

Obesitas dan Kadar Serum Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Maternal yang Tinggi pada Ibu Hamil sebagai Faktor Risiko Terjadinya Persalinan Preterm

I Made Aryasa Mugi Raharja* , A.A. Gede Putra Wiradnyana, I Wayan Artana Putra

Universitas Udayana, Indonesia

Email: aryasamugi@yahoo.com*

Keywords:

*Preterm Birth;
Maternal Obesity;
TNF- α ;
Proinflammatory Cytokines;
Risk Factors.*

Abstract

Preterm birth is defined as delivery before 37 weeks of gestation and remains the leading cause of neonatal morbidity and mortality worldwide. Maternal obesity and elevated proinflammatory cytokines, particularly Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), are hypothesized to play a pivotal role in the pathogenesis of preterm birth. This study aimed to demonstrate that maternal obesity and elevated serum TNF- α levels are independent risk factors for preterm birth. This observational analytic study employed a nested case-control design, involving 54 pregnant women divided into 27 cases (preterm delivery) and 27 controls (preterm gestational age without active labor). Serum TNF- α levels were measured using ELISA. Statistical analysis was performed using chi-square test and multivariate logistic regression. Results showed that obesity significantly increased the risk of preterm birth (OR 3.400; 95% CI 1.111–10.402; $p=0.029$). Elevated TNF- α (≥ 82 ng/L) was also a significant risk factor (OR 4.600; 95% CI 1.247–16.967; $p=0.017$). In multivariate analysis, both TNF- α ≥ 82 ng/L (OR 5.217; 95% CI 1.304–20.864; $p=0.020$) and obesity (OR 3.849; 95% CI 1.151–12.865; $p=0.029$) were independent risk factors. A strong positive correlation was found between TNF- α and obesity ($r=0.905$; $p<0.001$). In conclusion, maternal obesity and elevated serum TNF- α are independent risk factors for preterm birth and warrant routine screening during antenatal care.

Kata Kunci:

*Persalinan Preterm;
Obesitas Maternal;
TNF- α ;
Sitokin Proinflamasi;
Faktor Risiko.*

Abstrak

Persalinan preterm merupakan kelahiran yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu dan menjadi penyebab utama morbiditas serta mortalitas neonatal secara global. Obesitas maternal dan peningkatan sitokin proinflamasi, khususnya *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), diduga berperan penting dalam patogenesis persalinan preterm. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan obesitas dan kadar TNF- α serum maternal yang tinggi sebagai faktor risiko independen terjadinya persalinan preterm. Penelitian analitik observasional dengan desain nested case-control study ini melibatkan 54 ibu hamil yang dibagi menjadi 27 kelompok kasus (persalinan preterm) dan 27 kelompok kontrol (hamil preterm tanpa persalinan). Kadar TNF- α serum diukur menggunakan metode ELISA. Analisis statistik dilakukan dengan uji chi-square dan regresi logistik multivariat. Hasil menunjukkan obesitas secara signifikan meningkatkan risiko persalinan preterm (OR 3,400; 95% CI 1,111–10,402; $p=0,029$). Kadar TNF- α tinggi (≥ 82 ng/L) juga merupakan faktor risiko signifikan (OR 4,600; 95% CI 1,247–16,967; $p=0,017$). Pada analisis multivariat, TNF- α ≥ 82 ng/L (OR 5,217; 95% CI 1,304–20,864; $p=0,020$) dan obesitas (OR 3,849; 95% CI 1,151–12,865; $p=0,029$) terbukti sebagai faktor risiko independen. Terdapat korelasi positif sangat kuat antara

TNF- α dan obesitas ($r=0,905$; $p<0,001$). Disimpulkan bahwa obesitas dan kadar TNF- α maternal yang tinggi merupakan faktor risiko independen persalinan preterm dan memerlukan skrining rutin dalam pemantauan antenatal.

