sebagai interaksi antara infeksi sistem reproduksi

serta reaksi inflamasi jalur sitokin dan kemokin yang mempengaruhi integritas matriks ekstraseluler.³ Namun, mekanisme patogenesis molekuler yang mendasari KPD pada kehamilan aterm tampaknya lebih rumit dan masih belum jelas.⁴

Infeksi dikaitkan dengan KPD dimana sekitar 32 % pasien dengan KPD pada kehamilan aterm memiliki kultur cairan amnion yang positif untuk mikroba secara klinis dan 75% pasien memiliki kultur positif pada awal persalinan.⁵

Keterlibatan infeksi diduga akibat proteinase yang di hasilkan oleh bakteri akan bekerja menurunkan kolagen dalam ketuban fetus, membran korion, dan dalam desidua maternal. Bakteri juga menghasilkan fosfolipase A2 yang meningkatkan matriks metalloproteinase 1 dan 3 (MMP1 dan MMP3) yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (*Extra-cellular matrix/ECM*).⁶ Ini terlihat pada studi lain mengenai proses molekuler tentang KPD pada kehamilan aterm yang fokus pada gen yang berperan pada peradangan.⁷ Salah satu faktor terkait peradangan yang terkait keadaan patologis ini adalah TNF- α .⁶ Protein TNF- α ditemukan berperan menginduksi apoptosis pada sel melalui pengikatan pada reseptor TNF dan mengaktifkan kaskade proteolitik melalui jalur FAS-caspase.⁸ Kombinasi dari faktor infeksi dan inflamasi tersebut diduga berperan penting dalam jalur patogenesis KPD.

Beberapa penelitian menunjukkan adanya peran Heat Shock Protein 70 (HSP 70) pada patofisiologi KPD. Hal ini dikemukakan dari temuan bahwa terdapat peningkatan kadar HSP 70 pada KPD yang terjadi terkait stres maternal dan infeksi korioamnionitis. Protein HSP juga ditemukan berpartisipasi dalam sistem imun bawaan dan adaptif yang merupakan komponen protein yang secara eksklusif berada di intraseluler.

Kehadiran HSP di kompartemen ekstraseluler mencerminkan kerusakan jaringan dan menginduksi respon imunologis. Selanjutnya, HSP dilepaskan dari sel nekrotik dihipotesiskan dapat mengaktifkan monosit melalui reseptor permukaan sel yang beragam (CD14, Toll-like receptor (TLR), CD40, dll.), yang pada akhirnya merangsang produksi proinflamasi sitokin.⁹ Namun, stres psikologis juga ditemukan dapat meningkatkan sirkulasi HSP pada hewan percobaan dan perubahan konsentrasi HSP dalam darah telah dilaporkan dalam beberapa kondisi patologis lainnya.⁹ Pada penelitian selanjutnya, ditemukan bahwa HSP juga meningkatkan akibat induksi dari infeksi, gangguan hormon, iskemia, oksidasi, dan logam berat.⁹ Dengan demikian, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar HSP70 cairan amnion apakah sebagai faktor risiko terjadinya KPD pada kehamilan aterm.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah nested case control study unpaired dimana kehamilan aterm dengan KPD sebagai kelompok kasus dan kehamilan aterm non KPD sebagai kelompok kontrol. Penelitian dilaksanakan di Kamar Bersalin Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP Sanglah sejak bulan Maret - Oktober 2020. Pemeriksaan HSP 70 cairan amnion dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Sanglah Denpasar.

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien hamil aterm yang akan bersalin dengan KPD. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien hamil aterm dengan KPD yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar.

Subyek dikumpulkan dengan menggunakan metode consecutive sampling. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel cairan

yang diambil dari ibu hamil aterm yang melahirkan di RSUP Sanglah. Data-data lainnya yang terkait seperti karakteristik dasar, umur, tinggi badan, berat badan, IMT, dan tekanan darah sistolik dan diastolik dicatat pada lembar pengumpul data. HSP 70 pada cairan amnion dievaluasi dengan ELISA.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah ibu hamil aterm dengan KPD. Data mengenai variabel-variabel penelitian dikumpulkan dari subyek melalui kuisioner sederhana untuk mendapatkan data demografis dan riwayat kehamilan. Data dikumpulkan pada lembaran khusus dan analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS for Windows versi 21.0*

HASIL

Penelitian ini melibatkan 56 kehamilan aterm yang bersalin di RSUP Sanglah Denpasar periode bulan Maret hingga Oktober 2020. Sampel penelitian terdiri atas 28 kehamilan aterm dengan KPD sebagai kelompok kasus dan 28 kehamilan aterm tanpa KPD sebagai kelompok kontrol.

