

Peranan Faktor Risiko Ketuban Pecah Dini terhadap Insidens Sepsis Neonatorum Dini pada Kehamilan Aterm

Raka Budayasa AAG, Suwiyoga IK, Soetjningsih*

Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi, * Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Tujuan : Mengetahui peranan faktor risiko pada ibu dengan KPD terhadap insidens sepsis neonatorum.

Subjek dan cara kerja : Penelitian kohort prospektif dengan pembandingan interna. Sebanyak 123 subjek secara *consecutive* ikut serta dalam penelitian dan 113 kasus dianalisis. Setiap bayi akan diamati dalam empat hari pertama untuk timbulnya gejala sepsis neonatorum dini. Pada bayi dengan gejala sepsis dilakukan pemeriksaan kultur darah untuk diagnosis pasti sepsis neonatorum. Peranan faktor risiko terjadinya sepsis neonatorum (khorioamnionitis klinis, febris, adanya koloni kuman Streptokokus Grup Beta dari apusan vagina bawah, lama ketuban pecah sampai persalinan dan jumlah pemeriksaan vagina) akan dihitung dengan uji kai kuadrat dan semua faktor risiko yang bermakna ($p < 0,05$) akan dimasukkan dalam analisis multivariat untuk menentukan faktor risiko utama terjadinya sepsis neonatorum.

Hasil : Dari seluruh kasus insidens sepsis neonatorum dini klinis adalah 4,4% dan insidens sepsis neonatorum dini pasti (*definite early onset neonatal sepsis*) adalah 2,65%. Faktor risiko yang bermakna terhadap insidens sepsis neonatorum adalah : febris : RR 28,28 (IK 95% 3,40-235,52), $p=0,001$, khorioamnionitis klinis : RR 46,22 (IK 95% 5,75-371,02), $p=0,001$, koloni kuman Streptokokus Grup Beta : RR 13,38 (IK 95% 1,56-114,56), $p=0,002$, lama ketuban pecah > 18 jam : RR 9,29 (IK 95% 1,08-80,12), $p=0,013$, lama ketuban pecah > 24 jam: RR 6,18 (IK 95% 1,15-33,09), $p=0,02$ dan jumlah pemeriksaan vagina > 8 kali : RR 9,16 (IK 95% 1,42-59,3), $p=0,014$. Dari analisis multivariat didapatkan faktor risiko yang paling berperan terhadap sepsis neonatorum dini adalah khorioamnionitis klinis, febris dan adanya koloni kuman Streptokokus Grup Beta.

Kesimpulan : Insidens sepsis neonatorum dini secara klinis adalah 4,4% dan insidens sepsis neonatorum dini pasti (*definite early onset neonatal sepsis*) adalah 2,65%. Pada kasus KPD aterm: khorioamnionitis klinis, febris dan koloni kuman Streptokokus Grup Beta merupakan faktor risiko utama terjadinya sepsis neonatorum.

Kata kunci : ketuban pecah dini, sepsis neonatorum, khorioamnionitis klinis, Streptokokus Grup Beta

PENDAHULUAN

Angka kematian perinatal di Indonesia masih tinggi dengan penyebab utama prematuritas, asfiksi dan infeksi. Peranan infeksi neonatus masih cukup besar dalam kematian perinatal.

Sepsis neonatorum adalah suatu penyakit berat yang cepat terjadi dan sering tidak terpantau. Angka kematiannya masih cukup tinggi. Diagnosisnya sulit, memakan waktu dan biaya. Kejadian sepsis neonatorum di beberapa rumah sakit rujukan

berkisar antara 1,5% sampai 3,72% dengan angka kematian 37,09% sampai 80,0%.⁽¹⁾

Ketuban pecah dini (KPD) adalah pecahnya selaput ketuban sebelum tanda-tanda persalinan. Insidens KPD masih cukup tinggi; $\pm 10\%$ persalinan didahului oleh KPD. Hal ini dapat meningkatkan komplikasi kehamilan pada ibu maupun bayi, terutama infeksi.⁽²⁾ Infeksi neonatus setelah pecah ketuban dipengaruhi oleh kolonisasi kuman Streptokokus Grup Beta, lama ketuban pecah, khorioamnionitis, jumlah pemeriksaan vagina, pemberian antibiotika, dan lain lain.⁽³⁾

