

Peran Kortikosteroid dalam Pematangan Paru Intrauterin

Rembulan Ayu NP¹, Ratna Dewi Puspita Sari²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Obstetrik dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sindroma gawat napas memiliki hubungan yang erat dengan maturitas paru janin. Surfaktan dihasilkan sel alveolus tipe II yang mulai tumbuh pada gestasi 22-24 minggu dan mulai mengeluarkan keaktifan pada gestasi 24-26 minggu, yang mulai berfungsi pada masa gestasi 32-36 minggu. Kekurangan surfaktan akan menyebabkan terjadinya atelektasis secara progresif dan peningkatan distress pernafasan pada 24-48 jam pasca lahir. Strategi untuk mengurangi kejadian sindroma gawat napas pada bayi yang lahir secara prematur dilakukan dengan cara memberikan kortikosteroid kepada wanita dengan risiko persalinan preterm sebelum 32-34 minggu kehamilan. Pemberian kortikosteroid sebelum paru matang akan memberikan efek berupa peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II dan memperbaiki tingkat maturitas paru.

Kata kunci: kortikosteroid, intrauterin, pematangan paru.

The Role of Corticosteroids in Intrauterine Lung Maturation

Abstract

Respiratory distress syndrome has a strong relationship with fetal lung maturity. Surfactants are produced by type II alveolar cells that begin to grow at 22-24 weeks of gestation and begin to activated at 24-26 weeks of gestation, which begins to function at 32-36 weeks of gestation. Surfactant deficiency would result in progressive atelectasis and increased respiratory distress at 24 hours after birth. Strategies to reduce the incidence of respiratory distress syndrome in preterm infants include administering corticosteroids in pregnant women with risk of preterm delivery before 32-34 weeks of gestation. Corticosteroids administration before the lung mature will give the effect of increased surfactant phospholipid synthesis in type II pneumocytes cell and improved the level of lung maturity.

Keywords: corticosteroids, intrauterine, lung maturation.

Korespondensi: Rembulan Ayu NP | Perumahan Jaya Pura Indah Blok F3 Wayhalim Bandar Lampung | HP 082178277469 e-mail: raniendhita@gmail.com

Pendahuluan

Pematangan paru intrauterine meliputi empat periode, yaitu periode pseudoglandula, periode kanalikuler, periode sakus terminalis dan periode alveolaris. Periode pseudoglandula dimulai dari 5 - 16 minggu dimana cabang-cabang berlanjut membentuk bronkiolus terminalis. Periode kanalikuler terjadi pada 15 - 26 minggu dimana setiap bronkiolus terminalis terbagi menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius yang kemudian terbagi menjadi 3 - 6 duktus alveolaris. Periode sakus terminalis terjadi pada 26 minggu sampai lahir dimana terbentuk sakus terminalis (alveoli primitif) dan kapiler membentuk hubungan erat. Periode alveolaris terjadi saat 8 bulan sampai masa kanak-kanak dimana alveoli matang dengan hubungan epitel

endotel (kapiler) yang sudah berkembang dengan baik.¹⁻³

Sebelum lahir, paru-paru berisi cairan yang mengandung kadar klorida tinggi, sedikit protein, sedikit lendir dari kelenjar bronkus dan surfaktan dari sel epitel alveoli tipe II. Jumlah surfaktan dalam cairan tersebut semakin lama semakin bertambah banyak, terutama selama dua minggu terakhir sebelum lahir, tanpa adanya lapisan surfaktan ini alveoli akan tetap menguncup.³

Penggunaan analisis terhadap cairan amnion untuk memprediksi maturitas paru-paru janin telah diterima secara luas. Hasil analisis ini telah dimanfaatkan untuk menentukan saat yang tepat untuk melakukan terminasi kehamilan secara elektif. Di Amerika Serikat, berdasarkan hasil pemeriksaan maturitas paru secara luas,

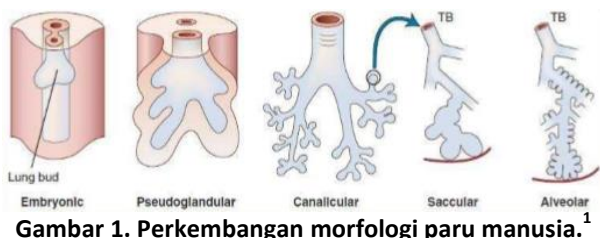
sindroma gawat napas telah diprediksi terjadi pada 40.000 bayi-bayi yang baru lahir setiap tahun. Mortalitas sindroma gawat napas yaitu sebesar 30% dan dalam jangka panjang dihubungkan dengan risiko yang bermakna untuk timbulnya gejala sisa, baik neurologis maupun pulmonologis.³

Apabila karena sesuatu keadaan, kehamilan harus diakhiri atau menunda suatu persalinan, maka perlu diketahui kondisi maturitas paru-paru janin. Maturitas paru-paru janin ini sangat erat hubungannya dengan terjadinya sindroma gawat napas.

Diskusi

Tahap Pematangan Paru Intrauterin

Perkembangan paru normal dapat dibagi dalam beberapa tahap. Organogenesis paru dibagi menjadi lima tahapan yang berbeda. Tahapan awal meliputi fase embrionik (hari ke 26 hingga 52) dan fase pseudoglanduler (hari ke 52 hingga akhir minggu ke-16 kehamilan), yang berikutnya adalah fase kanalikuler (17 hingga 26 minggu kehamilan), fase sakuler (26 hingga 36 minggu kehamilan) dan terakhir adalah fase alveolar (36 minggu sampai 24 bulan postnatal).¹



Gambar 1. Perkembangan morfologi paru manusia.¹

Setelah lima tahapan perkembangan paru, paru memasuki tahapan *postnatal growth* pada usia 2-18 tahun.²

Tabel 1. Tahap pertumbuhan dan pematangan paru.²

	Waktu (Minggu)
Embryonic	3 - 5 minggu
Pseudoglandular	5 – 16 minggu
Canalicular	16 – 26 minggu
Saccular	26 – 36 minggu
Alveolar	36 minggu – 2 tahun
Post Natal Growth	2 tahun – 18 tahun

Pada fase embrional, paru pertama kali muncul sebagai sebuah ventral bud yang terpisah dari esofagus dan kaudal dari sulkus laringotrakheal. Celah antara bud paru dan esofagus akan semakin dalam, disertai dengan semakin memanjangnya bud dan mesenkim dan

semakin terpisah membentuk calon bronkhi. Pada fase pseudoglandular, pembelahan cepat membentuk 15 hingga 20 saluran udara. Saluran udara yang terbentuk dilapisi oleh selapis sel kuboid yang kaya akan glikogen. Pembuluh darah arteri dan paru juga berkembang seiring dengan perkembangan saluran udara. Di akhir fase pseudoglanduler saluran udara, arteri dan vena telah berkembang menyerupai pola yang ditemukan pada paru dewasa. Pada fase ini pula diafragma terbentuk dan memisahkan rongga dada dan abdomen, kegagalan penutupan akan menyebabkan hernia diafragma dan hipoplasia paru.³

Fase kanalikuler, antara 17 hingga 26 minggu kehamilan, menunjukkan perubahan dari paru yang praviabel menjadi paru yang berpotensi viabel dengan kemampuannya untuk melakukan pertukaran gas. Perubahan utama yang terjadi pada fase ini adalah terbentuknya asinus, diferensiasi epitel dengan pembentukan sawar udara-darah (*air blood barrier*) dan dimulainya sintesis surfaktan di sel tipe II. Struktur asinus terdiri dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolar, dan alveoli rudimenter. Setelah usia kehamilan 20 minggu, sel kuboid yang kaya akan glikogen ini akan mulai membentuk badan lamelar dalam sitoplasmanya menandakan dimulainya produksi surfaktan. Badan lamelar mengandung protein surfaktan dan fosfolipid dalam pneumosit tipe II dapat ditemui dalam asinus tubulus pada stadium ini.³

