

## Original article

# The Role of Vitamin C in the Prevention of Premature Rupture of Membranes

Tiara Cornela Azqinar<sup>1</sup>, Agung Ikhssani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding author:  
Name : Tiara Cornela  
Azqinar, Agung  
Ikhssani  
Address : Bandar  
Lampung  
E-mail :  
cornelatiara@gmail.com

### Abstract.

Premature rupture of membranes [PROM] is an early event in approximately one third of preterm births resulting in significant infant mortality and morbidity. The exact mechanism by which the fetal membranes weaken and rupture in term and preterm pregnancy is unknown. However, it has been hypothesized that the fetal membranes weaken and eventually rupture as a result of collagen remodelling and apoptosis. Some studies have speculated that vitamin C supplementation during pregnancy will be useful in the prevention of PROM but some studies have also shown that vitamin C supplementation does not affect normal fetal membrane remodelling processes leading to weakening and rupture of the fetal membranes. This literature review discusses the role of Vitamin C in the prevention of PROM, where the role of vitamin C can induce collagen degradation and apoptosis. The assumption that vitamin C supplementation may be a prophylactic regimen for premature PROM should be investigated further. Caution should be exercised in using vitamin C supplements to prevent PROM in pregnant women. This literature review discusses the role of vitamin C in preventing premature rupture of membranes

**Keyword:** Pregnancy, premature rupture of membranes, Vitamin C.

## 1. INTRODUCTION

Ketuban pecah dini (KPD) adalah kebocoran cairan ketuban yang terjadi sebelum persalinan dimulai pada usia kehamilan berapa pun dan menjadi salah satu masalah yang paling umum dalam kebidanan dan mempengaruhi 10-20% dari semua kehamilan [1]. KPD menyebabkan hasil kehamilan yang merugikan seperti kelahiran prematur dan tingginya angka morbiditas ibu dan dan menyumbang 70% kematian perinatal di seluruh dunia. Oleh karena itu, kasus ini sangat penting untuk dievaluasi dalam dampak masalah klinis dan kesehatan masyarakat [2]. Penyebab mortalitas ibu dan neonatus adalah kejadian ketuban pecah dini. Hingga saat ini belum ada data yang dapat menunjukkan secara pasti angka kejadian KPD secara nasional. Penelitian [3] dilaporkan bahwa dari 3.810 persalinan di rumah sakit tersebut terdapat 1,54% atau 59 kasus KPD. Sebanyak 72% kasus KPD terjadi pada usia kehamilan lebih dari 37 minggu, dengan sebagian besar ibu berada pada rentang usia 20-24 tahun.

Mekanisme utama dan akhir dari pecahnya ketuban adalah gangguan metabolisme kolagen karena mengembangkan integritas mekanik membran amnion dan toleransi stres [4]. Vitamin C terlibat dalam sintesis dan degradasi kolagen dan penting untuk pemeliharaan membran korioamnion. Ketersediaan asam askorbat yang tidak memadai selama kehamilan telah diusulkan sebagai faktor risiko KPD [5]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi peran vitamin C dalam pencegahan KPD.

## 2. METHODS

Penelitian ini merupakan studi literature review, di mana peneliti melakukan pencarian beberapa penelitian sejenis, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid, yang digunakan sebagai premis yang mendukung dalam mengkaji peran vitamin C dalam pencegahan ketuban pecah dini. Sumber ilmiah didapatkan dari google scholar dan Pubmed berupa *textbook* dan jurnal ilmiah yang berjumlah 24 buah.

## 3. RESULT

### 3.1 Diagnosis dan evaluasi

Diagnosis KPD dibuat dengan kecurigaan klinis, riwayat pasien dan pengujian sederhana. Riwayat pasien memiliki akurasi 90% untuk diagnosis KPD dan tidak boleh diabaikan [6]. Banyak tes telah direkomendasikan untuk evaluasi KPD seperti nitrazin dengan pengujian kertas lakmus dan pakis [juga disebut sebagai pengujian kristalisasi cairan ketuban] kombinasi riwayat pasien, pengujian nitrazin dan ferning digunakan untuk mengevaluasi pasien untuk KPD [7].

