

# ***Fetal Fibronectin*** **sebagai Prediktor Partus Prematurus**

Juliani Dewi, Ati Rastini

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Saiful Anwar / FK Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

## **ABSTRAK**

Partus prematurus didefinisikan sebagai kelahiran sebelum usia kehamilan 37 minggu. Penyebab partus prematurus sulit dibuktikan.

Beberapa pemeriksaan dan faktor risiko dapat memperkirakan partus prematurus. Tes serviko vaginal *fetal fibronectin* (fFN) merupakan salah satu prediktor yang paling kuat. Pemeriksaan fFN dapat dilakukan pada perawatan antenatal, kehamilan 24 – 34 minggu dengan membrana amnion yang masih intak dan dilatasi serviks kurang dari 3 cm. Tujuan pemeriksaan ini adalah menjaga agar kehamilan dapat melewati minggu ke-34. Saat ini pemeriksaan fFN dapat dilakukan dengan cepat. Hal terpenting dari pemeriksaan fFN adalah nilai ramal negatifnya. Hasil pemeriksaan yang negatif dapat meyakinkan klinisi maupun orang tua janin bahwa risiko terjadinya partus prematurus rendah.

**Kata kunci:** partus prematurus, prediktor, *fetal fibronectin*

## **PENDAHULUAN**

Partus prematurus didefinisikan sebagai kelahiran sebelum usia kehamilan 37 minggu. Partus prematurus terjadi pada 7 – 10 % kehamilan sebelum minggu ke-37, 3 – 4 % kehamilan sebelum minggu ke-34 dan 1 – 2 % kehamilan sebelum minggu ke-32.<sup>1,2,3</sup>

Di Amerika Serikat setiap tahun terjadi lebih dari 1 juta partus prematurus (10% dari kelahiran normal) dengan perkiraan biaya lebih dari 5 milyar dolar. Di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang terjadi lebih dari seratus kejadian partus prematurus dari total 3750 persalinan per tahun (3,1 %).<sup>4</sup> Di Amerika kurang lebih 5000 bayi per tahun meninggal karena komplikasi prematuritas dan berat badan lahir rendah.<sup>5</sup>

Penyebab partus prematurus sulit ditentukan, tapi tampaknya sangat berhubungan dengan status medis dan status sosial, termasuk di antaranya kemiskinan, malnutrisi, ketergantungan obat, penyakit menular seksual, rokok, dan kehamilan pada usia muda.<sup>2</sup>

Beberapa pemeriksaan dan faktor risiko dapat memperkirakan terjadinya partus prematurus, antara lain ras kulit hitam, indeks masa tubuh yang rendah, perdarahan pervagina, kontraksi, infeksi pelvis, bakterial vaginosis, partus prematurus habitualis, tes serviko vaginal *fetal fibronectin*, dan ukuran servik yang pendek. Dua yang disebutkan terakhir merupakan prediktor paling kuat.<sup>1,3,6</sup> Hanya terjadi 58

kasus partus prematurus pada 264 wanita hamil dengan servik pendek (22 %).<sup>6</sup> Sedangkan beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa *fetal fibronectin test* (fFN) merupakan prediktor yang paling baik untuk memperkirakan partus prematurus yang akan terjadi dalam 7 – 10 hari pada ibu hamil dengan gejala.<sup>1,7</sup> Gejala terjadinya partus prematurus antara lain kontraksi, perdarahan dan dilatasi servik. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan fFN bervariasi tergantung metode yang digunakan.

Pemeriksaan fFN dapat dilakukan pada perawatan ante natal untuk mendeteksi ibu-ibu yang memiliki risiko tinggi tapi tanpa menunjukkan gejala partus prematurus.