PENDAHULUAN

Persalinan preterm, didefinisikan sebagai kelahiran hidup yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu, merupakan salah satu permasalahan obstetri yang paling signifikan secara global. Pada tahun 2014, diperkirakan 10,6% dari seluruh kelahiran di dunia merupakan persalinan preterm, dengan angka yang bervariasi mulai dari 8,7% di negara maju hingga 11,8% di negara berkembang (Chawanpaiboon et al., 2019). Persalinan preterm berkontribusi terhadap 70% morbiditas dan mortalitas neonatal, menjadi penyebab utama kematian neonatal dalam empat minggu pertama kehidupan, serta bertanggung jawab atas 40% kematian balita (Umeigbo et al., 2020; Etil et al., 2023). Komplikasi jangka panjang yang dapat ditimbulkan meliputi cerebral palsy, penyakit respirasi kronik, dan *neuro-developmental delay* (Jafarzadeh et al., 2013).

Obesitas maternal merupakan salah satu faktor risiko yang semakin mendapat perhatian dalam kaitannya dengan persalinan preterm. Prevalensi obesitas global terus meningkat secara konsisten dalam beberapa dekade terakhir. Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan prevalensi obesitas yang terus meningkat. Obesitas pada kehamilan merupakan suatu kondisi inflamasi tingkat rendah yang bersifat kronik akibat produksi mediator proinflamasi oleh jaringan adiposa, termasuk *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *C-reactive protein* (CRP), dan berbagai *interleukin* (Khanna et al., 2022).

TNF- α adalah sitokin Th1 multifungsi yang merupakan salah satu mediator inflamasi paling penting dalam kehamilan. Pada kondisi obesitas, jaringan adiposa mengalami hipertrofi dan hipoksia yang menyebabkan aktivasi makrofag dan peningkatan sekresi TNF- α . Selama kehamilan, plasenta juga menjadi sumber signifikan sitokin dan adipositokin, sehingga produksi sitokin proinflamasi pada ibu hamil obesitas semakin meningkat (Pendeloski et al., 2017). Kadar TNF- α yang tinggi diketahui dapat menginduksi kontraksi uterus melalui peningkatan produksi prostaglandin dan aktivasi matrix metalloproteinase (MMP), yang berperan dalam pelemahan membran ketuban sehingga dapat mempresipitasi persalinan preterm (Riva'i et al., 2014; Sulistyowati et al., 2016).

Penelitian sebelumnya oleh Damanik et al. (2024) di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah menunjukkan bahwa kadar TNF- α tinggi (≥ 82 ng/L) meningkatkan risiko persalinan preterm sebesar 3,15 kali lipat. Penelitian oleh Cornish et al. (2024) melalui kolaborasi data rutin kesehatan skala besar menunjukkan bahwa peningkatan indeks massa tubuh (IMT) pra-kehamilan secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko persalinan preterm, dengan hubungan yang lebih kuat pada kelahiran preterm spontan dibandingkan preterm terinduksi. Penelitian oleh Su et al. (2020) di Shanghai melaporkan bahwa ibu hamil dengan overweight dan obesitas memiliki risiko relatif (RR) 1,22 dan 1,30 untuk mengalami persalinan preterm. Penelitian oleh Sobczyk et al. (2022) dari Polandia juga menunjukkan peningkatan risiko 1,33 kali lipat pada ibu obesitas. Penelitian oleh Liu et al. (2022) menemukan bahwa obesitas maternal berhubungan dengan peningkatan risiko persalinan preterm, dengan diabetes gestasional dan preeklamsia sebagai mediator parsial dalam hubungan tersebut. Penelitian oleh Waldenström et al. (2017) menunjukkan peningkatan risiko kelahiran prematur yang bersifat

progresif seiring pertambahan usia ibu, khususnya pada kelompok usia ≥ 35 tahun. Penelitian oleh Romanowska-Próchnicka et al. (2021) menjelaskan bahwa TNF- α dapat menghalangi proses integrasi trofoblas dan menghambat invasi sel trofoblas, yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia dan persalinan preterm. Penelitian oleh Pendeloski et al. (2017) menekankan bahwa obesitas maternal dan inflamasi memiliki hubungan yang kompleks dan kontroversial, dengan jaringan adiposa dan plasenta sebagai sumber utama sitokin proinflamasi selama kehamilan.

