

**FAKTOR RISIKO DAN KESAMAAN JENIS KUMAN  
JALAN LAHIR IBU DENGAN KULTUR DARAH PADA  
SEPSIS NEONATAL AWITAN DINI**

*RISK FACTORS AND SIMILARITY OF BACTERIAL MOTHER'S  
BIRTH CANAL WITH BLOOD CULTURE IN EARLY ONSET  
NEONATAL SEPSIS*



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2  
Magister Ilmu Biomedik dan gelar Dokter Spesialis Anak Program  
Pendidikan Dokter Spesialis I**

**Dr. Diapari Arisandi Nasution**

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU  
BIOMEDIK DAN PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER  
SPESIALIS I ILMU KESEHATAN ANAK**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

**2008**

TESIS

**FAKTOR RISIKO DAN KESAMAAN JENIS KUMAN  
JALAN LAHIR IBU DENGAN KULTUR DARAH PADA  
SEPSIS NEONATAL AWITAN DINI**

*RISK FACTOR AND SIMILARITY OF BACTERIAL MOTHER'S BIRTH CANAL  
WITH BLOOD CULTURE IN EARLY ONSET NEONATAL SEPSIS*

Disusun oleh

**Diapari Arisandi Nasution**

**Telah** dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 17 September 2008 dan  
dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Kedua**

**Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, Sp.A(K)**

**Dr. MMDEAH Hapsari, Sp.A(K)**

**NIP. 130 354 868**

**NIP. 140 202 120**

**Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP**

**Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik UNDIP**

**Dr. Alifiani Hikmah P, Sp.A(K)**

**Prof. Dr. H. Soebowo, Sp.PA(K)**

**NIP 140 214 483**

**NIP 130 352 549**

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan, untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, September 2008

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat serta ridlo-NYA, laporan penelitian dengan judul “**FAKTOR RISIKO DAN KESAMAAN JENIS KUMAN JALAN LAHIR IBU DENGAN KULTUR DARAH PADA SEPSIS NEONATAL AWITAN DINI**” dapat terselesaikan, guna memenuhi sebagian syarat dalam mencapai derajat Strata 2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan kami. Namun karena dorongan keluarga, bimbingan para guru serta bantuan dan kerjasama yang baik dari rekan-rekan maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak pihak yang telah membantu dalam penyelesaian laporan ini, jadi tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini kami menghaturkan terima kasih serta penghormatan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. DR. Dr. Susilo Wibowo, MS. Med, SpAnd**, Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya, dan mantan Rektor Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh PPDS-1 IKA FK UNDIP Semarang.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro, **Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD** yang telah memberikan ijin untuk menempuh Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNDIP **Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K), Prof. Dr. Edi Dharmana, PhD, SpPar(K)** dan **Dr.**

**Kusmiyati DK, MKes** atas bimbingan dan sarannya serta sebagai tim penguji Proposal Penelitian dan Tesis.

4. **Dr. Soejoto, PAK, SpKK(K)**, Dekan FK UNDIP beserta jajarannya, serta mantan Dekan Dr. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H dan Prof. Dr. Kabulahman, SpKK, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 IKA FK UNDIP.
5. **Dr. Budi Riyanto, SpPD, MSc**, Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta jajaran Direksi, serta mantan Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr. Gatot Suharto, MMR yang telah memberikan ijin pada penulis untuk menempuh PPDS-1 di Bagian IKA/SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. **Dr. Budi Santosa, SpA(K)**, Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi kesempatan serta bimbingan kepada penulis dalam mengikuti PPDS-1.
7. **Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)**, mantan Ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang juga selaku pembimbing satu, yang telah memberikan kesempatan, bimbingan serta arahan dengan sabar dan tulus dalam menyelesaikan tesis
8. **Dr. MMDEAH Hapsari, Sp.A(K)** sebagai pembimbing kedua, atas segala bimbingan serta arahan dengan sabar, tulus dan bijaksana, sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
9. **Dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)**, Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP, serta Dr. Hendriani Selina, MARS, SpA(K) selaku mantan Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP dan Direktur Keuangan RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya atas kebijaksanaan, dorongan serta motivasi kepada penulis.

10. **Dr. I. Hartantyo Sp.A(K)** selaku dosen wali atas segala bimbingan dan dorongan selama menempuh pendidikan dan khususnya untuk menyelesaikan penelitian ini.
11. Terima kasih atas bimbingan serta arahan penulis ucapkan kepada **Dr. M. Sakundarno Adi, MSc, Dr. Hardian** sebagai pembimbing metodologi dan statistik.
12. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp.PA(K) FIAC, Prof. dr. MI Widiastuti Sp.S(K), PAK, M. Kes, dr. Winarto, DMM, SpMk, SpM(K), dr. Herawati Juslam, Sp.A(K), dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K), dr. Gatot Irawan Sarosa Sp.A, dr. Bambang Sudarmanto Sp.A(K)** sebagai tim penguji. Terima kasih atas bimbingannya serta kebijaksanaan dalam perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.
13. Kepada para guru besar serta staf pengajar Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, SpA(K), Prof. DR. Dr. Hariyono, SpA(K), Prof. DR. Dr. Ag. Soemantri, SpA(K), SSi(Stat), Prof. DR. Dr. I. Sudigbia, SpA(K), Prof. DR. Dr. Lydia Kristanti K, SpA(K), Prof. DR. Dr. Harsoyo N, SpA(K), DTM&H, DR. Dr. Tatty Ermin S, SpA(K), PhD, Prof. Dr. Sidhartani Zain, MSc, SpA(K), Dr. R. Rochmanadji W, SpA(K), MARS, DR. Dr. Tjipta Bachtera, SpA(K), Dr. Moedrik Tamam, SpA(K), Dr. H. M. Sholeh Kosim, SpA(K), Dr. Rudy Susanto, SpA(K), Dr. I. Hartantyo, SpA(K), Dr. Herawati Juslam, SpA(K), Dr. JC Susanto, SpA(K), Dr. Agus Priyatno, SpA(K), Dr. Dwi Wastoro D, SpA(K), Dr. Asri Purwanti, SpA(K), MPd, Dr. Bambang Sudarmanto, SpA(K), Dr. Mexitalia Setiawati, SpA(K), Dr. H. M. Herumuryawan, SpA, Dr. Gatot Irawan S, SpA,

Dr. Anindita S, SpA, Dr. Wistiani Sp.A, Dr. M. Supriyatna, SpA, Dr. Fitri Hartanto, Sp.A  
Dr. Omega Melyana, SpA, yang telah berperan besar dalam proses pendidikan penulis.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-1 IKA serta khususnya teman-teman angkatan Januari 2003 yaitu dr. Gondo Purwadi Sp.A, dr. Robert Soetandio Sp.A, dr. Ninung Rose Diana Sp.A, dr. Agustini Utari Sp.A, dr. Christianus Wagesetiawan Sp.A, dr. Baginda, dr. Qodri Santosa, dr. Puji Leksono terimakasih banyak atas bantuan serta kerjasamanya. Kepada para perawat PBRT, Ruang X, PICU-NICU, bangsal Anak lantai I dan II, Tata Usaha dan segenap karyawan/karyawati Bagian IKA, penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama dan bantuannya.

Kepada ayahanda H. Drs. Gontar Alam Nasution dan Ibunda tercinta Hj. Errina (Alm) serta kakak/abangku Alri Syahputra Nst ST, Gina Syahfitri Nst SH, dr. Indra Syakti Nst, Ikhwan Rinanda Nst SE dan adikku tercinta Eka Ramadhona Nst S.Sos, kakak iparku serta keponakan-keponakanku yang lucu-lucu, penulis ucapkan terima kasih tiada terhingga atas bantuan moril, materil, perhatian, dukungan, nasehat serta doa tulus yang penulis rasakan sejak memulai pendidikan hingga sekarang. Semoga Allah SWT senantiasa memuliakan, memberi kebahagiaan serta keselamatan di dunia dan akhirat.

Terima kasih kepada keluarga angkatku ibu Endah Rahmawati dan bapak Mudjiyono beserta anak-anaknya Nanda Puji Ariawan dan Nandia Maya Damayanti yang telah memberi dorongan semangat untuk menyelesaikan tesis saya ini.

Terimakasih setulusnya pada Penulis menyampaikan terima kasih kepada RR. Kartika Dwi Septieningtyas dan Ferdy Kurniawan Cayami yang dengan sabar mengajari dan membantu saya dalam analisa statistik penelitian.

Terima kasih juga penulis ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kiranya hanya Allah SWT membalas segala kebaikannya kepada penulis, Amin.

Tiada gading yang tak retak, penulis mohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan serta sumbang saran untuk dapat meningkatkan kualitas dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya, dari lubuk hati yang paling dalam penulis mohon maaf setulusnya kepada semua pihak atas segala kesalahan serta kekhilafan dalam bertutur kata maupun sikap yang mungkin kurang berkenan dalam berinteraksi selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah Arrahman dan Arrahim senantiasa melimpahkan rahmat, keberkatan serta ridlo-NYA kepada kita sekalian, Amin.

Semarang, September 2008

**Penulis**



## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Lembar Pengesahan .....	ii
Kata Pengantar .....	iii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar .....	xii
Daftar Singkatan .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1. Tujuan umum .....	6
1.3.2. Tujuan khusus .....	7
1.4 Originalitas penelitian .....	7
1.5 Manfaat Penelitian .....	9
1.5.1 Pengembangan ilmu .....	9
1.5.2 Penelitian .....	9
1.5.3 Pelayanan Kesehatan .....	9
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>11</b>
2.1 Sepsis .....	11
2.2 Etiologi .....	12
2.3 Patofisiologi .....	13
2.4 Faktor risiko .....	17
2.5 Diagnosis .....	20

<b>BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>25</b>
3.1 Kerangka Teori .....	25
3.2 Kerangka Konsep .....	26
3.3 Hipotesis .....	26
<b>Bab 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ruang lingkup penelitian .....	27
4.2. Tempat dan waktu penelitian .....	27
4.3. Jenis dan rancangan penelitian .....	27
4.4. Populasi dan sampel .....	28
4.4.1. Populasi Target .....	28
4.4.2. Populasi Terjangkau .....	28
4.4.3. Sampel Penelitian .....	28
4.4.4. Besar sampel .....	29
4.4.5. Cara sampling .....	30
4.5. Variabel Penelitian .....	31
4.5.1. Variabel Bebas .....	31
4.5.2. Variabel Terikat .....	31
4.6. Definisi operasional .....	32
4.7. Cara pengumpulan data .....	33
4.7.1 Jenis Data dan Instrumen serta peralatan .....	33
4.7.1.1 Sepsis Neonatal .....	33
4.7.1.2 Faktor risiko .....	34
4.7.1.3 Jenis Kuman.....	34
4.8. Alur Penelitian .....	35
4.9. Analisis Statistik.....	36
4.10. Etika Penelitian.....	36

<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>37</b>
5.1. Karakteristik neonatus dan ibu.....	37
5.2. Faktor ibu sebagai faktor risiko sepsis neonatal awitan dini .....	39
5.3. Faktor neonatus sebagai faktor risiko sepsis awitan dini.....	40
5.4. Kesamaan kuman pada jalan lahir ibu dengan kuman penyebab pada kultur darah neonatus sepsis awitan dini .....	42
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
6.1 Faktor risiko ibu .....	45
6.2 Faktor risiko neonatus .....	48
6.3 Keterbatasan Penelitian .....	54
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>55</b>
7.1. Kesimpulan .....	55
7.2. Saran .....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>57</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>58</b>
1. <i>Ethical Clearance</i>	
2. Surat Persetujuan Penelitian	
3. Teknik Pengambilan Swab Vagina	
4. Hasil Analisis Data	

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Sistim skoring faktor risiko sepsis neonatorum .....	21
<b>Tabel 2.</b> Sistim skoring hematologis (HSS) untuk menegakkan diagnosis dini sepsis neonatal awitan dini dan lambat .....	23
<b>Tabel 3.</b> Sistim Skor Hematologis untuk Prediksi Sepsis Neonatal .....	24
<b>Tabel 4.</b> Karakteristik neonatus sepsis awitan dini dan neonatus tanpa sepsis beserta ibu masing-masing .....	37
<b>Tabel 5.</b> Faktor risiko pada ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini .....	39
<b>Tabel 6.</b> Faktor risiko pada neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini .....	40
<b>Tabel 7.</b> Faktor risiko ibu dan faktor risiko neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini.....	41
<b>Tabel 8.</b> Jenis kuman pada jalan lahir ibu .....	42
<b>Tabel 9.</b> Jenis kuman pada sepsis neonatal awitan dini .....	43
<b>Tabel 10.</b> Kuman jalan lahir ibu dengan kultur darah neonatus sepsis .....	43
<b>Tabel 11.</b> Sensitifitas kuman neonatus sepsis terhadap beberapa jenis antibiotik.....	44

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b> Algoritma transmisi bakteri materno-fetal.....	19
--	----

## DAFTAR SINGKATAN

BBLR	Bayi Berat Lahir Rendah
CI	<i>Confidence Interval</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
FKUNDIP	Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
GBS	<i>Grup B Streptococcus</i>
GMCSF	<i>Granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
HSS	<i>Hematologic Scoring System</i>
IUGR	<i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
IMR	<i>Infant Mortality Rate</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IFN	<i>Interferon</i>
Ig	Immunoglobulin
KPD	Ketuban Pecah Dini
LPS	Lipopolisakarida
NA	Netronagar
NFkB	<i>Nuclear factor Kappa</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PMN	Polimorfonuklear
PBRT	Perawatan Bayi Risiko Tinggi
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RG	Ruang Gabung
SKRT	Survei Kesehatan Rumah Tangga
TLR	<i>Toll like receptor</i>
TNF	<i>Tumour Necrosis Factor</i>
TORCH	<i>Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex</i>
USG	Ultrasonografi
WHO	<i>World Health Organization</i>

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Sepsis neonatal awitan dini terjadi sejak lahir sampai 5-7 hari pertama kehidupan. Diketuainya ibu dengan faktor risiko, kuman di jalan lahir maka kita dapat menentukan jenis antibiotik pada neonatus setelah lahir yang mengalami sepsis.

**Tujuan:** Menentukan faktor-faktor pada ibu dan neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini dan kesamaan jenis kuman antara jalan lahir dengan kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

**Metode:** Disain penelitian kasus kontrol. Variabel adalah ibu dan neonatus dengan faktor risiko yang diambil secara *berpasangan*. Ibu dengan faktor risiko melahirkan pervaginam dilakukan swab vagina dan neonatus dengan faktor risiko dilakukan kultur darah untuk menentukan kejadian sepsis neonatus awitan dini dan jenis kuman. Faktor risiko di analisis dengan rasio Odds (95% CI) secara multivariat dan kesamaan jenis kuman dianalisis dengan uji Kappa.

**Hasil:** Subjek terdiri dari 24 kasus neonatus sepsis dan 24 kontrol neonatus sehat dengan jumlah ibu 48. Didapat faktor risiko yang berhubungan bermakna adalah ketuban pecah dini >6 jam (OR 14,6 95%CI 1,0-208,8). Faktor risiko neonatus adalah asfiksia (OR 10,9 95%CI 1,0-114,5). Variabel preterm, BBLR dan usia gestasi <37 minggu belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko (*inclusive*) Ada kesamaan jenis kuman antara jalan lahir dengan kultur darah neonatus walaupun dengan uji Kappa tidak bermakna (p=0,07) Bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Enterococcus fecalis*.

**Kesimpulan:** Faktor risiko kejadian sepsis neonatal awitan dini pada ibu adalah ketuban pecah dini sedangkan pada neonatus adalah asfiksia. Ada kesamaan jenis kuman antara kuman jalan lahir ibu dengan kultur darah neonatus.

