

**FAKTOR RISIKO
AIR KETUBAN KERUH
TERHADAP KEJADIAN SEPSIS AWITAN DINI
PADA BAYI BARU LAHIR**

**MECONIUM STAINED AMNIOTIC FLUID
AS A RISK FACTOR OF
EARLY ONSET NEONATAL SEPSIS**



Tesis

**untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

**Arsita Eka Rini
G4A003009**

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2010**

TESIS

**FAKTOR RISIKO AIR KETUBAN KERUH
TERHADAP KEJADIAN SEPSIS AWITAN DINI
PADA BAYI BARU LAHIR**

**MECONIUM STAINED AMNIOTIC FLUID
AS A RISK FACTOR OF
EARLY ONSET NEONATAL SEPSIS**

disusun oleh

Arsita Eka Rini
G4A003009

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 28 Agustus 2010 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. HM. Sholeh Kosim, SpA(K)
NIP. 195107231977121001

Prof. dr. Lisyani B Suromo, SpPK(K)
NIP. 194405181971082001

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP**

**Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNDIP**

DR. dr. Winarto SpMK, SpM
NIP. 194906171978021001

dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)
NIP. 196404221988032001

PERNYATAAN

Dengan ini saya 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 di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Hasil penelitian ini selanjutnya menjadi milik Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang dan karenanya untuk kepentingan publikasi keluar harus seizin Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, Agustus 2010

Arsita Eka Rini

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Arsita Eka Rini
Tempat dan Tanggal Lahir : Semarang, 29 Mei 1974
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan
Status : Belum menikah
Alamat : Jl. Lingga 2/11A Semarang

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri Kartini IV , Semarang, lulus tahun 1986
2. SMP Negeri 3, Semarang, lulus tahun 1989
3. SMA Negeri 3, Semarang, lulus tahun 1992
4. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, lulus tahun 1999
5. PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Juli 2003 – sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Juli 2003 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

- Dokter PTT di Puskesmas Kaliyamatan, Kabupaten Jepara, 2000- 2003.

D. Keterangan Keluarga :

- Ayah kandung : dr. Soetono, SpA(K)
- Ibu kandung : Oetariah, BSc

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena berkat karunia-Nya, Laporan Penelitian yang berjudul “Faktor risiko air ketuban keruh terhadap kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir” dapat saya selesaikan, guna memenuhi sebagian persyaratan dalam mencapai derajat S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Saya menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan yang saya miliki. Namun karena dorongan keluarga, bimbingan guru-guru kami dan teman-teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu saya dalam menyelesaikan penulisan ini, sehingga kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini saya menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang, Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS. Med, Sp.And dan mantan Rektor Prof. Ir. Eko Budiardjo, M.Sc dan beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi saya untuk menempuh PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

2. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), DMM yang telah memberikan ijin bagi saya untuk menempuh Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) dan mantan Dekan Prof. dr. Kabulahman, Sp.KK, beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
5. Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS, dan mantan Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dr. Budi Riyanto, SpPD, M.Sc beserta jajaran Direksi yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk meneliti dan menempuh PPDS-1 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, SpA(K) serta dr. Kamilah Budhi R, SpA(K) dan dr. Budi Santosa, SpA(K) selaku mantan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Kesehatan Anak yang telah memberikan kesempatan kepada

penulis untuk mengikuti PPDS-1 dan atas segala ketulusannya dalam memberikan motivasi, bimbingan, wawasan dan arahan untuk menyelesaikan studi.

7. Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K) serta dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS, selaku mantan Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Kesehatan Anak saya sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesabaran, pengertian dalam memberikan arahan, dorongan dan motivasi terus-menerus dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Penghargaan setinggi-tingginya dan rasa terima kasih saya haturkan kepada dr. M Sholeh Kosim, SpA(K), sebagai pembimbing utama penelitian ini atas segala kesabaran dan ketulusannya dalam memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. Prof. dr. Lisyani B Suromo, SpPK(K), sebagai pembimbing kedua pada tahap penyelesaian laporan penelitian ini saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala ketulusannya dalam memberikan bimbingan, serta dr. Subakir, SpMK(K), SpKK dan dr. Hardian, sebagai pembimbing pada tahap pembuatan proposal dan tesis yang merupakan dasar dari penelitian ini saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya ditengah kesibukan, masih menyempatkan memberikan masukan yang sangat berharga untuk perbaikan Tesis ini.

10. Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K), FIAC, Prof. Dr. dr. Hendro Wahyono, MSc, DMM, SpMK(K), Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), DMM, Dr. dr. Andrew Johan Msi, dr. Neni Susilaningsih, Msi, dr. Niken Puruhita, MMed.Sc, SpGK, dan dr. M Supriatna TS, SpA, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaannya sebagai tim penguji Proposal dan Tesis serta segala bimbingannya untuk perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.
11. dr. Alifiani Hikmah Putranti, Sp.A(K), saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya selaku dosen wali yang telah berkenan memberikan dorongan, motivasi dan arahan yang tidak putus-putusnya untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan laporan penelitian ini.
12. Para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar di Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, Sp.A(K), Ssi (Stat), Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti K, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Harsoyo N, Sp.A(K), DTM&H, Prof. dr. Sidhartani Zain, MSc, SpA(K), Dr. dr. Tatty Ermin S, Sp.A(K), P.hD (alm), dr. H. R. Rochmanadji Widajat, Sp.A(K), MARS, dr. Kamilah Budhi R, SpA(K), Dr. dr. Tjipta Bachtera, Sp.A(K), dr. Budi Santosa, SpA(K), dr. HM Sholeh Kosim, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K), dr. Rudy Susanto, Sp.A(K), dr. I. Hartantyo, Sp.A(K), dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS, dr. JC Susanto, Sp.A(K), dr. Agus Priyatno, Sp.A(K), dr. Asri Purwanti, Sp.A(K), MPd, dr.

Bambang Sudarmanto, Sp.A(K), dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K), dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K), Dr. dr. Mexitalia Setiawati, Sp.A(K), dr. M. Herumuryawan, Sp.A, dr. Gatot Irawan Sarosa, Sp.A(K), dr. Anindita Soetadji, Sp.A, dr. Wistiani, Sp.A, dr. Moh. Supriatna, SpA, dr. Fitri Hartanto Sp.A, dr. Omega Melyana, SpA, dr. Yetty Movieta Nancy, SpA, dr. Ninung Rose D, MsiMed, SpA dan dr. Nahwa Arkhaesi, MsiMed, SpA, dr. Yusrina Istanti, MsiMed, SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan saya, hanya Allah SWT yang dapat membalasnya dengan yang lebih baik.

13. Teman-teman seangkatan Juli 2003 (dr. Tony Chandra, MsiMed, Sp.A, dr. Wahyu Adiwianto, MsiMed, Sp.A, dr. Lisa Adhia Garina, MsiMed, Sp.A, dr. Dominggus Nicodemus Lokollo, MsiMed, Sp.A, dr. Sofyan Cholid, dr. BRW Indriasari, dr. Edwina Winiarti H, dr. G Panji Pati-Pati) yang telah berbagi suka dan duka, saling memotivasi dan saling membantu selama menempuh pendidikan. Semoga sukses selalu dan yang terbaik untuk kalian.
15. Seluruh teman sejawat peserta PPDS-I, atas kerjasama yang baik, saling membantu dan memotivasi. Juga tak lupa rasa terima kasih dan penghargaan kepada rekan-rekan paramedik RS Dr. Kariadi serta Tata Usaha bagian Ilmu Kesehatan Anak atas kerjasama dan bantuannya selama penulis menimba ilmu.
16. Semua pasien dan keluarganya yang telah turut berpartisipasi secara ikhlas dalam penelitian ini, saya sampaikan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya.

Semoga anak-anak kelak dapat menjadi generasi yang lebih baik dan sehat.

Untuk mereka semua penelitian ini saya persembahkan.

17. Terima kasih kepada kedua orangtuaku tercinta Ayahanda dr. Soetono SpA(K) alm dan Ibunda Oetariah yang dengan penuh kasih sayang, do'a dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan kemandirian dan tanggung jawab serta memberikan dorongan semangat, bantuan moril maupun material, semoga Allah menyayangi papi dan mami sebagaimana mereka menyayangiku di waktu kecil, memberikan kesehatan, umur panjang yang barokah dan keselamatan dunia akhirat, amin.

Tiada gading yang tak retak, saya memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini dan memberikan bekal bagi saya untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah Yang Maha Rahman-Rahim senantiasa melimpahkan berkah dan karunia-Nya kepada kita semua, Amin.