Dengan uji Mann-Whitney, variabel-variabel umur ibu, usia gestasi, gravida, paritas, dan IMT pada kedua kelompok adalah tidak berbeda bermakna ($p >$

0,05). Dengan demikian variabel-variabel tersebut tidak mempengaruhi hasil uji komparasi untuk variabel HSP 70. Dengan uji *Chi-Square* diperoleh bahwa kadar HSP 70 cairan amnion pada kehamilan aterm dengan KPD adalah 9,27 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kadar HSP 70 cairan amnion pada kehamilan aterm non KPD.

Dalam **Tabel 2**, terdapat perbedaan proporsi secara signifikan berdasarkan analisa *Chi-square* (p -value 0.001). Adapun kadar HSP70 dalam cairan amnion lebih dari 12,98 ng/mL terasosiasi dengan risiko KPD. Perhitungan nilai odds ratio senilai 9,27 (KI 95% 2,52 – 34,10).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian kasus-kontrol ini menemukan asosiasi antara kadar HSP70 dalam cairan amnion dan risiko KPD. Asosiasi ini didukung temuan beda rerata kadar HSP70 yang signifikan secara statistik antara kelompok kasus dan kontrol. Analisa lebih lanjut dengan analisa kurva ROC menemukan bahwa kadar HSP70 dapat secara signifikan memprediksi kejadian HSP dengan nilai AUC sebesar 0,737 yang signifikan secara statistik, dengan nilai potong optimal sebesar 12,98 ng/mL. Adapun kategorisasi

berdasarkan titik potong ini menemukan bahwa ibu hamil dengan kadar HSP70 cairan amnion lebih dari 12,98 ng/mL lebih berisiko mengalami KPD dengan nilai OR 9,27 (CI95% 2,52 – 34,10).

Temuan ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Kadar HSP70 telah dilaporkan meningkat pada ibu hamil dengan korioamnionitis, KPD, dan persalinan preterm dalam penelitian sebelumnya. Chaiworapongsa dkk.¹⁰ telah mendeskripsikan perbedaan kadar HSP70 dalam cairan amnion ini dalam penelitian sebelumnya di mana median kadar HSP70 pada kasus KPD adalah 55,9 ng/mL. Kadar HSP70 bahkan lebih tinggi pada ibu hamil dengan KPD dan korioamnionitis yaitu dengan median sebesar 86,5 ng/mL. Adapun penelitian yang sama menemukan median kadar HSP70 pada kelompok persalinan normal aterm sebesar 60,7 ng/mL dan pada kelompok aterm tanpa persalinan sebesar 34,9 ng/mL. Walaupun tidak dilakukan uji statistik untuk menentukan signifikansi perbedaan rerata antara kelompok KPD dan persalinan normal aterm, dapat dilihat bahwa median kadar HSP70 cairan amnion antara kedua kelompok ini saling mendekati satu sama lain.

Penelitian lain menunjukkan hubungan tidak langsung antara HSP70 dan kejadian

Tabel 1. Karakteristik demografi.

Variabel	Kelompok		p
	Kasus (n = 28)	Kontrol (n = 28)	
Umur Ibu (Tahun), Rerata (\pm SD)	26,50 (7,96)	29,61 (6,86)	0,115
Usia Gestasi (Minggu), Rerata (\pm SD)	38,43 (1,20)	37,96 (1,17)	0,118
Gravida, n (%)			0,197
1	8 (28,6)	7 (25,0)	
2	7 (25,0)	16 (57,1)	
3	10 (35,7)	4 (14,3)	
> 3	3 (10,8)	1 (3,6)	
Paritas, n (%)			0,373
0	8 (28,6)	7 (25,0)	
1	9 (32,1)	16 (57,1)	
2	9 (32,1)	4 (14,3)	
> 2	2 (7,1)	1 (3,6)	
IMT (kg/m^2), Rerata (\pm SD)	26,36 (4,26)	26,18 (3,78)	0,819

Tabel 2. Perbedaan kadar HSP 70 pada kedua kelompok.