**Kata kunci:** sepsis neonatus, faktor risiko, jenis kuman

## **ABSTRACT**

**Background:** *Early onset neonatal septic developed since born until 5-7 days of life. Identified bacterial in canal birth with mother's risk factor we can decided antibiotic therapy to the neonate after born which suffered sepsis.*

**Objective:** *To define the factors from mother and neonate related early onset neonatal septic and similarity of bacteria in canal birth with blood culture of early onset neonatal sepsis in Dr. Kariadi hospital.*

**Method:** *Design case control. Variable consist of mother and neonate with risk factor were taken with matching sample. Mother with risk factors who underwent vaginal delivery was taken vaginal swab and neonate with risk factors was taken blood culture to identify developed of neonatal septic and the bacterial pathogen. Risk factor analized with Odds ratio (95%CI) and the similarity bacterial pathogen with Kappa.*

**Result:** *Subject consist of 24 cases neonatal sepsis dan 24 healthy neonate as control with 48 mothers. Mother's significant risk factors were premature rupture of the membran > 6 hours (OR 14,6 95% CI 1,0-208,8). Neonate's risk factors were asphyxia (OR 10,9 95%CI 1,0-114,5). Preterm, low birth weigh, and gestation <37 weeks were inclusive factors The pathogen was similar in birth canal and blood culture of neonate but with Kappa test doesn't signifant. The most bacterial pathogen was Enterococcus fecalis.*

**Conclusion:** *The risk factor of early onset neonatal sepsis from mother is premature rupture membrane and from neonate is asphyxia. The bacterial pathogen was similar in birth canal and in neonate blood culture as well.*

**Key word:** *neonatal septic, risk factor, bacterial pathogen*



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Sampai saat ini, sepsis neonatus masih merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas bayi baru lahir. Di negara berkembang, hampir sebagian besar neonatus yang di rawat mempunyai kaitan dengan masalah infeksi. Hal yang sama ditemukan di negara maju pada bayi yang dirawat di unit perawatan intensif neonatus.<sup>1</sup> Angka kematian bayi (*Infant Mortality Rate / IMR*), 2/3 dari seluruh kematian bayi dibawah satu tahun merupakan kematian bayi usia kurang 1 bulan (*Neonatal Mortality Rate*), dimana yang 2/3 nya merupakan kematian bayi usia kurang 1 minggu (*early neonatal mortality rate*) dan 2/3 dari jumlah tersebut meninggal dalam usia 24 jam pertama. Disimpulkan bahwa kematian neonatus merupakan komponen utama kematian bayi (IMR) yaitu angka yang dipakai sebagai indikator kemajuan kesehatan di suatu negara (sistim kesehatan nasional).<sup>2</sup> Dalam laporan WHO yang dikutip *Child Health Research Project Special Report: Reducing perinatal and neonatal mortality* (1999) dikemukakan bahwa 42% kematian neonatus terjadi karena berbagai bentuk infeksi.<sup>3</sup>

Angka kejadian sepsis di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8-18/1000) dibandingkan negara maju (1-5/1000).<sup>4</sup> Di Indonesia di RSCM Jakarta (2005) kejadian sepsis 13,68% kelahiran hidup dengan kematian 14,18%<sup>5</sup> sedang di RS Dr. Kariadi Semarang (2004) sebesar 33,1% dengan kematian 20,3%.<sup>6</sup>

Paparan infeksi neonatus yang terjadi saat kehamilan/prenatal dimasukkan dalam kelompok infeksi paparan dini (*early onset*) dengan gejala klinik sepsis terlihat dalam 3-7 hari pertama kehidupan. Paparan infeksi prenatal terjadi secara hematogen dari ibu hamil

yang menderita penyakit antara lain virus atau parasit seperti *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes* (TORCH) ditransmisikan secara hematogen melewati plasenta ke janin. Infeksi dapat menyebabkan aborsi spontan dini, malformasi kongenital, pertumbuhan terhambat intrauterin, lahir prematur, lahir mati, penyakit akut selama masa neonatal atau infeksi persisten dengan sekuele. Infeksi bakteri lebih sering didapat saat intranatal atau paska natal. Paparan neonatus terhadap bakteri terjadi pertama kali saat ketuban pecah atau saat bayi melalui jalan lahir (intranatal).<sup>7</sup>

Beberapa rumah sakit rujukan melaporkan bahwa *Streptococcus group B* adalah penyebab paling sering kemudian bakteri enterik gram negatif terutama *Escherichia coli*.<sup>8,9,10,11,12</sup> Di negara berkembang resistensi multipel bakteri yang didapat dari rumah sakit disebabkan kurangnya kebersihan pelayanan yang menyebabkan infeksi awitan dini.<sup>10</sup> Di rumah sakit anak Lahore organisme gram negatif penyebab utama (80%) yaitu *E. coli* (45,8%), *Klebsiella* (17,2%), *Pseudomonas* (16,2%).<sup>13</sup> Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo selama tahun 2002 kuman yang ditemukan pada awitan dini berturut-turut adalah *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp* dan *Coli sp.*<sup>14</sup> Sedangkan rumah sakit Dr. Kariadi di PICU/NICU dari Januari 1999 - Juni 2001 didapatkan *Enterobacter* merupakan isolat terbanyak yaitu 41,85 % dari spesimen darah, 41,5% spesimen urin, dan 26,7% spesimen cairan serebrospinal (CSS).<sup>15</sup>

Infeksi *Streptococcus group B* penyebab nomor 2 pada 20 - 25 % kasus lahir seksio sesarea atau sebanyak lebih 300 kasus. Infeksi selama masa purperalis sebanyak 2 dari 1000 persalinan.<sup>16</sup> Di Kanada rata-rata infeksi *Streptococcus group B* berkisar 0.44 - 2.1 per 1000 kelahiran pada tahun 1994 kemudian menurun menjadi 0.25 dari 1000 kelahiran pada tahun 1999, disebabkan karena diketahuinya faktor risiko sebagai

petunjuk yaitu partus prematur, infeksi *Grup B Streptococcus (GBS)* sebelumnya, demam intrapartum dan ketuban pecah lebih 18 jam sebelum persalinan.<sup>6,17</sup> Beberapa data prevalen infeksi GBS di United Kingdom berkisar 0,5 - 1,15 kasus dari 1000 kelahiran hidup. Di Australia prevalen infeksi GBS didapatkan 79 % dan Amerika 28 % pada bayi prematur.<sup>18</sup>

Penelitian di *University of Miami Medical Center-Jackson Memorial Hospital* didapatkan bahwa ketuban pecah dini lebih 18 jam dan prematuritas <37 minggu mempunyai kecenderungan terjadi sepsis neonatal awitan dini,<sup>19</sup> sedangkan penelitian di Inggris didapatkan bahwa pada neonatus dengan riwayat prematur, ketuban pecah lebih 18 jam dan demam intrapartum lebih banyak terjadi sepsis neonatal awitan dini.<sup>18</sup> Di RSUP dr. Kariadi Semarang batasan waktu untuk ketuban pecah dini sesuai protap pelayanan perinatologi tahun 2000 yaitu > 6 jam.<sup>6</sup> Di Indonesia, khususnya di rumah sakit rujukan, penelitian tentang faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini, berdasar penelusuran pustaka belum banyak dijumpai.

Terapi empirik diperlukan pada neonatus infeksi/sepsis sambil menunggu hasil kultur darah, dimana hasil didapat setelah 5-7 hari pengambilan. Untuk terapi empirik diperlukan jenis antibiotik yang sesuai dengan pola kuman dan tes kepekaan berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya.<sup>1</sup> Sehingga perlu diteliti kuman ibu saat prenatal dan kuman neonatus pada kejadian neonatus infeksi/sepsis.

Menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus tidak mudah karena gejala kelainannya tidak spesifik, dapat menyerupai keadaan lain yang disebabkan oleh non infeksi. Gejala klinik sepsis neonatus meliputi temperatur yang tidak stabil (hipotermi atau hipertermia), respirasi distres (apnu, takipnu, sianosis), merintih, letargi, muntah,

distensi abdomen, peningkatan sisa makanan, kuning, kejang, purpura dan syok.<sup>20,21</sup> Deteksi dini adanya sepsis pada neonatus sangat penting dalam pengelolaan penderita,<sup>22</sup> sebab hasil kultur darah yang merupakan *gold standard* diagnosis sepsis baru dapat diketahui dalam waktu minimal 3-5 hari.<sup>23,24</sup> Beberapa pakar telah membuat sistim skoring yang meliputi gejala klinis dan faktor penunjang meliputi faktor risiko, laboratorium diantaranya Sales-santos M, Bunye MO (1995) yang telah membuat sistim skor hematologis untuk prediksi sepsis neonatal.<sup>25</sup>

Untuk mencegah infeksi pada neonatus direkomendasikan pemberian antibiotik pada ibu selama proses persalinan bila kultur rektovaginal positif, yang diketahui sebelum persalinan atau adanya faktor risiko terjadinya infeksi pada bayi yang dilahirkan.<sup>26,27</sup> Hal tersebut juga merupakan protap di bagian Obstetri Ginekologi RSUP Dr. Kariadi. *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetrics* (1996) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (1996) menganjurkan salah satu dari dua strategi. Yang pertama adalah mengobati wanita dengan kemoprofilaksis semata-mata berdasarkan faktor risiko tanpa melakukan penapisan pembiakan. Yang kedua adalah melakukan pembiakan pada minggu ke-35 sampai 37, dan memberikan terapi intrapartum dengan penisilin apabila biakan positif. Di Parkland Hospital, wanita dengan faktor risiko untuk infeksi neonatus yang disebabkan kuman *Streptococcus group B* diberi ampisilin intravena intrapartum dan semua neonatus diberi penisilin G di kamar bersalin.<sup>4</sup>

Peneliti ingin mengetahui faktor-faktor risiko pada ibu dan neonatus dalam kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi dan apakah ada persamaan antara jenis kuman pada neonatus yang menderita sepsis awitan dini dengan kuman di jalan lahir ibu (infeksi intranatal) sehingga jika memang ada persamaan, maka seandainya didapatkan

kasus sepsis awitan dini pada neonatus, hasil kultur kuman dan sensitifitasnya dari jalan lahir ibu dapat digunakan sebagai panduan pengobatan terapi empirik.

## **B. Perumusan Masalah :**

1. Faktor-faktor pada ibu yang merupakan faktor risiko kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi
2. Faktor-faktor pada neonatus yang merupakan faktor risiko kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi
3. Jenis kuman yang didapatkan pada neonatus sebagai penyebab sepsis neonatal awitan dini
4. Jenis kuman yang ditemukan pada jalan lahir ibu
5. Persamaan antara jenis kuman penyebab sepsis awitan dini pada neonatus dengan jenis kuman pada jalan lahir ibu
6. Antibiotik yang sensitif terhadap pola kuman yang ada.

## **C. Tujuan Penelitian :**

### 1.3.1. Tujuan umum :

Mengetahui faktor-faktor pada ibu dan neonatus yang merupakan faktor risiko sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi dan mengetahui persamaan antara jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini dengan jenis kuman pada jalan lahir ibu serta sensitifitas pola kuman terhadap beberapa jenis antibiotik.

### 1.3.2. Tujuan khusus :

- a. Menentukan faktor-faktor pada ibu yang merupakan faktor risiko kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
- b. Menentukan faktor-faktor pada neonatus yang merupakan faktor risiko kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
- c. Mengetahui jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini.
- d. Mengetahui jenis kuman pada jalan lahir ibu.
- e. Mengetahui adakah persamaan antara jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini dengan kuman pada jalan lahir ibu.
- f. Mengetahui sensitivitas kuman terhadap beberapa jenis antibiotik.

### D. Originalitas penelitian

Originalitas penelitian ini dibandingkan penelitian sebelumnya ialah belum pernah diteliti kesamaan jenis kuman antara jalan lahir ibu dengan kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini serta faktor-faktor risiko terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini khususnya pada RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Beberapa penelitian terdahulu yang berkaitan dengan sepsis neonatal awitan dini.

No.	Judul	Design penelitian	Hasil	Sumber Pustaka
1.	Risk factor and oppotunities for prevention of early-onset neonatal sepsis	<i>Multicenter case-control study</i>	1. GBS & E.coli penyebab infeksi tersering 2. GBS didapatkan pada demam intrapartum,pemeriksaan vagina	Schuchat A (2000)

				3. Faktor risiko ibu partus prematurus, demam intrapartum, KPD $\geq$ 18 jam	
2.	Risk factor for early-onset streptococcal disease in neonate	Population-based case control study		Faktor risiko terjadinya infeksi GBS adalah bayi berat lahir rendah, partus prematuritas, amnionitis, demam intrapartum, KPD	Adair CE (2003)
3.	Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy	Kohort prospektif		1. Risiko paling sering adalah demam intrapartum (79%) diikuti prematuritas (32%), ketuban pecah dini (32%) 2. Kombinasi ampisilin intrapartum dan penisilin postpartum menurunkan infeksi GBS awitan dini	Velaphi (1999)
4.	Risk factor in early neonatal sepsis	Prospective case control study		Faktor risiko yang bermakna terjadinya neonatal sepsis adalah KPD, cairan amnion bercampur mekonium, berat lahir rendah, prematuritas, nilai Apgar yang rendah.	Shah GS (2006)
5.	Feature of invasive Staphylococcal disease in neonate	Kohort retrospektif		Staphylococcus koagulase negatif sering pada bayi prematur daripada staphylococcus aureus.	Healy C (2006)



## **E. Manfaat Penelitian :**

### **1. Pengembangan ilmu**

Menambah wawasan ilmu dalam:

- Mengidentifikasi faktor-faktor risiko pada ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
- Mengidentifikasi faktor-faktor risiko pada neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
- Mengetahui jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
- Mengetahui jenis kuman pada jalan lahir ibu di RSUP Dr. Kariadi.
- Mengetahui adakah persamaan antara jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini dengan kuman pada jalan lahir ibu dan kepekaan/sensitivitas kuman terhadap beberapa jenis antibiotik.

### **2. Penelitian**

Sebagai titik tolak untuk penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor-faktor perancu, waktu penelitian, dan dana yang memadai.

### **3. Pelayanan kesehatan**

- a. Diketuainya faktor-faktor risiko sepsis neonatal awitan dini baik pada ibu dan neonatus khususnya di RSUP Dr. Kariadi, maka dapat mengantisipasi neonatus yang akan dilahirkan terhadap kemungkinan terjadinya infeksi / sepsis awitan dini.

- b. Diketuainya pola jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini dan hubungannya dengan jenis kuman pada vagina ibu, maka dapat ditentukan jenis antibiotik yang lebih tepat sambil menunggu tes kepekaan dari hasil kultur darah.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sepsis

Sepsis neonatal adalah sindrom klinis kelainan sistemik yang disebabkan infeksi pada bulan pertama kehidupan.<sup>26,27</sup> Sepsis neonatal awitan dini adalah kejadian sepsis pada neonatus yang terjadi pada 72 jam setelah persalinan<sup>28,29</sup> atau 5-7 hari pertama kehidupan.<sup>30,31,32</sup> Infeksi dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur dan jarang karena protozoa.<sup>18</sup> Sepsis awitan dini lebih sering didapatkan pada bayi kurang bulan.<sup>14,26,33</sup> Sepsis berat ialah sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan napas akut atau adanya gangguan dua organ lain (seperti gangguan neurologi, hematologi, urogenital dan hepatologi).<sup>33,34</sup> Angka kejadian sepsis neonatal di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8 – 18/1000 kelahiran) dibanding dengan negara maju (1 – 5 /1000 kelahiran) dimana penyakit ini merupakan penyebab kematian neonatal utama (42%) di negara berkembang.<sup>1,35</sup> Di RS.Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2005 angka kejadian sepsis neonatal sebesar 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian sebesar 14,18 %.<sup>5</sup> Sedangkan di rumah sakit Dr. Soetomo selama tahun 1998-2000 kira-kira 33.8% dari semua infeksi nosokomial dengan angka kematian rata-rata 2,2%.<sup>36</sup> Di RSUP.Dr.Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus tahun 2004 adalah sebesar 33,1 dengan angka kematian 20,3%.<sup>6</sup>

*World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa 5 juta bayi tidak mampu bertahan hidup sampai usia 28 hari setiap tahunnya dan 98% kematian tersebut berasal dari negara berkembang.<sup>37,38</sup> Penyebab kematian neonatus di negara berkembang

berturut-turut ialah penyakit infeksi (42%), asfiksia dan trauma lahir (29%), bayi kurang bulan dan berat lahir rendah (10%), kelainan bawaan (14%) dan sebab lain (4%).<sup>39</sup>