Fase sakuler merupakan fase perkembangan paru pada janin yang dianggap viabel yaitu pada usia kehamilan 26 hingga 36 minggu. Sakulus merupakan struktur terminal dari paru janin, yang terdiri dari tiga tahapan pembentukan, yaitu bronkiolus repiratorik, duktus alveolaris, baru kemudian terjadi septasi sekunder dari sakulus yang akan membentuk alveoli. Alveolarisasi dimulai pada usia kehamilan 32 hingga 36 minggu dari sakulus terminalis dengan munculnya septa yang mengandung kapiler, serat elastin, dan kolagen. Selama tahap alveolar, dibentuk septa alveolar sekunder yang terjadi dari gestasi 36 minggu sampai 24 bulan setelah lahir.³

Surfaktan

Surfaktan adalah suatu senyawa campuran yang dapat menurunkan tegangan permukaan (atau tegangan antar permukaan) antara dua zat cair atau antara zat cair dengan zat padat. Surfaktan pada paru manusia merupakan senyawa lipoprotein dengan komposisi yang

kompleks dengan variasi berbeda sedikit diantara spesies mamalia. Senyawa ini terdiri dari fosfolipid (hampir 90% bagian), berupa *Dipalmitoylphosphatidylcholine* (DPPC) yang juga disebut lesitin, dan protein surfaktan sebagai SPA, SPB, SPC dan SPD (10% bagian).³

Surfaktan merupakan suatu senyawa organik yang bersifat amfipilik, yaitu mempunyai bagian hidrofobik (pada bagian ekor) sekaligus bagian hidrofilik (bagian kepala). Sehingga sebuah surfaktan mengandung kedua komponen yang bersifat tidak larut air (larut minyak) dan juga komponen larut air. Surfaktan akan menyebar di air dan menyerap pada antarmuka udara dan air (atau minyak dan air pada campuran minyak dan air). Bagian hidrofobik surfaktan dapat keluar dari zat cair menuju udara atau minyak, sementara bagian hidrofilik masih tetap berada dalam zat cair. Keberadaan surfaktan pada permukaan suatu zat akan merubah sifat dari permukaan air pada antarmukanya dengan udara atau minyak.³

Surfaktan dibuat oleh sel alveolus tipe II yang mulai tumbuh pada gestasi 22-24 minggu dan mulai mengeluarkan keaktifan pada gestasi 24-26 minggu, yang mulai berfungsi pada masa gestasi 32-36 minggu. Produksi surfaktan pada janin dikontrol oleh kortisol melalui reseptor kortisol yang terdapat pada sel alveolus tipe II. Produksi surfaktan dapat dipercepat lebih dini dengan meningkatnya pengeluaran kortisol janin yang disebabkan oleh stres, atau oleh pengobatan betamethasone atau deksamethason yang diberikan pada ibu yang diduga akan melahirkan bayi dengan defisiensi surfaktan atau kehamilan preterm 24-34 minggu.⁴

Paru-paru janin berhubungan dengan cairan amnion, maka jumlah fosfolipid dalam cairan amnion dapat untuk menilai produksi surfaktan, sebagai tolak ukur kematangan paru, dengan cara menghitung rasio lesitin/sfingomielin dari cairan amnion. Sfingomielin adalah fosfolipid yang berasal dari jaringan tubuh lainnya kecuali paru-paru. Jumlah lesitin meningkat dengan bertambahnya gestasi, sedangkan sfingomielin jumlahnya menetap. Rasio L/S biasanya 1:1 pada gestasi 31-32 minggu, dan menjadi 2:1 pada gestasi 35 minggu. Rasio L/S 2:1 atau lebih dianggap fungsi paru telah matang sempurna, rasio 1,5-1,9 sejumlah 50% akan menjadi RDS, dan rasio kurang dari 1,5 sejumlah 73% akan menjadi RDS. Bila radius alveolus mengecil, surfaktan yang memiliki sifat permukaan alveolus, dengan demikian mencegah kolapsnya alveolus pada

waktu ekspirasi. Kurangnya surfaktan adalah penyebab terjadinya atelektasis secara progresif dan menyebabkan meningkatnya distress pernafasan pada 24-48 jam pasca lahir.⁵

Fisiologis Surfaktan

Efek fisiologis surfaktan pada paru preterm, antara lain:

1. Mempertahankan stabilitas alveoli
Alveoli digambarkan sebagai bidang berbentuk bola dimana surfaktan berfungsi untuk mempertahankan ukurannya. Alveoli bersifat interdependen dimana struktur mereka ditentukan oleh bentuk dan elastisitas dinding alveoli lain yang saling bersinggungan.³ Pada saat alveoli mengalami kolaps maka alveoli di sekitarnya akan teregang oleh alveoli tersebut.⁶
2. Menurunkan tegangan permukaan
Kemampuan surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan berasal dari komponen fosfolipid yang dikandungnya. Fosfolipid memiliki bagian hidrofilik dan sekaligus bagian hidrofobik.
3. Reduksi ultra-filtrasi
Selain menurunkan tegangan permukaan secara keseluruhan dan menciptakan stabilitas alveolar, surfaktan juga mencegah terjadinya edema paru. Apabila tidak terdapat surfaktan, untuk mengembangkan alveoli, tekanan transpulmoner harus meningkat hingga mencapai -28 cm H₂O, ini akan menyebabkan net gradient tekanan yang bekerja dengan arah keluar. Namun dengan adanya surfaktan, tegangan permukaan akan menurun, sehingga mengurangi tekanan transpulmoner yang dibutuhkan, akibatnya net gradien tekanan akan bekerja kearah dalam dan menjaga interstisial alveoli tetap kering.⁶

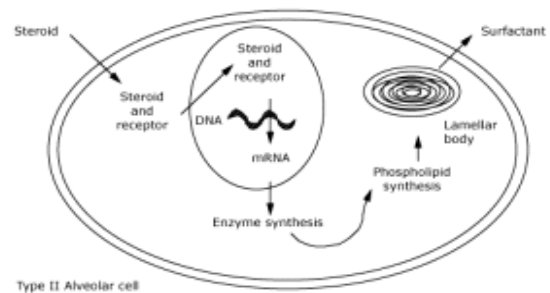
Prematuritas merupakan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas pada bayi. Salah satu penyebab kematian pada bayi prematur adalah *respiratory distress syndrome* (RDS). RDS berhubungan dengan struktur dan fungsi paru yang imatur. Imaturitas struktur dan fungsi paru akan mengurangi produksi surfaktan oleh sel alveolar tipe II sehingga terjadi defisiensi surfaktan dan mengakibatkan RDS. Rasio lecithin/sphingomyelin (L/S) merupakan *gold standard* pemeriksaan maturitas paru dari cairan amnion. Paru janin imatur jika rasio L/S < 2.0 dan matur jika rasio L/S ≥ 2.0.⁶

Pemberian Kortikosteroid pada Kehamilan Preterm

Strategi mengurangi kejadian RDS pada bayi yang lahir secara prematur dilakukan dengan memberikan kortikosteroid kepada wanita dengan risiko persalinan preterm sebelum 32-34 minggu kehamilan.⁶ Kortikosteroid yang diberikan pada ibu dengan risiko persalinan preterm secara signifikan menurunkan insiden *respiratory distress syndrome* (RDS) pada bayi baru lahir, utamanya jika persalinan terjadi dalam waktu 24 jam hingga 7 hari setelah pemberian kortikosteroid.⁷ Cochrane review terhadap 21 penelitian (melibatkan 3885 wanita dan 4269 bayi) menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid antenatal menurunkan risiko kematian bayi sebesar 31%, RDS 44% dan *intraventricular haemorrhage* sebesar 46%. Kortikosteroid antenatal juga berkaitan dengan penurunan kejadian *necrotising enterocolitis*, kebutuhan akan alat bantu pernapasan, perawatan intensif dan infeksi sistemik dalam 48 jam pertama kehidupan dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa terapi atau plasebo. Tidak didapatkan adanya efek samping dari pemberian kortikosteroid antenatal ini.⁷ Hasil yang signifikan pada luaran bayi diperoleh apabila persalinan terjadi setidaknya 48 jam setelah pemberian kortikosteroid dan pada usia kehamilan di atas 24 minggu.⁸ Pemberian kortikosteroid pada kehamilan >34 minggu tidak memberikan manfaat dan dapat menyebabkan komplikasi pada janin.⁹

Mekanisme Kortikosteroid dalam Pematangan Paru Intrauterin

Pemberian kortikosteroid sebelum paru matang akan memberikan efek berupa peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II dan memperbaiki tingkat maturitas paru. Kortikosteroid bekerja dengan menginduksi enzim lipogenik yang dibutuhkan dalam proses sintesis fosfolipid surfaktan dan konversi fosfatidilkolin tidak tersaturasi menjadi fosfatidilkolin tersaturasi, serta menstimulasi produksi antioksidan dan protein surfaktan. Efek fisiologis glukokortikoid pada paru meliputi peningkatan kemampuan dan volume maksimal paru, menurunkan permeabilitas vaskuler, meningkatkan pembersihan cairan paru, maturasi struktur parenkim, memperbaiki fungsi respirasi, serta memperbaiki respon paru terhadap pemberian terapi surfaktan post natal.



Gambar 2. Peran kortikosteroid terhadap pematangan paru.¹¹

Pemberian kortikosteroid pada saat antenatal terhadap fungsi paru neonatus terjadi melalui dua mekanisme, yaitu memicu maturasi arsitektur paru dan menginduksi enzim paru yang berperan dalam maturasi secara biokimia.¹⁰ Dalam embriogenesis paru, alveoli tersusun atas 2 tipe sel, yaitu pneumosit tipe 1 (berperan untuk pertukaran gas di alveoli) dan tipe 2 (berfungsi untuk produksi dan sekresi surfaktan). Adanya kortikosteroid mempercepat perkembangan dari kedua sel tersebut, seperti secara histologi sel epitel menjadi lebih gepeng, penipisan septa alveoli, serta peningkatan sitodiferensiasi. Selain itu, obat tersebut secara khusus menstimulasi sintesis fosfolipid dan pelepasan surfaktan. Kortikosteroid akan memasuki pneumosit tipe 2 fetal dan berikatan dengan reseptornya di intraseluler sehingga membentuk kompleks kortikosteroid-reseptor. Kompleks tersebut akan berikatan dengan *glucocorticoid response element* (GRE) yang berada di sepanjang genom. Akibatnya, terjadi peningkatan transkripsi gen tertentu dan menghasilkan *messenger ribonucleic acid* (mRNA) yang akan ditranslasi menjadi protein spesifik (*choline-phosphate cytidylyltransferase*). Akhirnya, proses enzimatik tersebut menstimulasi sintesis fosfolipid.^{10,11}

Dosis dan Teknik Pemberian Kortikosteroid

Betametason dan deksametason adalah kortikosteroid sintetis kerja panjang dengan potensi glukokortikoid yang serupa dan efek mineralokortikoid yang tidak bermakna. Adanya perbedaan dalam hal ikatan dengan albumin, transfer plasenta dan afinitas pada reseptor kortikosteroid, maka dibutuhkan dosis kortisol, kortison, hidrokortison, prednisone dan prednisolon yang lebih tinggi untuk mencapai ekuivalensi dosis yang sama dengan deksametason dan betametason pada janin.¹²

Deksametason dan betametason merupakan *long acting glucocorticoids* dimana

keduanya mampu menembus plasenta dalam bentuk aktif.¹² Betametason tersedia dalam bentuk *betamethasone sodium phosphate solution* dengan waktu paruh 36-72 jam dan *betamethasone acetate suspension* dengan waktu paruh relatif lebih lama. Deksametason secara umum tersedia dalam bentuk *deksametason sodium phosphate solution* dengan waktu paruh 36-72 jam. Regimen yang sering digunakan adalah 2 kali dosis 12 mg betametason intramuskular dengan interval 24 jam dan 4 kali dosis 6 mg deksametason dengan interval 12 jam intramuskular. Betametason injeksi sulit ditemukan di Indonesia dan sangat mahal sehingga deksametason lebih sering digunakan karena lebih murah dan lebih mudah ditemukan.^{13,14}

Regimen pemberian kortikosteroid yang direkomendasikan oleh *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) tahun 2010 adalah 2 dosis betametason 12 mg berjarak 24 jam dari dosis pertama, diberikan intramuskuler atau 4 dosis deksametason 6 mg tiap 6 jam, diberikan intramuskuler. Menurut rekomendasi dari RCOG setiap klinisi sepatutnya menawarkan pemberian terapi kortikosteroid antenatal ini pada setiap wanita dengan risiko persalinan preterm dengan usia kehamilan 24 minggu + 0 hari hingga 34 minggu + 6 hari.¹⁵

Betametason dan deksametason adalah antenatal kortikosteroid yang digunakan dalam penurunan *respiratory distress syndrome* (RDS). RDS terkait dengan imaturitas struktur dan fungsi paru yang ditentukan dengan rasio lesitin/sfingomielin (L/S) sebagai *gold standard*. Suatu penelitian telah dilakukan untuk menganalisis penggunaan deksametason dengan

dosis lebih rendah dalam mempercepat maturitas paru janin. Pemberian deksametason antara dosis 4 mg dan 6 mg setiap 12 jam selama 2 hari pada ibu hamil dengan risiko persalinan preterm tidak menunjukkan perbedaan nilai rasio L/S.¹⁶

Deksametason secara intramuskular lebih dipilih karena rute intramuskular memiliki pelepasan yang lebih lambat dengan durasi yang lebih lama. Administrasi intravena tidak direkomendasikan karena akan memberi paparan kortikosteroid terhadap wanita hamil dan janinnya dengan konsentrasi tinggi pada tahap awal sehingga meningkatkan efek samping akibat penetrasi deksametason secara cepat ke plasenta. Deksametason diberikan 4 kali dosis selama 2 hari karena terapi kortikosteroid antenatal dilakukan menyerupai paparan kortikosteroid endogen yang terjadi selama kehamilan dimana induksi kortisol endogen pada ibu juga terjadi selama 48 jam (2 hari), sehingga durasi deksametason juga diberikan selama 2 hari.¹⁷

Simpulan

Pematangan paru intrauterine meliputi fase embrionik, pseudoglanduler, kanalikuler, fase sakuler dan fase alveolar. Paru mulai memproduksi surfaktan pertama kali antara minggu ke 28 dan 32 kehamilan. Imaturitas pada struktur dan fungsi paru akan mengakibatkan produksi surfaktan yang rendah oleh sel alveolar tipe II, sehingga defisiensi surfaktan dapat mengakibatkan sindrom distress pernafasan pada bayi baru lahir. Pemberian kortikosteroid sebelum paru matang akan memberikan efek berupa peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II dan memperbaiki tingkat maturitas paru.

Daftar Pustaka

1. Jobe AH. Fetal lung development and surfactant. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. hlm. 193-205.
2. Jobe AH. Lung development and maturation. United States: Mosby Elsevier; 2006. hlm. 407-18
3. Sherwood L. Human physiology : from cells to system. United States: Brooks Cole; 2010. hlm. 461-511.
4. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2000; 82(1):69-74.
5. Mercer BM. Assessment and induction of fetal pulmonary maturity. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. hlm. 421-31.
6. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. Antenatal corticosteroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. Int J Epidemiol. 2010; 39(1):22-33.
7. Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. Respir Res. 2001; 2(1):27-32.
8. Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Marcotte MP. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: an evaluation of neonatal

- outcomes. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(5):909–16.
9. Peebles D. Management of preterm premature ruptured membranes. Dalam: Norman J, Greer I, editor. *Preterm labour : managing risk in clinical practice*. England: Cambridge University Press; 2005. hlm. 171-91.
10. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4(1):1-34.
11. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *British Med J.* 2011; 34(2):16-96.
12. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3(4):44-5.
13. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(1):878-81.
14. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw Hill; 2004. hlm. 641-60.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
16. Faizah RN, Yahya M, Yulistiani, Abadi A. Deksametason study for prenatal lung maturation on lecithin/sphingomyelin ratio in women at risk of preterm birth. *Folia Medica Indonesiana.* 2015; 51(1): 45-52.
17. Sekhavat L, Firouzabadi RD, Karbasi SA. Comparison of interval duration between single course antenatal corticosteroid administration and delivery on neonatal outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011; 12(1):86-9.