Namun, penelitian yang secara bersamaan menganalisis peran independen obesitas dan kadar TNF- α terhadap kejadian persalinan preterm, serta hubungan di antara keduanya, masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan obesitas dan kadar TNF- α serum maternal yang tinggi sebagai faktor risiko independen terjadinya persalinan preterm pada ibu hamil di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu kebidanan dan kandungan, khususnya dalam memahami patogenesis persalinan preterm melalui pendekatan inflamasi. Secara klinis, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi tenaga kesehatan untuk melakukan skrining rutin IMT dan kadar TNF- α pada ibu hamil berisiko tinggi, sehingga deteksi dini dan intervensi pencegahan persalinan preterm dapat dilakukan lebih optimal. Bagi pembuat kebijakan, penelitian ini memberikan bukti ilmiah untuk menyusun pedoman antenatal care yang lebih komprehensif, serta menjadi referensi bagi peneliti selanjutnya dalam mengeksplorasi strategi intervensi yang efektif untuk menurunkan angka kejadian persalinan preterm.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *nested case-control study*. Penelitian dilaksanakan di Ruang Bersalin Instalasi Gawat Darurat (IGD) dan Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar serta rumah sakit jejaring Pendidikan FK UNUD, pada periode November–Desember 2024. Penelitian telah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian FK UNUD/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah (No: 2310/UN14.2.2.VII.14/LT/2024).

Populasi terjangkau adalah ibu hamil dengan usia kehamilan 24–36 minggu 6 hari yang datang ke lokasi penelitian. Kelompok kasus terdiri dari ibu hamil dengan persalinan preterm, yaitu yang memenuhi kriteria kontraksi uterus minimal 2 kali dalam 10 menit dan dilatasi serviks ≥ 2 cm. Kelompok kontrol adalah ibu hamil dengan usia kehamilan preterm yang belum dalam proses persalinan. Kriteria eksklusi meliputi ketuban pecah dini, kehamilan ganda, perdarahan antepartum, kelainan kongenital janin, penyakit komorbid ibu (asma, diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung), riwayat abortus, riwayat persalinan preterm sebelumnya, riwayat partus prematurus iminens pada kehamilan ini, polihidramnion, serta penggunaan antibiotika, tokolitik, atau anti-inflamasi dalam satu minggu terakhir.

Besar sampel dihitung menggunakan formula analitik dengan $\alpha=0,05$ dan power 80%, menghasilkan minimal 27 subjek per kelompok, sehingga total sampel adalah 54 ibu hamil (27 kasus dan 27 kontrol). Obesitas didefinisikan sebagai Indeks Massa Tubuh (IMT) >30 kg/m² berdasarkan berat badan sebelum hamil atau pada kunjungan antenatal pertama trimester I. Kadar TNF- α serum diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) di Laboratorium Biomedik Terpadu FK UNUD dari sampel darah vena 3 mL yang

telah disentrifugasi dan disimpan pada suhu -20°C . Kadar $\text{TNF-}\alpha \geq 82 \text{ ng/L}$ dikategorikan sebagai tinggi mengacu pada nilai referensi Damanik et al. (2024).

Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS. Karakteristik dasar dianalisis dengan uji independent t-test (usia ibu, terdistribusi normal) dan uji Mann-Whitney (usia kehamilan dan paritas, tidak terdistribusi normal). Hubungan antara variabel kategorik dan kejadian persalinan preterm dianalisis menggunakan uji chi-square dengan perhitungan Odds Ratio (OR) dan Confidence Interval (CI) 95%. Analisis multivariat dilakukan menggunakan regresi logistik untuk menentukan faktor risiko independen. Korelasi antara kadar $\text{TNF-}\alpha$ dan IMT dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 54 ibu hamil dengan usia kehamilan preterm berhasil direkrut dalam penelitian ini. Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa variabel usia ibu terdistribusi normal ($p=0,070$), sementara usia kehamilan dan paritas tidak terdistribusi normal ($p < 0,001$). Karakteristik dasar kedua kelompok disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Persalinan Preterm (N=27)	Hamil Preterm (N=27)	Nilai p
Usia ibu (tahun), <i>rerata</i> $\pm$ SD	31,48 $\pm$ 6,09	29,56 $\pm$ 5,69	0,235
Paritas, median (min–maks)	1 (0 – 3)	1 (0 – 4)	0,689
Usia kehamilan (minggu), median (min–maks)	34 (32 – 36)	34 (27 – 36)	0,086

Uji independent t-test dan Mann-Whitney digunakan sesuai distribusi data.

Sumber: Data primer penelitian (2026)

Tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik usia ibu ($p=0,235$), paritas ($p=0,689$), maupun usia kehamilan ($p=0,086$) antara kedua kelompok. Kesetaraan karakteristik dasar ini menjamin bahwa perbedaan yang ditemukan pada variabel utama tidak dipengaruhi oleh faktor perancu demografis. Meskipun secara numerik kelompok persalinan preterm memiliki usia rata-rata yang sedikit lebih tua (31,48 vs 29,56 tahun), perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hal ini konsisten dengan penelitian Waldenström et al. (2017) yang menunjukkan peningkatan risiko kelahiran prematur yang bersifat progresif seiring pertambahan usia ibu, khususnya pada kelompok usia ≥ 35 tahun. Ketiadaan perbedaan bermakna pada paritas juga konsisten dengan studi berbasis populasi di Indonesia (Sukma & Tiwari, 2021).

B. Obesitas Sebagai Faktor Risiko Persalinan Preterm

Dari 54 subjek penelitian, 28 (51,9%) dikategorikan sebagai obesitas ($\text{IMT} > 30 \text{ kg/m}^2$). Dari kelompok obesitas, 18 orang (64,3%) mengalami persalinan preterm, sedangkan hanya 9 dari 26 subjek tidak obesitas (34,6%) yang mengalami persalinan preterm. Distribusi frekuensi obesitas berdasarkan kelompok persalinan disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Obesitas Berdasarkan Kelompok Persalinan

Kelompok	Persalinan Preterm (N=27)	Hamil Preterm (N=27)	Nilai p	OR (95% CI)
Obesitas	18 (64,3%)	10 (35,7%)	0,029*	3,400 (1,111–10,402)
Tidak Obesitas	9 (34,6%)	17 (65,4%)	-	-

**p<0,05 signifikan secara statistik;*

Sumber: Data primer penelitian (2026)

Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa obesitas secara signifikan meningkatkan risiko persalinan preterm sebesar 3,4 kali lipat dibandingkan ibu tidak obesitas (OR 3,400; 95% CI 1,111–10,402; $p=0,029$). Temuan ini sejalan dengan penelitian retrospektif terhadap 36.596 kelahiran di Shanghai yang menunjukkan peningkatan risiko kelahiran preterm pada ibu overweight dan obesitas dengan RR 1,22 dan 1,30 (Su et al., 2020). Sobczyk et al. (2022) dari Polandia juga melaporkan peningkatan risiko 1,33 kali lipat pada ibu obesitas.