Kadar HSP 70	Kelompok	Kasus	Kontrol	OR	KI 95%	p
Tinggi		24	11	9,27	2,52- 34,10	0,001
Rendah		4	17			

KPD. Penelitian dari Amerika Serikat menemukan asosiasi kadar HSP70 dan proses apoptosis dan autofagi, di mana HSP70 ditemukan meningkatkan aktivitas autofagi jaringan, termasuk dalam jaringan plasenta.¹¹ Penelitian lain secara lebih langsung menemukan peran HSP70 dalam proses apoptosis dan inflamasi plasenta di mana HSP70 meningkatkan dan mempercepat pematangan sel dendritik dalam jaringan desidua.¹²

Penelitian lain menghubungkan proses apoptosis dan autofagi yang dimediasi HSP70 ini dengan berbagai patologi kehamilan. Salah satu penelitian menghubungkan autofagi intraamnion pada awal kehamilan dengan patofisiologi preeklampsia dan *intrauterine growth restriction*.¹¹ Autofagi yang dimediasi HSP70 juga ditemukan meningkat pada KPD dan persalinan preterm.¹³

Dalam tinjauan pustaka telah disebutkan beberapa penelitian yang menghubungkan fungsi HSP70 dengan KPD melalui jalur inflamasi. HSP70 merupakan salah satu protein mediator inflamasi yang terasosiasi dengan peningkatan sitokin-sitokin. HSP berperan sebagai faktor transkripsi yang memudahkan ekspresi gen-gen pro-inflamasi, memicu sintesis prostaglandin, dan metalloproteinase yang kemudian memediasi degradasi matrik ekstraselular dari jaringan ikat selaput ketuban, secara langsung menyebabkan pecahnya ketuban dalam kasus KPD.¹⁴

Hasil penelitian ini menghubungkan asosiasi antara peningkatan HSP70 sebagai titik awal dan kejadian KPD sebagai luaran klinis akhir. Penelitian-penelitian sebelumnya, sebagaimana dijelaskan di atas, telah menghubungkan bagaimana HSP70 terhubung dengan patofisiologi KPD yang sudah diketahui sejauh ini. Kita mengetahui bahwa patofisiologi KPD secara langsung disebabkan oleh peningkatan aktivitas MMP-1 dan 3.¹⁵ Peningkatan MMP-1 dan 3 sendiri telah diketahui meningkat akibat peningkatan kadar sitokin proinflamasi yang dipengaruhi oleh HSP70.¹⁴ Hubungan antara peningkatan kadar HSP70 dan risiko KPD yang ditemukan dalam penelitian ini merupakan pembuktian mengenai mekanisme teoritis yang menghubungkan HSP70 dengan proses

inflamasi dan patofisiologi KPD tersebut.

Hasil dari penelitian ini dapat dikembangkan untuk menjadi strategi diagnosis, pencegahan, dan tatalaksana KPD pada ibu hamil aterm. Berdasarkan interpretasi sempit dari data yang diperoleh dalam penelitian ini, ibu hamil aterm yang memiliki faktor risiko KPD dapat menjalani prosedur amniocentesis. Kadar HSP70 dari specimen cairan amnion tersebut kemudian dapat digunakan untuk melihat apakah ibu hamil tersebut memiliki risiko tinggi akan segera mengalami KPD.

Prosedur amniocentesis tentu saja merupakan prosedur invasif yang sebisa mungkin dihindari tanpa indikasi yang jelas. Oleh karena itu, untuk implementasi praktis dari hasil penelitian ini diperlukan penelitian lebih lanjut yang menghubungkan kadar HSP70 dari specimen yang dapat dikumpulkan tanpa prosedur invasive. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk melihat hubungan kadar HSP70 dari specimen darah atau cairan vagina dengan kejadian KPD pada ibu hamil aterm.

