

KADAR *PHOSPHORYLATED INSULIN GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-1* YANG TINGGI PADA SEKRET SERVIKS MENINGKATKAN RISIKO PERSALINAN PRETERM

Brigitta Diana Suyono, Tjokorda Gde Agung Suwardewa

*Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
RSUP Sanglah
Bali*

Abstrak

Latar Belakang : Persalinan preterm adalah munculnya kontraksi uterus dengan intensitas dan frekuensi yang cukup untuk menyebabkan penipisan dan dilatasi serviks sebelum memasuki usia gestasi yang matang, antara umur kehamilan 20 sampai 37 minggu.

Tujuan Penelitian : Untuk mengetahui risiko persalinan preterm pada kadar *phIGFBP-1* yang tinggi pada sekret serviks dengan tes partus *Actim*.

Metode penelitian : Penelitian ini menggunakan desain *case control* analitik. Jumlah sampel sebesar 56 sampel, dimana 26 sampel kasus persalinan preterm dan 26 sampel kontrol kehamilan preterm, yang dipasangkan (*matching*) dalam hal umur ibu, umur kehamilan dan paritas. Pengambilan spesimen dari sekret serviks dengan menggunakan swab dacron, kemudian dimasukkan ke dalam larutan ekstrak selama 10 detik. Larutan *phIGFBP-1* diuji dengan dipstick partus *Actim*. Data yang terkumpul dianalisis menggunakan uji *Chi-Square* ($p < 0,01$). Rasio Odds digunakan untuk menilai besarnya risiko dan analisis multivariat dengan regresi logistik.

Hasil : Uji *Chi-Square* antara *phIGFBP-1* dengan risiko terjadinya persalinan preterm didapatkan nilai $p=0,001$. Hal ini berarti kejadian persalinan preterm pada kedua kelompok berbeda secara bermakna. Nilai Rasio Odds sebesar 10,39 (IK 95% = 2,73-39,56, $p=0,001$) yang berarti bahwa kadar *phIGFBP-1* yang tinggi pada sekret serviks dapat meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm sebesar 10 kali.

Simpulan : Kadar *phIGFBP-1* yang tinggi pada sekret serviks meningkatkan risiko persalinan preterm sebesar 10 kali dibandingkan dengan kontrol.

Kata kunci : persalinan preterm, kehamilan preterm, *phIGFBP-1*.

Korespondensi: Brigitta Diana Suyono, Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali: 085230744137, email: dienaesculap@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Persalinan preterm merupakan salah satu masalah penting dunia yang belum terpecahkan dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal. Hal ini disebabkan karena etiologi yang tidak diketahui pasti dan kesulitan dalam melakukan tindakan pencegahan. Angka kejadiannya bergantung populasi, berkisar antara 5 -15 %, sebanyak 30-50 % terjadi spontan sedangkan sisanya oleh karena persalinan elektif akibat indikasi medis dan obstetri. Selama dua dekade terakhir, infeksi traktus genitalia dan infeksi *ascenden* pada koriodesidua menjadi perhatian khusus karena dianggap sebagai penyebab terbanyak persalinan preterm¹.

Para ahli terus mengembangkan pengetahuan tentang etiologi, pencegahan, penanganan persalinan dan kelahiran preterm dengan tujuan meningkatkan *outcome* bayi preterm. Idealnya, ibu hamil memerlukan skrining yang menjadi bagian dari pelayanan antenatal untuk mengidentifikasi risiko dan mencegah terjadinya kelahiran preterm. Telah banyak tes diagnostik yang digunakan untuk memprediksi kelahiran preterm sebelumnya, namun belum ada yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang baik untuk digunakan klinisi dalam praktek sehari-hari².

Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) berasal dari jaringan desidua endometrium³. Penanda biologik ini meningkat pada sekresi serviks, yang ditemukan pada kelahiran preterm⁴. Tes *bed-side* untuk memprediksi kelahiran preterm dengan mendeteksi adanya *phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (phIGFBP-1)* tersedia dalam bentuk *Actim Partus test*TM. Bentuk IGFBP-1 yang tidak terfosforilasi ditemukan pada sekret amnion, sedangkan IGFBP-1 yang terfosforilasi disekresi dari sel desidua endometrium manusia. Kerusakan jaringan pada segmen bawah uterus pada saat terjadinya kontraksi uterus atau disebabkan oleh proses infeksi mengakibatkan proteolisis dan keluarnya IGFBP-1 ke dalam sekret serviks⁵.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *case control* analitik yaitu sampel penelitian diambil dari populasi terjangkau secara *consecutive sampling*. Subyek penelitian adalah ibu hamil dengan usia kehamilan 28 sampai kurang dari 37 minggu (preterm) dengan tanda-tanda persalinan sebagai kasus dan ibu hamil preterm tanpa tanda-tanda persalinan sebagai kontrol yang datang ke poliklinik

dan kamar bersalin Kebidanan dan Kandungan RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kasus dan kontrol dipasangkan berdasarkan umur ibu, umur kehamilan dan paritas. Perbandingan kasus dan kontrol = 1:1

Adapun kriteria inklusi adalah kehamilan tunggal hidup dengan usia kehamilan 28 minggu sampai kurang dari 37 minggu (preterm), selaput ketuban utuh dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah plasenta previa, solusio plasenta, kelainan kongenital, penyakit sistemik yang menyertai ibu hamil, riwayat persalinan preterm pada kehamilan sebelumnya atau pernah dirawat dengan partus prematurus iminens pada kehamilan ini, polihidramnion, hamil kembar, riwayat mendapat pengobatan dengan antibiotika dalam satu minggu terakhir, ketuban pecah dini.

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Agustus 2011 sampai dengan bulan Juli 2012 dan telah terkumpul 52 sampel sekret serviks ibu hamil yang secara langsung dilakukan pemeriksaan kadar *phIGFBP-1*, yang terbagi menjadi dua kelompok masing-masing 26 ibu hamil preterm dengan tanda-tanda persalinan dan 26 ibu hamil preterm tanpa tanda-tanda persalinan. Data yang telah dikumpulkan diolah dengan menggunakan program komputer *SPSS for Windows versi 17,0*.

HASIL

Pada studi *case control* ini dilakukan uji beda rerata dengan menggunakan uji *t-independent* untuk variabel umur ibu, umur kehamilan dan paritas. Hasil analisis disajikan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1
Karakteristik Subjek Penelitian pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol

Variabel	Kelompok		P
	Kasus	Kontrol	
Umur (th)	25,50±6,17	25,58±6,08	0,964
Umur Kehamilan (mgg)	32,42±2,28	32,38±2,33	0,952
Paritas	0,54±0,81	0,58±0,81	0,865

Tabel 1 di atas, menunjukkan bahwa perbandingan umur ibu, umur kehamilan dan paritas antara kelompok kasus dengan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) sehingga pengaruhnya terhadap hasil penelitian dapat diabaikan.

Untuk mengetahui peranan *Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1* (*phIGFBP-1*) terhadap terjadinya persalinan preterm dipakai uji *Chi-Square* yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2
***phIGFBP-1* sebagai Faktor Risiko Persalinan Preterm**

		Kelompok Kasus	Kelompok Kontrol	RO	IK 95%	P
<i>phIGFBP-1</i>	Positif	17	4	10,39	2,73-39,56	0,001
	Negatif	9	22			

Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar *phIGFBP-1* yang tinggi pada sekret serviks dapat meningkatkan risiko terjadinya persalinan preterm sebesar 10 kali (RO = 10,39, IK 95% = 2,73-39,56, p=0,001).

DISKUSI

Kerusakan jaringan pada segmen bawah uterus, oleh karena kontraksi uterus atau karena proteolisis yang diinduksi oleh infeksi, dapat menyebabkan bocornya produk koriodesidua seperti fibronektin dan IGFBP-1 ke serviks. Keberadaan protein ini pada sekret serviks bisa menjadi petanda persalinan preterm dan persalinan cukup bulan. Hal yang mendukung hipotesis ini adalah bahwa peningkatan kadar IGFBP-1 di sekret serviks dapat memprediksikan pematangan serviks pada kondisi term (cukup bulan). Kadar 10 mcg/l dijadikan kadar ambang antara hasil positif dan negatif. Pada wanita yang mengalami persalinan preterm, peningkatan kadar IGFBP-1 terfosforilasi dapat memprediksikan peningkatan morbiditas akibat infeksi puerperal dan neonatal. Sebagai marker adanya infeksi intrauterin, bentuk IGFBP-1 terfosforilasi dapat memperkirakan infeksi pada kehamilan lebih spesifik dibandingkan dengan pemeriksaan fibronektin fetal, oleh karena urin dan cairan semen hanya mengandung sedikit IGFBP-1⁶.