### 2.1.1 Etiologi

Etiologi sepsis neonatorum untuk setiap rumah sakit atau daerah tidak selalu sama.<sup>40</sup> Bakteri, virus, jamur, dan protozoa dapat menyebabkan sepsis.<sup>41</sup> Etiologi berdasarkan kejadiannya, organisme yang paling sering meliputi *Streptococcus group B*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenza* (tipe B dan tanpa tipe), *Staphylococcus koagulase negatif*.<sup>17,41,42</sup> Beberapa rumah sakit rujukan di luar negeri melaporkan bahwa *Streptococcus group B* adalah penyebab paling sering kemudian bakteri enterik gram negatif terutama *Escherichia coli*.<sup>8,9,10,11,12</sup> Di rumah sakit anak Lahore organisme gram negatif penyebab utama (80%) yaitu *E. coli* (45,8%), *Klebsiella* (17,2%), *Pseudomonas* (16,2%).<sup>13</sup> Bakteri / flora vagina ibu pada trimester terakhir adalah *Candida albicans* (33.3%), *Enterobacter* (20.3%), *E. coli* (10.9%), *S. aureus* (15.4%), *Gardnerella* (13.6%), dan *Trichomonas* (10.6%), dimana *Enterobacter* adalah bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi neonatus.<sup>43</sup> Di rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo selama tahun 2002 kuman yang ditemukan pada awitan dini berturut-turut adalah *Enterobacter sp*, *Acinetobacter sp* dan *Coli sp*.<sup>14</sup> Data tahun 2002 dari *neonatal intensive care unit* RSUP. Dr. Kariadi Semarang didapatkan *Enterobacter aerogenes* 47,63%, *Pseudomonas aeruginosa* 28,57% dan *Staphylococcus epidermidis* 4,76%.<sup>44</sup> Di PICU/NICU RSUP Dr. Kariadi dari Januari 1999 - Juni 2001 didapatkan *Enterobacter* merupakan isolat terbanyak yaitu 41,85 dari spesimen darah, 41,5% spesimen urin, dan 26,7% spesimen cairan serebrospinal (CSS).<sup>15</sup>

Infeksi *Streptococcus group B* di negara maju merupakan penyebab nomor 2 yaitu pada 20 - 25 % kasus lahir seksio sesarea atau sebanyak lebih 300 kasus. Infeksi selama masa purperalis sebanyak 2 dari 1000 persalinan.<sup>16</sup> Di Kanada rata-rata infeksi *Streptococcus group B* berkisar 0.44 - 2.1 per 1000 kelahiran tahun 1994 kemudian menurun menjadi 0.25 dari 1000 kelahiran tahun 1999, disebabkan karena diketahuinya faktor risiko sebagai petunjuk yaitu partus prematur, infeksi *Grup B Streptococcus (GBS)*, demam intrapartum, ketuban pecah lebih 18 jam sebelum persalinan.<sup>17</sup> Beberapa data prevalens infeksi GBS di United Kingdom berkisar 0.5 - 1,15 kasus dari 1000 kelahiran hidup. Di Australia prevalens infeksi GBS didapatkan 79 % dan Amerika 28 % pada bayi prematur.<sup>18</sup>

### **2.1.2 PATOFISIOLOGI**

Patofisiologi sepsis neonatal awitan dini akibat interaksi yang kompleks antara mikro-organisme patogen dengan pejamu. Respon inflamasi terhadap bakteri gram negatif dimulai dengan pelepasan *lipopolisakarida (LPS)*, suatu endotoksin dari dinding sel yang dilepaskan pada saat lisis. Organisme gram positif, jamur dan virus memulai respon inflamasi dengan pelepasan eksotoksin/superantigen dan komponen antigen sel. Sebagai respon terhadap LPS terjadi aktivasi sel imun non spesifik (*innate immunity*) yang didominasi oleh sel fagosit mononuklear. Pada sirkulasi, LPS terikat pada protein pengikat LPS, kompleks ini mengikat reseptor CD14, makrofag dan monosit yang bersirkulasi. Eksotoksin dari bakteri gram positif juga dapat merangsang proses yang sama. CD14 berikatan dengan *Toll like receptor (TLR)* kemudian menterjemahkan sinyal ke dalam sel dan terjadi aktivasi regulasi protein (*Nuclear factor Kappa/NFkB*). Sitokin

proinflamasi primer yang diproduksi adalah *tumour necrosis factor* (TNF), *interleukin* (IL) 1 $\beta$ , 6, 8, 12 dan *interferon* (IFN)  $\gamma$ . Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak pada 2 jam setelah masuknya endotoksin.<sup>45</sup> Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, tromboksan, leukotrien, *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin), dan komplemen. Mediator proinflamasi ini mengaktifasi berbagai tipe sel, memulai kaskade sepsis dan menghasilkan kerusakan endotel.<sup>46</sup>

Mediator proinflamasi primer mengaktifasi neutrofil untuk melekat pada sel endotel, aktivasi trombosit, metabolisme asam arakidonat,<sup>46,47</sup> dan mengaktifasi sel T untuk memproduksi IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4 dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF).<sup>48</sup> Agen lain sebagai bagian kaskade sepsis adalah molekul adhesi, kinin, trombin, *myocardial depressant substance*, *beta endorphin*, and *heat shock protein*. Molekul adhesi dan trombin dapat menyebabkan kerusakan endotel, sedangkan IL-4, IL-8 dan *heat shock protein* dapat melindungi terhadap kerusakan.<sup>49,50</sup>

Sel endotel yang cedera dapat menyebabkan granulosit dan konstituen plasma memasuki jaringan inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan organ.<sup>46,51</sup> Inflamasi sel endotel menyebabkan vasodilatasi melalui kerja *nitric oxide* pada otot polos pembuluh darah. Hipotensi berat terjadi akibat produksi *nitric oxide* yang berlebihan, pelepasan peptida vasoaktif seperti bradikinin, serotonin dan ekstrasvasi cairan ke ruang interstisial akibat kerusakan sel endotel.<sup>46</sup>

Sitokin proinflamasi mengaktifasi jalur klasik dan alternatif sistem komplemen.<sup>46</sup> Sistem komplemen merupakan komponen utama *innate immunity*. Meskipun demikian bila terjadi overaktifasi akan menyebabkan kerusakan endotel. C5a dan produk

komplemen lain akan menimbulkan kemotaksis neutrofil, fagositosis dengan pelepasan enzim lisosom, sintesis leukotrien, peningkatan agregasi dan adhesi trombosit dan neutrofil, degranulasi dan produksi oksigen radikal toksik.<sup>46,50</sup> Aktivasi sistem komplemen menghasilkan pelepasan histamin dari sel mast dan peningkatan permeabilitas kapiler, menyebabkan perembesan cairan ke ruang interstisial. Pada model binatang C5a menyebabkan hipotensi, vasokonstriksi pembuluh darah paru, neutropenia dan kebocoran vaskular disebabkan oleh kerusakan endotel.<sup>46</sup>

Ada 3 mekanisme terjadinya infeksi neonatus yaitu saat neonatus dalam kandungan/pranatal, saat persalinan/intranatal dan setelah lahir / pasca natal. Paparan infeksi pranatal terjadi secara hematogen dari ibu yang menderita penyakit tertentu, antara lain infeksi virus atau parasit seperti *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes* (infeksi TORCH), ditransmisikan secara hematogen melewati plasental ke janin. Infeksi dapat menyebabkan aborsi spontan dini, malformasi kongenital, pertumbuhan terhambat intrauterin, lahir prematur, lahir mati, penyakit akut selama masa neonatal atau infeksi persisten dengan sekuele.<sup>7</sup> Selama dalam kandungan janin terlindung dari bakteri ibu karena adanya cairan dan lapisan amnion. Bila terjadi kerusakan lapisan amnion, janin berisiko menderita infeksi melalui amnionitis.<sup>1</sup> Immunoglobulin pertama yang dibentuk fetus sebagai respon infeksi bakteri gram negatif intrauterin adalah Ig M dan Ig A.<sup>9,52</sup> Ig M dibentuk pada usia kehamilan 10 minggu dimana kadarnya rendah saat lahir dan meningkat saat terpapar infeksi selama kehamilan.<sup>42</sup> Peningkatan kadar IgM merupakan indikasi adanya infeksi fetal<sup>41</sup>

Infeksi intranatal, paparan neonatus terhadap bakteri terjadi pertama kali saat ketuban pecah atau dapat pula saat neonatus melalui jalan lahir. Infeksi bakteri lebih

sering di dapat saat intranatal, insidens infeksi sebesar 60%. Pada saat ketuban pecah, bakteri dari vagina akan menjalar ke atas sehingga kemungkinan infeksi dapat terjadi pada janin (infeksi transmisi vertikal).<sup>1</sup> Infeksi *Streptococcus group B* meningkat pada ketuban pecah lebih 18 jam yang dapat menimbulkan infeksi awitan dini.<sup>52</sup> *Listeria monositogenes* dan *Gonococcus* yang melekat pada luka kronis di serviks uteri dapat menimbulkan infeksi berat pada neonatus waktu melewati jalan lahir. Infeksi ibu pada saluran genitourinaria juga berperan dalam infeksi neonatal, biasanya disebabkan oleh *H. influenza tipe B*, *H. parainfluenza*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus group A* dan *Neisseria meningitidis*.<sup>53</sup> Neonatus terinfeksi saat persalinan dapat juga disebabkan oleh aspirasi cairan amnion yang mengandung leukosit maternal dan debris seluler mikro organisme, berakibat pneumonia. Terjadi kolonisasi di paru yang menimbulkan infiltrasi dan destruksi jaringan bronkopulmonal.<sup>42</sup>

Infeksi yang terjadi pada prenatal / saat kehamilan, dan intranatal / proses persalinan dimasukkan ke dalam kelompok infeksi awitan dini (*early onset sepsis*) dengan gejala klinis sepsis, terlihat dalam 3-7 hari pertama setelah lahir. Infeksi yang terjadi setelah proses kelahiran biasanya berasal dari lingkungan sekitarnya, dimana bakteri masuk ke dalam tubuh melalui udara pernapasan, saluran cerna, atau melalui kulit yang terinfeksi. Sepsis ini dikenal dengan sepsis awitan lambat (*late onset sepsis*). Selain perbedaan dalam waktu paparan kuman, kedua bentuk infeksi ini (*early onset* dan *late onset*) sering berbeda dalam jenis kuman penyebab infeksi. Walaupun demikian patogenesis, gejala klinik, dan tata laksana kedua bentuk sepsis tersebut tidak banyak berbeda.<sup>1</sup>



### 2.3 Faktor risiko

Faktor risiko terjadinya sepsis neonatorum dibagi atas faktor ibu, neonatus, dan faktor lain-lain.

Faktor **risiko ibu** meliputi:

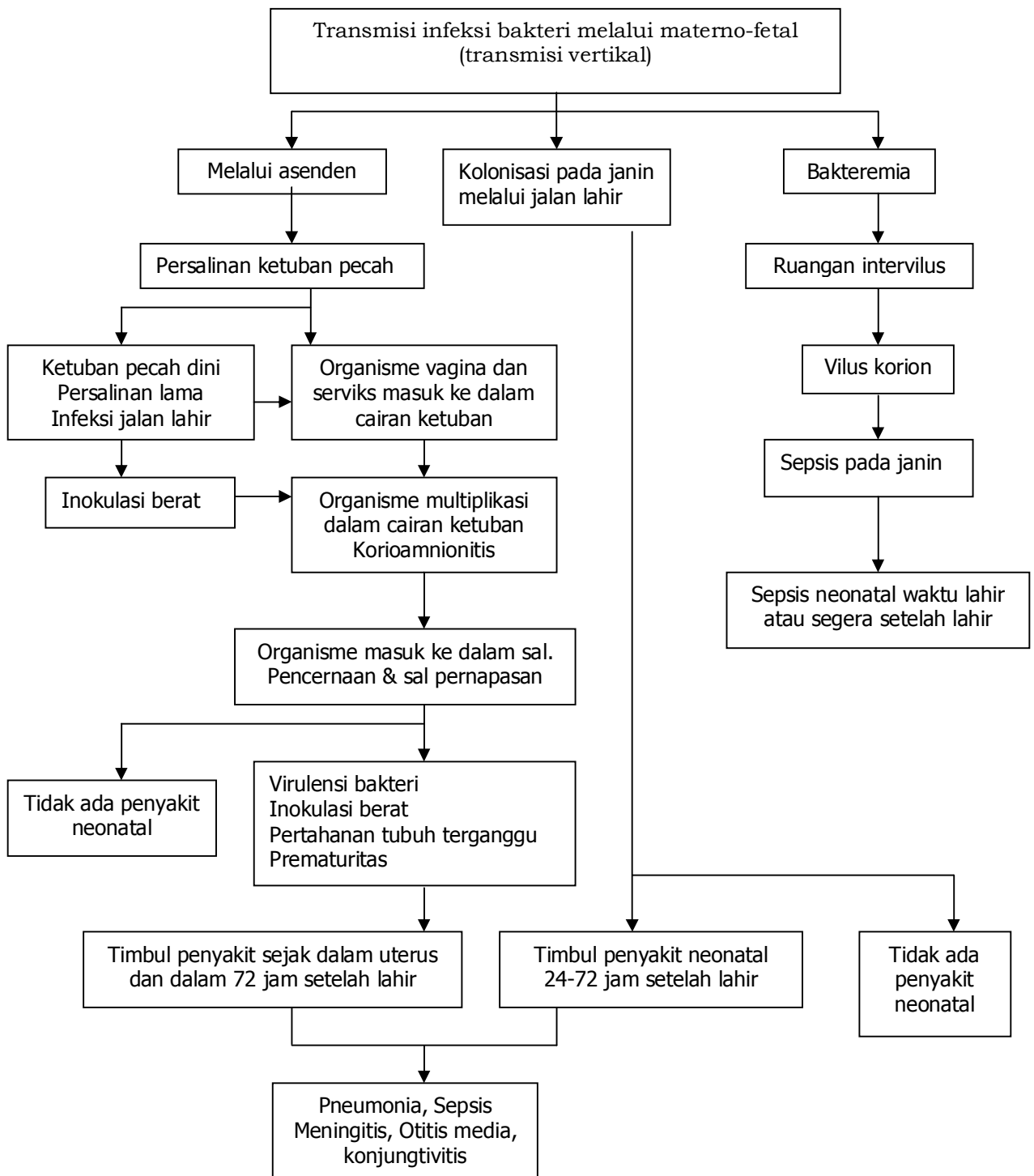
1. Ketuban pecah dini <sup>40</sup> dan ketuban pecah lebih dari 18 jam.<sup>27</sup> Bila ketuban pecah lebih dari 24 jam maka kejadian sepsis pada bayi meningkat sekitar 1% dan bila disertai korioamnionitis maka kejadian sepsis meningkat menjadi 4 kali. <sup>42</sup>
2. Demam (lebih 38°C) <sup>54</sup> pada masa peripartum akibat korioamnionitis, infeksi saluran kemih, kolonisasi vagina oleh GBS, kolonisasi perineal oleh E.coli. <sup>27,41</sup>
3. Cairan ketuban hijau, keruh dan berbau.<sup>41,42</sup>
4. Kehamilan multipel. <sup>27,41</sup>

Faktor **risiko neonatus** sering dihubungkan dengan :

1. Prematuritas dan berat lahir rendah <sup>27,54,55</sup>
2. Resusitasi pada saat kelahiran misalnya pada bayi yang mengalami gawat janin dan trauma pada proses persalinan. <sup>27,40</sup>
3. Asfiksia neonatorum <sup>40,42</sup>
4. Cacat bawaan <sup>40,42</sup>
5. Prosedur invasif seperti intubasi endotrakeal, kateter, infus, pembedahan. <sup>27,40</sup>
6. Bayi dengan galaktosemia (predisposisi untuk sepsis oleh E.coli), defek imun, atau asplenia. <sup>27,55</sup>
7. Pemberian nutrisi parenteral. <sup>26,56</sup>
8. Tanpa rawat gabung <sup>40</sup>
9. Perawatan di bangsal intensif bayi baru lahir yang terlalu lama <sup>26</sup>

Faktor risiko lain yaitu prosedur cuci tangan yang tidak benar, sepsis neonatal lebih sering pada : neonatus laki-laki dibanding perempuan,<sup>27,55</sup> kulit hitam dan pada neonatus dengan sosial ekonomi rendah,<sup>27,42</sup> dan sering terjadi akibat prosedur cuci tangan yang tidak benar pada tenaga kesehatan maupun anggota keluarga pasien.<sup>27</sup>

Penelitian di *University of Miami Medical Center-Jackson Memorial Hospital* didapatkan faktor risiko yang bermakna adalah ketuban pecah dini lebih 18 jam (rasio odd sebesar 5,27, 95% CI: 1,21-8,84), prematuritas <37 minggu (rasio odd 10,4, 95% CI: 3,9-27,6),<sup>19</sup> sedangkan penelitian di Inggris didapatkan prematuritas, ketuban pecah lebih 18 jam dan demam intrapartum, merupakan faktor risiko yang bermakna.<sup>18</sup> Di RS.Dr. Cipto mangunkusumo faktor risiko ini dikelompokkan dalam 2 kelompok yaitu faktor risiko mayor dan minor. Faktor risiko mayor meliputi ketuban pecah >24 jam, ibu demam (>38°C) intrapartum, korioamnionitis, denyut jantung janin >160 x/menit, ketuban berbau. Sedangkan faktor risiko minor meliputi ketuban pecah >12 jam, ibu demam intrapartum (>37,5°C), nilai Apgar rendah (menit ke-1 <5, menit ke-5 <7), bayi berat lahir sangat rendah (<1500 gram), usia gestasi < 37 minggu, kehamilan ganda, keputihan ibu yang tidak diobati, ibu dengan infeksi saluran kencing.<sup>14</sup> Di RS dr. Kariadi Semarang batasan waktu untuk ketuban pecah dini sesuai protap pelayanan perinatologi dan Obstetri Ginekologi tahun 2000 yaitu > 6 jam.<sup>6</sup>



Sumber: Sari Pediatrik vol.2, Jakarta 2004

**Gambar 4. Algoritme transmisi bakteri materno-fetal** <sup>26</sup>

## 2.4 DIAGNOSIS

Gejala klinik neonatus sehat adalah tampak bugar, menangis keras, minum kuat, napas spontan dan teratur, aktif dan gerakan simetris, dengan umur kehamilan 37-42 minggu, berat lahir 2500-4000 gram dan tidak terdapat kelainan bawaan berat/mayor.<sup>6</sup>

Menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus tidak mudah karena gejala kelainannya tidak spesifik, dapat menyerupai keadaan lain yang disebabkan oleh non infeksi.<sup>17,41</sup> Diagnosis sepsis pada neonatus ditegakkan berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan laboratorium darah, pemeriksaan penunjang dan kultur darah sebagai *gold standard*.