Tes ferning harus dilakukan pada cairan fornix midvaginal atau posterior. Kontaminasi dengan lendir serviks dapat menyebabkan hasil positif palsu. Slide harus dibiarkan kering di udara selama minimal 10 menit. Tingkat negatif palsu meningkat dengan lebih sedikit dengan pengeringan api bunsen. Tes ferning tidak terpengaruh oleh mekonium pada konsentrasi atau perubahan pH apa pun. Sejumlah kecil darah tidak ditemukan untuk mempengaruhi tes ini tetapi darah dan cairan ketuban dicampur dalam jumlah yang sama mengakibatkan tidak adanya tanda “pakis”. Spesimen cairan ketuban ditemukan pakis dan nitrazin positif, hingga dua minggu setelah amniosentesis. Tes nitrazin ditemukan lebih rentan terhadap perubahan oleh kontaminasi. Kehadiran bakteri vaginosis [BV], servisitis, air mani, urin alkali, darah, sabun dan larutan antiseptik ditemukan untuk mengubah tes nitrazin, terutama mengakibatkan positif palsu [8].

Selama diagnosis dan evaluasi KPD, pemeriksaan serviks digital harus dihindari. Pemeriksaan digital dihindari sampai permulaan persalinan [ditentukan oleh adanya kontraksi uterus yang teratur dan nyeri]. Pemeriksaan ultrasonografi serial dilakukan untuk memantau Volume dan pertumbuhan cairan amnion. Persalinan diindikasikan jika ada bukti klinis korioamnionitis, gawat janin yang ditentukan oleh pemantauan jantung janin, terjadinya kematian intrauterin atau mencapai usia kehamilan 34 minggu [9].

### 3.2 Faktor Risiko dan Patofisiologi

Banyak faktor risiko yang terkait dengan KPD prematur. Penelitian yang dilakukan oleh [10], pasien kulit hitam memiliki peningkatan risiko KPD prematur dibandingkan dengan pasien kulit putih. Pasien lain yang berisiko lebih tinggi termasuk mereka yang memiliki status sosial ekonomi rendah, perokok, memiliki riwayat infeksi menular seksual, pernah melahirkan prematur sebelumnya, mengalami perdarahan pervaginam, atau mengalami distensi uterus [mis., polihidramnion, kehamilan multijanin] [11].

Prosedur yang dapat menyebabkan KPD prematur termasuk cerclage dan amniosentesis. Tampaknya tidak ada etiologi tunggal KPD prematur. Infeksi atau peradangan choriodecidual dapat menyebabkan KPD prematur [12]. Penurunan kandungan kolagen membran juga mempengaruhi perkembangan pasien untuk terjadinya KPD prematur. Kemungkinan bahwa beberapa faktor mempengaruhi pasien tertentu untuk KPD premature [13].

## 3.2 Obat-obatan

### 3.1.1 Kortikosteroid

Kortikosteroid menurunkan morbiditas dan mortalitas perinatal setelah KPD prematur. Penelitian yang dilakukan oleh Battarbee pada tahun 2020 menemukan bahwa pemberian kortikosteroid setelah KPD prematur, dibandingkan tanpa pemberian, mengurangi risiko sindrom gangguan pernapasan, perdarahan intraventrikular, dan enterokolitis nekrotikan tanpa peningkatan risiko infeksi ibu atau bayi baru lahir [14]. National Institutes of Health merekomendasikan pemberian kortikosteroid sebelum 30 hingga Usia kehamilan 32 minggu, dengan asumsi viabilitas janin dan tidak ada bukti infeksi intra amnion. Penggunaan kortikosteroid antara 32 dan 34 minggu masih kontroversial. Pemberian kortikosteroid setelah usia kehamilan 34 minggu tidak dianjurkan kecuali ada bukti imaturitas paru janin melalui amniosentesis [15].

### 3.1.2 Antibiotik

Pemberian antibiotik pada pasien KPD prematur dapat menurunkan infeksi neonatus dan memperpanjang masa laten. Penelitian yang dilakukan oleh Pawar dan Reddy tahun 2020 menunjukkan bahwa pasien yang menerima antibiotik setelah KPD prematur, dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima antibiotik mengalami penurunan endometritis postpartum, korioamnionitis, sepsis neonatal, pneumonia neonatal, dan perdarahan intraventrikular serta penurunan perdarahan intraventrikular neonatus dan sepsis [16]. Regimen yang dipelajari oleh National Institute of Child Health and Human Development trial menggunakan kombinasi intravena 2 gram ampisilin dan 250 mg eritromisin setiap enam jam selama 48 jam, diikuti oleh 250 mg amoksisilin dan 333 mg eritromisin setiap delapan jam untuk Lima hari. Wanita yang diberi kombinasi ini lebih mungkin untuk mempertahankan kehamilan selama tiga minggu meskipun antibiotik dihentikan setelah tujuh hari. Dianjurkan untuk memberikan antibiotik yang tepat untuk profilaksis streptokokus grup B intrapartum pada wanita yang menjadi karier, bahkan jika pasien ini sebelumnya telah menerima antibiotik setelah KPD prematur [17].

### 3.1.3 Terapi Tokolitik

Data terbatas tersedia untuk membantu menentukan apakah terapi tokolitik diindikasikan setelah KPD prematur. Seperti dijelaskan di atas, kortikosteroid dan antibiotik bermanfaat bila diberikan kepada pasien dengan KPD prematur, tetapi tidak ada penelitian tentang terapi ini yang dikombinasikan dengan tokolisis. Secara teori, tokolisis dapat memperpanjang kehamilan, sehingga memungkinkan manfaat kortikosteroid dan mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan prematuritas. Terapi tokolitik dapat memperpanjang periode laten untuk waktu yang singkat tetapi tampaknya tidak meningkatkan hasil yang signifikan terhadap neonatal [18].

## 3.3 Efektifitas Vitamin C dalam Ketuban Pecah Dini

Penelitian dalam hal ini telah menyelidiki peran Vitamin C dan perannya dalam ketidakcukupan mikronutrien yang mempengaruhi pembentukan kolagen telah terbukti mengubah struktur kolagen dan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko KPD [19]. Vitamin C atau Asam Askorbat adalah vitamin yang larut dalam air dan salah satu antioksidan alami tubuh yang tidak disintesis oleh manusia. Asam askorbat mudah teroksidasi menjadi asam dehidroaskorbat yang dengan mudah melewati membran di mana ia bertindak untuk melindungi tubuh terhadap proses degeneratif yang dihasilkan dari stres oksidatif [20]. Vitamin C tidak dapat disintesis oleh tubuh sehingga hanya didapat dari sumber makanan atau suplemen. Dosis diet atau suplemen 60-100mg Vitamin C telah direkomendasikan untuk mempertahankan kadar plasma normal. Menilai status mikronutrien dalam sampel manusia

merupakan tantangan karena sifatnya yang labil, namun hasilnya divalidasi dengan metode pengujian<sup>31</sup>. Vitamin C dapat diukur dalam plasma, sel darah putih atau urin. Pada manusia penentuan status vitamin C umumnya dilakukan dengan menggunakan plasma

Hasil penelitian yang dilakukan oleh [21] terhadap 100 ibu hamil pada kelompok yang diberikan Vitamin C, hanya 6% yang mengalami KPD dibandingkan dengan 100 ibu hamil pada kelompok kontrol yang mengalami KPD sebanyak 56%. Hasil penelitian membuktikan bahwa pemberian vitamin C pada ibu hamil efektif dalam mencegah kejadian ketuban pecah dini (OR=13.184). Penelitian ini menyimpulkan bahwa untuk mencegah terjadinya ketuban pecah dini dianjurkan ibu hamil mulai usia kehamilan 2–20 minggu mengkonsumsi vitamin C 100 mg/hari.

Kekurangan vitamin C dalam makanan menyebabkan kelemahan kolagen dan perdarahan kapiler. Berfungsi sebagai mikronutrien/antioksidan Vitamin C secara langsung merangsang sintesis kolagen melalui aktivasi beberapa gen. Selain itu asam askorbat berfungsi untuk memperkuat dan menstabilkan kolagen dengan bertindak sebagai kofaktor enzimatis untuk enzim, lisil hidrosilase dan prolil hidrosilase, yang diperlukan untuk sintesis hidroksiprolin dan hidroksilisil. Kolagen membutuhkan jembatan hidroksiprolin melintasi heliks rangkap tiga untuk memberikan stabilitas padanya. Asam askorbat sebagai antioksidan bertindak sebagai agen pereduksi dengan mengirimkan atom hidrogen dengan elektron tunggal ke elektron tunggal tidak berpasangan di cincin luar spesies oksigen reaktif (ROS). ROS sekarang dengan elektron berpasangan distabilkan [22]. Asam askorbat juga menyebabkan penurunan regulasi faktor transkripsi metaloproteinase-2 (MMP-2), sehingga menekan ekspresi MMP-2 dan menghalangi efek kerusakan jaringannya. Dengan demikian Vitamin C dianggap berpartisipasi dalam keseimbangan antara sintesis, stabilitas dan degradasi kolagen dan hal ini masih dalam penelitian lebih lanjut mungkin penting dalam mengurangi terjadinya KPD prematur [23].

Penelitian yang dilakukan oleh [24] melihat adanya hubungan asupan dan kadar vitamin c dengan kadar matriks metaloproteinase-1 pada ketuban pecah dini didapatkan hasil tidak terdapat hubungan yang signifikan asupan vitamin C dengan kadar MMP-1 pada kehamilan KPD ( $p=0,912$ ) dan kehamilan normal ( $p=0,483$ ). Tidak terdapat hubungan yang signifikan kadar vitamin C dengan MMP-1 pada kehamilan KPD( $p=0,666$ ) dan kehamilan normal ( $p=0,201$ ).

#### **4. DISCUSSION**

Ketuban pecah dini (KPD) adalah pecahnya selaput ketuban sebelum dimulainya persalinan. Dalam kebanyakan kasus, ini terjadi dalam waktu dekat, tetapi ketika pecah ketuban terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu, ini dikenal sebagai KPD prematur. KPD prematur mempersulit sekitar 3 persen kehamilan dan menyebabkan sepertiga dari kelahiran prematur. Ini meningkatkan risiko prematuritas dan menyebabkan sejumlah komplikasi perinatal dan neonatal lainnya, termasuk 1 hingga 2 persen risiko kematian janin. Dokter yang merawat ibu hamil harus berpengalaman dalam manajemen KPD prematur karena diagnosis yang cepat dan manajemen yang tepat dapat menghasilkan hasil yang lebih baik. Terjadinya KPD telah dikaitkan dengan perubahan pola sintesis kolagen dan penurunan konsentrasi vitamin C pada kehamilan. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ada kadar asam askorbat [vitamin C] yang lebih rendah dalam serum, leukosit, dan cairan ketuban pada kasus KPD dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tetapi penunjuk itu hanya memberikan sedikit informasi tentang hubungan antara asupan vitamin C dan perannya dalam KPD.

## 5. CONCLUSION

Dari hasil review sejumlah literatur yang terkait maka dapat disimpulkan bahwa pemberian Vitamin C berpengaruh terhadap pencegah ketuban pecah dini. Disarankan untuk penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar dan keterbatasan yang lebih sedikit diperlukan untuk memperjelas peran vitamin C dalam pencegahan KPD terutama pada wanita dengan faktor risiko lainnya.