Mekanisme yang mendasari hubungan ini bersifat multifaktorial. Obesitas merupakan kondisi inflamasi kronik tingkat rendah akibat produksi mediator proinflamasi oleh makrofag di jaringan adiposa, termasuk TNF- α , CRP, dan interleukin-6 (IL-6). Pada kehamilan, plasenta menjadi sumber tambahan sitokin proinflamasi yang memperkuat respons inflamasi sistemik. Akibatnya, ibu hamil obesitas lebih rentan mengalami infeksi genitourinaria yang dapat menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α , yang selanjutnya memicu pematangan serviks, kontraksi miometrium, dan persalinan preterm spontan. Selain jalur inflamasi, resistensi insulin dan disfungsi metabolik subklinis pada obesitas dapat menyebabkan komplikasi seperti diabetes gestasional dan preeklamsia, yang meningkatkan risiko persalinan preterm yang diindikasikan secara medis (Khanna et al., 2022; Liu et al., 2022).

C. Kadar TNF- α Sebagai Faktor Risiko Persalinan Preterm

Pada penelitian ini, TNF- α dianalisis dalam bentuk kategorik: tinggi (≥ 82 ng/L) dan rendah (< 82 ng/L), berdasarkan nilai referensi Damanik et al. (2024). Dari 54 subjek, 38 orang (70,4%) memiliki kadar TNF- α tinggi. Distribusi kadar TNF- α berdasarkan kelompok persalinan disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Kadar TNF- α Berdasarkan Kelompok Persalinan

Kadar TNF- α	Persalinan Preterm (N=27)	Hamil Preterm (N=27)	Nilai p	OR (95% CI)
Tinggi (≥ 82 ng/L)	23 (60,5%)	15 (39,5%)	0,017*	4,600 (1,247–16,967)
Rendah (< 82 ng/L)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	-	-

**p<0,05 signifikan secara statistik;*

Sumber: Data primer penelitian (2024)

Kadar TNF- α tinggi secara signifikan meningkatkan risiko persalinan preterm sebesar 4,6 kali lipat (OR 4,600; 95% CI 1,247–16,967; $p=0,017$). Lebih dari separuh (60,5%) subjek dengan TNF- α tinggi mengalami persalinan preterm, sementara 75,0% subjek dengan kadar TNF- α rendah tidak mengalami persalinan preterm. Temuan ini konsisten dengan penelitian

Damanik et al. (2024) yang melaporkan peningkatan risiko 3,15 kali lipat pada kelompok TNF- α tinggi (OR 3,15; 95% CI 1,070–9,264; $p=0,035$). Riva'i et al. (2014) juga melaporkan rata-rata kadar TNF- α yang hampir dua kali lipat lebih tinggi pada kelompok persalinan preterm (93,05 vs 49,11; $p=0,001$).

Secara patofisiologis, TNF- α dapat mengaktifkan jalur Nuclear Factor Kappa Beta (NF- κ B) yang selanjutnya meningkatkan ekspresi COX-2 dan produksi prostaglandin. Prostaglandin yang meningkat menyebabkan kontraksi uterus dan dilatasi serviks yang dapat berujung pada persalinan preterm (Riva'i et al., 2014). Selain itu, TNF- α dapat menginduksi ekspresi MMP-9 yang menyebabkan degradasi kolagen tipe IV pada membran amnion, sehingga meningkatkan risiko ketuban pecah dini (Sulistyowati et al., 2016). TNF- α juga diketahui dapat menghalangi proses integrasi trofoblas ke dalam jaringan endotel, menghambat invasi sel trofoblas, dan mengurangi aktivitas 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) di sel trofoblas, yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia dan persalinan preterm (Romanowska-Próchnicka et al., 2021).