Semarang, Agustus 2010

Arsita Eka Rini

DAFTAR ISI

Judul	i
Lembar pengesahan	ii
Lembar Pernyataan	iii
Riwayat hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan	xvi
Abstract	xvii
Abstrak	xviii
BAB 1 Pendahuluan	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	4
1.5. Originalitas penelitian	5
BAB 2 Tinjauan pustaka	7
2.1. Sepsis	7
2.1.1. Kuman penyebab sepsis	8
2.1.2. Patofisiologi	8
2.1.3. Faktor risiko sepsis neonatorum	14
2.1.4. Diagnosis	16
2.2. Air ketuban Keruh	19
2.2.1. Air ketuban	20
2.2.2. Mekonium	23

2.2.3.	Air ketuban bercampur mekonium	24
2.2.3.1.	Kandungan kuman dalam air ketuban keruh	25
2.2.4.	Hubungan air ketuban keruh dengan sepsis neonatorum	26
2.2.5.	Pemeriksaan air ketuban	28
2.4.	Kerangka teori	30
2.5.	Kerangka konsep	31
2.6.	Hipotesis	31
BAB 3	Metode penelitian	33
3.1.	Ruang lingkup penelitian	33
3.2.	Tempat dan waktu penelitian	33
3.3.	Jenis dan rancangan penelitian	33
3.4.	Populasi dan sampel	34
3.5.	Variabel penelitian	38
3.6.	Definisi operasional variabel	38
3.7.	Cara pengumpulan data	40
3.8.	Alur penelitian	43
3.9.	Analisis data	44
3.10.	Etika penelitian	44
BAB 4	Hasil Penelitian	45
4.1	Karakteristik subyek penelitian	45
4.2	Karakteristik air ketuban	46
4.3	Kejadian sepsis awitan dini	51
4.4	Faktor – faktor yang berpengaruh terhadap kejadian sepsis awitan dini	58
BAB 5	Pembahasan	61
BAB 6	Saran dan simpulan	71
	Daftar pustaka	73
	Lampiran	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Manifestasi klinis sepsis neonatorum	16
Tabel 2.	Sistim skor hematologis untuk prediksi neonatal sepsis	19
Tabel 3.	Komposisi air ketuban	22
Tabel 4.	Komposisi mekonium janin pada bayi cukup bulan	23
Tabel 5	Karakteristik subyek penelitian	45
Tabel 6	Hasil kultur air ketuban berdasarkan kategori air ketuban	46
Tabel 7	Distribusi jenis kuman pengecatan (Gram) pada air ketuban berdasarkan kategori air ketuban	47
Tabel 8	Distribusi biakan kuman pada air ketuban berdasarkan kategori air ketuban	47
Tabel 9	Distribusi jenis kuman pengecatan (Gram) pada air ketuban berdasarkan cara persalinan	48
Tabel 10	Distribusi biakan kuman pada air ketuban berdasarkan cara persalinan	48
Tabel 11	Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian air ketuban keruh	49
Tabel 12	Kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori air ketuban	51
Tabel 13	Hasil biakan air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini.	51
Tabel 14	Distribusi jenis kuman pengecatan Gram pada air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini.	52
Tabel 15	Kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori jenis kuman	53
Tabel 16	Biakan kuman pada air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini.	54
Tabel 17	Kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori biakan kuman pada air ketuban	54
Tabel 18	Biakan kuman pada darah berdasarkan kategori air ketuban.	55
Tabel 19	Pemeriksaan laboratorium darah bayi berdasarkan kejadian sepsis awitan dini.	56
Tabel 20	Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian sepsis awitan dini pada neonatus	58
Tabel 21	Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kaskade respons inflamasi sistemik pada keadaan infeksi	12
Gambar 2.	Gambaran darah tepi neonatus	57

DAFTAR LAMPIRAN

1. Ethical Clearance dari komisi etik penelitian kesehatan FK UNDIP dan RS
Dr. Kariadi Semarang
2. Persetujuan mengikuti penelitian
3. Analisa data dengan SPSS

DAFTAR SINGKATAN

BBL	: bayi baru lahir
IMR	: infant mortality rate
WHO	: World Health Organization
GBS	: group B Streptococcus
LPS	: lipopolisakarida
CD14	: cluster of differentiation
TLR	: toll like receptor
NFkB	: nuclear factor kappa β
TNF	: tumor necrosis factor
IL	: interleukin
IFN	: interferon
PAF	: platelet activating factor
DIC	: disseminated intravascular coagulation
GMCSF	: granulocyt macrophage colony stimulating factor
TORCH	: toxoplasma rubella cytomegalovirus herpes simpleks
CRP	: c reactive protein
PMN	: poli morfo nuclear
I:T ratio	: immature total ratio
ILMA	: immunoluminometric assay
SAM	: sindrom aspirasi mekonium
IP	: intra partum
PBRT	: perawatan bayi risiko tinggi
RG	: rawat gabung
NICU	: neonate intensive care unit
RR	: risiko relatif
KBBgr(-)	: kuman bentuk batang Gram(-)

ABSTRACT

Background. Neonatal sepsis is a major problem and cause death in developing countries. Meconium stained amniotic fluid (MSAF) is one of risk factors of neonatal sepsis and occurs about 10-20% of all births.

Objective. To determine MSAF as a risk factors for early onset neonatal sepsis

Method. Design : a cohort study. Subjects : baby were born in Dr. Kariadi hospital with MSAF on October 2009 – March 2010 with inclusion criteria. As a control were baby with clear amniotic fluid. Amniotic fluid were taken at day 1, blood culture and blood smear were taken at day 5. Statystical analyzis used were chi square, Mann Whitney, and relative risks (95% confidence interval).

Results. Subject : 70 babies. Baby were born with MSAF had a risk of sepsis 10.0 times (95% CI=1.3-74.0, p=0.003). RR staining of bacteria Gram (+) in the amniotic fluid on the occurrence of sepsis was 1.4 (95%CI=0.3-6.8, p=0.6) and the presence of both types of bacteria Gram(+) and (-) was 2.4 (95%CI=0.7-7.7, p=0.2) RR baby with amniotic fluid containing E coli cultures had a risk of sepsis incidence was 3.8 (95%CI=0.8-17.0, p=0.057) and non-E coli culture 2.4(95%CI=0.4-13.1, p=0.4). Baby with amniotic fluid containing bacteria is one of risk factors of sepsis and occured 6,3 times (95%CI=1,4-29,3; p=0,02).

Conclusion. MSAF is a risk factors for early onset neonatal sepsis. Gram staining and bacterial types in amniotic fluid culture are not a risk factor for early onset neonatal sepsis.

Keywords. Sepsis, meconium stained amniotic fluid

ABSTRAK

Latar belakang. Sepsis neonatorum merupakan masalah utama dan penyebab kematian terbanyak di negara berkembang. Air ketuban keruh bercampur mekonium merupakan salah satu faktor risiko sepsis bayi baru lahir dan terjadi sekitar 10-20% seluruh kelahiran.

Tujuan. Membuktikan air ketuban keruh merupakan faktor risiko kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.

Metode penelitian. Penelitian ini menggunakan desain kohort. Subjek 70 bayi dengan kriteria inklusi yang lahir dengan air ketuban keruh bercampur mekonium di RS Dr. Kariadi bulan Oktober 2009 – Maret 2010, bayi lahir dengan air ketuban tidak keruh sebagai kontrol. Air ketuban diambil saat hari ke-1, biakan kuman darah dan preparat darah tepi diambil hari ke-5. Analisis statistik menggunakan chi square, Mann Whitney, dan risiko relatif (95% confidence interval).

Hasil. Bayi lahir dengan air ketuban keruh berisiko 10x lebih tinggi mengalami sepsis (95%CI=1,3-74,0; p=0,003). Adanya kuman pengecatan Gram(+) di ketuban berisiko terjadi sepsis sebesar 1,4 (95%CI=0,3-6,8;p=0,6) sedangkan adanya kedua jenis kuman Gram(+) dan (-) meningkatkan risiko sepsis sebesar 2,4 (95%CI=0,7-7,7;p=0,2). RR bayi dengan air ketuban mengandung biakan E coli mempunyai risiko kejadian sepsis adalah 3,8 (95%CI=0,8-17,0;p=0,057) dan biakan non E coli 2,4 (95%CI=0,4-13,1;p=0,4). Kuman dalam biakan darah berisiko 6,3x lebih tinggi mengalami sepsis (95%CI=1,4-29,3; p=0,02).

Simpulan. Air ketuban keruh merupakan faktor risiko terjadinya sepsis bayi baru lahir awitan dini. Jenis kuman pengecatan Gram dan biakan kuman dalam air ketuban bukan merupakan faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini.

Kata kunci sepsis, air ketuban keruh bercampur mekonium

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Penyakit infeksi dan sepsis neonatorum masih merupakan masalah utama yang belum dapat terpecahkan sampai saat ini. Di negara berkembang, hampir sebagian besar bayi baru lahir (BBL) yang dirawat mempunyai kaitan dengan masalah infeksi. Hal yang sama ditemukan di negara maju pada bayi yang dirawat di unit perawatan intensif neonatus.¹ Penyebab kematian BBL di negara berkembang berturut-turut adalah penyakit infeksi (42%), asfiksia dan trauma lahir (29%), bayi kurang bulan dan berat lahir rendah (10%), kelainan bawaan (14%) dan sebab lain (4%).² Angka kematian bayi (infant mortality rate / IMR), 2/3 dari seluruh kematian bayi di bawah satu tahun merupakan kematian bayi usia kurang 1 bulan (neonatal mortality rate), 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).³ Laporan WHO yang dikutip Child Health Research Project Special Report : Reducing perinatal and neonatal mortality (1999) dikemukakan bahwa 42% kematian BBL terjadi karena berbagai bentuk infeksi.²

Angka kejadian sepsis di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8-18/1000) dibandingkan negara maju (1-5/1000).⁴ Di Indonesia di RSCM Jakarta

(2005) kejadian sepsis 13,68% kelahiran hidup dengan kematian 14,18%⁵ sedang di RS Dr. Kariadi Semarang (2004) sebesar 33,1% dengan kematian 20,3%.⁶

