

RASIO ESTRIOL/ ESTRADIOL TINGGI SEBAGAI PREDIKTOR KEBERHASILAN INDUKSI PERSALINAN PADA KEHAMILAN LEWAT WAKTU

Muhammad Nur Adintyo Rahman¹, Shinta Prawitasari², Heru Pradjatmo³

ABSTRACT

Background: Induction of labor is a common procedure performed at 15-20 % of pregnancies. The most common indication was prolonged pregnancy (70 %). The past decade labor induction rate was increased 2-fold as well as the risk of cesarean section. Difficulties to predict the success of induction made predictors of success of induction widely studied. Predictors can be physical or chemical markers. One of the chemical marker is the ratio of estriol to estradiol levels.

Objective: To determine the value of the ratio of estriol/ estradiol to predict success of induction of labor in prolonged pregnancy.

Method: The design of study are Prospective Cohort. Study two hospitals (Wonosobo District Hospital and Banjarnegara District Hospital) used in this study from September 10, 2013 until December 31, 2013. Blood sampling was drawn from the subject before induction to examine the levels of estriol and estradiol the induction which end in vaginal delivery were noted as successful induction Receiver Operating Characteristic (ROC) method in order to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and Area Under the Curve. Bivariate and multivariate analyzes also used to determine the correlation between variables.

Results and Discussion: This study obtained 76 samples, 69 with successful induction and 7 failed of induction. The research got a cut-off was point 35 the sensitivity was 71% value, specificity value of 71%, positive predictive value 49%, negative predictive value was 55.6%. Area Under the was value of 80,7%. Positive likelihood ratio 1,06 and negative likelihood ratio 0,88. Bivariate and multivariate analysis showed that the ratio of estriol / estradiol ≥ 35 ng / mL significantly associated with successful induction (OR 9,598; 95% CI 1,378-66,859) Bishop score was also associated with a significant induction success (OR 13,481; 95% CI 1,955 -92,955)

Conclusion: This study shows that the proportion ratio of estriol / estradiol in succeed induction group were higher (≥ 35) compared with induction failure group (<35).

Keywords: prolonged pregnancy, labor induction , estriol/ estradiol ratio, predictors

ABSTRAK

Latar Belakang: Induksi persalinan adalah prosedur umum yang dilakukan pada 15-20% kehamilan. Indikasi tersering adalah kehamilan lewat waktu (70%). Satu dekade terakhir angka induksi persalinan telah meningkat 2 kali lipat begitu juga dengan risiko seksio sesarea. Keberhasilan induksi sulit diprediksi. Prediktor keberhasilan induksi banyak diteliti baik penanda fisik maupun kimia. Salah satu penanda kimia adalah rasio kadar estriol terhadap estradiol.

Tujuan: Mengetahui nilai rasio kadar estriol estradiol untuk memprediksi keberhasilan induksi pada kehamilan lewat waktu

^{1,2,3} Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Metode: Kohort prospektif. Dua rumah sakit (RSUD Wonosobo dan RSUD Banjarnegara) dipakai dalam penelitian ini dari 10 September 2013 sampai 31 Desember 2013. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sampel darah sebanyak 5 ml sebelum Induksi untuk diperiksa kadar estriol dan estradiol kemudian dilihat keberhasilan induksinya. Analisis yang digunakan adalah metode *Receiver Operating Characteristic (ROC)* untuk dapat mengetahui nilai sensitivitas, spesifitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan *Area Under Curve*. Analisis X^2 dan Regresi logistik digunakan untuk mengetahui hubungan antar variabel.

Hasil dan Pembahasan: Selama waktu penelitian didapatkan 76 sampel, 69 dengan induksi berhasil dan 7 gagal induksi. Dengan *cut off point* 35, nilai sensitivitasnya 71%, nilai Spesifitas 71%, nilai ramal positif 49%, nilai ramal negatif 55,6%. Nilai *Area Under Curve* sebesar 80.7%. *Likelihood ratio positive* 1,06 dan *likelihood ratio negative* 0,88. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa Rasio estriol/ estradiol ≥ 35 berhubungan dengan keberhasilan induksi secara signifikan (RO 9.598; IK 95% 1.378-66.859) Skor Bishop juga berhubungan dengan keberhasilan induksi secara signifikan (RO 13,481; IK 95% 1.955-92.955)