- Manifestasi klinis sepsis neonatorum:<sup>14</sup>

---

Susunan Saraf Pusat	Letargi, refleks hisap buruk, tidak dapat dibangunkan, <i>poor or high pitch cry</i> , iritabel, kejang
Kardiovaskular	Pucat, sianosis, dingin, <i>clummy skin</i>
Respiratorik	Takipnu, apnu, merintih, retraksi
Saluran pencernaan	Muntah, diare, distensi abdomen
Hematologik	Perdarahan, <i>jaundice</i>
Kulit	Ruam, purpura, pustula

---

Gupte (2003) membuat skor neonatal sepsis berdasarkan faktor risiko. Skor ini menilai apakah bayi memerlukan skrining sepsis atau pemberian terapi medikamentosa . Aplikasi : bila skor 3-5 lakukan skrining sepsis; skor >5 pertimbangkan terapi<sup>57</sup>

**Tabel 1. Sistem skoring faktor risiko sepsis neonatorum<sup>57</sup>**

<b>Faktor</b>	<b>Skor</b>
Prematuritas	3
Cairan amnion yang berbau busuk	2
Ibu demam	2
Asfiksia (nilai agar menit 1 < 6)	2
Partus lama	1
Pemeriksaan vagina yang tidak bersih	2
Ketuban pecah dini	1

Sumber: Suraj Gupte, *Neonatal septicemia*, 2003

- **Laboratorium**

Evaluasi laboratorium dapat membantu diagnosis dan konfirmasi sepsis. Kultur darah, cairan cerebrospinal atau urin digunakan dalam mendiagnosis sepsis. Namun adakalanya hasil kultur pada neonatus risiko tinggi dapat dipengaruhi oleh paparan antibiotik sebelumnya. Darah merupakan cairan tubuh yang paling sering diperiksa sebagai bahan pemeriksaan laboratorium pada neonatus tersangka sepsis.<sup>57</sup> Sampai saat ini belum ada satu pun pemeriksaan laboratorium tunggal yang mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang cukup baik, sehingga hasil laboratorium harus digunakan bersama dengan faktor risiko dan gejala klinis. Pemeriksaan laboratorium antara lain:

- Darah rutin yaitu jumlah lekosit PMN, jumlah trombosit, dan preparat darah hapus. Dikatakan positif apabila jumlah lekosit total  $\geq 25.000/\text{mm}^3$  atau  $\leq 5000/\text{mm}^3$ , jumlah trombosit  $< 150.000/\text{mm}^3$ .<sup>14</sup>
- Pada preparat darah hapus yang perlu diperhatikan adalah jumlah lekosit imatur (netropenia  $< 1800/\text{ul}$ ) sehingga dapat diperhitungkan rasio netrofil imatur dengan netrofil total. Dimana dikatakan terinfeksi apabila I:T rasio  $> 0,2$ . Preparat darah hapus menunjukkan gambaran hasil yaitu hemolisis, hipergranulasi,

hipersegmentasi, toksik granulasi. Kemudian digunakan sistim skoring seperti yang telah dibuat oleh Sales-santos (1995).<sup>25</sup>

- *C-Reactive Protein (CRP)*

Pada proses inflamasi sintesis CRP meningkat dalam waktu 4-6 jam dengan puncaknya 36-50 jam. Kadar CRP cepat menurun setelah sumber infeksi tereliminasi. Kadar normal CRP bayi cukup bulan dan prematur 2-5 mg/L, kadar >10 mg/L berhubungan dengan infeksi-sepsis. Karena protein ini meningkat pada berbagai kerusakan jaringan tubuh maka pemeriksaan ini tidak dapat dipakai sebagai indikator tunggal dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatal. Nilainya bermakna apabila dilakukan pemeriksaan serial karena dapat mengevaluasi respon antibiotik, menentukan lamanya pengobatan dan kekambuhan.<sup>14</sup>

- Kultur darah sampai saat ini merupakan baku emas dalam menentukan diagnosis sepsis. Hasil kultur darah positif merupakan tanda definitif terdapatnya bakteri patogen. Mempunyai beberapa kelemahan yaitu hasil biakan baru diperoleh minimal 3-5 hari,<sup>23</sup> pemberian antibiotika sebelumnya dan adanya kontaminasi kuman nosokomial.<sup>24</sup>

Dalam kurun waktu kurang lebih 2 dasawarsa terakhir beberapa pakar telah menyusun kriteria diagnosis infeksi dan sepsis pada neonatus berdasarkan sistim skoring.

Rodwell pada tahun 1987 mengemukakan sistim skoring hematologis (*hematologic scoring system* = HSS) untuk menegakkan diagnosis dini sepsis neonatal awitan dini dan lambat. Semakin besar skor semakin besar kemungkinan sepsis. Dengan skor 3 sensitivitas mencapai 96%, spesifisitas 78%. Sistim ini mudah dilakukan karena dapat diperoleh hanya dari 1 jenis pemeriksaan, yaitu pemeriksaan darah perifer lengkap. HSS kurang baik untuk prediksi sepsis yang terjadi pada 24 jam pertama kehidupan namun sangat baik untuk prediksi sepsis yang terjadi setelah 24 jam kehidupan.<sup>58</sup>

**Tabel 2. Sistim skoring hematologis (HSS) untuk menegakkan diagnosis dini sepsis neonatal awitan dini dan lambat<sup>58</sup>**

	<b>Skor</b>
Rasio imatur : total neutrofil (rasio I:T) meningkat	1
Jumlah total PMN meningkat atau menurun	1
Rasio imatur : matur neutrofil (rasio I:M) = 0,3	1
Jumlah imatur PMN meningkat	1
Jumlah total leukosit menurun atau meningkat ( $=5000/\text{mm}^3$ atau 25.000, 30.000 dan $21.000/\text{mm}^3$ pada saat lahir, 12-24 jam dan usia 2 hari)	1
Terdapat perubahan degeneratif pada PMN $\geq 3+$ untuk vakuolisasi, granula toksik, dan badan Dohle	1
Jumlah trombosit = $150.000/\text{mm}^3$	1

Sumber: *Update in Neonatal Infection*, 2005

Sales-santos M, Bunye MO (1995) membuat sistim skor hematologis lainnya untuk prediksi sepsis neonatorum, sebagai berikut:<sup>25</sup>

**Tabel 3. Sistem skor hematologis untuk prediksi neonatal sepsis** <sup>25</sup>

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan/ peningkatan jumlah PMN total	1
I:M $\geq$ 0,2	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Jumlah lekosit total sesuai umur	1
Bayi baru lahir $\geq$ 25.000/ mm <sup>3</sup> atau $\leq$ 5000/mm <sup>3</sup>	
Umur 12-24 jam $\geq$ 31.000 /mm <sup>3</sup>	
Umur > 2 hari $\geq$ 21.000/ mm <sup>3</sup>	
Perubahan PMN	1
$\geq$ 3 vakuolisasi, toksik granular, Double bodies	
Trombosit < 150.000/ mm <sup>3</sup>	1

Sumber: *the complete blood count and hematologic finding as screening criteria for neonatal sepsis*, 1995

Bila jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis. Penggunaan skor ini harus disesuaikan dengan klinis.

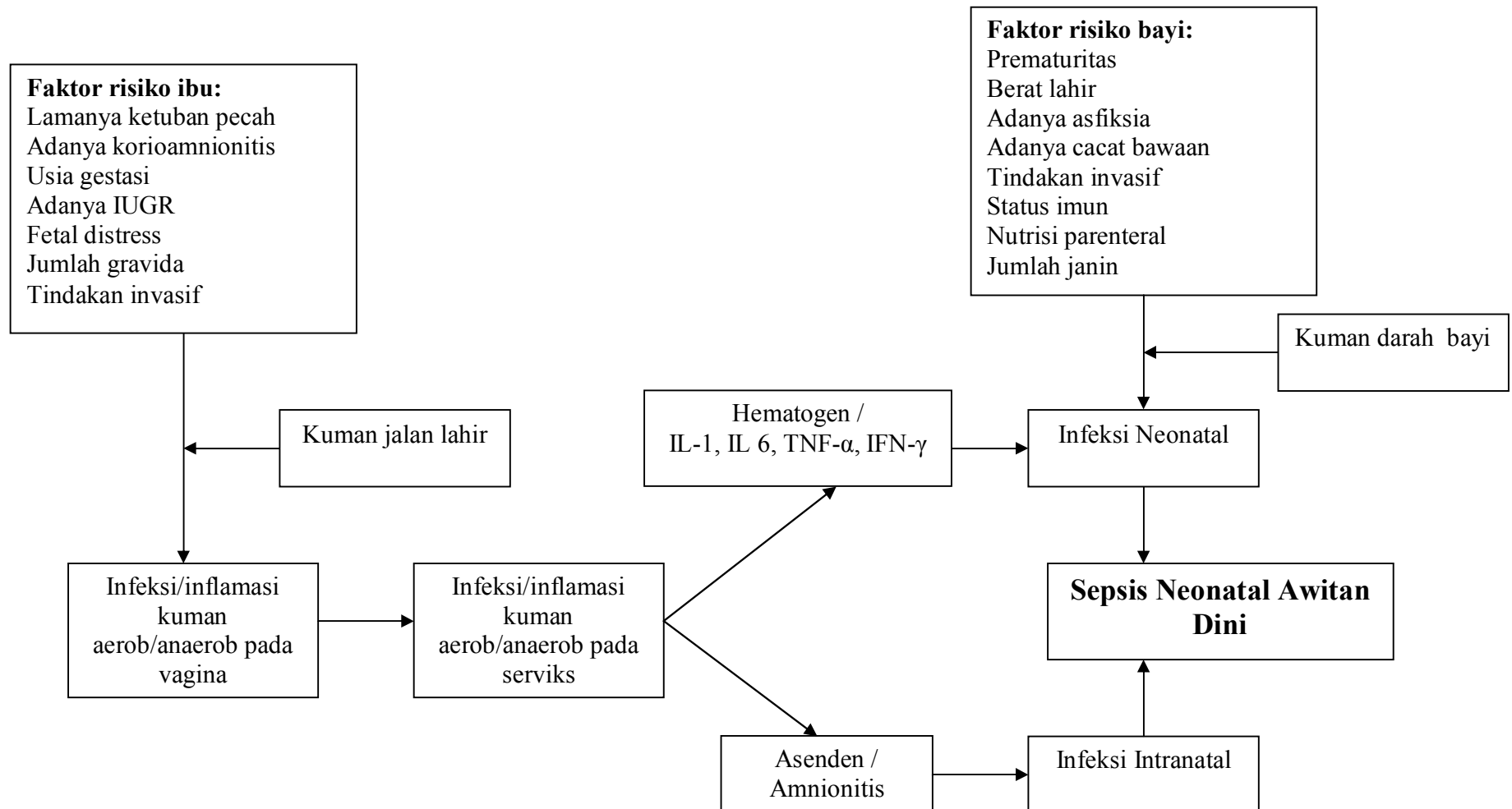


### BAB 3

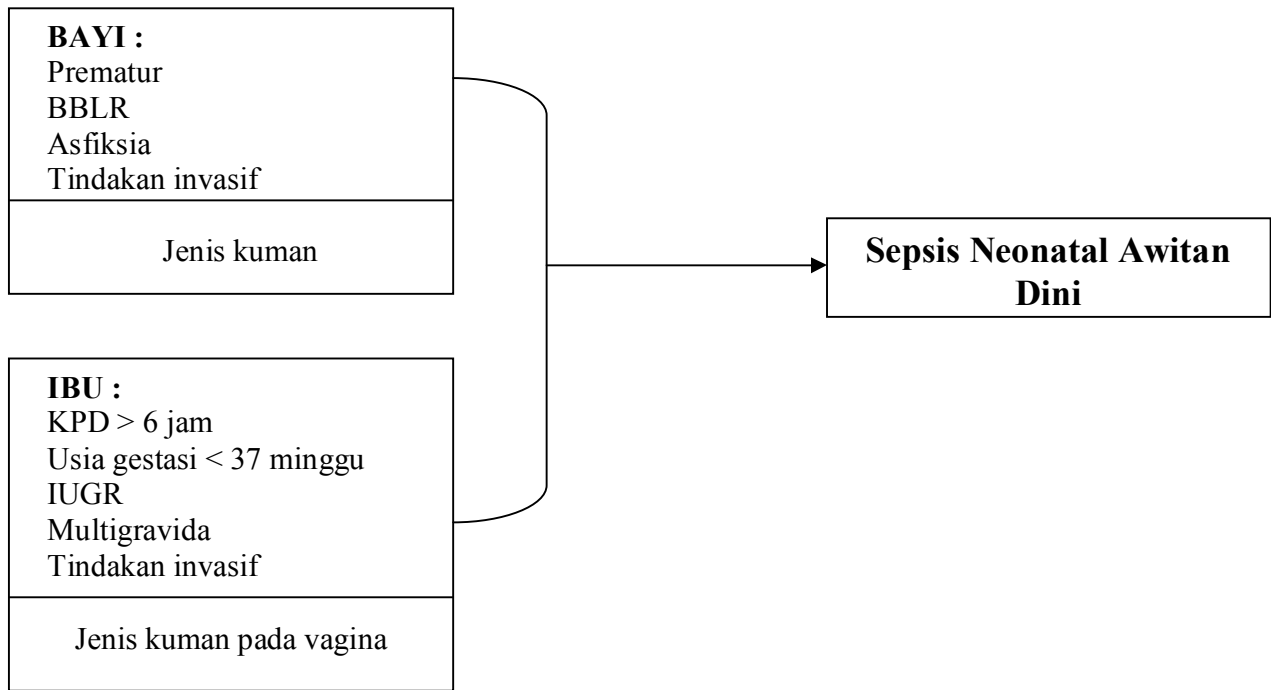
## Kerangka Teori, Kerangka konsep dan Hipotesis

### 3.1 Kerangka Teori

#### Infeksi Awitan Dini Intranatal /Intrapartum



### 3.2 Kerangka Konsep



### 4.6. Hipotesis

1. KPD >6 jam, gestasi <37 minggu, IUGR, multigravida, tindakan invasif merupakan faktor risiko pada ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
2. Prematuritas, BBLR, asfiksia, tindakan invasif merupakan faktor risiko pada neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini di RSUP Dr. Kariadi.
3. Ada persamaan antara jenis kuman pada neonatus penyebab sepsis awitan dini dengan jenis kuman pada jalan lahir ibunya.
4. Ada kepekaan kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini terhadap macam antibiotik yang diteliti.