Hasil pemeriksaan kadar HSP70 ini, baik dari cairan amnion maupun cairan vagina, dapat ditindaklanjuti dengan upaya pencegahan tersier untuk KPD. Walaupun tidak banyak yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya KPD pada ibu hamil aterm, observasi ketat dapat dilakukan untuk mengidentifikasi KPD lebih dini dan mencegah morbiditas dan mortalitas yang terjadi akibat KPD. Dengan demikian, hasil penelitian ini memungkinkan HSP70 digunakan sebagai suatu dasar indikasi medis untuk pengawasan ketat dan perawatan rumah sakit bagi ibu hamil aterm dengan risiko KPD.

SIMPULAN

Diperlukan penelitian kadar HSP 70 cairan amnion pada kehamilan aterm sebagai marker inflamasi terkait dengan peran protein tersebut pada mekanisme terjadinya KPD. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk mempelajari hubungan HSP70 dengan kejadian KPD dengan sampel yang lebih besar agar memperkuat bukti ilmiah mengenai potensi HSP70 sebagai penanda diagnostik KPD. Investigasi potensi HSP 70 dalam

upaya identifikasi risiko dan pencegahan KPD pada kehamilan aterm melalui pengendalian adanya inflamasi dan infeksi pada kehamilan aterm.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah memperoleh Kelaikan Etik No 2659/UN14.2.2.VII.14/LP/2019 dan Ijin Penelitian No. LB.02.01/xiv.2.2.1/8117/2020.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan dana dari pemerintah ataupun sektor swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis telah berkontribusi terhadap penulisan dari naskah penelitian dan setuju terhadap versi final dari publikasi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

REFERENSI

1. Parry S, Strauss JF. Premature Rupture of the Fetal Membranes. *N Engl J Med*. 1998;338(10):663–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199803053381006>
2. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY, Lowndes KM, Webster LE, Parg SS, Amano A, et al. Human Decidual Relaxin and Preterm Birth. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1041(1):338–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1282.054>
3. Di Sarno R, Raffone A, Saccone G. Effects of progestogens in women with preterm premature rupture of membranes. *Minerva Ginecol*. 2019;71(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.23736/s0026-4784.18.04335-6>
4. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, Group GR. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1(Suppl 1):S1–S1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233382>
5. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):805–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90009-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90009-8)
6. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor- α in the premature rupture

- of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1159–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.127457>
7. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, Perni SC, Chasen ST, Witkin SS. Polymorphisms in the tumor necrosis factor- α gene at position -308 and the inducible 70 kd heat shock protein gene at position +1267 in multifetal pregnancies and preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1368–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.07.007>
 8. Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):467–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.008>
 9. Chang A, Zhang Z, Jia L, Zhang L, Gao Y, Zhang L. Alteration of heat shock protein 70 expression levels in term and preterm delivery. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(16):1581–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.795535>
 10. Chaiworapongsa T, Erez O, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, et al. Amniotic fluid heat shock protein 70 concentration in histologic chorioamnionitis, term and preterm parturition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(7):449–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570125>
 11. Kanninen TT, Sisti G, Witkin SS. Induction of the 70kDa heat shock protein stress response inhibits autophagy: possible consequences for pregnancy outcome. *J Matern Neonatal Med.* 2014;29(1):159–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.991916>
 12. Redzovic A, Gulic T, Laskarin G, Eminovic S, Haller H, Rukavina D. Heat-Shock Proteins 70 Induce Pro-Inflammatory Maturation Program in Decidual CD1a+Dendritic Cells. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(1):38–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12374>
 13. Saglam A, Ozgur C, Derwig I, Unlu BS, Gode F, Mungan T. The role of apoptosis in preterm premature rupture of the human fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(3):501–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2774-3>
 14. Noguchi T, Sado T, Naruse K, Shigetomi H, Onogi A, Haruta S, et al. Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth. *Mediators Inflamm.* 2010/11/28. 2010;2010:490406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127710>
 15. Shaheen SO, Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Henderson AJ. Hypertensive disorders of pregnancy, respiratory outcomes and atopy in childhood. *Eur Respir J.* 2015/11/05. 2016;47(1):156–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541530>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution