

# THE USE OF DEXAMETHASONE IN WOMEN WITH PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES : AN EVIDENCE-BASED CASE REPORT

Indra Gunawan<sup>1</sup> , Teddy Nofriyadi<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Rumah Sakit Umum Daerah H BAKRI Sungai Penuh

email: [indrakabhuom@gmail.com](mailto:indrakabhuom@gmail.com)

## ABSTRACT

**Introduction:** *Preterm Premature rupture of membranes (PPROM) is a rupture (breaking open) of the membranes (amniotic sac) before labor begins.. Administration of antenatal corticosteroid therapy in women who are at high risk for preterm delivery was associated with accelerated fetal lung maturaty. PPRM increases risk of infection in the mother and the infant, so that The use of Dexamethasone in women with Preterm PROM may be considered to improve fetal outcome.*

**Method:** *Literature searching was done in 4 database (Pubmed, EbscoHost, Cochrane dan Scopus), with specific keyword "Premature rupture of membranes", "Preterm" dan "Dexamethasone" by using synonyms MeSH term and combined with Boolean method. Continued with article selection and critical appraisal.*

**Result:** *3 Articles (2 randomized controlled trial/RCT and 1 quasi-randomized trial) were found match to eligibility criteria. Based on that 3 articles found that The use of Dexamethasone in women with Preterm PROM may be decreased of fetal death, reduction in the incidence of respiratory distress syndrome (RDS) and reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage (IVH). Meanwhile, There were no significant differences in the incidence of Necrotizing Enterocolitis (NEC), Neonatal Septic, Chorioamnionitis and Sepsis between "Dexamethasone" groups and control groups.*

**Conclusion:** *The use of Dexamethasone in women with Preterm PROM may be decreased of fetal death, RDS and IVH, Pemberian deksametason dapat menurunkan risiko kejadian kematian janin/bayi, RDS, dan IVH, as well as no evidence to increase the risk of infection in the mother and the infant.*

**Keyword:** *dexamethasone; preterm pregnancy; preterm premature rupture of membranes ; corticosteroid*

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Ketuban pecah dini (KPD) merupakan suatu kondisi pecahnya selaput ketuban sebelum adanya tanda awal persalinan. Kortikosteroid diberikan pada kehamilan dengan risiko tinggi kelahiran prematur untuk mempercepat pematangan paru. Ketuban pecah dini dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi, sehingga penggunaan deksametason pada kehamilan preterm dengan KPD untuk memberikan luaran kondisi bayi yang lebih baik masih diragukan.

**Metode:** Pencarian artikel sumber dilakukan melalui 4 database (Pubmed, EbscoHost, Cochrane dan Scopus), menggunakan kata kunci spesifik "Premature rupture of membranes", "Preterm" dan "Dexamethasone" dengan menggunakan sinonim MeSH term dan digabungkan dengan metode Boolean. Kemudian, dilanjutkan dengan seleksi artikel dan telaah kritis.

**Hasil:** Didapatkan 3 studi yang terdiri dari (2 *randomized controlled trial/RCT* dan 1 *quasi-randomized trial*) yang memenuhi kriteria eligibilitas. Berdasarkan ketiga studi tersebut, ditemukan pemberian deksametason pada kehamilan preterm dengan KPD dapat menurunkan kejadian kematian janin/bayi pada 1 studi, menurunkan kejadian *respiratory distress syndrome* (RDS) pada 2 studi dan menurunkan kejadian perdarahan intracranial (IVH)

pada 1 studi. Sementara itu, tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada kejadian infeksi seperti NEC, sepsis neonatus, korioamnionitis dan sepsis antara kelompok deksametason dan kontrol pada 3 studi.

**Kesimpulan:** Pemberian deksametason dapat menurunkan risiko kejadian kematian janin/bayi, RDS, dan IVH, serta pemberian deksametason tidak terbukti meningkatkan risiko kejadian infeksi pada janin/bayi dan ibu.

**Kata kunci:** deksametason; kehamilan prematur; ketuban pecah dini; kortikosteroid

---

## PENDAHULUAN

Ketuban pecah dini (KPD) merupakan suatu kondisi pecahnya selaput ketuban sebelum adanya tanda awal persalinan (kontraksi serviks dan dilatasi serviks kurang dari 4 cm). Ketuban pecah dini dapat terjadi pada usia aterm (>37 minggu) dan preterm (<37 minggu). Angka kejadian KPD sekitar 6,46-15,6% pada kehamilan aterm. Angka kejadian KPD preterm sekitar 2-3% dari semua kehamilan tunggal.<sup>1</sup>

Pemberian kortikosteroid pada kehamilan dengan risiko tinggi kelahiran prematur diketahui berfungsi untuk mempercepat pematangan paru. Pada keadaan normal, proses maturasi paru berlangsung mulai minggu ke 24 hingga ke 36.<sup>2,3</sup> Berdasarkan penelitian diketahui pemberian kortikosteroid pada kehamilan premature dapat mencegah terjadinya *respiratory distress syndrome* (RDS), kematian bayi, dan juga menurunkan risiko terjadinya perdarahan intracranial (IVH). Contoh kortikosteroid yang paling banyak digunakan yaitu deksametason. Deksametason dapat melewati sawar plasenta dari ibu ke janin.<sup>4</sup>

KPD preterm meningkatkan risiko morbiditas maternal dan janin/bayi. Kejadian KPD dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat pada janin/bayi.<sup>1</sup> Pemberian kortikosteroid seperti deksametason pada kehamilan prematur dengan KPD ditakutkan dapat meningkatkan terjadinya infeksi maternal dan perinatal yang mempengaruhi kondisi ibu

dan janin seperti korioamnionitis, sepsis neonatus dan necrotizing enterocolitis (NEC).<sup>5</sup>

## ILUSTRASI KASUS

Wanita berusia 21 tahun, hamil dengan usia kandungan 31 minggu (G1P0) datang ke ruang instalasi gawat darurat kebidanan. Pasien diketahui keluar air dari selangkangan sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit. Setelah dilakukan pemeriksaan ditemukan warna cairan ketuban jernih dan tidak berbau, tidak ada dilatasi pada serviks, tidak ada tanda perdarahan dan tanda infeksi. Hasil USG menunjukkan volume cairan amnion berkurang dan berat janin 1590g sesuai dengan usia gestasi 31 minggu. Dokter menangani pasien ingin memberikan deksametason untuk mempercepat pematangan paru pada janin, namun dokter ragu jika pemberian deksametason pada kondisi kehamilan dengan ketuban pecah dini memiliki dampak memberikan luaran yang lebih baik pada kondisi bayi serta ibu. Pada wanita hamil premature dengan KPD, apakah pemberian deksametason dapat memberikan efek yang lebih baik pada kondisi bayi dan ibu?

## METODE

Pencarian artikel sumber dilakukan pada 4 database (Pubmed, EBSCOHost, Cochrane dan Scopus). Kata kunci yang digunakan yaitu "Premature rupture of membranes", "Preterm" dan "Dexamethasone" beserta sinonimnya yang dicari berdasarkan *MeSH term*. Kata kunci tersebut disusun

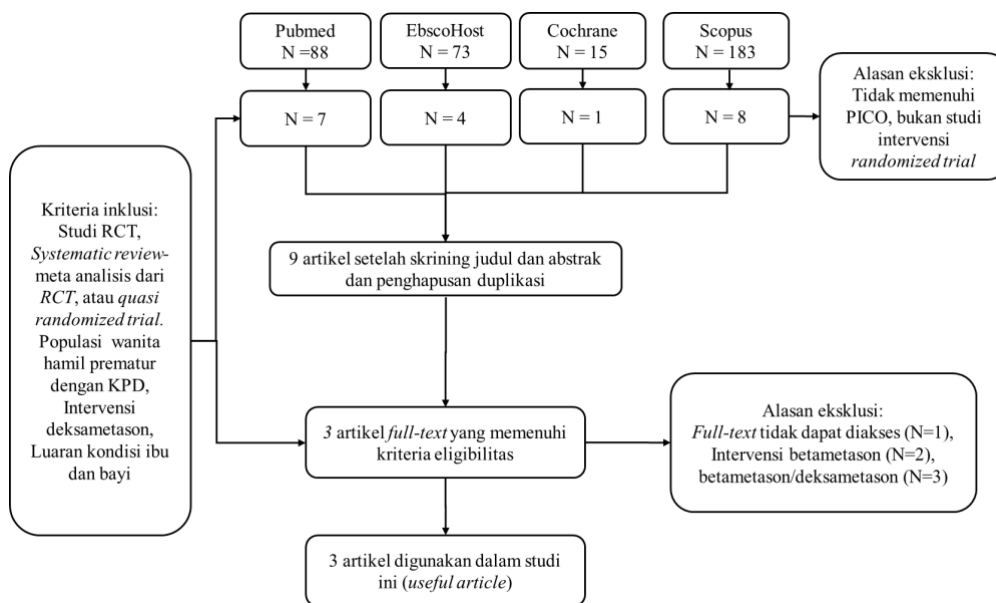
berdasarkan metode Boolean. Pencarian literature dilakukan pada tanggal 25-26 Februari 2021. Seleksi artikel dilakukan dengan melakukan skrining judul, abstrak, penghapusan duplikasi, dan *full-text*. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria eligibilita yang meliputi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada studi ini yaitu, studi intervensi quasi randomized trial, *randomized control trial* (RCT), *systematic review/meta-analysis* dari studi RCT; wanita hamil dengan KPD, usia kehamilan prematur; intervensi deksametason; kontrol plasebo atau tidak diberikan apapun; luaran berupa kondisi bayi dan kondisi ibu. Sementara itu, kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu studi yang tidak ditemukan artikel *full-textnya*, tidak menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris dan studi yang belum selesai. Instrumen telaah

kritis dilakukan berdasarkan telaah kritis untuk studi RCT dari Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM).

**HASIL**

Total 359 artikel yang ditemukan sesuai dengan kata kunci pencaharian. Tahapan seleksi artikel dapat dilihat pada Gambar 1. Setelah melalui tahap seleksi, terdapat 3 artikel yang memenuhi kriteria elegibilitas dan digunakan pada studi ini. Ketiga artikel tersebut terdiri dari 2 studi RCT (Qublan dkk., 2001; Pattinson dkk., 1999), dan 1 studi *quasi-randomized trial* (Morales dkk., 1986).

Karakteristik setiap studi dapat dilihat pada Tabel 1. Studi tersebut memiliki tingkat keabsahan studi dikategorikan berdasarkan *Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009* untuk studi intervensi.<sup>6</sup>



**Gambar 1. Ilustrasi PRISMA**

**Tabel 1 Karakteristik Studi (Level of evidence)**

Penulis	Populasi	Intervensi	Luaran	Tipe studi	Level of Evidence
Qublan dkk., 2001 <sup>7</sup>	Wanita hamil dengan KPD, janin tunggal, usia kehamilan 27-34 minggu	- 4 dosis deksametason 6mg IM diberikan rentang 12 jam dan diulang jika 1 minggu belum melahirkan - Tatalaksana konservatif	- Ibu (Korioamnionitis, sepsis nifas) - Janin/neonatus (kematian, <i>Respiratory distress syndrome</i> /RDS, <i>Intraventricular haemorrhage</i> /IVH, sepsis neonatus, <i>necrotising enterocolitis</i> /NEC)	RCT	1a
Pattinson dkk., 1999 <sup>8</sup>	Wanita hamil dengan KPD, usia kehamilan 28-34 minggu atau berat janin diantara 1000-2000 g, belum ada tanda melahirkan atau dilatasi serviks < 4cm, tanpa infeksi dan perdarahan antepartum, usia > 18 tahun	- 2 dosis deksametason 12 mg diberikan rentang 24 jam - Normal saline - Kedua kelompok juga diberikan amoksisilin, metronidazole, dan heksaprenaline (tokolitik) jika ada kontraksi < 24 jam.	- Ibu (korioamnionitis, sepsis nifas) - Janin/neonates (kematian, RDS, IVH, sepsis neonatus, NEC)	RCT	1a
Morales dkk., 1986 <sup>9</sup>	Wanita hamil dengan KPD, janin tunggal, usia kehamilan 28-33 minggu, tanpa infeksi intraamnion dan air ketuban tidak berbau busuk	- 4 dosis deksametason 6mg IM diberikan rentang 12 jam - Kelompok kontrol tidak diberi perlakuan	- Ibu (korioamnionitis) - Janin/neonatus (kematian, RDS, IVH, sepsis neonatus, NEC, lama perawatan)	<i>Quasi randomized trial</i>	2b

KPD – Ketuban Pecah Dini, IM – Intramuskular, RCT – Randomized Controlled Trial, RDS - Respiratory Distress Syndrome, IVH - Intraventricular Haemorrhage, NEC - Necrotising Enterocolitis

## TELAAH KRITIS

### Validitas

Komponen validitas ketiga studi yang digunakan pada studi ini dapat dilihat pada tabel 2. Total sampel (perbandingan kelompok intervensi dan kontrol) masing-masing studi Qublan dkk, Pattinson dkk, dan Morales dkk secara berurutan yaitu 139(72/67) sampel, 208(105/103) sampel, 204(102/102) sampel. Pada studi Qublan dkk., randomisasi dilakukan berdasarkan tabel, Pattinson dkk., menggunakan aplikasi komputer dan studi Morales dkk, randomisasi dilakukan berdasarkan urutan nomor rekam medis. Studi

Pattinson dkk, dan Morales dkk, tidak memenuhi komponen *intention to treat analysis* dikarenakan tidak semua sampel yang dirandomisasi dimasukan dalam analisis. Studi Pattinson dkk, terdapat 7/211 sampel dan Morales dkk, 5/250 sampel yang tidak diikutkan dalam analisis. Pada studi Qublan dkk, dan Morales dkk, tidak dilakukan blinding karena kelompok kontrol tidak diberikan intervensi plasebo. Sementara pada studi Pattinson dkk, dilakukan double-blinding dengan menggunakan kotak Dexiprom yang berisikan deksametason atau normal salin secara acak.

Table 2 Validitas studi

<i>Validitas</i>	<i>Randomisasi</i>	<i>Kesamaan Karakteristik</i>	<i>Perlakuan yang sama</i>	<i>Intention to treat analysis</i>	<i>Objektif/Bli nding</i>
<i>Qublan dkk., 2001<sup>7</sup></i>	+	+	+	+	+/-
<i>Pattinson dkk., 1999<sup>8</sup></i>	+	+	+	-	+/+
<i>Morales dkk., 1986<sup>9</sup></i>	+	+	+	-	+/-

### **Kepentingan**

Hasil telaah kepentingan ketiga studi dapat dilihat pada tabel 3. Ketiga studi memiliki hasil luaran yang beragam. Pada luaran kejadian kematian janin/bayi diketahui kelompok yang diberikan deksametason memiliki risiko yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, pada kehamilan prematur dengan KPD, berdasarkan studi Qublan dkk. Akan tetapi pada studi Pattinson dkk, dan Morales dkk, didapatkan nilai risiko relatif (RR) yang tidak signifikan dan hanya mendapatkan angka kejadian yang cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Untuk kejadian RDS pada bayi, diketahui pemberian deksametason dapat menurunkan risiko pada studi Qublan dkk, dan Morales dkk. Sementara itu, untuk kejadian IVH pada bayi diketahui menurun pada kelompok deksametason berdasarkan studi Morales, dkk.

Pada studi Pattinson dkk, tidak dapat diketahui karena tidak ada kejadian IVH selama penelitian. Sementara itu, untuk luaran lain seperti NEC, infeksi neonatus, korioamnionitis, dan sepsis nifas tidak ditemukan perbedaan yang berbeda bermakna antar kelompok deksametason dan kontrol.

### **Kemampooterapan**

Secara umum, pasien pada ketiga studi yang digunakan memiliki karakteristik yang sama dengan pasien pada studi ini yaitu kehamilan dengan KPD, usia kehamilan antara 28-34 minggu, tidak ada tanda infeksi dan perdarahan antepartum. Perbedaan karakteristik antara sampel studi dan kasus hanya berupa ras dan wilayah. Ketiga studi tidak ada yang dilakukan di asia tenggara atau ras asia namun dilakukan di tiga tempat yang berbeda seperti studi Qublan dkk, merupakan studi yang dilakukan di Jordan, Arab Saudi; studi Pattinson dkk, di Afrika Selatan; dan studi Morales dkk, di Orlando, Amerika Serikat. Berdasarkan meta analisis Schaaf dkk, risiko kelahiran premature pada ras Asia tidak memiliki perbedaan dengan ras lain.<sup>10</sup> Deksametason merupakan obat golongan kortikosteroid yang telah digunakan dari tahun 1958 dan telah digunakan secara luas diberbagai negara termasuk Indonesia.<sup>11</sup> Pada kehamilan dengan risiko tinggi kelahiran prematur dilakukan pemberian kortikosteroid seperti deksametason untuk mempercepat pematangan paru.

**Table 3 Telaah kepentingan studi perbandingan luaran kelompok deksametason dan kontrol**

Kepentingan	RR (95% CI)	ARR (%)	RRR (%)	NNT (95% CI)	Lama waktu perawatan bayi di RS
Qublan dkk., 2001 <sup>7</sup>	- Kematian janin/bayi 0,48 (0,32-0,72) - RDS 0,54 (0,31-0,95) - IVH 0,23 (0,05-1,05) - NEC 0,19 (0,02-1,55) - Infeksi neonatus 1,03 (0,45-2,38) - Korioamnionitis 1,86 (0,48-7,15) - Sepsis nifas 4,19 (0,94-18,68)	32,03 16,92	52,34 45,83	4 (3,14-3,10) 6 (5,96-5,86)	p<0,05
Pattinson dkk., 1999 <sup>8</sup>	- Kematian janin/bayi 0,39 (0,13-1,21) - RDS 1,16 (0,75-1,79) - IVH 0,0 (0,0-0,0) - NEC 0,72 (0,26-2,01) - Sepsis neonatus 0,98 (0,36-2,54) - Korioamnionitis 1,3 (0,58-3,28) - Sepsis nifas 0,57 (0,17-1,89)	5,90 -4,37	60,76 -16,19	18 (16,76-17,15) 24 (22,23-23,54)	-
Morales dkk., 1986 <sup>9</sup>	- Kematian janin/bayi 0,55 (0,23-1,34) - RDS 0,49 (0,34-0,70) - IVH 0,40 (0,22-0,73) - NEC 0,26 (0,03-2,26) - Sepsis neonatus 1,02 (0,46-2,27) - Korioamnionitis 0,91 (0,49-1,70)	4,70 26,01	44,82 51,20	22 (20,98-21,60) 4 (3,83-3,86)	Deksametason 22,2±2,8 Kontrol 38,07±3,07 (p=0.01)

RDS - Respiratory Distress Syndrome, IVH - Intraventricular Haemorrhage, NEC - Necrotising Enterocolitis

## DISKUSI

Pemberian kortikosteroid dilakukan pada kehamilan dengan risiko tinggi kelahiran prematur. Pemberian kortikosteroid bertujuan untuk meningkatkan proses pematangan paru. KPD dapat meningkatkan terjadinya risiko infeksi maternal dan perinatal. Pemberian kortikosteroid seperti deksametason pada KPD ditakutkan dapat meningkatkan risiko infeksi.<sup>1,3</sup>

Studi RCT yang meneliti pengaruh pemberian deksametason pada kehamilan preterm dengan KPD sangat sedikit, dan hanya ditemukan studi terbaru dengan tahun 2001. Ditemukan 3 studi yang memenuhi kriteria eligibilitas.<sup>3</sup>