D. Analisis Multivariat dan Korelasi TNF- α dan Obesitas

Analisis multivariat menggunakan regresi logistik dilakukan untuk menentukan apakah TNF- α dan obesitas merupakan faktor risiko independen. Hasil analisis disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Analisis Multivariat Kadar TNF- α dan Obesitas sebagai Faktor Risiko Persalinan Preterm

Variabel	Nilai p	OR	95% CI
Kadar TNF- α ≥ 82 ng/L	0,020*	5,217	1,304 – 20,864
Obesitas (IMT >30 kg/m ²)	0,029*	3,849	1,151 – 12,865

** $p < 0,05$ signifikan secara statistik;*

Sumber: Data primer penelitian (2024)

Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa baik kadar TNF- α maupun obesitas merupakan faktor risiko independen yang signifikan terhadap kejadian persalinan preterm. Kadar TNF- α ≥ 82 ng/L memiliki risiko 5,2 kali lebih tinggi mengalami persalinan preterm (OR 5,217; 95% CI 1,304–20,864; $p=0,020$), sementara ibu obesitas berisiko 3,8 kali lipat dibanding yang tidak obesitas (OR 3,849; 95% CI 1,151–12,865; $p=0,029$). TNF- α memiliki nilai OR yang lebih tinggi karena berperan sebagai mediator biologis langsung dalam proses inflamasi yang memicu persalinan preterm, sedangkan obesitas berperan secara tidak langsung sebagai faktor predisposisi yang menstimulasi peningkatan sitokin proinflamasi.

Uji korelasi Pearson antara kadar TNF- α dan nilai IMT menunjukkan korelasi positif yang sangat kuat ($r=0,905$; $p<0,001$). Hubungan yang sangat erat ini secara biologis dapat dijelaskan oleh peran jaringan adiposa sebagai sumber utama TNF- α . Pada kondisi obesitas, akumulasi lemak visceral dan pembesaran adiposit menyebabkan disfungsi sel endotel dan aktivasi makrofag, sehingga terjadi peningkatan sekresi TNF- α dan adipokin proinflamasi lainnya (Theron C. Gilliland, 2016). Namun, penting untuk dicatat bahwa korelasi yang kuat ini juga menunjukkan bahwa kedua variabel tidak sepenuhnya independen secara biologis, meskipun secara statistik terbukti sebagai faktor risiko independen dalam analisis multivariat.

Temuan bahwa TNF- α memiliki OR yang lebih besar dari obesitas mendukung konsep bahwa TNF- α berada pada jalur akhir inflamasi yang secara langsung memicu mekanisme persalinan. Selain dapat diproduksi oleh jaringan adiposa pada kondisi obesitas, TNF- α juga dapat diaktifkan oleh berbagai stimulus lain seperti infeksi, stres oksidatif, dan endotoksin lipopolisakarida (LPS) pada kondisi non-obesitas (Romanowska-Próchnicka et al., 2021). Hal ini menjelaskan mengapa OR kadar TNF- α lebih tinggi dibandingkan obesitas dalam konteks persalinan preterm.

KESIMPULAN

Obesitas maternal (IMT >30 kg/m²) terbukti merupakan faktor risiko independen yang signifikan terhadap kejadian persalinan preterm dengan peningkatan risiko 3,8 kali lipat (OR 3,849; 95% CI 1,151–12,865; $p=0,029$). Kadar TNF- α serum maternal yang tinggi (≥ 82 ng/L) juga terbukti sebagai faktor risiko independen yang signifikan dengan peningkatan risiko 5,2 kali lipat (OR 5,217; 95% CI 1,304–20,864; $p=0,020$). Terdapat korelasi positif yang sangat kuat antara kadar TNF- α dan obesitas ($r=0,905$; $p<0,001$), yang menunjukkan bahwa obesitas berperan penting dalam meningkatkan kadar TNF- α maternal.

Berdasarkan temuan ini, disarankan agar skrining IMT dan pemantauan kadar TNF- α serum menjadi bagian dari pemeriksaan antenatal pada ibu hamil, khususnya yang berisiko tinggi mengalami persalinan preterm. Intervensi dini untuk pengendalian berat badan dan penurunan respons inflamasi pada ibu hamil obesitas berpotensi menurunkan angka kejadian persalinan preterm. Penelitian lebih lanjut dengan desain prospektif dan jumlah sampel yang lebih besar diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini dan mengeksplorasi strategi intervensi yang efektif.