Pemeriksaan fFN dapat memprediksi partus prematurus iminen sebelum dilatasi serviks yang lanjut pada ibu-ibu dengan gejala, dengan demikian tujuan pemeriksaan ini adalah menjaga agar kehamilan dapat melewati minggu ke-34. Hasil pemeriksaan ini sangat penting untuk keperluan penatalaksanaan lebih lanjut, sehingga dapat membantu menurunkan angka kejadian partus prematurus dan menurunkan angka kematian bayi baru lahir.<sup>1</sup>

## **PARTUS PREMATURUS**

Partus prematurus lebih menunjukkan sindrom daripada diagnosis yang spesifik karena penyebabnya sangat beragam, sehingga ada banyak teori yang menjelaskan patogenesis partus prematurus.<sup>3</sup> Koriodesidua oleh karena

suatu hal dapat secara selektif diperkaya dengan *15-hydroxyprostaglandine dehydrogenase* yang menyebabkan prostaglandin  $E_2$  sampai di myometrium dan memulai kontraksi.<sup>3</sup> Teori lain mengatakan bahwa partus prematurus terjadi karena adanya jalur pendek pada kaskade proses kelahiran normal. Pada keadaan ini unit fetoplasental dapat memicu terjadinya partus prematurus jika lingkungan intrauterin menjadi "tidak nyaman" dan mengancam keberadaan fetus. 30 % partus prematurus diduga diakibatkan adanya infeksi intra amnion.

Pada ibu hamil yang mengalami infeksi, kadar produk jalur lipooksigenase dan siklooksigenase meningkat. Hal ini juga akan meningkatkan kadar sitokin, termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$  dalam cairan amnion. Sitokin ini merangsang sintesis prostaglandin pada membrana fetalis dan desidua serta menghambat perusakan prostaglandin. Selain itu IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  meningkatkan ekspresi matriks metallo-proteinase dan IL-8 pada korion, desidua dan servik. Hal ini akan meningkatkan rusaknya matriks ekstraselular membrana fetalis dan servik. TNF- $\alpha$  dan matriks metalloproteinase juga meningkatkan program kematian sel-sel amnion.<sup>3,5</sup>

Keadaan psikososial ibu atau stres fisiologik fetus, misalnya kurangnya aliran darah uteroplasental, dapat menyebabkan aktivasi prematur dari poros fetal – hipotalamik – pituitari – *adrenal corticotropin releasing hormone* di hipotalamus dan sel-sel plasenta, korion, amnion, dan desidua uterus terinduksi sehingga memicu produksi prostaglandin. Prostaglandin selanjutnya merangsang kontraksi uterus dan pematangan servik. Prostaglandin juga merangsang pelepasan *corticotropin releasing hormone* di plasenta, membrana fetalis dan desidua kembali sehingga akhirnya merangsang partus prematurus.<sup>5</sup>

Terlepasnya plasenta ( perdarahan ke dalam desidua uterus ) juga dapat menyebabkan partus prematurus. Desidua kaya akan faktor jaringan, yang merupakan inisiator primer hemostasis. Setelah terjadi perdarahan, membrana mengikat faktor jaringan sel desidua membentuk kompleks yang diaktivasi oleh faktor VII untuk mengaktivasi faktor X yang menghasilkan trombin. Ikatan trombin dengan reseptornya meningkatkan produksi enzim yang merusak desidua dan membrana fetalis. Trombin juga terikat pada reseptor myometrium, merangsang kontraksi uterus.<sup>5</sup>

Partus prematurus dapat dipresipitasi oleh tarikan mekanis myometrium yang disebabkan oleh peningkatan ukuran uterus melebihi kemampuan uterus. Contohnya pada kehamilan ganda dan kasus-kasus polihidramnion. Tarikan mekanis ini menyebabkan partus prematurus dengan jalan aktivasi reseptor oksitonin, sintesis prostaglandin dalam amnion, myometrium, dan sel-sel servik. Mekanisme terjadinya partus prematurus ini mendorong ditemukannya penanda biologik yang berguna sebagai prediktor terjadinya partus prematurus.<sup>5</sup>