## 6. REFERENCES

- [1] Hosny AE-DM, Fakhry MN, El-Khayat W, Kashef MT. Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor. *J Chin Med Assoc.* 2020;83[3]:280–7.
- [2] Gallot D. Diagnosis of rupture of fetal membranes: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46[12]:1022–8.
- [3] Lowing JG, Lengkong R, Mewengkang M. Gambaran Ketuban Pecah Dini di RSUP Prof Dr. RD Kandou Manado. *E-Clin.* 2015;3[3].
- [4] Richardson LS, Vargas G, Brown T, Ochoa L, Sheller-Miller S, Saade GR, et al. Discovery and characterization of human amniochorionic membrane microfractures. *Am J Pathol.* 2017;187[12]:2821–30.
- [5] Aryanti C. Is vitamin C able to prevent premature rupture of membranes? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5[1]:13–7.
- [6] Bahasadri S, Kashanian M, Khalili S. Evaluation of vaginal fluid  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39[4]:777–82.
- [7] Marcellin L, Goffinet F. Are biological markers relevant for the diagnosis and the prognosis of preterm premature rupture of membranes [PPROM]? *Clin Chem Lab Med.* 2012;50[6]:1015–9.
- [8] Arnold KC, Flint CJ. Premature Rupture of Membranes. In: *Obstetrics Essentials.* Springer; 2017. p. 291–7.
- [9] Navti OB. Premature Rupture of Membranes [PROM]. In: *Contemporary Obstetrics and Gynecology for Developing Countries.* Springer; 2021. p. 129–42.
- [10] Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: a complex, multifactorial problem. In Elsevier; 2017. p. 511–8.
- [11] Sae-Lin P, Wanitpongpan P. Incidence and risk factors of preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies at Siriraj Hospital. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45[3]:573–7.
- [12] Mei-Dan E, Hutchison Z, Osmond M, Pakenham S, Ng E, Green J, et al. Preterm Premature Rupture of Membranes in Twins: Comparison of Rupture in the Presenting Versus Non-presenting Sac. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Feb;42[2]:163–8.
- [13] Chowdhury B. How do factors known to cause preterm premature rupture of the membranes affect the ultrastructure and integrity of the amnion? 2021;
- [14] Battarbee AN. Use of Antenatal Corticosteroids in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Premature Rupture Membr Issue Obstet Gynecol Clin E-Book.* 2020;47[4]:587.
- [15] Gentle SJ, Carlo WA, Sylvia T, Gargano M, Ambalavanan N, Chawla S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With

- Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. *Obstet Gynecol.* 2020;135[6]:1377.
- [16] Pawar L, Reddy NS. Comparative efficacy of two prophylactic antibiotic regimens on the maternal and neonatal outcomes in pregnancy with preterm premature rupture of membrane. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2020;10[6]:455–9.
- [17] Mercer BM, Crouse DT, Goldenberg RL, Miodovnik M, Mapp DC, Meis PJ, et al. The antibiotic treatment of PPRM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206[2]:145.e1-145.e9.
- [18] Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014 Feb 27 [cited 2021 Nov 19]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007062.pub3>
- [19] Choirunissa R, Indrayani T. Hubungan Konsumsi Vitamin C Dengan Kejadian Ketuban Pecah Dini Pada Ibu Hamil Di Puskesmas Mustika Jaya Bekasi Jawa Barat Tahun 2019.
- [20] Righi NC, Schuch FB, De Nardi AT, Pippi CM, de Almeida Righi G, Puntel GO, et al. Effects of vitamin C on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise: meta-analyses of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020;1–13.
- [21] Dartiwen D, Nurmala C. The effectiveness of vitamin C supplements in pregnant women toward premature rupture of membranes. *J Aisyah J Ilmu Kesehat.* 2020;5[1]:27–34.
- [22] Ferrada L, Barahona MJ, Salazar K, Vandabeele P, Nualart F. Vitamin C controls neuronal necroptosis under oxidative stress. *Redox Biol.* 2020;29:101408.
- [23] Batista G, Rocha H, Storch A, Garcia V, Teixeira G, Mentzinger J, et al. Ascorbic acid inhibits vascular remodeling induced by mental stress in overweight/obese men. *Life Sci.* 2020;250:117554.
- [24] Net A. Hubungan Asupan Dan Kadar Vitamin C Dengan Kadar Matriks Metaloproteinase-1 Pada Ketuban Pecah Dini. *J Ilmu Keperawatan Dan Kebidanan.* 2018 Jul 23;9[2]:126.