Hasil penelitian ini didukung oleh hasil penelitian Vogel yang menyatakan bahwa peningkatan kadar IGFBP-1 terfosforilasi pada getah serviks dapat digunakan sebagai prediksi persalinan preterm (*positive likelihood ratio* 6, sensitivitas 78%, positif palsu 13%)⁷.

Pada penelitian lain, pada keadaan dimana ruptur membran prematur sulit didiagnosis secara klinis, pemeriksaan *phIGFBP-1* pada sekret serviks dan vagina menggunakan uji cepat *dipstick* memiliki sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi

positif, dan nilai prediksi negatif berturut-turut sebesar 100%, 92%, 84%, dan 100%⁵. Lebih lanjut, Riboni mengatakan bahwa tes *phIGFBP-1* lebih baik dari tes fibronectin fetal dalam memprediksi kelahiran preterm sebelum usia kehamilan 34 minggu ($p < 0,001$), dengan nilai prediksi negatif (NPN) prediksi kelahiran kurang dari 7 hari dan kurang dari 34 minggu usia kehamilan sebesar 97,7% dan 97,1%. Selain lebih murah dari tes fibronectin fetal juga menurunkan angka perawatan rumah sakit, pemberian obat-obatan, dan biaya yang diperlukan⁸.

Rahkonen menggunakan *cut off point* kadar *phIGFBP-1* 10 mcg/l. Peningkatan risiko kelahiran preterm spontan pada umur kehamilan kurang dari 32 minggu dan 37 minggu berkaitan dengan kadar *phIGFBP-1* lebih dari 10 mcg/l dibandingkan dengan yang kurang dari 10 mcg/l⁹. Altinkaya mengemukakan bahwa *phIGFBP-1* pada sekret serviks merupakan marker yang potensial untuk kelahiran preterm pada umur kehamilan kurang dari 37 minggu, dengan nilai prediksi negatif sebesar 92,5%¹⁰. Apin mengevaluasi kegunaan tes partus *Actim* pada praktek sehari-hari dalam manajemen pasien dengan keluhan persalinan preterm. Didapatkan 2 kelahiran (2,8%) dari kelompok tes negatif, dan 3 kelahiran (42,8%) dari tes positif dalam 48 jam setelah tes. Sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif berturut – turut sebesar 50%, 95,5%, 57% dan 91,4%¹¹.

REFERENSI

1. Slattery, M.M. Morrison, J.J. (2002) “Preterm Delivery”, *Lancet*, vol. 360, pp. 1489-1497.
2. Massett, H. A. et al. (2003) “Public perceptions about prematurity: a national survey”, *Am J Prev Med*, vol. 24, pp. 120-127.
3. Chien, P. et al. (2007) “The diagnostic accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery”, *Br J Obstet Gynecol*, vol.104, pp. 436-444.
4. Lockwood, C. Kuczynski, E. (2009) “Markers of risk for preterm delivery”, *J Perinat Med*, vol. 27, pp. 5-20.
5. Akercan. et al.(2005) “The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membrane”, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 121, pp. 159-163.
6. Kekki. (2002) “ Prediction and prevention of spontaneous preterm birth and peripartum infection by screening for cervical insulin-like growth factor-binding protein-1 and bacterial vaginosis in pregnancy” , Disertasi. University of Helsinki Finland.
7. Vogel .et al. (2004) “Insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in vaginal fluid in pregnancy”, vol. 18, pp. 37-41.
8. Riboni. et al. (201) “Biochemical markers predicting preterm delivery in symptomatic patients : phosphorylated insulin like growth

factor binding protein-1 and fetal fibronectin”, *Arc Gynecol Obstet*, vol. 10, pp. 1839-1844.

9. Rahkonen, L. et al. (2009) “Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions”, *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 88, pp. 901-908.
10. Altinkaya, O. et al. (2009) “Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery”, *Arch Gynecology Obstetric*, pp. 279-283.
11. Apin, R. et al. (2008) “The Use of Actim Partus Test in local clinical practice”, *Malaysian Journal of Obstetric and Gynecology*, vol. 8, pp. 11-22.