Faktor risiko terjadinya sepsis neonatal yang didapat dari ibu meliputi: ketuban pecah dini / lebih 18 jam, demam lebih 38°C, cairan ketuban hijau, keruh dan berbau, kehamilan multipel. Faktor risiko pada bayi meliputi: prematuritas, berat lahir rendah, gawat janin, asfiksia neonatorum, serta faktor lain : prosedur cuci tangan yang tidak benar.⁵

Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa air ketuban keruh (air ketuban bercampur mekonium) merupakan salah satu faktor risiko ibu yang menyebabkan terjadinya sepsis bayi baru lahir.^{7,8} Air ketuban keruh terjadi kurang lebih 10 – 20% dari seluruh kelahiran. Beberapa studi memperlihatkan adanya hubungan antara air ketuban keruh dengan infeksi maternal.⁹ Air ketuban keruh yang menimbulkan komplikasi terjadi sekitar 9-20% dari kehamilan dan terjadi lebih dari 500.000 kasus per tahun di Amerika Serikat.¹⁰ Jazayeri dalam penelitiannya melaporkan endometritis meningkatkan risiko terjadinya air ketuban keruh, namun tidak demikian dengan korioamnionitis.⁹ Tran melaporkan adanya air ketuban bercampur mekonium berhubungan dengan terjadinya infeksi nifas. Semakin keruh air ketuban risiko infeksi semakin meningkat.¹¹ Rao menyimpulkan adanya mekonium dalam air ketuban berpotensi menyebabkan infeksi dan meningkatkan morbiditas neonatal.¹² Laporan terkini telah mengidentifikasi air ketuban bercampur mekonium sebagai salah satu faktor risiko untuk terjadinya infeksi intra amnion dan endometritis post partum. Secara in vitro air ketuban yang diberi mekonium dengan konsentrasi 1% menyokong terjadinya pertumbuhan bakteri.¹⁰ Pada infeksi intraamnion biasanya

koloni kuman yang ditemukan adalah bakteri anaerobik, Group B streptococcus (GBS), Eschericia coli dan mikoplasma daerah genital.¹³

Air ketuban keruh sering merupakan penyebab terjadinya sindrom aspirasi mekonium yang selanjutnya dapat berkembang menjadi asfiksia neonatorum dan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya sepsis. Namun akhir-akhir ini didapatkan kenyataan bahwa tidak semua bayi yang lahir dengan air ketuban keruh kemudian berkembang menjadi sepsis. Bayi yang lahir bugarpun dapat berkembang menjadi sepsis.

Perumusan masalah :

Apakah air ketuban keruh merupakan faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini bayi baru lahir ?

1.2. Tujuan penelitian

1.2.1. Tujuan umum

Membuktikan bahwa air ketuban keruh merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir

1.2.2. Tujuan khusus :

1. Mengetahui jenis kuman pengecatan Gram dalam air ketuban keruh dan tidak keruh pada bayi baru lahir mengalami sepsis awitan dini.
2. Mengetahui biakan kuman dalam air ketuban keruh dan tidak keruh pada bayi baru lahir mengalami sepsis awitan dini.

3. Menganalisis jenis kuman pengecatan Gram pada air ketuban keruh dan tidak keruh sebagai faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.
4. Menganalisis biakan kuman pada air ketuban keruh dan tidak keruh sebagai faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.
5. Menganalisis kebugaran bayi, jumlah gravida, cara lahir, adanya biakan kuman pada ketuban dan adanya biakan kuman pada darah sebagai faktor risiko lain terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.

1.3. Manfaat penelitian

1. Bidang pelayanan

Memberi masukan kepada tenaga kesehatan tentang faktor risiko air ketuban keruh terhadap luaran bayi baru lahir.

2. Bidang penelitian

Menjadi dasar penelitian lanjut mengenai faktor-faktor risiko lain yang mempengaruhi terjadinya sepsis bayi baru lahir awitan dini.

1.4. Originalitas penelitian

Beberapa penelitian terdahulu yang berkaitan :

Peneliti	Judul Penelitian	Subyek	Desain penelitian	Hasil
Rao S, Pavlova Z, Incerpi MH, Ramanathan R (2001) ¹²	Meconium stained amniotic fluid and neonatal morbidity in near term and term deliveries with acute histologic chorioamnionitis and/or funisitis.	129 bayi baru lahir dengan riwayat ibu korioamnionitis dan funisitis akut secara histologis dan bayi baru lahir normal	Kasus kontrol, retrospektif	Insiden air ketuban bercampur mekonium lebih tinggi pada kelompok ibu riwayat korioamnionitis /funisitis secara histologis dibandingkan ibu dengan plasenta normal. (33% vs 10% p=0,001).
Tran SH, Caughney AB, Musci TJ (2002) ¹¹	Meconium stained amniotic fluid is associated with puerperal infection.	43200 Ibu bersalin dengan masa gestasi \geq 37 minggu	Kohort, retrospektif	Ibu dengan air ketuban mengandung mekonium memiliki risiko korioamnionitis lebih tinggi dibandingkan dengan ibu air ketuban tidak keruh (2,3% vs 4,1%, p< 0,001).
Eidelman AI, Nevet A, Rudensky B, Rabinovitz R, Hammerman C, Raveh D, Schimmel MS.(2002) 14	The effect of meconium staining of amniotic fluid on the growth of escherichia coli and streptococcus group B.	15 ibu dengan persalinan aterm	Uji klinis, prospektif	Air ketuban tidak keruh menghambat pertumbuhan E. coli dalam masa inkubasi 24 jam. Terdapat peningkatan pertumbuhan Streptococcus grup B (10^5 organisme/ml) (p<0,0001) masa inkubasi 6 jam. Efek penghambat air ketuban pada E. Coli dengan konsentrasi mekonium 1,5 mg/ml. Konsentrasi mekonium terendah (1mg/ml) menyebabkan peningkatan Streptococcus grup B 2 log kali lipat dalam 4 jam. Pertumbuhan GBS lebih cepat

Peneliti	Judul Penelitian	Subyek	Desain penelitian	Hasil
				dibandingkan E coli pada pewarnaan mekonium sedang (6mg/ml) masa inkubasi 8 jam dan mekonium kental (12mg/ml) kecepatan pertumbuhan GBS dan E.coli hampir sama.
Lembert A, Gaddipati S, Holzman IR, Berkowitz RL, Bottone EJ.(2002) ¹⁵	Meconium enhances the growth of perinatal bacteria	9 Bayi aterm dengan mekonium	Uji klinis Kohort	Percobaan pertama terdapat amplifikasi bakteri pada larutan mekonium yaitu inokulasi awal 10 ⁶ colony forming unit (cfu) /mL menjadi 10 ⁹ cfu/mL pada inkubasi 24 jam. Inokulasi larutan salin (kontrol) tidak terdapat adanya peningkatan hitung koloni. Percobaan kedua peningkatan pertumbuhan E coli dan Streptococcus grup B pada mekonium dalam 6 jam, hitung koloni pada spesies meningkat dari 10 ⁵ cfu/mL menjadi 10 ⁹ -10 ¹⁰ cfu/mL.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian di atas karena menggunakan desain kohort dan dilakukan pada bayi baru lahir dengan air ketuban keruh, yang diharapkan akan membuktikan kandungan kuman air ketuban keruh merupakan faktor risiko sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

Sepsis adalah respons inflamasi terhadap infeksi.¹⁶ Pendapat lain menyebutkan sepsis neonatorum sebagai sindrom klinik penyakit sistemik yang disertai bakteremia dan terjadi pada bulan pertama kehidupan.⁷ Sepsis awitan dini adalah kejadian sepsis pada BBL yang terjadi pada 72 jam setelah persalinan^{8,17} atau 5-7 hari pertama kehidupan.^{8,18,19} Infeksi dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur dan jarang karena protozoa.²⁰ Sepsis awitan dini lebih sering didapatkan pada bayi kurang bulan.^{21,22,23}

Sepsis berat ialah sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan nafas akut atau adanya gangguan dua organ lain (seperti gangguan neurologi, hematologi, urogenital dan hepatologi).^{23,24} Angka kejadian sepsis neonatorum di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8 – 18/1000 kelahiran) dibanding dengan negara maju (1 – 5 /1000 kelahiran) dan merupakan penyebab kematian neonatal utama (42%) di negara berkembang.^{1,7} Di RS Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2005 angka kejadian sepsis neonatorum sebesar 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian sebesar 14,18 %.⁵ RS Dr. Soetomo selama tahun 1998-2000 kira-kira 33,8% dari semua infeksi nosokomial dengan angka kematian rata-rata 2,2%.²⁵ Di RS Dr.Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus tahun 2004 adalah sebesar 33,1% dengan angka kematian 20,3%.⁶

2.1.1 Kuman penyebab sepsis

Etiologi berdasarkan kejadiannya, organisme yang paling sering ditemukan pada infeksi awitan dini meliputi Streptococcus grup B (GBS), Escherichia coli, Hemophilus influenza (tipe B dan tanpa tipe), Staphylococcus koagulase negatif dan Listeria monocytogenes. Beberapa rumah sakit rujukan di negara maju melaporkan bahwa bakteri Gram positif Streptococcus grup B merupakan penyebab paling sering, dan bakteri Gram negatif Escherichia coli.^{26,27,28} Di RS Dr. Cipto Mangunkusumo selama tahun 2002 kuman yang ditemukan pada awitan dini berturut-turut adalah Enterobacter sp, Acinetobacter sp dan Coli sp.²¹ Data tahun 2002 dari neonatal intensive care unit RS Dr.Kariadi Semarang didapatkan Enterobacter aerogenes 47,63%, Pseudomonas aeruginosa 28,57% dan Staphylococcus epidermidis 4,76%.²⁹ Kelompok bakteri Gram positif meliputi Streptococcus grup B (GBS), Staphylococcus koagulase negatif, Listeria monocytogenes, dan Staphylococcus epidermidis; sedangkan kelompok bakteri Gram negatif meliputi Escherichia coli, Hemophilus influenza (tipe B dan tanpa tipe), Enterobacter sp, dan Acinetobacter sp.