## FIBRONECTIN

*Fibronectin* (FN) adalah suatu glikoprotein dimerik yang banyak ditemukan di permukaan sel, matriks peri dan inter seluler, bermacam-macam cairan tubuh, jaringan ikat dan membrana basalis. FN disintesis oleh bermacam-macam sel dan hubungannya erat dengan fibroblas, sel endotel, kondrosit, sel glial, sel amnion, miosit, trombosit, dan monosit. Peran utamanya adalah sebagai pelekat sel dengan matriks ekstra selular melalui reseptor integrin. Oleh karena itu peranannya sangat penting dalam pergerakan sel embryo, pertumbuhan fibroblas, pertahanan polaritas membrana basalis, adesi substrat sel, inflamasi, dan penyembuhan luka, serta dapat berperan dalam opsonisasi. Strukturnya tergantung pada sel asalnya.<sup>8,9,10</sup>



Gambar 1. Struktur molekul fibronectin. Terdiri dari 2 sub unit yang dihubungkan dengan ikatan disulfida dekat ujung terminal karbonnya.<sup>8</sup>

Tetra peptidanya [Arg-Gly-Asp-Ser] menyebabkan FN memiliki kemampuan berinteraksi dengan bahan ekstra selular seperti kolagen, fibrin, heparin, dan I-,II-,III-,V-,VI-*sulfat proteoglycans*, serta reseptor membran sel yang responsif.<sup>9,10</sup>

Dua isotipe yang penting FN yang penting yaitu isotipe yang ditemukan dalam plasma dan isotipe yang lain terdapat pada matriks periselular atau disekresi dalam media kultur fibroblas. Bentuk FN plasma (pFN) mempunyai berat molekul yang lebih rendah dan rantai peptida yang lebih pendek pada regio C terminal daripada FN matriks periselular dan media kultur sel (cFN).<sup>12</sup> Berbagai macam bentuk FN spesifik pada jaringan yang berbeda.<sup>9</sup>

## FETAL FIBRONECTIN (FFN)

*Fetal fibronectin* (fFN) adalah protein yang diproduksi selama kehamilan dan berfungsi sebagai "lem biologik", melekatkan *fetal sac* pada dinding uterus. Oleh karena itu fFN ini terdapat pada pertemuan antara membran amnion dan dinding uterus.<sup>14,15</sup> fFN yang diproduksi oleh sel-sel amniotik dirangsang pembentukannya oleh mediator inflamasi (termasuk IL-1 dan TNF- $\alpha$ ) yang diperkirakan mempunyai peranan penting dalam terjadinya partus prematurus.<sup>16</sup>

Selama trimester pertama kehamilan dan selama kurang lebih separuh trimester kedua kehamilan (<22 mg) fFN normal ada pada sekresi serviko vaginal. Pada sebagian besar kehamilan, setelah 22 minggu usia kehamilan, protein ini tidak dapat terdeteksi sampai akhir trimester ketiga kehamilan ( 1 – 3 minggu sebelum partus ). Adanya fFN selama minggu ke-24 – 34 pada kehamilan beresiko tinggi menunjukkan bahwa "lem biologik" tersebut mengalami disintegrasi, terjadi pemisahan antara membrana fetalis



tidak nyaman [ *not feeling right* ].<sup>17</sup>

Hasil pemeriksaan yang negatif dapat meyakinkan klinisi maupun orang tua janin bahwa risiko terjadinya partus prematurus rendah. Hal ini dapat mengurangi intervensi medis yang tidak perlu dan juga mengurangi *hospital stay*. Sebaliknya, hasil pemeriksaan yang positif akan ditindaklanjuti oleh dokter dan pasien dengan tindakan preventif untuk memperpanjang masa kehamilan selama mungkin.<sup>1,14,15,17</sup> Pada wanita hamil berisiko sangat tinggi terjadi partus prematurus, pemeriksaan ini dapat dilakukan setiap 2 minggu sampai usia kehamilan mencapai 34 minggu atau sampai kelahiran bayinya.<sup>15</sup>

Tidak dianjurkan melakukan pemeriksaan fFN sebagai skrining, karena secara klinis tidak efektif untuk memperkirakan partus prematurus pada kehamilan tanpa gejala dengan risiko rendah. Selain itu pemeriksaan ini juga tidak dianjurkan pada wanita hamil tanpa gejala partus prematurus yang mempunyai faktor risiko terjadinya partus prematurus seperti kehamilan ganda, *cervical cerclage* atau *placenta praevia*. Oleh karena itu pemeriksaan fFN hanya dianjurkan pada kehamilan dengan risiko tinggi disertai dengan gejala akan terjadinya partus prematurus.<sup>11</sup> ■