Kesimpulan: Kelompok yang berhasil diinduksi memiliki proporsi rasio estriol/ estradiol yang lebih tinggi (≥ 35) dibandingkan dengan kelompok gagal induksi

Kata kunci: Kehamilan lewat waktu, induksi persalinan, rasio estriol/ estradiol, prediktor

PENDAHULUAN

Kehamilan lewat waktu terjadi pada 7 persen kehamilan. Kehamilan lewat waktu merupakan kehamilan yang telah melewati ≥ 41 minggu dari hari pertama periode menstruasi terakhir. Kehamilan lewat waktu berhubungan dengan peningkatan risiko *meconium staining* pada cairan ketuban, hipoksia pada janin, yang dapat menyebabkan fetal asidosis, kejang pada neonatus dan kematian perinatal.¹

Tatalaksana untuk kehamilan lewat waktu adalah induksi persalinan. Induksi persalinan dilakukan pada 15-20% kehamilan dengan berbagai indikasi. Induksi persalinan pada kehamilan lewat waktu mencapai 70% dari keseluruhan indikasi.² Selama satu dekade terakhir angka induksi persalinan telah meningkat 2 kali lipat disertai dengan peningkatan risiko seksio sesarea 2 kali lipat. Seksio sesarea dilakukan bila induksi gagal. Seksio Sesarea emergensi berhubungan dengan angka kehilangan darah, infeksi postpartum

dan mortalitas maternal yang lebih tinggi dibandingkan dengan persalinan vaginal.³

Keberhasilan induksi yang belum bisa diprediksi dengan pasti membuat para peneliti mencari penanda fisik dan penanda kimia untuk memprediksi keakuratan keberhasilan induksi persalinan. Selama hampir 50 tahun, skor bishop, salah satu penanda fisik, digunakan untuk menilai servik sebelum induksi.⁴ Skor Bishop sendiri merupakan suatu penanda yang subjektif sehingga penilaian skor sangat tergantung dengan pengalaman pemeriksa. Pada kehamilan lewat waktu skor bishop sensitivitasnya hanya 60% untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan.⁵ Penanda kimiawi yang diteliti dan bersifat objektif sebagai prediktor keberhasilan induksi adalah rasio estriol/ estradiol.² Estradiol berasal dari androgen maternal, sedangkan estriol berasal dari janin. Interaksi antara ibu dan janin akan tercermin dari perubahan kadar estriol dan estradiol di dalam darah ibu. Rasio estriol/

estradiol yang tinggi menunjukkan interaksi tersebut terjadi untuk dimulainya persalinan.⁶

Berdasarkan hal diatas maka analisis rasio estriol/ estradiol tinggi terhadap keberhasilan induksi pada kehamilan lewat waktu akan dilakukan sehingga nantinya diharapkan keberhasilan induksi dapat diprediksi dengan lebih akurat. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui peranan rasio estriol/ estradiol sebagai prediktor keberhasilan induksi persalinan pada kehamilan lewat waktu.

JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Jenis penelitian adalah analitik observasional dengan rancangan penelitian Kohort Prospektif. Jumlah sampel pada penelitian ini minimal 74 subyek, Dengan metode *consecutive sampling*, penelitian ini mengambil subyek penelitian pasien kehamilan lewat waktu yang akan diinduksi di RSUD Banjarnegara dan RSUD Wonosobo yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian. Penelitian dilaksanakan pada bulan September sampai dengan Desember 2013.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah keberhasilan induksi (keberhasilan memasuki fase laten persalinan setelah pemberian misoprostol yang ditandai dengan *bloody show* disertai dengan kontraksi uterus, penipisan dan pembukaan serviks dengan/ tanpa pecah ketuban).

Variabel bebas adalah Rasio estriol/ estradiol pra-induksi persalinan pada usia kehamilan ≥ 41 minggu. Variabel luar adalah umur, skor bishop, Indeks massa tubuh, Berat lahir bayi, jenis kelamin bayi.

Kadar estriol dan estradiol diukur dengan menggunakan metode *Enzyme Link Immunoassay Absorbance* (ELISA) di laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

UJI STATISTIK DAN ANALISIS DATA

Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Receiver Operating Curve*, X^2 test dan regresi logistik.

Instrumen penelitian terdiri dari Formulir penelitian dan sampel darah subyek.

Formulir penelitian berisi data dasar obstetri subyek seperti umur, nama, alamat, berat badan, tinggi badan, tinggi fundus uteri, skor bishop, berhasil atau gagal induksi, berat bayi lahir dan jenis kelamin bayi. Sampel penelitian berupa darah sebanyak 5 ml subyek dimasukkan ke dalam *vacutube* berisi Heparin didiamkan di lemari pendingin dengan suhu -4°C selama 1-2 jam sampai plasma terpisah dengan sel darah merah, plasma dibagi kedalam 2 *micro tube* kemudian dibekukan di lemari pendingin dengan suhu -20°C . Sampel dikirim ke laboratorium Biomolekuler FK UGM untuk pemeriksaan ELISA. Data yang sudah ada dihimpun, dikelola dan dianalisis dengan bantuan program komputer pengolah statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Didapatkan 76 subjek penelitian. Enam puluh sembilan pasien berhasil diinduksi dan 7 pasien gagal induksi. Data yang didapat mengenai distribusi frekuensi umur, Indeks Massa Tubuh, Berat lahir bayi, jenis kelamin bayi dapat dilihat di tabel 1.

TABEL 1. Karakteristik Subjek penelitian, umur, Indeks Massa Tubuh, berat badan bayi, jenis kelamin bayi

Karakteristik subyek	N	%
Umur		
< 30	70	92.1
≥ 30	6	7.9
Skor Bishop		
> 3	56	73.7
≤ 3	20	26.3
IMT		
≤ 27.4	53	69.7
>27.4	23	30.3
Berat badan bayi		
< 3500	67	88.2
≥ 3500	9	11.8
Jenis Kelamin Bayi		
Perempuan	33	43.4
Laki-laki	43	56.6

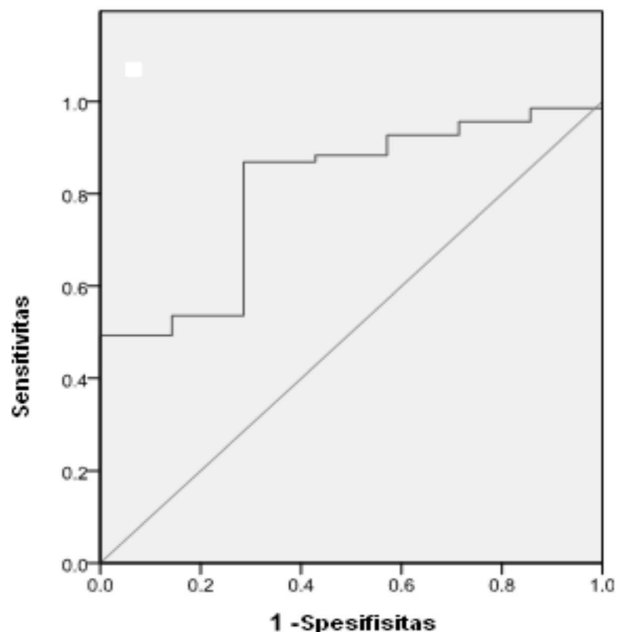
Tujuh puluh Subjek (92,1%) berusia <30 tahun. Lima puluh enam subyek dengan skor bishop 4 (73,7%). Sebanyak 53 subjek (69,7%) mempunyai IMT ≤ 27.4. Sebanyak 67 subjek (88,2%) melahirkan bayi dengan berat badan bayi <3500 g, 9 Subjek (11,8%) melahirkan bayi >3500 g. Tiga Puluh tiga pasien (43,4%) melahirkan bayi berjenis kelamin Perempuan.

Tabel 2 menunjukkan dari 69 Induksi yang berhasil nilai rata-rata rasio estriol/ estradiol adalah 57,04 ± 42,07.

TABEL 2. Kadar estriol, estradiol, rasio estriol/ estradiol maternal

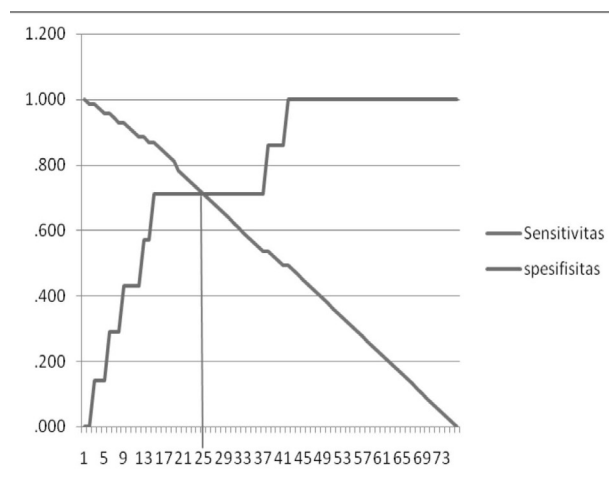
	Induksi	
	Berhasil	Gagal
Estriol (ng/ml)	119,3 ± 69,6	56,2 ± 15,7
Estradiol (ng/ml)	3,2 ± 5,3	3,3 ± 2,6
Estriol/ Estradiol	57,04 ± 42,07	25,2 ± 15,94

Dengan Metode *Receiver Operating Characteristic (ROC)* didapatkan bentuk grafik pada gambar VIII.



Gambar 1. Receiver Operating Curve Rasio Estriol/ Estradiol

Nilai *Area Under Curve (AUC)* yang diperoleh dari metode ROC adalah sebesar 80,7% (IK 95% 0,655- 0,96).



Gambar 2. Titik potong Rasio Estriol/ Estradiol

Titik potong optimal dapat dilihat pada gambar IX dan tabel 3 berada pada titik 25 dengan nilai sensitivitas 71% dan spesifitas 71%.

TABEL 3. Tabel sensitivitas dan spesifisitas untuk penghitungan titik potong rasio estriol/ estradiol

No.	Cut off Point	Sensitivitas	Spesifisitas
22	33.7425	75,4%	71%
23	34.1488	73,9%	71%
24	34.4914	72, 5 %	71%
25	34.8232	71%	71%
26	35.4186	69,6 %	71%

Dari tabel 4 didapatkan nilai sensitivitas sebesar 71%, spesifitas sebesar 71%, nilai ramal positif 49%, nilai ramal negatif adalah 55.56%, *Likelihood Ratio positive* 1,06 dan *Likelihood Ratio negative* 0,88.

TABEL 4. Tabel 2x2 estriol/ estradiol dengan prediktor keberhasilan induksi

		Induksi		
		Berhasil	Gagal	Total
Rasio E3/ E2	≥ 35	N 49	2	51
	%	96,1	3,9	100%
	<35	N 20	5	25
	%	80%	20	100%
Total		N 69	7	76
		%	90,8%	100

TABEL 5. Komparabilitas variabel luar dengan variabel bebas

Variabel	Nilai				p
	Rasio E3/E2 =35		Rasio E3/E2 <35		
	N	%	N	%	
Umur					
< 30	47	67,1	23	32,9	1.000
≥ 30	4	66,7	2	33,3	
Skor bishop					
> 3	37	66.1	19	33.9	1.000
≤ 3	14	70.4	6	30	
IMT					
≤ 27.4	36	67,9	17	32,1	1.000
>27.4	15	65,2	8	34,8	
Berat Bayi lahir					
<3500	44	65,7	23	34,3	0.709
≥ 3500	7	77,8	2	4,22	
Jenis Kelamin					
Perempuan	20	60,6	13	39,4	0.418
Laki-laki	31	72,1	12	27,9	

TABEL 6. Analisis bivariat hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantung

Var	Induksi				RR	IK 95%	p
	Berhasil		Gagal				
	N	%	n	%			
Rasio E3/E2							
≥35	49	96,1	2	3,9	1,201	1,024 -1,407	0.035*
<35	20	80	5	20			

*nilai p<0.05

Tabel 6 memperlihatkan analisis bivariat hubungan variabel bebas dengan variabel tergantung. Terdapat hubungan bermakna antara rasio E3/ E2 ≥ 35 dengan keberhasilan induksi. (RR 1,201; IK 95% 0.980-1,472)

Tabel 7 menunjukkan analisis bivariat hubungan antara variabel luar dengan variabel tergantung, skor bishop berhubungan bermakna untuk memprediksi keberhasilan induksi (RR 1,286; IK 95% 0,993-1,664). Variabel umur (RR

1,097; IK 95% 0,762-1,580), IMT (RR 1,063; IK 95% 0,892-1,268), Berat lahir bayi (RR 0,896; IK 95% 0,825-0,972), Jenis kelamin (RR 1,002; IK 95% 0,868-1,158) tidak memiliki hubungan bermakna dengan keberhasilan induksi.

Analisis multivariat dilakukan pada dua variabel yang bermakna yaitu rasio estriol/ estradiol dan skor bishop. Hasil analisis tersebut dapat dilihat pada tabel 8.

TABEL 7. Analisis bivariat hubungan antara variabel luar dengan variabel tergantung

Variabel	Induksi				RR	IK 95%	p
	Berhasil		Gagal				
	N	%	n	%			
Umur							
<30	64	91,4	6	8,6	1,097	0,762 - 1,580	0,452
>30	5	83,3	1	16,7			
Skor Bishop							
>3	54	96,4	2	3,6	1,286	0,993 - 1,664	0,012*
≤ 3	15	75	5	25			
IMT							
≤ 27.4	49	92,5	4	7,5	1,063	0,892 - 1,268	0,426
≥ 27.5	20	87	3	13			
Berat lahir bayi							
< 3500	60	89,6	7	10,4	0,896	0,825 - 0,972	0,589
≥ 3500	9	100	0	0			
Jenis Kelamin							
Perempuan	30	90,9	3	9,1	1,002	0,868 - 1,158	1,000
Laki-laki	39	90,7	4	9,3			

TABLE 8. Analisis multivariat variabel bebas, variabel luar dan variabel tergantung

Step 1	B	p	OR	IK 95%
Rasio E3/E2	2.262	0.022	9.598	1.378-66.859
Bishop score	2.601	0.008	13.481	1.955-92.955
Konstanta	-4.621	0.000	0.000	

Berdasarkan analisis data secara multivariat rasio E3/ E2 dan skor bishop juga memiliki hubungan yang bermakna dengan keberhasilan induksi. Variabel rasio E3/ E2 (RO 9.598; IK 95% 1.378-66.859) dan skor bishop (RO 13.481; IK 95% 1.955-92.955).

DISKUSI

Penelitian oleh Rayamajhi dkk. (2009) menunjukkan bahwa kegagalan induksi terjadi pada wanita berusia >30 tahun sebesar 53.8 % dibandingkan dengan usia <30 tahun sebesar 28.2 %. Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini wanita berusia <30 tahun lebih banyak yang berhasil di Induksi (RR 1,097; IK 95% 0,762-1,580) [14] Menurut penelitian Raskha dkk. (2013) serviks dengan skor bishop dibawah 4 dianggap sebagai serviks yang belum matang

Perempuan yang diinduksi dengan serviks yang belum matang memiliki kemungkinan 2,8 kali (IK 95%: 2,5-3,2) untuk risiko seksio sesaria [24]. Pada penelitian ini skor bishop >3 bermakna mempunyai hubungan dengan keberhasilan induksi (RR 1,286; IK 95% 0,993-1,664).

Penelitian Heimstad (2007) menunjukkan bahwa Index Massa Tubuh >30 berhubungan dengan kejadian kehamilan lewat waktu.¹⁵ Penelitian Rayamajhi dkk. (2009) menunjukkan bahwa angka kegagalan induksi terbesar terjadi pada wanita dengan obesitas (44.4 %) diikuti wanita dengan overweight (36%) dan IMT normal sebesar 25.6%. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa wanita dengan IMT dibawah 27.4, 92,5 %

berhasil di induksi dibandingkan dengan Wanita IMT> 27,4.¹⁴

Pada penelitian Rayamajhi (2009) Bayi dengan berat badan > 3500 g memiliki angka kegagalan induksi 72.7%. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian ini, berat bayi <3500 g memiliki angka keberhasilan induksi lebih tinggi dibandingkan berat bayi > 3500 g (RR 0,896; IK 95% 0,825-0,972).¹⁴

Bayi dengan jenis kelamin laki-laki banyak ditemui pada penelitian ini, penelitian oleh Toricelli dkk. (2012) menunjukkan bahwa janin laki- laki memiliki kecenderungan angka seksio sesarea yang lebih tinggi dibandingkan janin perempuan.¹⁹ Tidak ada perbedaan bermakna dalam angka kegagalan induksi.²⁰ Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini, walaupun jumlah subyek keberhasilan induksi pada janin laki-laki yaitu sebesar 39 subyek, lebih besar dibandingkan janin perempuan (30 subyek) namun tidak ada hubungan bermakna dengan keberhasilan induksi (RR 1,002; IK 95% 0,868-1,158)

Menurut Toricelli dkk. (2011) Rasio estriol/ estradiol pada subyek yang berhasil dan sukses melahirkan dalam 24 jam memiliki rasio yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang gagal (2.2 ± 0.7 vs 1.6 ± 0.6) dengan nilai $p= 0.007$.² Dalam penelitian ini Rasio kadar estriol/ estradiol pada pasien yang berhasil di induksi juga memiliki rasio yang tinggi (≥ 35 ng/mL) dibandingkan dengan pasien dengan induksi gagal. Rasio tersebut memiliki hubungan yang bermakna dengan keberhasilan induksi. (RR 1,201; IK 95% 0.980-1,472)

Berdasarkan data yang didapat dari penelitian ini, hasil sensitivitas sebesar 71% dan spesifitas sebesar 71%, nilai ramal positif sebesar 49% dan nilai ramal negatif 55.6%. Nilai sensitivitas 71% menunjukkan kemampuan pemeriksaan rasio kadar estriol terhadap estradiol cukup baik untuk mendiagnosis keberhasilan induksi. Pada penelitian Toricelli dkk. (2011) sensitivitas rasio estriol/ estradiol sebesar 100 % didapatkan, disebutkan oleh karena jumlah sampel penelitian yang kecil [2]. Hasil ini sesuai dengan teori endokrin persalinan bahwa persalinan akan dimulai bila terdapat kenaikan kadar estriol pada akhir persalinan, estriol menunjukkan aktivitas dari kelenjar adrenal janin [17]

Nilai ramal positif 49% menunjukkan besarnya peluang subjek berhasil di induksi bila rasio estriol/ estradiol ≥ 35 Nilai ramal negatif 55.56% menunjukkan besarnya peluang subjek mengalami kegagalan induksi bila rasio estriol/ estradiol < 35 . *Likelihood ratio positive* 1.06 artinya pada rasio estriol/ estradiol ≥ 35 mempunyai kemungkinan keberhasilan induksi 2.5 kali lebih besar dibanding kadar < 35 . *Likelihood ratio negative* 0.88 artinya pada rasio estriol/ estradiol < 35 mempunyai kemungkinan gagal induksi 0.88 kali lebih besar dibanding dengan rasio estriol/ estradiol ≥ 35 .

KESIMPULAN DAN SARAN

Kelompok yang berhasil diinduksi memiliki proporsi rasio estriol/ estradiol yang lebih tinggi (≥ 35) dibandingkan dengan kelompok gagal induksi (< 35) secara klinis dan statistik bermakna. Rasio estriol/ estradiol ≥ 35 dan skor bishop berhubungan dengan keberhasilan induksi secara signifikan. Nilai *Area Under Curve* rasio estriol/ estradiol untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan adalah sebesar 80.7%. Sensitivitas rasio estriol/ estradiol untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan adalah 71%. Spesifitas rasio estriol/ estradiol

untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan adalah 71%. Nilai ramal positif rasio estriol/ estradiol untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan adalah 49%. Nilai ramal negatif rasio estriol/ estradiol untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan adalah 55.6%. *Likelihood ratio* positif 1.06 dan *likelihood ratio* negatif 0.88.

Rasio estriol/ estradiol dapat digunakan sebagai salah satu alat untuk memprediksi keberhasilan induksi persalinan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan alat tes estriol dan estradiol yang lebih murah dan terjangkau.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cardozo L, Drife J, Kean L, Kilby MD, Kithcener HC, Ledger WL. *Obstetric and Gynecology: An Evidence-Based Text for MRCOG*. India: Oxford University Press Inc. 2004.
2. Torricelli M, Novembri R, Voltolini C, et al. *Biochemical and biophysical predictors of the response to the induction of labor in nulliparous postterm pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2011.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics* 23rd ed. Mc Graw Hill. 2010. 500-511
4. Khan NB, Ahmed I, A Malik, Sheikh L. *Factors associated with failed induction of labour in a secondary care hospital*. Department of Obstetrics & Gynaecology, The Aga Khan Hospital for Women. Karimabad. The Aga Khan University Hospital. Karachi, Pakistan. J Pak Med Assoc. 2012. January. Vol. 62, No. 1.
5. You X, Yang R, Tang X, Gao L, Ni X. 2006. *Corticotropin-Releasing Hormone Stimulates Estrogen Biosynthesis in Cultured Human Placental Trophoblasts*. In: *BIOLOGY OF REPRODUCTION*. Department of Physiology, Military Medical University, Shanghai People's Republic of China.;74:1067-1072.
6. Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, Bisits AM, Mc Elduff P, Giles WB, Smith DW. *Patterns of Plasma Corticotrophin-Releasing Hormone, Progesterone, Estradiol and Estriol*

- Change and the Onset of Human Labor.* J Clin Endocrin Metab. March 3. 2009.
7. Berghella V. *Obstetric Evidence Based Guidelines.* Dept. of Obstetric and Gynecology Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University. Philadelphia, Informa UK Ltd. 2007.
 8. Delaney M, Roggensack A. 2008. *Guidelines for the Management of Pregnancy at 41+0 to 42+0 Weeks.* Toronto. J Obstet Gynaecol Can;30(9). 2008: 800–810.
 9. Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kieler H, Stephansson O. *Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction.* Department of Women's and Children's Health, Division of Obstetrics and Gynaecology, Karolinska Institutet, Stockholm. Acta Obstetrica et Gynecologica.; 2010. 89: 1003–1010.
 10. Sastroasmoro, S, & Ismael, S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.* Edisi ke-4. Sagung Seto. Jakarta. 2011.
 11. Panduan Penyusunan Tesis. Program Pascasarjana Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2012.
 12. Sopiudin D. *Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan.* Sagung Seto. Jakarta. 2009.
 13. Sperrof L, Fritz MA. *Endocrinology of Parturition. In: Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility, 7th Edition.* Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 295-305.
 14. Rayamajhi RT, Karki C, Shrestha N, Padhye SM. *Indications for labour induction and predictors for failed induction at KMCTH.* Department of Obs/ Gyn, Kathmandu Medical College Teaching Hospital. Kathmandu University Medical Journal. Vol. 7, No. 1, Issue 25. 2009. 21-25.
 15. Heimstad R. *Post term pregnancy.* Norwegian University of Science and Technology Faculty of Medicine Department of Laboratory Medicine, Children's And Womens Health. Trondheim. 2007.
 16. Simpson PD Stanley KP. *Prolonged Pregnancy.* Obstetrics and Gynaecology at Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK. Elsevier. 2011.
 17. Goodwin TM. *A role for estriol in human labor, term and preterm.* Los Angeles, California Am J Obstet Gynecol. 1999. 180:208-13.
 18. Austin SC, Ramos LS, Adair CD. *Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol. 2010. 202: 624. e1-9.
 19. Torricelli M, Voltolini C, Vellucci FL, Conti N, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Smith R, Petraglia F. *Fetal Gender Effects on Induction of Labor in Postdate Pregnancies Reproductive Sciences 1933719112462631, first published on November 26, 2012*
 20. McEwen BS. *Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling.* Ann N Y AcadSci.;1204(suppl). 2010. E38-E59.
 21. Evidence based for WHO recommendations for induction of labour
http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.10_eng.pdf
 22. Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice 6th ed.* Elsevier. Philadelphia. 2009. 69-81
 23. Jones SR, Carley S, Harrison M. *An introduction to power and sample size estimation.* Emerg Med J. 2003.; 20: 453–45.
 24. Grobman WA. *Predictors of Induction Success.* Semin Perinatol 36: 2012; 344-347.
 25. Raksha M, Rao A, Kamath A, Rao, Shameem VPA. *Induction of labor in unfavourable cervix: vaginal misoprostol versus vaginal misoprostol with estradiol.* Int J Pharm Biomed Res., 4(4), 2013. 202-205.
 26. Snegovskikh V, JS Park, ER. Norwitz. *Endocrinology of Parturition.* Endocrinol Metab Clin N Am 35. 2006:173–191.
 27. Nielsen PE, Howard BC, Crabtree T, Batig AL, Pates JA. *The distribution and predictive value of Bishop scores in nulliparas between 37 and 42 weeks gestation.* The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Early Online: 2011.1-5.
 28. Kaijser M, Granath F, Jacobsen G, Chattingius S, Ekblom A. *Maternal Pregnancy Estriol Levels in Relation to Anamnestic and Fetal Anthropometric Data.* Epidemiology: Volume 11, Issue 3, 2000. pp 315-319.

29. Muñoz-de-Toro M, Varayoud J, Ramos JG, Rodríguez HA, Luque EH. *Collagen Remodelling During Cervical Ripening is A Key Event for Successful vaginal Delivery*. Braz. J. morphol. Sci. 2003. 20(2), 75-84
30. Arrowsmith S, Robinson H, Noble K, Wray S. What do we know about what happens to myometrial function as women age?. *J Muscle Res Cell Motil.* 2012. 33: 209- 217.