REFERENSI

- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., & Laopaiboon, M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), e37–e46.
- Cornish, R. P., et al. (2024). Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of preterm birth: a collaboration using large routine health datasets. *BMC Medicine*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03230-w>
- Dai, F. F., Hu, M., Zhang, Y. W., Zhu, R. H., Chen, L. P., Li, Z. D., ... Cheng, Y. X. (2022). TNF- α /anti-TNF- α drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 24. <https://doi.org/10.1017/ERM.2022.18>
- Damanik, A. T. B., et al. (2024). Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) serum maternal yang tinggi pada ibu hamil sebagai faktor risiko terjadinya persalinan preterm. *Intisari Sains Medis*, 15(2), 663–669. <https://doi.org/10.15562/ism.v15i2.2030>
- Etil, T., et al. (2023). Risk factors associated with preterm birth among mothers delivered at Lira Regional Referral Hospital. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06163-7>
- Jafarzadeh, L., Danesh, A., Sadeghi, M., Heybati, F., & Hashemzadeh, M. (2013). Analysis of relationship between tumor necrosis factor alpha gene (G308A polymorphism) with preterm labor. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(8), 896.

- Khanna, D., et al. (2022). Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Liu, K., Chen, Y., Tong, J., Yin, A., Wu, L., & Niu, J. (2022). Association of maternal obesity with preterm birth phenotype and mediation effects of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12884-022-04780-2>
- Pendeloski, K. P. T., Ono, E., Torloni, M. R., Mattar, R., & Daher, S. (2017). Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. *American Journal of Reproductive Immunology*, 77(5). <https://doi.org/10.1111/AJI.12674>
- Riva'i, S. B., et al. (2014). Role of nuclear factor kappa beta, tumor necrosis factor α , and cyclooxygenase-2 in preterm labor. *Medical Journal of Indonesia*, 23(4), 213–217. <https://doi.org/10.13181/mji.v23i4.1005>
- Romanowska-Próchnicka, K., Felis-Giemza, A., Olesińska, M., Wojdasiewicz, P., Paradowska-Gorycka, A., & Szukiewicz, D. (2021). The role of TNF- α and anti-TNF- α agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 1–22. <https://doi.org/10.3390/IJMS22062922>
- Sobczyk, K., et al. (2022). Does maternal obesity affect preterm birth? Documentary cohort study of preterm in firstborns—Silesia (Poland). *Children*, 9(7), 1–10. <https://doi.org/10.3390/children9071007>
- Su, X. J., et al. (2020). Prepregnancy overweight and obesity are associated with an increased risk of preterm birth in Chinese women. *Obesity Facts*, 13(2), 237–244. <https://doi.org/10.1159/000506688>
- Sukma, H. A. D., & Tiwari, S. (2021). Risk factors for premature birth in Indonesia. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*, 10(1), 61–67. <https://doi.org/10.20473/jbk.v10i1.2021.61-67>
- Sulistyowati, S., Zakia, Y., & Khasan, S. (2016). High MMP-9 and TNF- α expression increase in preterm premature rupture of membranes. *Universa Medicina*, 35(1), 33. <https://doi.org/10.18051/univmed.2016.v35.33-39>
- Theron C. Gilliland, W. G. W. (2016). TNF- α as an adipokine. In *Adipokines* (pp. 119–127). CRC Press.
- Umeigbo, B. C., et al. (2020). Outcomes of preterm labor and preterm births: A retrospective cross-sectional analytical study in a Nigerian single center population. *Obstetrics and Gynecology Research*, 3(1), 17–28. <https://doi.org/10.26502/ogr031>
- Waldenström, U., et al. (2017). Short- and long-term effects of caesarean section on the mother: a population-based study. *BJOG*, 124(8), 1297–1305.