Perbedaan hasil dari ketiga studi yang digunakan pada penelitian tersebut diduga dikarenakan adanya perbedaan metode

penelitian dan jumlah sampel yang sedikit. Studi Qublan dkk, tidak dilakukan blinding karena pada kelompok kontrol tidak diberikan plasebo sehingga rawan terjadi bias. Pada studi Pattinson dkk, telah dilakukan *blinding*, namun tidak memasukan semua sampel yang diikuti dalam randomisasi ke data yang dianalisis (*intention to treat analysis*) sehingga dapat mempengaruhi hasil luaran. Selain itu, pada studi Pattinson, dosis deksametason berbeda dengan dosis penelitian lain yaitu 2 dosis dengan rentang 24 jam, sedangkan diketahui waktu paruh dari deksametason intramuskular hanya sekitar 3-6 jam. Pada studi Morales dkk, tidak dilakukan *blinding* dan *intention to treat analysis*.

Berdasarkan panduan dari *American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)* dan WHO merekomendasikan penggunaan kortikosteroid untuk mempercepat maturasi dapat diberikan pada kehamilan

minggu ke 24-34. Pemberian dapat diberikan pada kehamilan dengan risiko tinggi kelahiran prematur termasuk ketuban pecah dini. Pemberian kortikosteroid direkomendasikan dilakukan dalam dosis *single course* (4x6 mg IM dalam 48 jam untuk deksametason).<sup>13,14</sup>

## KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Pemberian deksametason dapat menurunkan risiko kejadian kematian janin/bayi, RDS, dan IVH, serta pemberian deksametason tidak terbukti meningkatkan risiko kejadian infeksi pada janin/bayi dan ibu. Penulis merekomendasikan pada pasien dengan ketuban pecah dini sebaiknya diberikan kortikosteroid untuk mempercepat pematangan paru dan menurunkan morbiditas dan mortalitas bayi. Hal ini dikarenakan pemberian kortikosteroid memiliki efek baik yang lebih besar dibandingkan efek buruknya.

## REFERENSI

1. Himpunan Kedokteran Feto Maternalteri dan Ginekologi Indonesia. *Ketuban pecah dini*. Jakarta: Perkumpulan Obstertri dan Ginekologi Indonesia; 2016.
2. *Universities of Fribourg. Embryology: Phases of lung development [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <http://www.embryology.ch/anglais/rrespiratory/phasen01.html>*
3. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 27];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3/full>*
4. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. *Controversies in antenatal corticosteroids. Semin Fetal Neonatal Med. 2019 Jun;24(3):182–8.*
5. Battarbee AN. *Use of Antenatal Corticosteroids in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. Obstet Gynecol Clin. 2020 Dec 1;47(4):587–94.*
6. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>*
7. Qublan HS, Malkawi HY, Hiasat MS, Hindawi IM, Al-Taani MI, Abu-Khait SA, et al. *The effect of antenatal corticosteroid therapy on pregnancies complicated by premature rupture of membranes. Clin Exp Obstet Gynecol. 2001;28(3):183–6.*
8. Pattinson RC, Makin JD, Funk M, Delport SD, Macdonald AP, Norman K, et al. *The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes--a multicentre, double-blind, placebo-controlled,*

- randomised trial. *Dexiprom Study Group. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk. 1999 Aug;89(8):865–70.*
9. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol. 1986 Mar;154(3):591–5.*
  10. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol. 2013 Jun;30(6):433–50.*
  11. Dexamethasone [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01234>
  12. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health. 2019 Nov;3(11):769–80.*
  13. Wynne K, Rowe C, Delbridge M, Watkins B, Brown K, Addley J, et al. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Research [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2021 Mar 1];9.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111495/>
  14. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: [https://www.acog.org/en/Clinical/Clinical Guidance/Committee Opinion/Articles/2017/08/Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation](https://www.acog.org/en/Clinical/Clinical%20Guidance/Committee%20Opinion/Articles/2017/08/Antenatal%20Corticosteroid%20Therapy%20for%20Fetal%20Maturation)