Terdapat perbedaan penatalaksanaan KPD khususnya dalam pemberian antibiotika profilaksis. Di RS Sanglah Denpasar antibiotika profilaksis diberikan pada semua kasus KPD, sedangkan di negara lain seperti di Amerika sesuai dengan rekomendasi ACOG (*American College of Obstetrics and Gynaecologist*) dan AAP (*American Academy of Pediatrics*) antibiotika profilaksis hanya diberikan pada kasus persalinan dengan faktor risiko infeksi seperti kasus KPD dengan lama ketuban pecah melewati 18 jam, febris, adanya koloni kuman Streptokokus Grup Beta dan persalinan kurang 37 minggu. Pembatasan penggunaan antibiotika profilaksis ini dimaksudkan untuk mengurangi efek samping antibiotika, mencegah resistensi kuman dan mengurangi biaya.⁽⁴⁾

BAHAN DAN CARA KERJA

Rancangan penelitian ini adalah rancangan penelitian kohort untuk mencari hubungan antara faktor risiko pada kasus KPD aterm (khorioamnionitis klinis, febris, koloni kuman Streptokokus Grup Beta, lama ketuban pecah dan jumlah pemeriksaan vagina) terhadap efek yaitu insidens sepsis neonatorum dini. Pengamatan timbulnya efek dilakukan dalam empat hari pertama kelahiran bayi. **Kriteria penerimaan** adalah kasus KPD dengan umur kehamilan ≥ 37 minggu dan BBL ≥ 2500 gram, kehamilan tunggal, presentasi belakang kepala, persalinan spontan dan kadar hemoglobin > 10 g/dL. **Kriteria penolakan** : persalinan operatif pervaginam atau perabdominal (SC), bayi asfiksi, bayi dengan kelainan kongenital dan trauma pada bayi. Pemilihan sampel dengan cara *consecutive sampling*. Sampel penelitian minimal adalah 108.

Pada semua sampel penelitian dilakukan pemeriksaan kultur apusan vagina bawah sebelum diberi antibiotika Penisilin Prokain 1 juta IU setiap 12 jam. Semua data dianalisis dengan *SPSS versi 10,0 for Windows*. Nilai risiko relatif (RR) merupakan perbandingan insidens sepsis neonatorum kelompok dengan faktor risiko dengan insidens sepsis neonatorum kelompok tanpa faktor risiko. Semua variabel yang bermakna pengaruhnya terhadap sepsis neonatorum ($p < 0,05$) akan dianalisis menggunakan analisis multivariat (regresi logistik).

HASIL DAN DISKUSI

Karakteristik Kasus

Karakteristik demografi pasien dapat dilihat pada **Tabel 1**. Dari 113 subjek penelitian terbanyak di kelompok umur 20-24 tahun (41 kasus-36,3%), dengan rerata umur ibu adalah 26,1 (SD:4,9) tahun. Data ini sesuai penelitian Seaward et al (1998) yang mendapatkan rerata usia ibu pada kasus KPD aterm

adalah 28,5 (SD 5,3) tahun.⁽³⁾ Tidak terdapat perbedaan bermakna insidens sepsis neonatorum antar kelompok umur ibu ($p > 0,05$). Insidens sepsis neonatorum di kelompok umur kurang 20 tahun adalah 14,2%, lebih tinggi dari insidens sepsis di kelompok umur 20 tahun atau lebih. Usia ibu kurang 20 tahun diketahui berhubungan dengan kolonisasi kuman Streptokokus Group Beta di jalan lahir.