Berlainan dengan kelompok awitan dini, pada awitan lambat pola kuman yang ditemukan biasanya terdiri dari kuman nosokomial antara lain Staphylococcus aureus, E coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Candida, GBS, Serratia, Acinetobacter dan kuman anaerob.²¹

2.1.2 Patofisiologi

Patofisiologi sepsis bayi baru lahir awitan dini akibat interaksi respons-respons kompleks antara mikro organisme patogen dan pejamu, meskipun

manifestasi klinisnya sama, proses molekular dan seluler untuk menimbulkan respons sepsis berbeda yang bergantung pada mikro-organisme penyebab; sedangkan tahapan-tahapan pada respons sepsis sama dan tidak tergantung penyebab. Respons inflamasi terhadap bakteri Gram negatif dimulai dengan pelepasan lipopolisakarida (LPS), suatu endotoksin dari dinding sel yang dilepaskan pada saat lisis. Sebagai respons terhadap LPS terjadi aktivasi sel imun non spesifik (innate immunity) yang didominasi oleh sel fagosit mononuklear. LPS terikat pada protein pengikat LPS saat di sirkulasi. Kompleks ini mengikat reseptor CD14 makrofag dan monosit yang bersirkulasi. Kompleks lipopolisakarida berinteraksi dengan kelompok molekul yang disebut toll like receptor (TLR).³⁰ Reseptor TLR menterjemahkan sinyal ke dalam sel dan terjadi aktivasi regulasi protein (nuclear factor kappa β /NFkB). Organisme Gram positif, jamur dan virus memulai respons inflamasi dengan pelepasan eksotoksin/superantigen dan komponen antigen sel. Eksotoksin bakteri Gram positif juga dapat merangsang proses yang sama. Molekul TLR₂ leukosit berperan terhadap pengenalan bakteri gram positif dan TLR₄ untuk pengenalan endotoksin bakteri Gram negatif.³¹ Kemudian reseptor TLR menerjemahkan sinyal dalam sel dan terjadi aktivasi regulasi protein (NFkB). NFkB mengontrol ekspresi sitokin inflamasi dari masing-masing gen. Kadar NFkB yang tinggi pada pasien sepsis dikaitkan dengan keluaran yang buruk. Setelah pengenalan ikatan tersebut akan terjadi aktivasi produksi sitokin.³²

Sitokin proinflamasi primer yang diproduksi oleh tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL) 1 β , 6, 8, 12 dan interferon (IFN) γ . Urutan klasik munculnya sitokin adalah TNF α diikuti oleh IL-1 β , IL-6 dan IL-8. Sitokin-sitokin ini disebut proinflamasi atau sitokin alarm karena muncul pertama kali. TNF α dan IL-1 β banyak

diproduksi oleh sel monuklear, muncul di sirkulasi dalam 1 jam, dan dianggap sebagai mediator sentral pada sepsis. TNF α dan IL-1 β menyebabkan peningkatan sintesis satu sama lain dan merangsang produksi IL-6 dan IL-8. Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak 2 jam setelah masuknya endotoksin.³³ Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau secara 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.³⁴

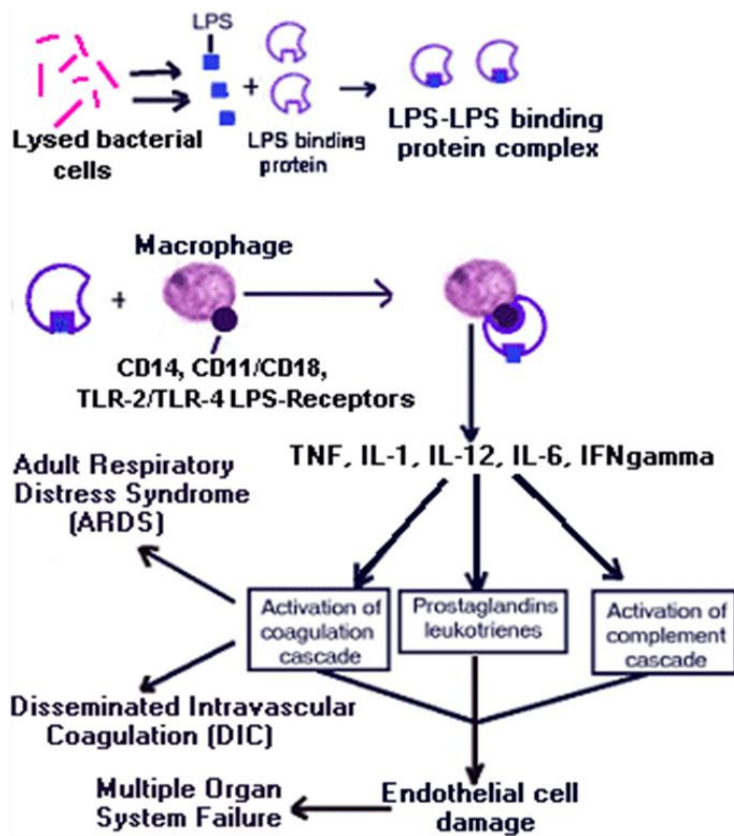
TNF α dan IL-1 β dapat merangsang ekspresi molekul adhesi, dan menyebabkan pelepasan faktor jaringan, sehingga terjadi aktivasi sistem koagulasi, desposisi fibrin dan disseminated intravascular coagulation (DIC).³² IL-6 merangsang produksi protein fase akut dari hati (termasuk C reactive protein, fibrinogen dan anti protease mayor) dan berperan menghambat produksi TNF α dan IL-1 β . IL-6 yang beredar dalam konsentrasi tinggi dihubungkan dengan keluaran sepsis yang buruk. Aktivasi IL-8 dapat menyebabkan disfungsi paru melalui aktivasi neutrofil yang bergerak menuju jaringan paru. Kerusakan kapiler alveolar menyebabkan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah paru dan menimbulkan edema paru.³⁴

Mediator inflamasi primer mengaktifasi neutrofil untuk melekat pada sel endotel, aktivasi trombosit, metabolisme asam arakidonat dan mengaktifasi sel T untuk memproduksi IFN γ , IL-2, IL-4, dan granulocyt macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Agen lain sebagai bagian kaskade sepsis adalah molekul adhesi, kinin, trombin, myocardial depressant substance, beta endorfin,

and heat shock protein. Molekul adhesi dan trombin dapat membantu kerusakan endotel, sedangkan IL-4, IL-8, dan heat shock protein dapat melindungi terhadap kerusakan.¹⁶

Sel endotel yang cedera dapat menyebabkan granulosit dan konstituen plasma memasuki jaringan inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan organ. 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 vasokatif seperti bradikinin, serotonin dan ekstrasvasasi cairan ke ruang interstitial akibat kerusakan sel endotel.³⁴

Respons inflamasi sebetulnya bertujuan meningkatkan respons imun untuk mengeliminasi mikro organisme atau produk mikro organisme tersebut. Jika eliminasi tersebut tidak berhasil, maka inflamasi dapat meluas dan berlebihan sehingga terjadi kerusakan jaringan, gangguan mekanisme koagulasi, renjatan dan lain-lain. Sebagai respons terhadap mediator proinflamasi, terjadi produksi sitokin anti inflamasi. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara proinflamasi dan anti inflamasi. Beberapa sitokin anti inflamasi IL-4, IL-10 dan IL-13 menghambat produksi sitokin dari leukosit. IL-4 dan IL-10 dapat menghentikan produksi monosit/makrofag yaitu TNF α , IL-1, IL-6 dan IL-8. IL-1 receptor antagonis (IL-1ra) merupakan sitokin antagonis terlarut, menghambat aktivitas IL-1 dengan mengikat reseptor IL-1. Reseptor TNF terlarut (sTNFr) merupakan reseptor yang terdapat di sirkulasi, terikat erat pada sel pejamu, berperan sebagai antagonis TNF. Pemberian IL-10 juga melemahkan produksi TNF α dan menurunkan kematian sedangkan anti IL-10 dihubungkan dengan mortalitas yang meningkat pada hewan yang terkena sepsis.³¹



Gambar 1. Kaskade respons inflamasi sistemik pada keadaan infeksi

Sumber : Chamberlain NR³²

Sitokin proinflamasi primer yang diproduksi adalah tumour necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL)1 β , 6, 8, 12 dan interferon (IFN) γ . Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak 2 jam setelah masuknya endotoksin. 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.³¹

Infeksi dapat terjadi saat bayi 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 parasit seperti toxoplasma, virus rubella, cytomegalovirus, herpes (infeksi TORCH) ditransmisikan 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.³⁵ 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.¹