## Bab 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Ruang lingkup penelitian

SMF Ilmu Kesehatan Anak dan Obstetri Ginekologi RSUP Dr. Kariadi/ FK UNDIP.

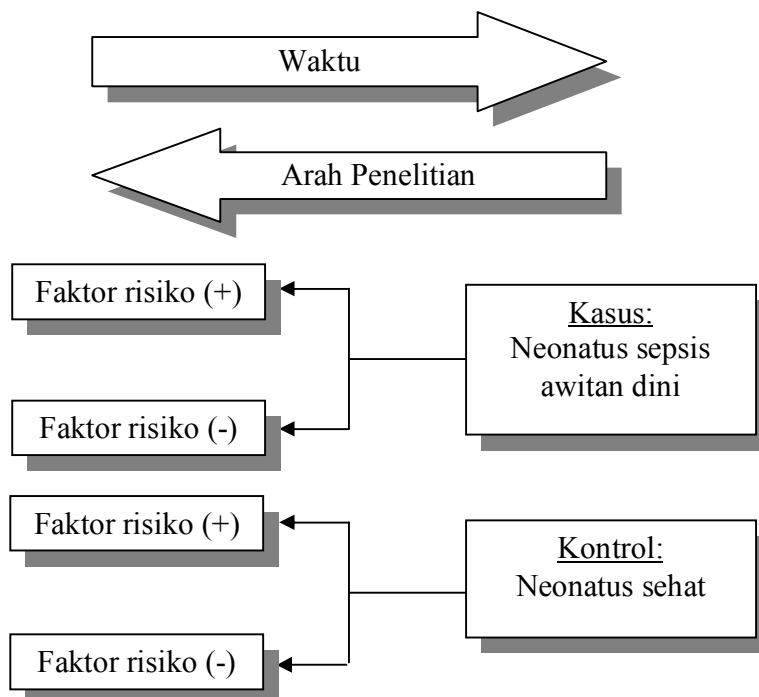
#### 4.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) dan bangsal Rawat Gabung (RG) SMF Ilmu Kesehatan Anak serta ruang persalinan SMF Obstetri Ginekologi RSUP Dr. Kariadi.

Waktu penelitian : Februari 2007- September 2007

#### 4.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol



Skema Rancangan Penelitian Kasus Kontrol

## **4.4. Populasi dan sampel**

### **4.4.1. Populasi Target**

Neonatus dengan sepsis awitan dini dan neonatus sehat yang lahir dan di rawat serta ibu yang melahirkan di RSUP.Dr. Kariadi Semarang.

### **4.4.2. Populasi Terjangkau**

Neonatus dengan sepsis awitan dini yang dirawat di PBRT, neonatus sehat di RG dan ibu yang melahirkan di bagian SMF Obstetri Ginekologi RSUP. Dr. Kariadi Semarang

### **4.4.3. Sampel Penelitian**

Sampel kasus:

Kriteria inklusi dan eksklusi kasus:

- **Kriteria inklusi:**

- a. Neonatus sepsis awitan dini
- b Lahir dan dirawat bangsal PBRT RSUP Dr. Kariadi
- c. Lahir secara spontan pervaginam
- d. Mendapat izin orang tua

- **Kriteria eksklusi:**

- Berat lahir < 1000 gram
- Kelainan kongenital berat
- Ibu yang menderita sepsis secara klinis

Sampel kontrol:

**Kriteria inklusi:**

- a. Neonatus sehat
- b. Lahir dan dirawat di RG RSUP Dr. Kariadi
- c. Lahir secara pervaginam
- d. Mendapat ijin orang tua

**4.4.4. Besar sampel**

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

- 1.  $P_2$  = perkiraan proporsi paparan pada kontrol
- 2. OR = *Odds Ratio*
- 3.  $P_1$  = proporsi paparan pada kelompok kasus, dari 1 dan 2 dapat

dihitung dengan rumus:

$$P_1 = \frac{(OR)P_2}{(OR)P_2 + (1 - P_2)}$$

- 4.  $Z\alpha$  = standard deviasi pada tingkat kesalahan 5% (1,96)
- 5.  $Z\beta$  = power ditetapkan oleh peneliti sebesar 80% (0,842)

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa proporsi ketuban pecah dini lebih 18 jam pada kasus adalah 35 % ( $P_2$ ) serta Rasio Odd sebesar 5,27 (95% CI: 1,21-8,84) maka sampel yang dibutuhkan untuk penelitian adalah 24 kasus dan 24 kontrol. Besar sampel total adalah 48 neonatus.

#### 4.4.5. Cara sampling

##### 1. Pada kelompok kasus :

Pemilihan subyek adalah neonatus sepsis yang di rawat di PBRT dan ibu yang akan melahirkan di ruang bersalin RSUP Dr. Kariadi dengan atau tanpa faktor risiko, bulan Februari 2007 – September 2007. Dilakukan kultur vagina pada ibu dan kultur darah pada neonatus sehingga jumlah sampel masing-masing berjumlah 24. Pengambilan sampel neonatus dilakukan pada usia 3 hari dan akan dihentikan apabila jumlah sampel terpenuhi.

##### 2. Pada kelompok kontrol :

Neonatus sehat yang lahir di RSUP Dr. Kariadi bulan Februari 2007 – September 2007 yang di rawat di RG dan diamati selama 3 hari terhadap kejadian sepsis. Tidak dilakukan kultur darah pada neonatus sehat ini. Ibu dengan atau tanpa faktor risiko dilakukan pemeriksaan kultur vagina. Diambil secara *consecutive sampling* sesuai urutan lahir sehingga jumlah sampel masing-masing berjumlah 24. Pengambilan sampel akan dihentikan apabila jumlah sampel terpenuhi.

- Pengambilan sampel baik kasus maupun kontrol dilakukan pada umur 3 hari, berdasarkan definisi sepsis neonatal awitan dini yaitu sepsis yang terjadi dalam 5-7 hari pertama kehidupan, lama perawatan ibu setelah melahirkan (post partum) adalah rata-rata 3 hari.

## **4.5. Variabel Penelitian**

### **4.5.1. Variabel Bebas**

- a. Jenis kuman ibu
- b. Jenis kuman bayi
- c. Faktor ibu
  - Lama ketuban pecah dini
  - Usia gestasi
  - Multigravida
  - Tindakan invasif
  - Adanya *Intrauterine growth retardation*
- d. Faktor bayi
  - Berat lahir
  - Prematuritas
  - Adanya asfiksia (nilai Apgar)
  - Tindakan invasif

### **4.5.2. Variabel Terikat**

Kejadian sepsis neonatus awitan dini.

### a. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala
Sepsis neonatal awitan dini	Sindrom klinik penyakit sistemik akibat infeksi dengan kultur darah positif dalam 5-7 hari pertama kehidupan. Diagnosis secara klinis, laboratorium, dan kultur darah. Neonatus sehat: neonatus yang lahir tampak bugar, menangis kuat, minum kuat, napas spontan dan teratur, aktif, gerakan simetris.	Sepsis (+) Sehat (-)	Nominal
Jenis kuman pada vagina ibu	Organisme patogen pada vagina ibu, diketahui melalui hasil kultur swab vagina.	Kuman (+) Kuman (-)	Nominal
Jenis kuman pada bayi	Organisme patogen yang menyebabkan infeksi pada bayi, diketahui melalui kultur darah.	Kuman (+) Kuman (-)	Nominal
Gestasi <37 minggu	Usia gestasi adalah masa kehamilan sejak konsepsi sampai neonatus lahir. Dibagi atas: - Masa gestasi kurang 37 minggu : prematur - Masa gestasi 37 minggu-42 minggu : aterm	Gestasi < 37 minggu (+) Gestasi <37 minggu (-)	Nominal
Berat lahir rendah	Berat lahir rendah adalah bayi dengan berat lahir < 2500 gram yang ditimbang dalam 1 jam setelah lahir tanpa memandang masa gestasi.	BBLR (+) BBLR (-)	Nominal
Ketuban pecah dini	Ketuban pecah sebelum timbulnya his yang teratur - Ketuban pecah < 6 jam : bukan KPD - Ketuban pecah > 6 jam : KPD	KPD (+) KPD (-)	Nominal
Bayi kurang bulan	Neonatus yang lahir dengan masa gestasi kurang 37 minggu berdasarkan skor Ballard dan kurva Lubchenco	Prematuritas (+) Prematuritas (-)	Nominal
Partus tindakan	Partus dengan bantuan forceps atau vakum.	Partus tindakan (+) Partus tindakan (-)	Nominal
<i>Intrauterine Growth Retardation</i>	IUGR adalah kegagalan pertumbuhan janin dalam kandungan berdasarkan pemeriksaan USG	IUGR (+) IUGR (-)	Nominal
Asfiksia	Bayi baru lahir tidak bernapas spontan teratur atau megap-megap, segera setelah lahir.	Asfiksia (+) Asfiksia (-)	Nominal
Multigravida	Ibu hamil lebih 2 kali	Multigravida (+) Multigravida (-)	Nominal
Kelainan kongenital berat	Kelainan bawaan baik mayor maupun minor yang mempengaruhi fungsi vital tubuh / mengancam jiwa, sehingga memerlukan perawatan di rumah sakit	Kelainan (+) Kelainan (-)	Nominal



## 4.7. Cara pengumpulan data

Pemeriksaan kultur darah dan swab vagina dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSDK Semarang.

### 4.7.1 Jenis Data dan Instrumen serta Peralatan

#### 1 Sepsis Neonatal

Sepsis neonatal merupakan sindroma klinik penyakit sistemik akibat infeksi yang terjadi pada satu bulan pertama kehidupan. Sepsis awitan dini (*early onset sepsis*) timbul pada 5-7 hari pertama kehidupan.<sup>26,28,42</sup> Diagnosis sepsis neonatal :

- Manifestasi klinis sepsis neonatorum:<sup>1</sup>

---

Susunan Saraf Pusat	Letargi, refleks hisap buruk, tidak dapat dibangunkan, <i>poor or high pitch cry</i> , iritabel, kejang
Kardiovaskular	Pucat, sianosis, dingin, <i>clummy skin</i>
Respiratorik	Takipnu, apnu, merintih, retraksi
Saluran pencernaan	Muntah, diare, distensi abdomen
Hematologik	Perdarahan, <i>jaundice</i>
Kulit	Ruam, purpura, pustula

---

- Laboratorium :
  - darah rutin, dikatakan positif apabila jumlah leukosit total  $\geq 25.000/\text{mm}^3$  atau  $\leq 5000/\text{mm}^3$ , jumlah trombosit  $< 150.000/\text{mm}^3$ . Preparat darah hapus, dikatakan terinfeksi apabila I:T rasio  $> 0,2$ .<sup>14</sup>
- Kultur darah positif.

## **2. Faktor risiko**

Faktor **risiko ibu** meliputi: Ketuban pecah dini >6 jam, gestasi <37 minggu, IUGR, multigravida, tindakan invasif.

Faktor **risiko bayi** meliputi : prematuritas, berat lahir rendah, asfiksia neonatorum, tindakan invasif. Kultur darah di ambil pada hari I sebelum pemberian antibiotik.

## **3. Jenis Kuman**

**Neonatus** : di dapat dari pemeriksaan kultur darah dan tes sensitivitas.

Teknik pemeriksaan: Sebelum darah bayi diambil, pertama-tama desinfektan daerah fossa cubiti dengan betadin dan alkohol 70% kemudian tunggu sampai benar-benar kering.

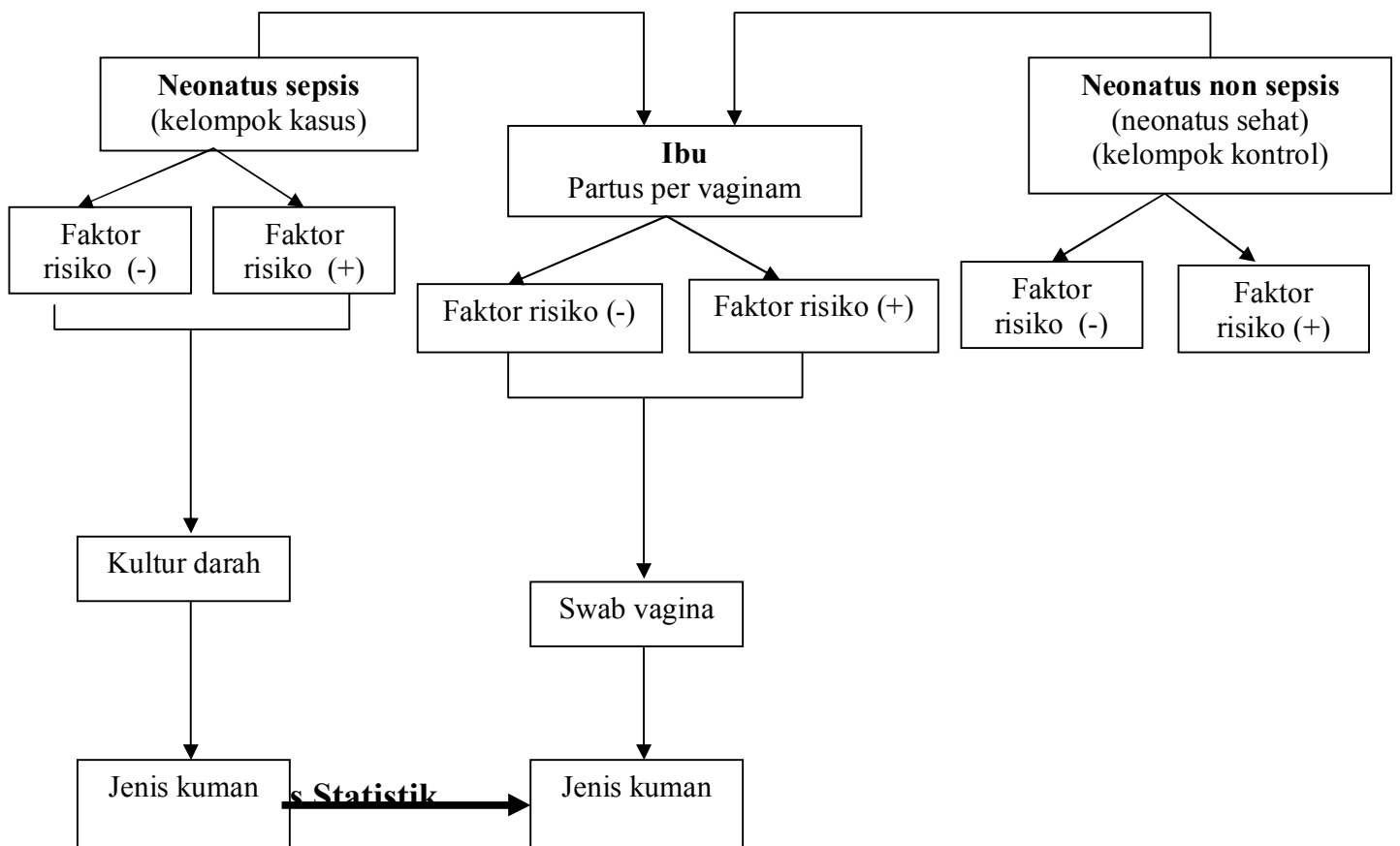
Volume darah yang diambil 3-5 ml. Kemudian dimasukkan ke dalam Bactec, di inkubasi selama 24 jam. Darah diambil dari tangan kanan atau tangan kiri. Setelah itu dipindahkan ke media Mc Conkey untuk menentukan bakteri gram negatif dan gram positif.<sup>59</sup>

**Ibu** : di dapat dari pemeriksaan kultur sekret vagina

Teknik pemeriksaan: sekret vagina diambil di daerah endoserviks dengan kapas lidi dimasukkan dalam media transport BHI baru kemudian dipindahkan ke media Mc Conkey (bakteri gram negatif) dan nutrien agar (bakteri gram positif).<sup>59</sup>

## **4.8. Alur Penelitian**

1. Neonatus yang di rawat di PBRT diamati selama 3 hari terhadap kejadian sepsis. Neonatus sepsis dimasukkan dalam kriteria inklusi lalu dicari adakah faktor risiko pada neonatus atau tidak, kemudian neonatus sepsis dengan atau tanpa faktor risiko diambil sampel dan dilakukan kultur darah untuk menentukan jenis kumannya.
2. Kemudian pada neonatus sepsis ditelusuri pada ibunya apakah ada faktor risiko atau tidak. Pada ibu – ibu dengan atau tanpa faktor risiko dilakukan kultur vagina pada bagian forniks posterior untuk mengetahui jenis kuman pada jalan lahir ibu.
3. Dilakukan analisis adakah kesamaan jenis kuman yang didapatkan dari kultur vagina ibu dengan jenis kuman dari kultur darah neonatus sepsis pasangannya.
4. Faktor-faktor risiko baik pada ibu maupun neonatus dilakukan uji analisis terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini.
5. Kelompok kontrol adalah neonatus sehat yang di rawat di rawat gabung (RG) yang diamati selama 3 hari dan tidak dijumpai kejadian sepsis. Pada kelompok ini tidak dilakukan kultur darah. Ibu dengan atau tanpa faktor risiko yang melahirkan neonatus sehat dilakukan kultur vagina.