Tabel 1. Sebaran kasus ibu dengan KPD aterm berdasarkan karakteristik demografi (n=113)

No	Variabel	n	%	Luaran bayi		x ²	p
				sepsis (n=5)	tidak sepsis (n=108)		
				n	n		
1.	Usia ibu (tahun)					0,564	0,754
	16 - 19	7	6,2	1	6		
	20 - 24	41	36,3	1	40		
	25 - 29	38	33,6	1	37		
	30 - 34	20	17,6	2	18		
≥ 35	7	6,2	0	7			
2.	Paritas					1,504	0,223
	Nullipara	74	65,5	2	72		
	Multipara	39	34,5	3	36		

Tabel 2. Sebaran kasus KPD aterm berdasarkan hasil kultur apusan vagina (n=113).

No	Jenis Kuman	n	%
1.	<i>Eschericia coli</i>	37	32,7
2.	<i>Enterobacter</i>	28	24,8
3.	<i>Staphylococcus</i>	27	23,9
4.	<i>Streptococcus Grup Beta</i>	26	23,0
5.	<i>Klebsiella</i>	10	8,8
6.	<i>Streptococcus Grup Alfa</i>	9	7,9
7.	<i>Pseudomonas</i>	7	6,2
8.	<i>Proteus</i>	7	6,2
9.	<i>Bacteriodes</i>	5	4,4
10.	<i>Candida</i>	2	1,8
11.	<i>Micrococcus</i>	1	0,9
12.	Steril	1	0,9

Sebagian besar subjek penelitian adalah nullipara (74 kasus - 65,5%). Tidak terdapat perbedaan bermakna insidens sepsis neonatorum pada nullipara dan multipara. Seaward P et al (1998) juga mendapatkan paritas tidak berperan secara independen sebagai prediktor infeksi neonatus.⁽³⁾ Pada saat pasien pertama datang, sebelum pemberian antibiotika dilakukan pemeriksaan kultur kuman dari apusan vagina bawah. Hasilnya tertera di **Tabel 2**.

Didapatkan koloni kuman pada 112 sediaan (99,1%), hanya pada 1 kasus (0,9%) tidak ditemukan pertumbuhan kuman. Kolonisasi kuman yang ditemukan sebagian besar (70 kasus - 62,5%) adalah koloni kuman tunggal ; pada 42 kasus (37,5%) ditemukan lebih dari satu kuman; koloni dua kuman ditemukan pada 37 kasus (33,0%) dan pada 5 kasus (4,5%) ditemukan tiga kuman. Kuman dominan adalah *E. coli* (37 kasus - 32,7%), *Enterobacter* (28 kasus - 24,8%), Stafilokokus (27kasus - 23,9%). Koloni kuman Streptokokus grup Beta didapatkan dalam 26 sediaan (23,0%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Benitz W et al (1999a) yang menemukan koloni kuman Streptokokus Grup Beta selama kehamilan adalah 6,9 - 29,3%.⁽⁴⁾ Bernstein (2000) mendapatkan koloni Streptokokus

Grup Beta bervariasi tergantung ras, geografi, etnik dan sosial ekonomi tetapi umumnya berkisar 10-30%.⁽⁵⁾

Luaran Pengelolaan

Dari 113 bayi yang dilahirkan dari ibu dengan KPD aterm, sepsis neonatorum klinis dini didapatkan pada 5 kasus (4,4%). Pada lima bayi tersebut dilakukan pemeriksaan kultur darah; 3 di antaranya positif sehingga insidens sepsis pasti (*definite early onset neonatal sepsis*) adalah 2,65%. Rerata waktu diagnosis klinis sepsis ditegakkan setelah 4 hari. *Onset* paling awal ditemukan pada hari ke tiga dan yang terlama adalah hari ke empat. Dari pemeriksaan darah lengkap ulangan saat timbul gejala sepsis didapatkan jumlah leukosit abnormal (< 9000 sampai 4 hari) pada 3 kasus (60%). Jumlah neutrofil abnormal (< 4500 sampai 4 hari) pada 4 kasus (80%). Jumlah trombosit kurang 100.000/mm³ ditemukan pada satu kasus (20%). Adanya bakteri dalam darah ditemukan pada tiga dari lima kultur darah yang dilakukan. Kuman yang tumbuh meliputi *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus coagulase* dan *Eschericia coli*. Koloni kuman yang tumbuh pada kultur darah bayi ini sesuai dengan pola kuman yang didapatkan pada apusan vagina ibu.