Infeksi intranatal, paparan bayi terhadap bakteri terjadi pertama kali saat ketuban pecah atau dapat pula saat bayi melalui jalan lahir. Infeksi bakteri lebih sering didapat saat intranatal, insidens infeksi 60%. Pada saat ketuban pecah, bakteri dari vagina akan menjalar ke atas sehingga kemungkinan infeksi dapat terjadi pada janin (infeksi transmisi vertikal).¹ Infeksi Streptokokus grup B meningkat pada ketuban pecah lebih 18 jam yang dapat menimbulkan infeksi awitan dini.²⁸ *Listeria monositogenes* dan gonokokus yang melekat pada luka kronis di serviks uteri dapat menimbulkan infeksi berat pada bayi waktu melewati jalan lahir. Infeksi ibu pada saluran genitourinaria juga berperan dalam infeksi bayi baru lahir, biasanya disebabkan oleh *H. influenza* tipe B, *H. parainfluenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grup A dan *N. meningitidis*.³⁵ 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.⁸

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, yaitu dengan cara 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. Patogenesis, gejala klinik, dan tata laksana kedua bentuk sepsis tersebut tidak banyak berbeda.¹

2.1.3. Faktor risiko sepsis neonatorum

Terjadinya sepsis neonatorum dipengaruhi oleh faktor ibu, bayi dan faktor lain-lain.⁵

Faktor risiko ibu :

1. Ketuban pecah dini³⁶ dan ketuban pecah lebih dari 18 jam.⁷ 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.⁸
2. Infeksi dan demam ($> 38^{\circ}\text{C}$)³⁷ pada masa peripartum akibat korioamnionitis, infeksi saluran kemih, kolonisasi vagina oleh GBS, kolonisasi perineal oleh *E. coli*, dan komplikasi obstetrik lainnya.^{7,26}
3. Cairan ketuban hijau keruh dan berbau.^{7,8}
4. Kehamilan multipel.^{7,26,27}

Faktor risiko pada bayi

1. Prematuritas dan berat lahir rendah.^{7,27,36,38}
2. Resusitasi pada saat kelahiran misalnya pada bayi yang mengalami fetal distress, dan trauma pada proses persalinan.^{7,36,38}
3. Prosedur invasif seperti intubasi endotrakeal, kateter, infus, pembedahan.^{7,36,38}
4. Bayi dengan galaktosemia (predisposisi untuk sepsis oleh E.coli), defek imun atau asplenia.^{7,27}
5. Asfiksia neonatorum^{8,36,38}
6. Cacat bawaan.^{8,36,38}
7. Tanpa rawat gabung.³⁶
8. Pemberian nutrisi parenteral.²²
9. Perawatan di bangsal intensif bayi baru lahir yang terlalu lama.²²

Faktor risiko lain

Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa sepsis neonatorum lebih sering terjadi pada bayi laki-laki daripada bayi perempuan,^{7,27,38} lebih sering pada bayi kulit hitam daripada bayi kulit putih, lebih sering pada bayi dengan status sosial ekonomi yang rendah,^{7,8} dan sering terjadi akibat prosedur cuci tangan yang tidak benar pada tenaga kesehatan maupun anggota keluarga pasien.⁷

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.²¹ Tanda-tanda korioamnionitis ibu yaitu febris pada saat melahirkan (suhu tubuh $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), takikardia (denyut jantung ≥ 120 X per menit), denyut jantung janin > 160 X per menit, uterus teraba lunak dan jumlah sel lekosit $> 11,000$ sel/mm³.³⁹

2.1.4. Diagnosis

Gejala klinik bayi baru lahir 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.⁶ Diagnosis sepsis neonatorum tidak mudah ditegakkan karena gejala kelainannya tidak spesifik, dapat menyerupai keadaan lain yang disebabkan oleh non infeksi.^{26,27} Diagnosis sepsis neonatorum ditegakkan berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan laboratorium darah, pemeriksaan penunjang dan kultur darah sebagai gold standard.⁴⁰

Tabel 1. Manifestasi klinis sepsis neonatorum

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

Sumber : Rohsiswatmo R⁵

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:

1. Darah rutin yaitu jumlah leukosit PMN, jumlah trombosit, dan preparat darah hapus. Dikatakan positif apabila jumlah leukosit total $\geq 25.000/\text{mm}^3$ atau $\leq 5000/\text{mm}^3$, jumlah trombosit $< 150.000/\text{mm}^3$.¹
2. Preparat darah hapus yang perlu diperhatikan adalah jumlah leukosit imatur (neutropenia $< 1800/\text{ul}$) 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 sistem skoring seperti yang telah dibuat oleh Sales-santos (1995).⁴¹

3. 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.²¹

4. 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, pemberian antibiotika sebelumnya dan adanya kontaminasi kuman nosokomial.⁴²
5. Prokalsitonin dikatakan lebih superior daripada protein fase akut lainnya termasuk CRP, dengan sensitivitas dan spesifisitas berkisar dari 87-100%. Selain itu prokalsitonin juga berguna untuk mengindikasikan keparahan dari infeksi, memantau kemajuan pengobatan dan memperkirakan hasil keluaran. Pengukuran kuantitatif dilakukan dengan menggunakan immunoluminometric assay (ILMA) dengan 2 antibodi monoklonal.⁴³
6. Interleukin -6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropic yang terlibat dalam berbagai aspek dari sistem imunitas. IL-6 disintesis oleh berbagai macam sel seperti monosit, sel endotel, dan fibroblas, setelah stimulasi TNF dan IL-1. Petanda ini menginduksi sintesis protein fase akut hepatic termasuk CRP dan fibrinogen. Pada sebagian besar kasus sepsis neonatorum, interleukin-6 meningkat secara cepat. Peningkatan terjadi beberapa jam sebelum peningkatan konsentrasi CRP dan akan menurun sampai kadar tidak terdeteksi dalam 24 jam.⁴⁴

Dalam kurun waktu kurang lebih 2 dasawarsa terakhir beberapa pakar telah menyusun kriteria diagnosis infeksi dan sepsis pada BBL berdasarkan sistim skoring. Sales-santos M, Bunye MO (1995) membuat sistim skor hematologis lainnya untuk prediksi sepsis neonatorum.⁴¹

Tabel 2. Sistim skor hematologis untuk prediksi neonatal sepsis

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 leukosit total sesuai umur	1
Bayi baru lahir \geq 25.000/ mm ³ atau \leq 5000/mm ³	
Umur 12-24 jam \geq 31.000 /mm ³	
Umur > 2 hari \geq 21.000/ mm ³	
Perubahan PMN	1
\geq 3 vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies	
Trombosit < 150.000/ mm ³	1

Sumber: Sales-Santos M dan Bunye MO ⁴¹

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

2.2. Air ketuban keruh

Air ketuban keruh bercampur mekonium berpotensi serius meningkatkan morbiditas pada fetus. Terdapat kontroversi berkenaan dengan penyebab pasase mekonium fetus intrauterin. Hipoksia intrauterin menyebabkan relaksasi sfinkter ani akibat dari berbagai macam penyebab. Lingkungan intrauterin yang merugikan menurunkan kesejahteraan fetus dan dapat menyebabkan terjadinya air ketuban bercampur mekonium. Lingkungan intrauterin tersebut dapat diakibatkan oleh adanya infeksi seperti korioamnionitis. Fetus yang terpapar air ketuban bercampur mekonium berisiko tinggi terjadi infeksi daripada air ketuban tidak keruh. Infeksi dapat meningkatkan sensitivitas fetus terhadap hipoksia dan berkontribusi terhadap

terjadinya fetal distress pada saat persalinan. Penelanan air ketuban yang terinfeksi diikuti defekasi dini oleh fetus merupakan penjelasan terjadinya air ketuban bercampur mekonium.¹³

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya air ketuban keruh di antaranya adalah adanya riwayat ibu hipertensi, masa gestasi posterm (>41 minggu), minum jamu dan gawat janin. Ibu hipertensi mengalami penurunan aliran darah ke uterus yang selanjutnya akan menurunkan perfusi plasenta dan memicu terjadinya hipoksia intrauterin yang akan menyebabkan relaksasi spinkter ani.⁴⁵ Masa gestasi posterm sering disertai dengan oligohidramnion dan air ketuban keruh, dan sering berhubungan dengan air ketuban bercampur mekonium.⁴⁶ Janin yang mengalami gawat janin intrauterin yang ditandai dengan tanda klinis akan mengalami relaksasi spinkter ani sehingga memicu terjadinya pengeluaran mekonium.⁴⁷ Mahina melaporkan adanya frekuensi air ketuban keruh yang tinggi akibat riwayat minum jamu pada ibu selama masa kehamilan. Penyebab pasti air ketuban keruh pada peminum jamu belum jelas, namun diduga akibat aktivitas hipertonik rahim.⁴⁸

2.2.1. Air ketuban (cairan amnion)

Di dalam ruang yang diliputi oleh selaput janin yang terdiri dari lapisan amnion dan chorion terdapat air ketuban (liquor amnii). Air ketuban merupakan cairan yang tidak keruh, sedikit kekuningan, agak keruh serta mempunyai bau yang khas, agak amis dan manis yang mengelilingi fetus selama masa kehamilan.⁴⁹ Air ketuban terbentuk 12 hari setelah konsepsi dan mulai mengisi pada minggu kedua. Pada minggu-minggu awal masa gestasi air ketuban berasal dari ibu, tapi setelah masa gestasi lebih dari 20 minggu urin fetus merupakan bagian terbanyak dari air

ketuban,⁵⁰ terdiri air sebesar 98% dan sisanya garam anorganik, bahan organik, rambut lanugo (rambut halus berasal dari bayi), sel-sel epitel dan vernix caseosa (lemak yang meliputi kulit bayi). Protein ditemukan rata-rata 2,6% g per liter, sebagian besar albumin.⁵¹ Volume air ketuban meningkat dengan bertambahnya masa gestasi sampai sekitar 28 – 32 minggu, dan kemudian menetap pada sekitar 37 – 40 minggu yang sesudahnya akan mengalami penurunan volume.⁵⁰ Volume terbesar pada masa gestasi 34 minggu sekitar 800 ml dan pada cukup bulan sekitar 600 ml.⁴⁹ Berat jenis cairan menurun bertambah dengan tuanya usia kehamilan (1,025 – 1,010).⁵¹