Pada data yang terkumpul dilakukan data *cleaning*, *coding*, tabulasi dan data *entry* ke dalam komputer. Analisa data meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis.

Pada analisa deskriptif data yang berskala nominal seperti KPD dan asfiksia, data yang berskala ordinal adalah gravida ibu, data yang berskala rasio seperti umur bayi, masa gestasi, berat lahir, skor Apgar, skor Ballard.

Penentuan faktor risiko dilakukan uji bivariat yang dilanjutkan analisis multivariat dengan perhitungan Rasio Odds dan 95% *Confidence Interval*.

Kesamaan antara jenis kuman pada sepsis neonatus awitan dini dengan kuman pada jalan lahir ibu secara uji Kappa

Pengelolaan dan analisa data dilakukan dengan program SPSS *for windows* 15,5.

#### **4.10. Etika Penelitian**

4.10.1 Ijin diajukan kepada komite etik penelitian kesehatan fakultas kedokteran

Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

4.10.2 Penelitian telah mendapat persetujuan penanggung jawab/supervisor bangsal bayi risiko tinggi dan rawat gabung, ketua bagian Ilmu Kesehatan Anak RSDK, Ketua bagian Obstetri dan Ginekologi RSDK, direktur RSUP Dr. Kariadi.

4.10.3 Setiap bayi yang dilakukan pemeriksaan dimintakan persetujuan orang tua/wali

4.10.4 Kepentingan bayi/ibu tetap diutamakan.

4.10.5 Biaya pemeriksaan di tanggung oleh peneliti.

4.10.6 Untuk penderita dengan sepsis neonatal awitan dini diberikan terapi sesuai dengan prosedur standar di bangsal.

## HASIL PENELITIAN

### 5.1. Karakteristik neonatus dan ibu

Pada periode penelitian dijumpai 24 neonatus dengan sepsis neonatal awitan dini (untuk selanjutnya di sebut neonatus sepsis) di PBRT RSUP. Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria penelitian dan neonatus tanpa sepsis (neonatus sehat) yang lahir di RSUP. Dr. Kariadi Semarang pada periode yang sama dengan kelompok kasus, digunakan sebagai kontrol. Karakteristik neonatus dengan sepsis (kelompok sepsis) dan kelompok neonatus tanpa sepsis beserta ibu neonatus pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel 5.

**Tabel 5.** Karakteristik neonatus sepsis awitan dini dan neonatus tanpa sepsis beserta ibu.

Variabel	Kelompok		p
	Sepsis n=24	Tanpa sepsis n=24	
Usia bayi (hari)	3,0 (0,75)	3,0 (1,12)	0,4
Usia kandungan (minggu)	36,5 (2,55)	39,2 (1,35)	<0,001*
Berat lahir (gram)	2081,3 (398,04)	2858,3 (317,83)	<0,001*
Skor Apgar			
- Menit ke-1	6,0 (0,78)	8,9 (1,39)	<0,001*
- Menit ke-2	7,0 (0,78)	9,9 (0,82)	<0,001*
- Menit ke-3	8,1 (0,73)	9,9 (0,45)	<0,001*
Asfiksia			
- Ada	22 (45,8%)	3 (6,3%)	
- Tidak ada	2 (4,2%)	21 (43,8%)	<0,001 <sup>§</sup>
Skor Ballard	31,2 (4,08)	38,1 (3,87)	<0,001*
Usia ibu (tahun)	30,1 (7,217)	30,3(6,66)	0,9
Gravida			
- 1	8 (16,7%)	10 (20,8%)	
- 2 - 4	9 (18,8%)	6 (12,5%)	
- 5	7 (14,6%)	8(16,7%)	
- > 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,6

\* Uji Mann\_Whitney

<sup>§</sup> Uji  $\chi^2$

Data dinyatakan sebagai rerata (simpang baku) atau n (%) sesuai dengan yang tercantum dalam kurung

Tabel 5 menunjukkan rerata umur neonatus sepsis (3 hari) dan neonatus tanpa sepsis (3 hari), kurang lebih sama ( $p=0,4$ ). Rerata usia gestasi neonatus sepsis (36,5 minggu) lebih pendek bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (39,2 minggu) dengan nilai  $p<0,001$ , hal tersebut didukung oleh Skor Ballard neonatus sepsis (31,2) lebih rendah bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (38,1). Berat lahir neonatus sepsis (2081,3 gram) lebih rendah bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (2858, 3 gram) dengan nilai  $p<0,001$ .

Kejadian asfiksia pada neonatus sepsis (45,8%) lebih banyak bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (6,3%) dengan nilai  $p<0,001$ . Hal tersebut juga didukung oleh skor Apgar menit ke-1, 2 dan 3 yang lebih rendah bermakna pada kelompok neonatus sepsis dibanding neonatus tanpa sepsis ( $p< 0,001$ ).

Umur ibu neonatus sepsis (30 tahun) sedikit lebih muda dibanding neonatus tanpa sepsis (30,3 tahun), tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p=0,9$ ). Berdasarkan gravida ibu, sebagian ibu pada kedua kelompok adalah gravida 1 (37,5%) dan tidak dijumpai ibu dengan gravida  $> 5$ . Secara statistik tidak ada perbedaan gravida ibu pada kedua kelompok penelitian ( $p=0,6$ ).

### a. Faktor ibu sebagai faktor risiko sepsis neonatal awitan dini

Faktor risiko pada ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini ditampilkan pada tabel 6.

**Tabel 6.** Faktor risiko pada ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini.

Variabel	Sepsis		p*
	Ya	Tidak	
KPD > 6 jam			
- Ya	22 (45,8%)	5 (10,4%)	< 0,001
- Tidak	2 (4,2%)	19 (39,6%)	
Usia gestasi < 37 minggu			
- Ya	11 (22,9%)	1 (2,1%)	0,001
- Tidak	13 (27,1%)	23 (47,9%)	
IUGR			
- Ya	2 (4,2%)	4 (8,3%)	0,4
- Tidak	22 (45,8%)	20 (41,7%)	
Multigravida			
- Ya	16 (33,3%)	14 (29,2%)	0,6
- Tidak	8 (16,7%)	10 (20,8%)	
Partus tindakan			
- Ya	1 (2,1%)	4 (8,3%)	0,2
- Tidak	23 (47,9%)	20 (41,7%)	

\* Uji  $\chi^2$

Tabel 6 menunjukkan bahwa ibu KPD > 6 jam lebih besar bermakna pada kelompok neonatus sepsis (45,8%) dibanding neonatus tanpa sepsis (10,4%) dengan nilai  $p < 0,001$ . Ibu dengan usia gestasi < 37 minggu lebih banyak bermakna pada kelompok neonatus sepsis (22,9%) dibanding neonatus tanpa sepsis (2,1%) dengan nilai  $p = 0,01$ . Kejadian IUGR lebih banyak dijumpai pada neonatus tanpa sepsis (8,3%) dibanding neonatus sepsis (4,2%), akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,4$ ). Ibu multigravida dijumpai sebagian besar pada ibu kelompok neonatus sepsis (33,3%) dibandingkan ibu kelompok neonatus tanpa sepsis (29,2%), akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,6$ ). Berdasarkan cara kelahiran sebagian besar neonatus dilahirkan spontan baik pada kelompok sepsis maupun tanpa sepsis. Kejadian

partus tindakan lebih banyak dijumpai pada kelompok neonatus tanpa sepsis (8,3%) dibandingkan kelompok neonatus sepsis (2,1%), perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p=0,2$ ).

**b. Faktor neonatus sebagai faktor risiko sepsis awitan dini**

Faktor risiko pada neonatus terhadap kejadian sepsis neonatus awitan dini ditampilkan pada tabel 7.

**Tabel 7.** Faktor risiko pada neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini

Variabel	Sepsis		p*
	Ya	Tidak	
Neonatus preterm			
- Ya	21 (43,8%)	5 (10,4%)	< 0,001
- Tidak	3 (6,3%)	19 (39,6%)	
BBLR			
- Ya	19 (39,6%)	4 (8,3%)	< 0,001
- Tidak	5 (10,4%)	20 (41,7%)	
Asfiksia			
- <i>Vigorous baby</i>	2 (4,2%)	21 (43,8%)	< 0,001
- Asfiksia ringan	1 (2,1%)	2 (4,2%)	
- Asfiksia sedang	21 (43,8%)	1 (2,1%)	
Partus tindakan			
- Ya	1 (2,1%)	4 (8,3%)	0,2
- Tidak (lahir spontan)	23 (47,9%)	20 (41,7%)	

\* Uji  $\chi^2$

Tabel 7 menunjukkan bahwa kejadian preterm lebih besar secara bermakna pada kelompok neonatus sepsis (43,8%) dibanding kelompok neonatus tanpa sepsis (10,4 %) dengan nilai  $p<0,001$ . Kejadian BBLR juga lebih besar bermakna pada kelompok neonatus sepsis (39,6%) dibanding neonatus tanpa sepsis (8,3%) dengan nilai  $p<0,001$ . Berdasarkan derajat asfiksia, sebagian besar kelompok neonatus sepsis menderita asfiksia sedang (43,8%), sedangkan pada kelompok neonatus tanpa sepsis adalah *vigorous baby*.



Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan bermakna terhadap kejadian asfiksia pada neonatus sepsis dan neonatus tanpa sepsis ( $p < 0,001$ ).

Berdasarkan cara lahir, pada kedua kelompok sebagian besar lahir spontan, sedangkan kejadian lahir dengan tindakan lebih banyak dijumpai pada neonatus tanpa sepsis (8,3%) dibandingkan neonatus sepsis (2,1%), akan tetapi uji statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,2$ ).

Hasil analisis multivariat faktor-faktor ibu dan neonatus untuk kejadian sepsis neonatus ditampilkan pada tabel 8.

**Tabel 8.** Faktor risiko ibu dan faktor risiko neonatus terhadap kejadian sepsis neonatus awitan dini

Variabel	<i>Crude</i>	<i>Adjusted</i>	95% Interval kepercayaan			p
	OR	OR				
Preterm	26,6	7,7	0,6	s/d	97,3	0,1
BBLR	19,0	2,4	0,1	s/d	44,6	0,6
Asfiksia	77,0	10,9	1,0	s/d	114,5	0,04
KPD > 6 jam	41,8	14,6	1,0	s/d	208,8	0,04
Usia gestasi < 37 minggu	19,5	4,3	0,1	s/d	181,9	0,4

Tabel 8 menunjukkan variabel asfiksia dan variabel KPD > 6 jam merupakan faktor risiko terjadinya sepsis pada neonatus ( $p = 0,04$ ) Nilai *adjusted* OR untuk asfiksia adalah 10,9 (95% CI=1,0 s/d 114,5) yang berarti neonatus dengan asfiksia mempunyai risiko untuk terjadinya sepsis awitan dini adalah 10,9 kali lebih besar dibanding neonatus tanpa asfiksia. Sedangkan besarnya *adjusted* OR KPD > 6 jam untuk kejadian sepsis neonatal awitan dini adalah 14,6 (95% CI=1,0 s/d 208,8). Hal ini berarti neonatus yang lahir dari ibu dengan KPD > 6 jam mempunyai risiko untuk menderita sepsis 14,6 kali lebih besar dibanding neonatus yang lahir dari ibu KPD < 6 jam. Lebar rentang 95% interval kepercayaan variabel cukup lebar kemungkinan disebabkan besar sampel khususnya pada kejadian asfiksia dan KPD tidak cukup besar.

Tabel 8 juga menunjukkan bahwa variabel preterm, BBLR dan usia gestasi < 37 minggu belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko (*inconclusive*), walaupun nilai *crude* maupun *adjusted* ORnya menunjukkan sebagai faktor risiko akan tetapi rentang 95% interval kepercayaanya melingkupi angka 1. Hal ini dimungkinkan karena besar sampel yang tidak cukup besar.

#### 5.4. Kesamaan kuman pada jalan lahir ibu dengan kuman pada kultur darah neonatus sepsis awitan dini.

Jenis kuman yang ditemukan pada jalan lahir ibu (hasil kultur vagina) dan jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini (hasil kultur darah) ditampilkan dalam tabel 9 dan 10.

**Tabel 9. Jenis kuman pada jalan lahir ibu**

	Frekuensi	Persentasi (%)
<i>Enterococcus fecalis</i>	19	39,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	22,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	20,8
<i>Escherichia coli</i>	4	8,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,2
<i>Candida sp</i>	2	4,2
<b>Total</b>	48	100

Data pada tabel 9 menunjukkan bahwa jenis kuman berturut-turut adalah *Enterococcus fecalis* (39,6%), *Staphylococcus aureus* (22,9%), *Staphylococcus epidermydis* (20,8%), *Escherichia coli* (8,3%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (4,2%).



Tabel 11 menunjukkan kesamaan kuman jalan lahir ibu dengan kuman hasil kultur darah neonatus sepsis. Pada tabel 11 tampak beberapa kasus dengan kesamaan jenis kuman di jalan lahir ibu dengan jenis kuman hasil kultur darah neonatus sepsis, namun hasil uji kesesuaian dengan uji Kappa, tidak bermakna ( $p=0,07$ ). Hal ini menunjukkan bahwa jenis kuman pada jalan lahir ibu tidak sama dengan kuman hasil kultur darah neonatus sepsis.

**Tabel 12. Sensitifitas kuman neonatus sepsis terhadap beberapa jenis antibiotik**

	<b>Amikasin</b>	<b>Ampicilin</b>	<b>Cefpirom</b>	<b>Fosfomycin</b>	<b>Meropenem</b>	<b>Vancomycin</b>
<i>Enterococcus fecalis</i>	7 (35%)	3 (21,4 %)	8 (42,1%)	7 (43,8%)	8 (40%)	8 (40%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (5%)	1 (7,1 %)	-	-	1 (5%)	1 (5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (25%)	4 (28,6%)	5 (26,3%)	5 (31,3%)	5 (25%)	6 (30%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (15%)	3 (21,4%)	3 (15,8%)	2 (12,5%)	3 (15%)	3 (15%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (5%)	-	1 (5,3%)	-	1 (5%)	-

Tabel 12 menunjukkan jenis antibiotik dan pola sensitifitas kuman terhadap antibiotik yang diisolasi dari darah neonatus. Untuk kuman *Enterococcus fecalis* sensitif terhadap amikasin, cefpirom, fosfomycin, meropenem dan vancomycin.