Tidak terdapat perbedaan bermakna berat badan dan jumlah leukosit bayi segera setelah lahir antara bayi yang menjadi sepsis dan yang tidak. Rerata lama perawatan bayi dengan sepsis adalah 17,7 hari; lebih lama dari bayi yang tidak sepsis (5,3 hari).

Hubungan faktor risiko terhadap Sepsis Neonatorum

Beberapa faktor risiko ibu yang dianalisis pengaruhnya terhadap insidens sepsis neonatorum adalah khorioamnionitis klinis, febris, lama ketuban pecah, adanya kuman Streptokokus Grup Beta pada apusan vagina dan jumlah pemeriksaan vagina.

Tabel 3. Risiko relatif faktor risiko terhadap sepsis neonatorum

Variabel	Luaran bayi		RR	IK 95%	x ²	p
	sepsis (n=5)	tidak sepsis (n=108)				
Khorioamnionitis klinis	4	5	46,22	5,75 - 371,02	37,034	0,001
Febris	4	10	28,28	3,40 - 235,52	22,032	0,001
Streptokokus Grup Beta	2	22	13,38	1,56 - 114,56	9,592	0,002
Ketuban pecah >18 jam	4	30	9,29	1,08 - 80,12	6,195	0,013
Ketuban pecah >24 jam	2	9	6,18	1,15 - 33,09	5,454	0,02
Jumlah VT > 8 kali	1	2	9,16	1,42 - 59,30	6,090	0,014

Insidens khorioamnionitis klinis pada penelitian ini didapatkan 9 kasus (8,0%). Penelitian Seaward et al (1998) mendapatkan khorioamnionitis klinis pada 7,0% kasus KPD aterm.⁽³⁾ Dari ibu dengan khorioamnionitis 44,4 % bayi yang dilahirkan menjadi sepsis. Peneliti lain mendapatkan 16% bayi sepsis dari ibu dengan khorioamnionitis dan insidens ini tetap tinggi meskipun ibu telah mendapatkan antibiotik yang adekuat⁽³⁾. Insidens sepsis neonatorum yang lebih tinggi pada penelitian ini mungkin akibat pemberian antibiotika yang tidak adekuat, sebab semua kasus hanya diberi antibiotika penisilin (tanpa cakupan untuk kuman gram negatif).

Hubungan khorioamnionitis klinis dengan sepsis didapatkan bermakna. *Odd ratio* terjadinya sepsis neonatorum *onset* awal pada ibu dengan khorioamnionitis pada salah satu penelitian adalah 6,42⁽⁶⁾. Dari uji korelasi didapatkan hubungan yang bermakna antara khorioamnionitis dengan lama ketuban pecah, jumlah pemeriksaan vagina dan infeksi Streptokokus Grup Beta; hal ini menunjukkan khorioamnionitis disebabkan oleh infeksi ascenden dari flora vagina ke kavum uteri.

Pada penelitian ini didapatkan 14 kasus (12,4%) ibu dengan febris dan mempunyai hubungan bermakna dengan sepsis pada bayi. Dari 14 kasus, 9 kasus (64,3%) adalah kasus khorioamnionitis dan pada 5 kasus (35,7 %) ditemukan febris tanpa tanda khorioamnionitis lainnya. Dari uji korelasi terlihat febris ibu mempunyai hubungan kuat dengan khorioamnionitis dan jumlah pemeriksaan vagina. Jadi makin sering dilakukan pemeriksaan vagina risiko febris pada ibu akan meningkat. Koloni kuman Streptokokus Grup Beta didapatkan pada 26 kasus (23,0%) pada kelompok ini, 4 kasus (15,4%) bayi yang dilahirkan menjadi sepsis dibandingkan dengan 1,1% pada ibu yang tidak terkoloni ($p < 0,05$). Uji dengan kuman lain tidak mendapatkan hasil bermakna : Stafilokokus ($p = 0,734$), *E. coli* ($p = 0,643$) dan *Enterobacter* ($p = 0,800$). Peneliti lain mendapatkan insidens sepsis neonatorum pada ibu dengan koloni Streptokokus Grup Beta adalah 7-11%.⁽³⁾