## KESIMPULAN

Partus prematurus didefinisikan sebagai kelahiran sebelum usia kehamilan 37 minggu. Beberapa pemeriksaan dan faktor risiko dapat memprediksi partus prematurus, tetapi prediktor yang paling baik adalah pemeriksaan *fetal fibronectin* (fFN). Partus prematurus disebabkan oleh berbagai macam sebab sehingga ada banyak teori dan patogenesis, antara lain adanya jalur pendek kaskade persalinan yang normal, psikososial ibu atau stres fisiologik fetus, terlepasnya plasenta, dan akibat tarikan mekanis myometrium.

*Fibronectin* (FN) adalah suatu glikoprotein yang disintesis oleh bermacam-macam sel yang mempunyai peranan sebagai pelekat sel dengan matriks ekstra seluler. Sedangkan fFN adalah protein yang diproduksi selama kehamilan oleh sel-sel amnion dan berfungsi sebagai "lem biologik" yang melekatkan *fetal sac* pada dinding uterus.

Pemeriksaan fFN paling sensitif dilakukan pada usia kehamilan kurang dari 28 minggu. Metode pemeriksaannya dengan *rapid fFN* dan *Fetal Fibronectin Enzyme Immunoassay*. Hal terpenting dari pemeriksaan fFN adalah nilai ramal negatifnya.

## KEPUSTAKAAN

1. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicocaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systemic review. *BMJ* 2002; 325: 1-10.
2. Iams J. Prevention of Preterm Birth. *N Engl J Med* 1998; 338: 54 - 56.
3. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The Control of Labor. *N Engl J Med* 1999; 341: 660 - 666.
4. Medical Record Bagian Kandungan dan Kebidanan RSU Dr. Saiful Anwar Malang.
5. Lockwood CJ. Predicting Premature Delivery - No Easy Task. *N Engl J Med* 2002; 346: 282 - 284.
6. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study : The Value of New vs Standard Risk Factors in Predicting Early and All Spontaneous Preterm Births. *Am J Publ Health* 1998; 88: 233 - 238.
7. Luzzi V, Hankins K, Gronowski AM. Accuracy of Rapid Fetal Fibronectin Tli system in Predicting Preterm Delivery. *Clin Chemistr* 2003; 49: 501 - 502.
8. Cruse JM, Lewis RE. *Illustrated Dictionary of Immunology*. 1<sup>st</sup>ed. USA: CRC Press, Inc; 1995.
9. Dow J. Fibronectin. *The Dictionary of Cell and Molecular Biology* [Online][cited 2003].
10. Postlethwaite AE, Kang AH. Fibroblasts and Matrix Proteins. In: Gallin JI, Snyderman R, eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p. 227 - 249.
11. Ingham KC. Molecular Interaction of Fibronectin.[cited 2003]. Available from: Ingham @ USA, Redcross.org.
12. Matsuura H, Takio K, Titani K, et al. The Oncofetal Structure of Human Fibronectin Defined by Monoclonal Antibody FDC-6. *J Biol Chemistr* 1988; 263: 3314 -22.
13. Fetal Fibronectin (fFN): A Test for Preterm Delivery. *Medical References* 2003 Aug [cited 2003 Dec 12]; [6 screens].
14. *Maternal Fetal Medicine: Fetal Fibronectin*. Center for Maternal Fetal Medicine 2001. Available from: <http://www.MFM.Center.Com>.
15. Parry S, Strauss JF. Premature Rupture of the Fetal Membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663 - 670.
16. Glanski D. Preterm labor test (fetal fibronectin).[cited 2003]. Available from: <http://www.baby.center.com>.
17. Adeza Biomedical Corporation. Adeza Biomedical Fetal Fibronectin Enzyme Immunoassay and Rapid fFN for The TLI™ System. Sunnyvale, USA; 2002: 1-22.