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### **Faktor risiko ibu**

Pada penelitian ini didapati bahwa ibu dengan KPD > 6 jam mempunyai risiko untuk terjadinya sepsis neonatal 14,6 kali lebih besar dibanding ibu dengan KPD < 6 jam, sedangkan terhadap kejadian neonatus sepsis sebesar 45,8%, lebih besar bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (10,4%) dengan nilai  $p < 0,001$ . Dengan pecahnya selaput ketuban, mikro organisme dalam flora vagina atau bakteri patogen lainnya secara asenden dapat mencapai cairan amnion sehingga terjadi korioamnionitis. Cairan amnion yang telah terinfeksi teraspirasi oleh janin yang menimbulkan infiltrasi dan destruksi jaringan bronkopulmonal.<sup>23</sup> Penelitian Schuchat A (2000) melaporkan bahwa KPD > 18 jam merupakan faktor risiko terjadinya sepsis neonatal awitan dini dengan nilai OR 3,27.<sup>19</sup> Perbedaan dalam menentukan lamanya waktu ketuban pecah di negara berkembang, khususnya di RSUP Dr. Kariadi (lebih dari 6 jam), dibandingkan di negara maju (18 jam) disebabkan kemungkinan kurangnya kebersihan pelayanan rumah sakit dalam perawatan *ante natal care* pada ibu hamil khususnya rumah sakit di daerah-daerah, kurangnya pengetahuan tentang higiene personal dalam perawatan jalan lahir ibu, tindakan invasif seperti *vaginal toucher* yang dilakukan berulang-ulang dapat memberi kontribusi timbulnya infeksi pada neonatus.<sup>38</sup> Di bagian Obstetri Ginekologi dan Ilmu Kesehatan Anak RS dr. Kariadi mempunyai protap pelayanan medik tahun 2000 bahwa apabila dijumpai ibu dengan KPD lebih dari 6 jam, maka kehamilan akan di akhiri. Hal ini karena adanya *golden periode* (masa paling baik ) tumbuhnya kuman.<sup>6</sup>

Ibu dengan usia gestasi < 37 minggu, mempunyai risiko menyebabkan sepsis neonatal 4,3 kali lebih besar, sedangkan terhadap kejadian neonatus sepsis sebesar 22,9%, lebih besar bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (2,1%) dengan nilai  $p=0,001$ . Diketahui bahwa transpor pasif imunoglobulin dimulai pada usia gestasi 8-12 minggu melewati plasenta, masuk sirkulasi fetal pada usia kehamilan 30-40 minggu,<sup>30,33</sup> sehingga bayi yang lahir pada usia gestasi < 37 minggu (preterm) mempunyai kekebalan tubuh yang masih imatur dalam melawan infeksi sehingga mudah terjadi infeksi / sepsis. Banyaknya ibu dengan usia gestasi <37 minggu disebabkan ibu bekerja di pabrik dengan pendidikan dan penghasilan rendah, pengetahuan yang rendah tentang makanan bergizi, sehingga ibu cenderung menderita anemia dan mudah lelah. Selain itu daya tahan ibu menurun menyebabkan mudah terinfeksi, misalnya infeksi TORCH , yang dapat menyebabkan partus prematur.<sup>38</sup>

Ibu dengan IUGR, terhadap kejadian sepsis neonatal sebesar 4,2%, lebih kecil tetapi tidak bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (8,3%), dengan nilai  $p=0,4$ . Diketahui bahwa pada IUGR terdapat penurunan kadar IgG disebabkan adanya hambatan transfer imunoglobulin karena kelainan plasenta sehingga mempermudah timbulnya infeksi neonatal.<sup>30,33</sup> Pada penelitian ini didapati hasil yang berlawanan, hal ini sangat mungkin disebabkan jumlah kasus yang jarang.

Ibu multigravida, terhadap kejadian neonatus sepsis sebesar 33,3% lebih besar tetapi tidak bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (29,2%), dengan nilai  $p=0,6$ . Perubahan hormonal selama kehamilan mempengaruhi lingkungan mikro genitalia wanita

yang berakibat perubahan pola kuman dan tingkat patogenitas/virulensi kuman, sehingga pada multigravida terjadi perubahan pola kuman dan patogenitas tinggi.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini secara multivariat didapatkan faktor risiko ibu terhadap terjadinya sepsis neonatal awitan dini adalah ketuban pecah dini > 6 jam dengan OR 14,6 95% CI 1,0-208,8), sedangkan masa gestasi <37 minggu (OR 4,3 95% CI 0,1-181,9) belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko (*inconclusive*) karena *confidence interval* mencakup angka 1. Hal ini dimungkinkan karena distribusi frekuensi yang sedikit, sehingga perhitungan nilai OR untuk faktor-faktor tersebut tidak signifikan. Selain itu sangat mungkin disebabkan perhitungan sampel berdasar nilai OR (5,2) pada faktor risiko KPD > 18 jam (KPD > 6 jam sulit dijumpai dalam penelusuran pustaka).

Penelitian oleh Schuchat A dkk di Miami tahun 2000 dari 54.406 kelahiran didapatkan bahwa faktor risiko terjadinya sepsis neonatal awitan dini adalah partus prematur, demam intrapartum, ketuban pecah dini  $\geq 18$  jam.<sup>19</sup> Penelitian Oddie S, Embleton ND (2002) di Inggris mendapatkan bahwa faktor prematuritas (OR 10,4, 95%CI 3,9-27,6), ketuban pecah dini  $\geq 18$  jam (OR 25,8, 95%CI 10,2) demam intrapartum (OR 10, 95%CI 2,4) merupakan faktor risiko yang bermakna terjadinya infeksi.<sup>18</sup> Bramer pada design penelitian *case control* mendapatkan bahwa prematuritas (OR 5,4 95%CI 10,5) dan demam ibu intrapartum (OR 3,6 95%CI 12,5) merupakan faktor risiko bermakna terjadinya sepsis neonatal awitan dini, sementara seksio sesarea risikonya kecil.<sup>60</sup> Penelitian tersebut diatas hasilnya sama dengan penelitian kami yaitu ketuban pecah dini dan partus prematurus.

Beberapa perbedaan dibandingkan penelitian di luar negeri ialah tingkat pendidikan dan pelayanan kesehatan *ante natal care* yang lebih baik dibandingkan di

negara berkembang, perbedaan batas waktu untuk lamanya ketuban pecah dini yaitu 18 jam di negara maju sedangkan pada penelitian kami adalah 6 jam. Kebersihan jalan lahir ibu yang kurang terjaga dan tingginya insiden kolonisasi kuman jalan lahir ibu menyebabkan mudahnya kejadian infeksi asenden, dimana bila ketuban pecah menimbulkan korioamnionitis dan neonatus dapat terinfeksi. Kejadian partus prematurus di negara berkembang kemungkinan disebabkan banyaknya ibu hamil yang bekerja sebagai buruh dengan tingkat sosial ekonomi rendah, asupan yang rendah makanan bergizi sehingga berisiko terjadi anemia, daya tahan tubuh berkurang yang memudahkan ibu terinfeksi.<sup>38</sup> Bayi yang lahir secara prematur imunitasnya juga masih imatur sehingga mudah terkena infeksi.<sup>30</sup>

Penelitian di luar negeri meneliti faktor demam intrapartum terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini sedangkan pada penelitian kami tidak diteliti karena ibu yang demam dapat terjadi transmisi kuman secara hematogen, sedangkan pada penelitian ini adalah kuman pada jalan lahir.

### **Faktor risiko neonatus**

Pada penelitian didapat bahwa rerata usia sepsis neonatal (3 hari) sama dengan neonatus tanpa sepsis (3 hari), perbedaan umur tersebut tidak bermakna ( $p=0,4$ ). Hal ini masih dalam rentang waktu sesuai definisi sepsis neonatal awitan dini yaitu sejak lahir sampai 5-7 hari.<sup>30,31,32</sup> Hal ini berbeda dari hasil penelitian Baltimore RS di rumah sakit *Connecticut* dimana pada penelitian ini didapat bahwa kejadian sepsis neonatal lebih banyak terjadi pada saat lahir dengan usia rata-rata 1 hari.<sup>61</sup>



Neonatus preterm mempunyai risiko menderita sepsis awitan dini 7,7 kali lebih besar. Kejadian bayi preterm pada kelompok neonatus sepsis (43,8%) lebih besar bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis (10,4%) dengan nilai  $p < 0,001$ . Bayi lahir usia gestasi  $< 32$  minggu risiko terjadi sepsis neonatal awitan dini 4 - 25 kali lebih besar. Hal ini disebabkan oleh: imaturitas sistem imun, kulit tipis, tindakan invasif seperti pemasangan infus tali pusat dan penggunaan ventilator. Pada bayi preterm terdapat hipogamaglobulinemia fisiologis. Diketahui IgG merupakan immunoglobulin utama untuk melawan bakteri dan virus patogen. Pada bayi prematur terdapat penurunan kadar IgG, <sup>30,33</sup> aktifitas kemotaksis PMN belum sempurna, kadar dan aktifitas komplemen yang rendah sehingga kemampuan membunuh bakteri gram negatif menjadi tidak efisien. Sel limfosit T yang berfungsi sebagai imunitas seluler belum dapat berespon terhadap aktivitas spesifik. Hal ini yang menyebabkan bayi rentan terhadap infeksi jamur dan virus. <sup>25</sup> Benitz mendapatkan pada usia neonatus  $< 28$  minggu, risiko terjadinya sepsis neonatal awitan dini 20 kali lebih besar dibanding bayi aterm, disebabkan pindahnya antibodi protektif yang belum sempurna. <sup>62</sup>

BBLR dengan IUGR mempunyai risiko menderita sepsis sebesar 2,4 kali dibanding neonatus berat lahir  $\geq 2500$  gram. Pada IUGR terdapat kelainan plasenta sehingga transfer immunoglobulin terhambat, akibatnya kadar IgG turun. Bayi preterm / BBLR mempunyai aktifitas sistem komplemen, monosit-makrofag aktifitas kemotaksis bakterisid dan presentasi antigen oleh sel sebagai respon inflamasi jaringan masih belum sempurna, sehingga mempunyai risiko tinggi untuk terinfeksi. <sup>25</sup> Pada penelitian ini, jumlah BBLR lebih besar bermakna pada neonatus dengan sepsis (82,6%) dibandingkan neonatus bukan sepsis (17,4%), dengan nilai  $p < 0,001$ . Pada penelitian Shah GS,

Budhathoki S, Das BK, Manda RN pada Koirala *Institute of Health Sciences* periode April 2003-Maret 2004 didapat BBLR dan prematuritas 4,85 kali risiko terjadinya sepsis neonatal dimana pada BBLR didapat nilai p: 0,78, OR: 0,88 dan prematuritas nilai p: 0,55, OR:0,75.<sup>63</sup> Adair CE (2003) di rumah sakit Kanada didapatkan bahwa risiko terinfeksi GBS adalah BBLR (OR 3,6, 95% CI 1,68), partus prematurus (OR 3,89 95% CI 2,08), amnionitis (OR 15,03 95% CI 5,58) demam intrapartum (OR 4,65 95% CI 2,48), ketuban pecah dini (OR 2,39 95% CI 1,38).<sup>28</sup>

Pada penelitian ini dijumpai faktor risiko neonatus terhadap terjadinya sepsis neonatal awitan dini yaitu asfiksia, dimana risiko untuk menderita sepsis 77 kali lebih besar dibanding neonatus tanpa asfiksia. Kejadian asfiksia pada sepsis neonatal (43,8%) lebih besar bermakna dibanding kelompok neonatus tanpa sepsis (2,1%) dengan nilai p < 0,001. Di negara Barat, Adair CE (2003) pada bayi dengan nilai Apgar < 7 risiko terjadinya sepsis neonatal 5,7 kali dengan nilai p: 0,0001 dan OR: 4,85.<sup>24</sup>

Pada penelitian ini dianalisis secara multivariat, didapatkan faktor risiko neonatus terhadap terjadinya sepsis neonatal awitan dini adalah asfiksia dengan OR 10,9% CI (1,0-114,5), sedangkan preterm (OR 7,7 95% CI 0,6-97,3), BBLR (OR 2,4 95% CI 0,1-44,6) belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko (*inconclusive*) karena *confidence interval* memuat angka 1 . Hal ini dimungkinkan karena distribusi frekuensi yang sedikit, sehingga perhitungan nilai OR untuk faktor-faktor tersebut menjadi tidak signifikan.

Penelitian Gohil JR di India periode Oktober 2000 – Desember 2001, bahwa apabila didapatkan bayi prematur, asfiksia, berat lahir sangat rendah harus dilakukan skrining terhadap sepsis neonatal awitan dini pada ibu dengan faktor risiko.<sup>64</sup> Dari penelitian Shah GS, Budhathokis, Das BK, Mandal RN pada Koirala *Institute of Health*

*Sciences*, Dharan, Nepal selama periode April 2003- Maret 2004 disimpulkan bahwa faktor risiko terjadinya sepsis neonatal adalah ketuban pecah dini (p:0,09, OR: 1,99), cairan amnion bercampur mekonium (p:0,97, OR:0,98), BBLR, prematuritas dan nilai Apgar rendah.<sup>63</sup>

Kejadian sepsis neonatal awitan dini pada penelitian kami kemungkinan disebabkan karena kurangnya kepatuhan tenaga medis dalam mencuci tangan sebelum dan sesudah memeriksa bayi, lokasi tempat mencuci tangan terlalu jauh dari posisi tempat tidur bayi, kapasitas pasien rawat inap yang terlalu banyak, jumlah tenaga medis yang banyak dan sering masuk keluar ruang perawatan neonatus risiko tinggi, sehingga dapat menyebabkan transmisi bakteri terutama pada bayi prematur.

Pada penelitian ini berturut-turut jenis kuman pada ibu adalah *Enterococcus fecalis* (39,6%), *Staphylococcus aureus* (22,9%) dan *Staphylococcus epidermidis* (20,8%). Sedangkan jenis kuman pada neonatus berturut-turut *Enterococcus fecalis* (40%), *Staphylococcus epidermidis* (35%) dan *E. Coli* (15%). Ditemukan kesesuaian antara jalan lahir ibu dengan kultur darah pada sepsis neonatal awitan dini pasangannya, sebanyak 24 neonatus yang mengalami sepsis neonatal awitan dini, ada 16 pasang yang sesuai dan 8 pasang yang tidak sesuai dimana *Enterococcus fecalis* adalah kuman yang paling banyak (29,2%) ditemukan sesuai dengan pasangannya, diikuti *Staphylococcus epidermidis* (20,8%), *E. Coli* (8,3%), *Stapylococcus aureus* (4,2%) dan *Pseudomonas aeruginosa* (4,2%), namun uji kesesuaian dengan uji Kappa hasilnya tidak bermakna (p=0,07). Hal ini mungkin disebabkan variasi jenis kuman yang banyak dengan jumlah sampel yang tidak terlalu besar. Penelitian di Nepal oleh Shah GS didapatkan jenis kuman berturut-turut *Staphylococcus* (50%), *Streptococcus*

(14%), *Acinetobacter* (9%), *Enterococcus* (9%) dan *Pseudomonas* (4%). Penelitian Shuchat A di Miami tahun 2000 ditemukan bahwa dari 54.406 kelahiran kuman yang paling sering ditemukan adalah GBS (1,4 kasus dalam 1000 kelahiran) dan E coli (0,6 kasus dalam 1000 kelahiran).<sup>19</sup> Penelitian Guida JD (2003) di Philadelphia berdasarkan hasil kultur darah bahwa kuman yang paling banyak ditemukan adalah kuman gram positif yaitu *Staphylococcus* koagulase negatif, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, sedangkan organisme gram negatif adalah *Eschericia coli*.<sup>65</sup> Di rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo selama tahun 2002 kuman yang ditemukan pada sepsis awitan dini berturut-turut adalah *Enterobacter* sp, *Acinetobacter* sp dan *Coli* sp.<sup>14</sup> Data di PBRT tahun 2002 RS.Dr.Kariadi Semarang kuman neonatus sepsis yang didapatkan adalah *Enterobacter aerogenes* 47,63%, *Pseudomonas aeruginosa* 28,57% dan *Staphylococcus epidermidis* 4,76%.<sup>44</sup> Kuman-kuman yang muncul dominasinya berbeda dengan di luar negeri, hal ini disebabkan: pemakaian ampisilin dan gentamisin yang terlalu sering, perbedaan pola kuman di lingkungan ibu dan bayi, perbedaan respon imun, faktor-faktor genetik dari populasi, perbedaan cara analisis mikrobiologi, perbedaan tingkat pendidikan kesehatan dan pelayanan kesehatan, perubahan pola antibiotik serta gaya hidup.<sup>13,66</sup>