Lecithin dan sphingomyelin amat penting untuk mengetahui apakah janin mempunyai paru-paru yang sudah siap untuk berfungsi. Jika terdapat peningkatan kadar lecithin, maka permukaan alveolus paru-paru telah diliputi oleh zat yang dinamakan surfaktan yang merupakan syarat untuk berkembangnya paru-paru dan bernapas. Untuk menilai hal ini dipakai perbandingan antara lecithin dan sphingomyelin.⁵¹

Air ketuban merupakan barrier fisik melindungi fetus dari trauma dan pertahanan terhadap infeksi fetus. Pentingnya air ketuban pada nutrisi fetus merupakan fakta. Malnutrisi fetus berkaitan dengan ketidaknormalan air ketuban dan memiliki konsekuensi terhadap kesehatan BBL, tetapi tidak sepenuhnya dipahami.⁵²

Dikemukakan peredaran air ketuban cukup baik, yaitu dalam satu jam didapatkan perputaran \pm 500 ml. Mengenai cara perputaran ini terdapat banyak teori antara lain bayi menelan air ketuban yang kemudian dikeluarkan melalui air kencing.⁵¹ Prichard dan Sparr menyuntikkan khromat radioaktif ke dalam air ketuban. Mereka menemukan bahwa janin menelan \pm 8 – 10 ml air ketuban atau 1%

dari seluruh volume air ketuban dalam tiap jam. Apabila janin tidak menelan air ketuban ini maka akan terjadi keadaan polihidramnion, yaitu stenosis oesophagus, anencephali, spina bifida dan chorioangioma.⁵¹

Tabel 3. Komposisi air ketuban

	Komposisi
Warna	Tidak berwarna/transparan
Kalsium	4 mEq/L
Chlorida	102 mEq/L
CO2	16 mEq/L
Creatinin	1,8 mg/Dl
Glukosa	29,8 mg/Dl
Ph	7,04
Potasium	4,9 mEq/L
Sodium	133 mEq/L
Total protein	2,5 gram/Dl
Albumin	1,4 gr/Dl
Urea	31 mg/Dl
Asam urat	4,9 mg/Dl

Sumber : Williams W⁵³

Jika volume air ketuban terlalu sedikit disebut oligohidramnion dan jika terlalu banyak disebut polihidramnion, kedua kondisi ini dapat merupakan tanda atau indikator kelainan pada bayi dan ibu. Tetapi pada banyak kasus persalinan berjalan normal dan bayi lahir bugar.⁵¹ Warna air ketuban yang kehijauan atau keruh biasanya menunjukkan bayi mengeluarkan mekonium. Hal ini dapat merupakan tanda bayi mengalami stress.⁵⁰

2.2.2. Mekonium

Mekonium berasal dari kata Yunani meconium-arion, atau seperti opium, mekoni menurut bahasa Yunani berarti campuran opium. Pada saat itu Aristotle menggunakan kata tersebut karena dipercaya bahwa substansi tersebut dapat memicu fetus untuk tidur.⁵⁴ Mekonium merupakan substansi pertama yang berwarna kehijauan dikeluarkan saluran cerna pada masa perinatal. Mekonium ditemukan di saluran cerna fetus pada masa gestasi 10 minggu, merupakan campuran steril antara air 75-95%, mukopolisakarida (80% berat kering), sekresi saluran cerna (garam empedu, enzim pankreas dan enzim hepar), bahan padat (vernix caseosa, lanugo, dan sel skuamosa), darah, mineral, dan lipid (asam lemak bebas).⁵⁵

Sekitar 10-15% bayi mengeluarkan mekonium saat awal kelahiran. Pengeluaran mekonium sering dikaitkan sebagai tanda asfiksia ante dan intra partum meskipun beberapa penelitian menunjukkan fetus yang mengeluarkan mekonium tidak mengalami distress.⁵⁶

Tabel 4. Komposisi mekonium janin pada bayi cukup bulan

Kolesterol dan prekursor sterol	Lemak
Substansi golongan darah	Asam empedu dan garam empedu
Air	Enzim
Mukopolisakarida	Sel skuamosa
Protein	Verniks kaseosa

Sumber : Glantz CJ, Wood JR Jr⁵⁷

Aminoinfusi merupakan prosedur memasukkan secara steril berupa larutan salin normal atau ringer laktat ke dalam kavum amnion yang merupakan usaha pencegahan pada keadaan air ketuban bercampur mekonium. Dilakukan segera setelah terdiagnosis adanya oligohidramnion. Pemantauannya dilakukan dengan ultrasonografi. Peranan aminoinfusi sebagai terapi masih diperdebatkan tetapi

telah digunakan untuk mencegah deselerasi dan koriomnionitis.⁵⁸ Aminoinfusi dilaporkan memperbaiki luaran neonatus pada kasus air ketuban bercampur mekonium.⁵⁹

2.2.3. Air ketuban bercampur mekonium

Air ketuban keruh bercampur mekonium memiliki luaran pada bayi baru lahir meliputi : sindroma aspirasi mekonium, perawatan di unit intensif neonatus, sepsis bayi baru lahir, dan kelainan paru. Bayi yang lahir dengan air ketuban keruh bercampur mekonium dinilai bugar atau tidaknya untuk menentukan langkah resusitasi selanjutnya. Bayi dikatakan bugar jika terdapat usaha napas yang kuat, tonus otot baik, dan frekuensi jantung lebih dari 100 kali/menit. Jika bayi bugar cukup dibersihkan sekret dan mekonium dari mulut dan hidung dengan menggunakan balon penghisap yang biasa digunakan atau kateter penghisap berukuran 12F atau 14F, sedangkan jika bayi tidak bugar dilakukan penghisapan mulut dan trakea dengan memasukkan pipa endotrakeal dan alat penghisap khusus.⁶⁰ Nilai Apgar merupakan metode obyektif untuk menilai kondisi bayi baru lahir dan berguna untuk memberikan informasi mengenai keadaan bayi secara keseluruhan dan keberhasilan tindakan resusitasi. Walaupun demikian, tindakan resusitasi harus dimulai sebelum perhitungan pada menit pertama. Jadi nilai Apgar tidak digunakan untuk menentukan apakah seorang bayi memerlukan resusitasi, langkah mana yang dibutuhkan, atau kapan kita menggunakannya.⁶¹

Tran SH mengutip dari Romero yang melakukan pemeriksaan kultur air ketuban dengan amniosintesis pada ibu dengan persalinan prematur; hasilnya didapatkan kultur positif lebih banyak pada air ketuban bercampur mekonium

daripada air ketuban tidak keruh.¹¹ Air ketuban pada dasarnya steril dan memiliki sifat bakteristatik, tetapi terdapatnya mekonium dalam air ketuban dikaitkan dengan peningkatan insiden infeksi intra amnion karena dapat mengubah sifat bakteristatik cairan ketuban dan menghambat pertahanan imun host.

Meskipun 6 – 25 % bayi baru lahir dengan air ketuban keruh bercampur mekonium, namun tidak semua bayi akan berkembang menjadi sindrom aspirasi mekonium (SAM). Hanya 2 – 36 % yang menghirup air ketuban selama janin dalam rahim atau pada tarikan napas pertamanya dan hanya sekitar 11% bayi yang berkembang menjadi SAM.⁵⁵

2.2.3.1. Kandungan kuman dalam air ketuban keruh

Air ketuban pada dasarnya steril dan memiliki sifat bakteristatik. Beberapa mekanisme menghubungkan mekonium dengan infeksi air ketuban, di antaranya adalah perubahan sifat antibakteri air ketuban dan peningkatan pertumbuhan bakteri. Penurunan respons imun pejamu melalui penghambatan fagositosis dan neutrophil oxidative burst oleh mekonium telah dilaporkan. Hubungan antara mekonium dengan infeksi ibu menyebabkan berbagai komplikasi yaitu infeksi intra dan post partum; yang meliputi korioamnionitis dan endometritis.¹¹

Penelitian Odibo A mendapatkan adanya pertumbuhan kuman *F. nucleatum*, *Enterobacter aerogenes*, Group B Streptococcus, Alpha hemolytic Streptococcus, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, dan *Mycoplasma hominis*.⁶² Seong HS melaporkan adanya micro-organisme dari kultur air ketuban yaitu *U. urealyticum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, Group B Streptococcus, *S.*

viridans, Corynebacterium, Staphylococcus koagulase negatif, dan kuman batang Gram positif yang tidak teridentifikasi.⁶³

2.2.4. Hubungan air ketuban keruh dengan sepsis neonatorum

Selama lebih dari 50 tahun lalu, Cattaneo seperti dikutip Eidelman mencatat air ketuban manusia memiliki kemampuan bakteriostatik. Karakter penghambat air ketuban bervariasi karena populasi dan secara umum meningkat pada masa gestasi mendekati aterm.¹⁴ Hasil penelitian Evadson dan Nords membuktikan peningkatan pertumbuhan GBS pada air ketuban⁶⁴; sedangkan Evans dkk seperti dikutip oleh Eidelman mencatat pertumbuhan yang terhambat.¹⁴