Lama ketuban pecah berhubungan dengan infeksi neonatal; hal ini dihubungkan dengan peningkatan koloni kuman, infeksi *ascending* dan jumlah pemeriksaan vagina (*vaginal toucher*). Insidens sepsis pada ibu dengan lama ketuban pecah kurang 12 jam adalah 2,7% dibandingkan 5,2% pada subjek dengan lama ketuban pecah lebih 12 jam, kasus sepsis paling tinggi (4 kasus - 80%) ditemukan pada persalinan setelah 18 jam pecah ketuban. Insidens sepsis neonatorum pada persalinan setelah ketuban pecah ≥ 18 jam adalah 11,7 % dibandingkan dengan 1,3% pada persalinan kurang dari 18 jam setelah pecah ketuban. Di Amerika (sesuai rekomendasi ACOG) umumnya lama ketuban pecah lebih 18 jam dianggap sebagai risiko terjadinya infeksi neonatus.⁽⁶⁾ Frekuensi pemeriksaan vagina (*vaginal toucher*) dihubungkan dengan peningkatan infeksi neonatus karena meningkatnya infeksi *ascenden* dari vagina ke kavum uteri. Risiko relatif terjadinya infeksi/sepsis bayi pada pemeriksaan vagina ≥ 5 kali dibandingkan < 5 kali adalah 2,1 ($p > 0,05$).

Frekuensi pemeriksaan vagina yang secara statistik bermakna terhadap terjadinya sepsis adalah jika dilakukan lebih 8 kali (RR : 9,16, $p = 0,014$).

Tabel 4. Hubungan faktor risiko terhadap sepsis neonatorum dengan analisis multivariat

No	Variabel	n	%	RR	p
1.	Khorioamnionitis klinis	9	8,0	37,03	0,001
2.	Febris	14	12,4	22,03	0,021
3.	Koloni Streptokokus Grup Beta	26	23,0	9,59	0,022
4.	Lama ketuban pecah > 18 jam	34	30,0	6,19	0,356
5.	Lama ketuban pecah > 24 jam	11	9,7	5,45	0,471
6.	Jumlah vt > 8 kali	3	2,7	6,09	0,061

Dari perhitungan *chi-square* faktor risiko yang bermakna pada ibu dengan KPD terhadap sepsis neonatorum yaitu: khorioamnionitis klinis ($p=0,001$), febris $\geq 37,6^{\circ}\text{C}$ ($p=0,001$), kolonisasi Streptokokus Grup Beta ($p=0,002$), ketuban pecah >18 jam ($p=0,013$), ketuban pecah >24 jam ($p=0,02$) dan jumlah pemeriksaan vagina > 8 kali ($p=0,014$) (**Tabel 3**). Hubungan faktor risiko terhadap sepsis neonatorum dengan analisis regresi logistik multivariat dapat dilihat pada **Tabel 4**. Terlihat faktor risiko yang paling berperan atau dengan nilai prediksi paling kuat untuk terjadinya sepsis neonatorum adalah khorioamnionitis klinis ($p=0,001$), febris ($p=0,021$) dan kolonisasi Streptokokus Grup Beta ($p=0,022$), sedangkan untuk variabel lama ketuban pecah > 18 jam maupun > 24 jam dan jumlah pemeriksaan vagina > 8 kali didapatkan $p > 0,05$.