Di rumah sakit dr. Kariadi Semarang di bagian PBRT dari hasil penelitian ini kepekaan kuman *Enterococcus fecalis* pada sepsis neonatal awitan dini di dapat sensitif terhadap amikasin (35%), cefpirom (42,1%), fosfomicin (43,8%), meropenem (40%) dan vancomycin (40%) sehingga obat-obat tersebut dapat digunakan sebagai terapi empirik. Penelitian Anne Schuchat dkk pada beberapa rumah sakit di Miami selama periode April 1995 – Desember 1996 didapatkan bahwa penggunaan antibiotik profilaksis efisien

dalam mencegah sepsis neonatal awitan dini sebesar 69%.<sup>19</sup> Penelitian Benitz (1999) di California bahwa pemberian ampisilin intravena risiko terjadinya sepsis neonatal awitan dini dari ibu dengan ketuban pecah dini menurun menjadi 56%, dimana dengan pemberian gentamisin akan meningkatkan efisiensi ampisilin. Ibu dengan korioamnionitis pemberian ampisilin dan gentamisin selama hamil akan mengurangi sepsis neonatal sebesar 82% dan mengurangi infeksi GBS sebesar 86%.<sup>62</sup> Penelitian oleh Rasul C, Hassan MA, Habibullah M pada RS Khulna di Bangladesh periode Oktober 2003-September 2005 di *Neonatal Intensive Care Unit* antibiotik yang sering digunakan adalah *cephalosporin* (*cefotaxim, Ceftriaxone, Cefotaxime*) sebesar 36,2%, sedang kombinasi ampisilin dan gentamisin merupakan urutan kedua yang sering digunakan (18,9%).<sup>67</sup> Moore dkk mendapatkan penurunan kejadian sepsis neonatal awitan dini akibat GBS dengan tindakan antibiotik profilaksis intrapartum baik pada neonatus aterm maupun preterm.<sup>68</sup> Penelitian Rasul dan Moore bahwa penggunaan antibiotik empirik yang utama adalah ampisilin dan gentamisin, sesuai dengan pola kuman.<sup>67,68</sup>

Dari hasil penelitian kami terdapat sensitifitas antibiotik ampisilin sebesar 21,4% dan amikasin sebesar 35% sehingga amikasin dapat digunakan sebagai terapi empirik. Beberapa faktor yang memberikan kontribusi peningkatan resistensi antibiotik ialah: pengambilan kultur darah dilakukan setelah pemberian antibiotik, pemberian antibiotik yang berkepanjangan meskipun hasil kultur darah steril, penggunaan antibiotik yang tidak rasional, penundaan terapi antibiotik karena menunggu hasil kultur (4 hari), sanitasi yang buruk, dan kontrol infeksi pada ruang perawatan kurang efektif.<sup>13</sup> Untuk menurunkan resistensi mikro-organisme dilakukan 2 strategi utama yaitu kontrol infeksi dan kontrol antibiotik.<sup>69,70</sup> Rotasi antibiotik selama 2 bulan dilaporkan efektif

menurunkan resistensi.<sup>71</sup> Sebagai contoh rotasi antibiotik yang mengandung beta laktam: misalnya ampisilin sulbaktam, amoksisilin klavulanat selama 2 bulan – karbapenem selama 2 bulan dan seterusnya. Usaha lain untuk mengurangi resistensi dengan cara restriksi pemberian antibiotik. Penelitian di Amerika melaporkan terjadi *outbreak* infeksi *Acinetobacter sp* multi resisten, kebijakan membatasi pemberian antibiotik (amikasin, aztreonam, seftazidim, imipenem, siprofloksasin) menurunkan secara bermakna resistensi kuman *Acinetobacter* dan kuman *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*).<sup>72</sup> Surveilans bakteri dan pola resistensi harus secara rutin dilakukan di tiap unit neonatal untuk menetapkan kebijakan penggunaan antibiotik.<sup>13,71</sup>

### **6.3 Keterbatasan Penelitian:**

Penelusuran pustaka KPD > 6 jam yang sulit dijumpai menyebabkan hasil perhitungan sampel (berdasarkan nilai OR pada faktor risiko >18 jam) menjadi tidak terlalu besar, selain itu juga karena pertimbangan biaya dan waktu

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan pada penelitian ini, yaitu didapatinya:

- a. Ketuban pecah dini >6 jam merupakan faktor risiko ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini.
- b. Asfiksia merupakan faktor risiko neonatus terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini.
- c. Usia gestasi <37 minggu, preterm, dan BBLR belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko (*inconclusive*).
- d. Ada kesesuaian jenis kuman antara jalan lahir ibu dengan kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini pada neonatus (20 pasang dengan kultur positif didapati 16 pasang jenis kuman sesuai), akan tetapi secara statistik tidak bermakna.
- e. *Enterococcus fecalis* merupakan jenis kuman penyebab terbanyak sepsis awitan dini pada neonatus
- f. Sebagian besar kuman pada kultur darah neonatus sensitif terhadap amikasin, cefpirom, meropenem dan vancomisin.

## 7.2. Saran

1. Diketuainya faktor-faktor risiko pada ibu terhadap kejadian sepsis neonatal awitan dini khususnya di RSUP Dr. Kariadi diharapkan dapat mengantisipasi terjadinya sepsis neonatal awitan dini pada bayi yang akan dilahirkan.
2. Perlunya penelitian mengenai faktor-faktor risiko sepsis neonatal awitan dini baik dari aspek ibu maupun neonatus di rumah sakit rujukan di Indonesia.
3. Terdapatnya kesamaan jenis kuman pada jalan lahir ibu dengan kuman pada kultur darah neonatus dapat menentukan terapi empirik antibiotik yang lebih tepat.
4. Sesuai kepustakaan bahwa jenis kuman penyebab sepsis neonatal awitan dini yang paling sering adalah *Streptococcus group B* sedangkan di Indonesia khususnya di RSUP Dr. Kariadi jarang sekali ditemukan, maka diharapkan laboratorium mikrobiologi dapat mengatasi hal ini.
5. Dilakukan surveilans bakteri dan uji resistensi secara rutin di tiap unit perawatan neonatus.



## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Aminullah A. Masalah terkini sepsis neonatorum. Dalam : Update in neonatal infection. Pendidikan berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta 2005: 1-13
2. Lawn J. The healthy newborn: A Reference Manual for Program Managers.
3. Child Health Research. Project special report: Reducing Perinatal and Neonatal Mortality, Report of a Meeting, Baltimore, Maryland, 1999: 6-12
4. Gerdes JS. Diagnosis and Management of Bacterial Infection in the Neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004 : 939-59
5. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatorum. Dalam: Update in neonatal infection. Pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta 2005: 32-4
6. Anonymous. Protap pelayanan perinatal risiko tinggi RSDK. Unpublished.
7. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. Dalam: Remington JS Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 943-998.
8. Alarcon A, Pena P. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: Trend in Incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatric infectious diseases*, 2004: 23 : 295-9
9. Edward MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. Dalam : *Infectious diseases of children*. Edisi ke- 11. USA : Mosby; 2004 : 4 : 545-59
10. Carl Kuschel. Antibiotic for neonatal sepsis. *Newborn services clinical guidelines*. August 2003.

11. Sagraves R, Pharm D. Pediatric Infectious Diseases: Part III Sepsis and Meningitis. PMPR. 1998.
12. Sepsis Neonatorum. Dalam Standar Pelayanan Medik RSUP DR. SARDJITO. Edisi 2. Jogjakarta: Medika FK UGM ; 2000: h. 35-6.
13. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z. Multidrug Resisten Neonatal Sepsis in Peshawar, Pakistan. Child Fetal Neonatal Ed ; 2002: 87: h.52-4
14. Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir masalah dan penatalaksanaannya. Dalam: Simposium nasional perinatologi dan pediatri gawat darurat. Banjarmasin; 2005: 45-54
15. Delyana E, Farida H. Pola kuman dan kepekaan terhadap antibiotika pada pasien sepsis di Pediatric Intensive Care Unit (PICU)/Neonatal Intensive Care Unit (NICU) RSUP dr. Kariadi Januari 1999-Desember 2001. Semarang: Media medika Indonesia ; 2003.h. 139-41
16. AAP Policy. Revised Guidelines for Prevention of Early-onset Group B Streptococcal (GBS) Infection.
17. Bayley JE. Neonatal infection. Dalam : Bayley JE, Goldfarb J penyunting. Care of the high risk neonate. Edisi ke- 5. USA: W.B. Saunders Company; 2001: 363-79
18. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B Streptococcal sepsis: case-control study. BMJ 2002: 78-84
19. Schuchat A Zywicki S, Dinsmoor MJ. Risk Factor and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. Dalam : pediatrics 2000: 105 : 21-6

20. Speer ME. Bacterial infection in the neonate: an overview. Dalam: Rao MN, Sagar DV, Fernandez A, penyunting. Recent advances in neonatology. Edisi ke-11. New Delhi : Jaypee Brothers medical publishers; 2003 : 24-9
21. Merenstein GB. Infection in the neonate. Dalam : Merenstein GB, Adams K, Weisman penyunting. Handbook of neonatal intensive care. Edisi ke- 4. Mosby; 1998 : 423-9
22. Deorari AK. Neonatal sepsis. Dalam : NNF teaching aids on newborn care. New Delhi: Win-medicare; 1008: 37-44
23. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, et al. Time to positivity of neonatal blood cultures Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001: 182-186
24. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990's: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997: 24 : 584-602
25. Sales-santos M, Bunye MO. The complete blood count and hematologic finding as criteria for neonatal sepsis. Makati medical center proceedings; 1995: 40-50
26. Pusponegoro TS. Sepsis pada neonatus (Sepsis neonatal). Sari pediatri; 2006: 96-102.
27. Gomella TL. Neonatal Sepsis. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, penyunting. Neonatology Management Procedure on Call Problem Diseases Drugs. Edisi ke-4. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill;1999: h. 408-14.

28. Adair CE, Kowalsky L. Risk factor for early onset group B Streptococcal diseases in neonate: A population-based case control study. JAMC 2003: 3 : 198
29. Cunningham MD. Exchange Transfusion. Dalam: Gomella TL, penyunting. Neonatology: Management, Procedures, On call Problems, Diseases and Drugs. Edisi ke-4. New York: Lange Medical Book; 1999. h. 165-9
30. Kosim MS. Manajemen sepsis neonatal. Dalam : Hot topic in paediatrics diseases. IKA FK Unlam/RSUD Ulin; 2003:103-6
31. Aggarwal R. Sepsis in the newborn. Indian J Paediatrics 2001 : 68 ; 1143-7
32. Jain N, Jain VM. Neonatal sepsis. Dalam : The neonate a practical manual of common newborn problem. New Delhi: Aditya medical publisher; 2003: 78-84
33. Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. Dalam : Lubis M, Evalina R, Irsa L, Erniwati, Putra DS, Siregar C, penyunting. Makalah lengkap simposium nasional pediatri gawat darurat VI. Medan: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU; 2003 : 28-35
34. Sola A. The perinatal periode. Dalam : Sola A, Rogido MR, Patridge JC, penyunting. Rudolph's fundamental of paediatrics. Edisi ke- 3. New York: Mgraw-Hill; 2002: 149-53
35. Gomella TL. Infectious diseases. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, penyunting. Neonatology Management Procedures on Call Problem Diseases Drugs. Edisi ke-4. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2004: 34-40
36. Indarso F, Harianto A, Etika R, Damanik SM, Hidayat B, Ismoediajanto. Outbreak of neonatal septicemia with cellulites, problem and solution. Dalam:

- Pediatrics scientific course on neonatal infection, neurology, endocrinology and growth development ducth foundation for post graduate medical course in Indonesia departement of child health, medical faculty, Airlangga University, Dr. Soetomo hospital Surabaya, 2004: 18-25.
37. World Health Organization. Perinatal mortality: A Listing of Avaiable Information. Geneva Switzerland, World Health Organization, 1996.
  38. World Health Organization. Mother-baby Package: Implementing Safe Motherhood in Countries. Geneva Switzerland, World Health Organization, 1994.
  39. Child Health Research. Project Special Report: Reducing Perinatal and Neonatal Mortality; Report of a Meeting, Baltimore, Maryland, 1999:h.6-12.
  40. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam: Yu VY, Monintja HE, penyunting. Beberapa Masalah Perawatan Intensif Neonatus. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1997: h.217-30.
  41. Gotoff SP. Infectious of the neonatal infant. Dalam : Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-16. Philadelphia.:W.B. Saunders Company, 2002 : 538-52
  42. Stoll BJ, Hansen N. Changes in pathogen causing early onset sepsis in very low birth weight infant. NEJM 2002 : 347 : 240-6
  43. Balaka B, Agbere, Dagna. Genital bacterial carriage during the last trimester of pregnancy and early onset neonatal sepsis. Arch Pediatr 2005: 12 : 514-9
  44. Anonymous. Data hasil kultur darah bayi sepsis di PBRT tahun 2002. Unpublished
  45. Journeycake JM, Buchanan GR. Coagulation disorder. Ped Rev 2003: 24: h.83-4

46. Short MA. Linking the Sepsis Triad of Inflammation, Coagulation, and Suppressed Fibrinolysis to Infant. *Adv Neonatal Care* 2004; 5: h. 258-73
47. Matthay Ma. Severe Sepsis – A New Treatment with Both Anticoagulant and Anti-inflammatory properties. *N Eng J Med* 2001; 44: h.759-61.
48. Squire, Favara B, Todd J. Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection: Hematologic and Pathologic Finding in Fatal and Neonatal cases. *Pediatrics* 1979: h. 803-6
49. Akib AAP. Mekanisme imun dan reaksi inflamasi pada penyakit infeksi bakteri. Dalam: Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS, penyunting. Pendekatan imunologis berbagai penyakit alergi dan infeksi. Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLIV. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2001: h. 1-11.
50. Bone RC. The Pathogenesis of Sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: h.457-69
51. Nystrom P O. The Systemic Inflammatory Response Syndrome: Definitions and Aetiology. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: h.1-7
52. Stoll BJ. Infectious of the neonatal infant. Dalam : Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics Edisi ke-17*. USA: W.B. Saunders Company; 2004 : 623-39
53. Jerome, Klein, Marcy M. Bacterial sepsis and meningitis. Dalam : *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Edisi ke- 4. USA: W.B Saunders company; 1998 : 980-1034
54. Mc Cracken GH. Bacterial and Viral Infection of the Newborn. Dalam: Avery GB, penyunting. Toronto: JB Lippincott Company; 1981: h.723-33

55. Speck WT, Aronoff SC, Fanaroff AA. Neonatal Infection. Dalam: Klaus MH, Fanaroff AA, penyunting. Care of the High Risk Neonates. Edisi ke-3. Philadelphia: WB Saunders; 1986: h.262-85.
56. Mahieu LM, Muynck AO, Dooy JJ, Laroche SM, Acker KJ. Prediction of Nosokomial Sepsis in Neonates by Means of a Computer-Weighted Bedside Scoring System (NOSEP score). Crit Care Med 2000: h. 2026-33
57. Rodrigo I. Changing Patterns of Neonatal Sepsis. Sri Lanka Journal of Child Health 2002:31: h. 3-8
58. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. Using a Hematologic Scoring System. J Pediatr 1998: h. 761-7.
59. Protap pemeriksaan laboratorium mikrobiologi klinik RSDK. Unpublished.
60. Bramer S, van Wijk FH, Mol BW, Adrianse AH. Risk indicator for neonatal early-onset GBS-related disease. A case control study. J Perinat Med 1997: 25 : 469-75
61. Baltimore RS, Huie Sm, Meek JI, et al. Early onset neonatal sepsis in the era of group B Streptococcal prevention. J Pediatrics 2001: 108 : 1094-8
62. Benitz WE. Perinatal treatment to prevent early onset group B Streptococcal sepsis. Semin Neonatal 2002: 7 : 301-14.
63. Shah GS, Budhathoki S, Das BK, Mandal RN. Early onset neonatal sepsis. Indian J Pediatr 2006: 4 :187-191.
64. Gohil JR, Chacko B and Sohi I..Early onset neonatal sepsis. Indian J Pediatr 2005; 72 :23-26

65. Guida JD, Kunig AM, Leef KH et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism specific response? *J Pediatrics* 2003 : 111:1411-5
66. Rasul CH, Hassan MA, Habibullah M. Neonatal sepsis and use of antibiotic in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci* 2007; 23 : 78-81
67. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effect of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group  $\beta$  streptococcal disease on the incidence and ecology of early onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 : 201-3.
68. Garges HP, Alexander KA. Newer antibiotics: Imipenem/Cilastatin and Meropenem. *Neo Rev* 2003; h. 364-8
69. Gould IM. A Review of the Role of antibiotic Policies in the Control of Antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999; h. 459-65
70. Aminullah A. Perinatologi : dari Rahim Ibu Menuju Sehat Sepanjang Hayat. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tetap dalam Ilmu Kesehatan Anak FKUI.
71. Isaacs D. Neonatal Sepsis: The antibiotic crisis. *Indian J Pediatr* 2005;42:h. 9-13