Sifat bakteriostatik air ketuban disebabkan komponen organik dan anorganik termasuk transferin, lisosim, seng peptida, dan rasio seng fosfat. Efek air ketuban dalam penghambatan pertumbuhan bakteri mungkin dapat diterangkan dengan adanya trace element, lysozyme, imunoglobulin dan keseimbangan antara seng dan fosfat yang terkandung pada air ketuban. Secara khusus peranan seng dan fosfat telah ditegaskan dengan laporan efek penghambatan pertumbuhan E coli, Staphylococcus aureus dan Streptococcus faecalis oleh seng atau seng dependent peptide dan efek peningkatan pertumbuhan GBS oleh karena seng.⁶⁵

Mekonium dikaitkan dengan peningkatan insiden infeksi intra amnion karena dapat mengubah sifat bakteriostatik air ketuban dan menghambat pertahanan imun host. Florman dan Teubner seperti dikutip oleh Rao, mempelajari pada percobaan in vitro; bahwa penambahan sejumlah kecil mekonium pada air ketuban meningkatkan pertumbuhan spesies bakteri dengan membalikkan efek penghambatan cairan ketuban dan menyebabkan peningkatan pertumbuhan baik E coli maupun organisme

Listeria.¹² Penelitian in vivo manusia yang dilakukan Romero seperti dikutip Tran SH telah membuktikan bahwa pewarnaan mekonium pada air ketuban meningkatkan risiko perkembangan amnionitis meskipun tidak terdapat kulit ketuban yang pecah.¹¹ Pada gilirannya pecahnya kulit ketuban dalam jangka lama (ketuban pecah lama) (lebih dari 12 – 18 jam) meningkatkan risiko korioamnionitis dan infeksi neonatus awitan dini yang merupakan indikasi untuk diberikan terapi intrapartum.⁶⁶

Percobaan in vitro Eidelman menyatakan kolonisasi bakteri pada air ketuban tidak keruh memiliki implikasi klinis. Ditunjukkan bahwa air ketuban tidak keruh memiliki keterbatasan sifat bakteriostatik melawan GBS yang berbeda dengan sifat bakteriostatik yang nyaris sempurna pada pertumbuhan E coli. Perbedaan ini menetap bahkan dengan adanya pewarnaan mekonium ringan. Air ketuban akan menghambat pertumbuhan E coli secara sempurna sedikit-dikitnya 24 jam dan konsentrasi mekonium 3 mg/ml. Kemampuan GBS mulai tumbuh secara logaritmik setelah 6 jam pada air ketuban tidak keruh dan setelah 4 jam pada air ketuban dengan pewarnaan mekonium sedang, hal ini mungkin berkaitan dengan virulensi organisme. GBS merupakan patogen utama pada sepsis neonatal awitan dini. Kesimpulan penelitian ini bahwa adanya cut off time antara 8 – 24 jam dan pewarnaan mekonium pada air ketuban dipertimbangkan sebagai faktor risiko dan protokol manajemen kolonisasi GBS disarankan pada ibu selama proses persalinan dan kelahiran.¹⁴

Para klinisi menyarankan bahwa terapi intrapartum (IP) diberikan jika ada faktor risiko adanya kolonisasi GBS pada ibu, pewarnaan mekonium ringan dan pecahnya kulit ketuban bahkan kurang dari 6 jam merupakan indikasi terapi antibiotik intrapartum pada ibu, induksi dan/atau terminasi persalinan, dan penilaian

seksama pada neonatus akan adanya sepsis neonatal. Secara tradisional, kulit ketuban pecah lama dipertimbangkan sebagai faktor risiko berkembangnya sepsis neonatorum.⁶⁶

Pada penelitian *in vitro* Lembert, mekonium meningkatkan pertumbuhan patogen *E. coli*, *S. aureus* dan *L. monocytogenes* dibandingkan dengan larutan salin (kontrol) dan secara jelas meningkatkan pertumbuhan bakteri pada mekonium yang terjadi seawal-awalnya 6 jam setelah penanaman pada media. Pada keadaan ini, hitung koloni bakteri yang dilakukan tes meningkat dari 10^5 cfu/ml sampai $10^9 - 10^{10}$ cfu/ml pada 6 jam, 9 jam dan 24 jam. Perubahan pada komposisi ideal air ketuban dapat menyebabkan hilangnya sifat antibakterial dan dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri. Mekonium yang mengkontaminasi air ketuban dicurigai merupakan faktor penting yang dapat menyebabkan perubahan tersebut. Mekanisme yang menyebabkan peningkatan mekonium dari pertumbuhan bakteri tidak jelas.¹⁵

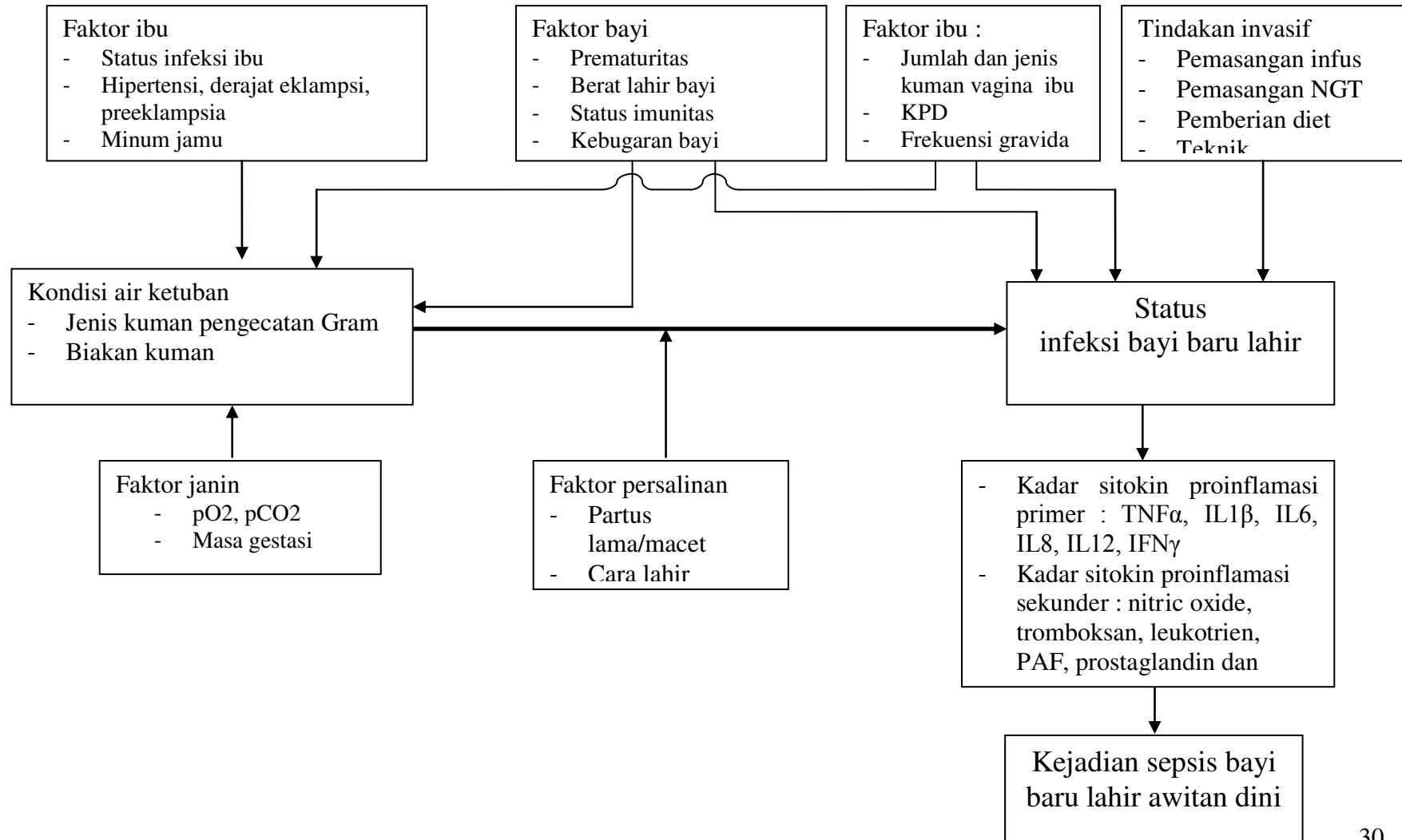
2.2.5. Pemeriksaan air ketuban

Air ketuban terdiri atas air sebesar 98% dan sisanya garam anorganik, bahan organik, rambut lanugo (rambut halus berasal dari bayi), sel-sel epitel dan vernix kaseosa (lemak yang meliputi kulit bayi). Protein ditemukan rata-rata 2,6% g per liter, sebagian besar albumin. Pada saat awal air ketuban berasal dari ibu, tapi setelah masa gestasi lebih dari 20 minggu urin fetus merupakan bagian terbanyak dari air ketuban.⁵¹ Dalam keadaan normal dua pertiga tinja dewasa terdiri dari air, sisa makanan, zat hasil sekresi saluran pencernaan, epitel usus, bakteri apatogen, asam lemak, urobilin, gas indol, skatol dan sterkobilin. Sterkobilin merupakan hasil pemecahan bilirubin yang terdapat di usus. Mekonium diasumsikan juga