Demam ibu saat persalinan perlu mendapat perhatian karena mungkin menandakan adanya infeksi maternal terutama pada kasus dengan risiko infeksi misalnya pada KPD. Meskipun demam dapat disebabkan oleh bukan infeksi, morbiditas perinatal ditemukan lebih tinggi pada persalinan ibu dengan febris. Peranan Streptokokus Grup Beta sebagai faktor risiko sepsis neonatorum sudah diketahui sejak dua dekade terakhir, terutama jika ditemukan saat persalinan dibandingkan jika ditemukan saat kehamilan. Apabila pada ibu dengan koloni Streptokokus Grup Beta tidak ditemukan faktor risiko lain saat persalinan maka peran kuman tersebut sebagai penyebab sepsis berkisar 20-30%.⁽⁷⁾

Dari keseluruhan pasien dengan KPD aterm jumlah pasien yang mempunyai faktor risiko satu atau lebih (febris, khorioamnionitis klinis, lama ketuban pecah >18 jam, adanya koloni Streptokokus Grup Beta dan jumlah pemeriksaan vagina > 8 kali) adalah 58 kasus (51,3%) dan subjek tanpa faktor risiko sebanyak 55 kasus (48,7%). Tidak ditemukan sepsis neonatorum pada bayi yang dilahirkan dari ibu tanpa faktor risiko.

KESIMPULAN

Dari 113 kasus bayi yang dilahirkan dari ibu dengan KPD aterm didapatkan insidens sepsis neonatorum dini klinis 4,4% dan insidens sepsis neonatorum dini pasti 2,65%. Faktor risiko meliputi : febris : 12,4%, khorioamnionitis klinis : 8,0%, koloni kuman Streptokokus Grup Beta : 23,0%, lama ketuban pecah > 18 jam : 30,0% dan jumlah pemeriksaan vagina > 8 kali : 2,7%. Dari kultur apusan vagina distal pasien dengan KPD aterm koloni kuman dominan adalah *E.coli* : 32,7%, *Enterobacter* : 24,8%, Stafilokokus : 23,9% dan Streptokokus Grup Beta 23,0%.

Faktor risiko yang bermakna terhadap insidens sepsis neonatorum adalah : febris, khorioamnionitis, koloni kuman Streptokokus Grup Beta, lama ketuban pecah > 18 jam, lama ketuban pecah > 24 jam: dan jumlah pemeriksaan vagina > 8 kali (**Tabel 3**).

Dengan analisis regresi multivariat didapatkan faktor risiko yang paling berperan dalam terjadinya sepsis neonatorum adalah khorioamnionitis klinis, febris dan koloni kuman Streptokokus Grup Beta. Apabila pendekatan faktor risiko dipakai dalam penatalaksanaan pasien KPD maka subjek penelitian dengan ≥ 1 faktor risiko didapatkan pada 51,3%.

SARAN

Perlu uji klinis pemberian antibiotika profilaksis kasus KPD pada seluruh kasus dibandingkan dengan pemberian antibiotika profilaksis hanya pada kelompok dengan faktor risiko sesuai dengan rekomendasi ACOG/AAP. Pada kasus risiko tinggi infeksi neonatus seperti kasus dengan khorioamnionitis klinis, di samping pemberian antibiotika yang mencakup kuman Gram positif (ampisilin atau penisilin) perlu ditambahkan obat yang mencakup kuman Gram negatif misalnya gentamisin.

KEPUSTAKAAN

1. Monintja HE. Beberapa masalah perawatan intensif neonatus. FKUI, Jakarta 1995.: 217-29
2. Gjoni M. Preterm premature rupture of the membranes. Matweb Network 1998:1-6
3. Seaward P, Hannah M, Myhr T, Farine D, Ohlsson A, Wang E. International multicenter term PROM study. Evaluation of predictors of neonatal infection in infant born to patients with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1998;179: 635-9
4. Benitz W, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early onset group B streptococcal sepsis : Estimation of odds ratio by critical literature review. Pediatrics 1999a;103 : 72-7
5. Bernstein PS. Reduction of early-onset, neonatal group B streptococcal sepsis. The American College of Obstetricians and Gynecologists 48th Annual Meeting 2000: 1-5
6. Benitz W, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early onset group B Streptococcal sepsis : Estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 1999b;103 : 78-99
7. Towers CV, Rumney P, Minkiewicz S, Asrat T, Incidence of intrapartum maternal-perinatal risk factors for identifying neonatus at risk for early onset neonatal sepsis : A prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181 : 1197-202