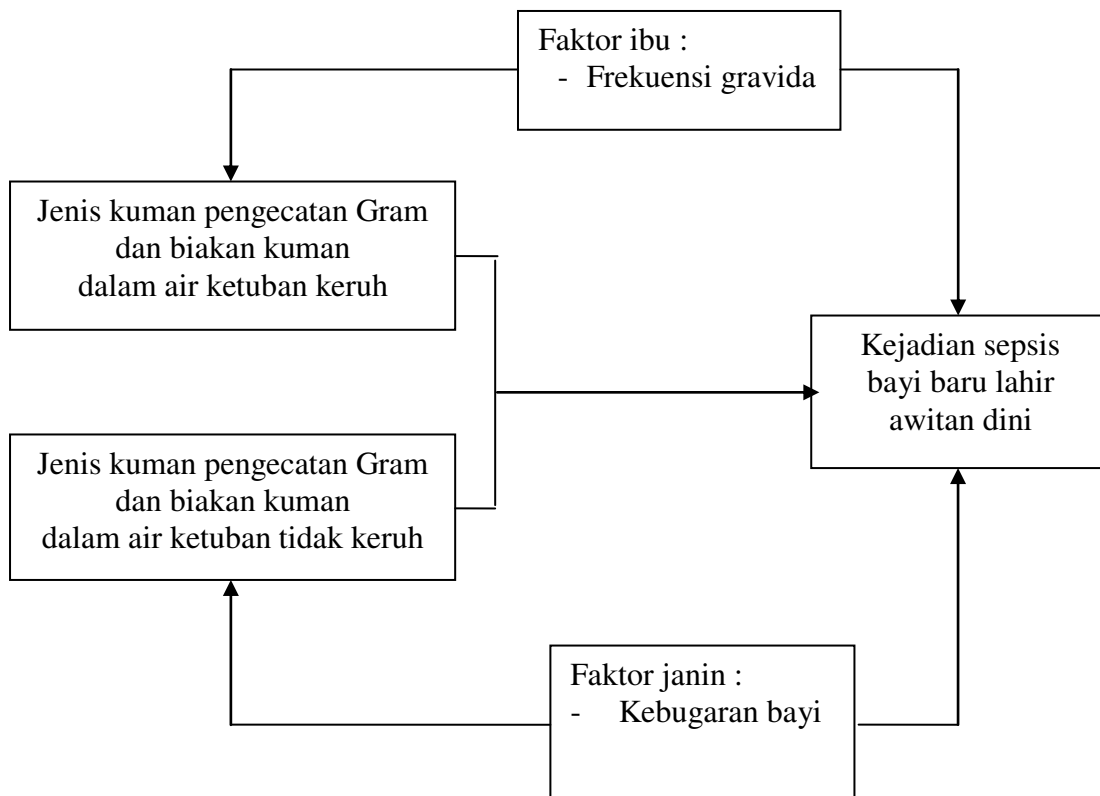
mengandung sterkobilinogen; maka adanya mekonium dalam air ketuban dibuktikan dengan adanya sterkobilinogen pada air ketuban. Cara pemeriksaan kualitatif sterkobilinogen yaitu mencampur air ketuban dengan merkuri klorida 10% dalam mortir dan stamper, kemudian tuang ke cawan datar dan biarkan menguap sampai 24 jam. Jika terbentuk senyawa warna merah, maka air ketuban mengandung sterkobilin.^{67,68}

Untuk mengetahui adanya kuman (pemeriksaan bakteriologis) pada air ketuban dengan menggunakan teknik pengecatan Gram dan kultur air ketuban yang dimasukkan pada media BHI. Pengecatan Gram dengan cara air ketuban disentrifuge, kemudian endapannya dibuat preparat. Cara pembuatan preparat dengan mengambil endapan menggunakan ose steril kemudian dioleskan pada gelas obyek setipis mungkin. Gelas obyek dipanaskan di atas nyala api lampu spiritus sambil diayunkan secukupnya (jarak preparat ke nyala api kira-kira 20 cm), sampai preparat tersebut kering. Setelah betul-betul kering, preparat siap dicat.⁶⁹ Preparat yang telah siap dicat, digenangi dengan cat kristal violet selama 1 menit, cuci dengan air mengalir. Digenangi dengan Gram's iodine selama 1 menit, cuci dengan air mengalir. Dekolorisasi dengan menggunakan etil alkohol 95% tetes demi tetes sampai kristal violet tidak terlarut, cuci dengan air mengalir. Genangi dengan safranin selama 45 detik, cuci dengan air mengalir. Mengeringkan dengan kertas saring dan setelah kering periksa dengan mikroskop menggunakan minyak emersi (pembesaran lensa obyektif 100x).⁷⁰ Pemeriksaan kultur dengan memasukkan air ketuban ke media khusus BHI, di inkubasi selama 24 jam. Setelah itu dipindahkan ke media Mac Conkey dan agar darah (blood agar) untuk menentukan bakteri Gram negatif dan Gram positif.

2.3. Kerangka Teori



2.4. Kerangka Konsep



Hipotesis penelitian

2.3.1. Hipotesis mayor

Air ketuban keruh merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir

2.3.2. Hipotesis minor

1. Kuman Gram(+) dan Gram(-) ditemukan pada pengecatan air ketuban keruh dan tidak keruh pada bayi baru lahir mengalami sepsis awitan dini.
2. Biakan kuman ditemukan pada air ketuban keruh dan tidak keruh pada bayi baru lahir mengalami sepsis awitan dini.

3. Jenis kuman pengecatan Gram pada air ketuban keruh dan tidak keruh merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.
4. Biakan kuman air ketuban keruh dan tidak keruh merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.
5. Kebugaran bayi, jumlah gravida, cara lahir, adanya biakan kuman pada ketuban dan adanya biakan kuman pada darah merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang lingkup penelitian

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

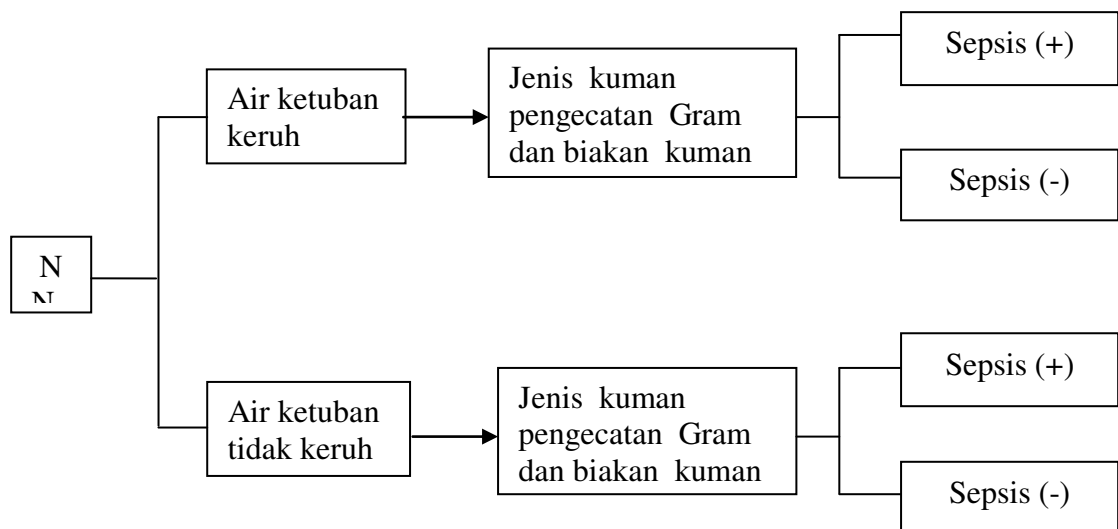
3.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT), bangsal Rawat Gabung (RG) dan ruang Obstetri Ginekologi RS Dr. Kariadi.

Waktu penelitian : Oktober 2009 sampai Maret 2010.

3.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kohort



Skema Rancangan Penelitian Kohort

3.4. Populasi dan sampel

3.4.1. Populasi target

Bayi yang lahir dengan air ketuban keruh

3.4.2. Populasi terjangkau

Bayi yang lahir dengan air ketuban keruh di RS Dr. Kariadi Semarang

3.4.3. Sampel penelitian

Bayi yang lahir dengan air ketuban keruh di RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

3.4.3.1. Kelompok kasus

a. Kriteria inklusi

- Lahir dan dirawat di bangsal PBRT dan RG RS Dr. Kariadi
- Lahir cukup bulan atau lebih bulan
- Berat lahir \geq 2500 gram
- Lahir spontan letak kepala atau lahir letak kepala dengan sectio cesaria atau partus tindakan.

b. Kriteria eksklusi

b.1. Kriteria eksklusi untuk neonatus

- Menderita kelainan kongenital berat
- Orang tua / wali tidak mengizinkan untuk diikutsertakan dalam penelitian

b.2. Kriteria eksklusi untuk ibu

- Sebelum melahirkan dijumpai tanda infeksi sistemik secara klinis:

- i. Febris pada saat melahirkan (suhu tubuh $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)
 - ii. Takhikardia (denyut jantung ≥ 120 X per menit)
 - iii. Denyut jantung janin > 160 X per menit
 - iv. Uterus teraba lunak
 - v. Jumlah sel leukosit $> 11,000$ sel/ mm^3
- Ketuban pecah > 18 jam sebelum persalinan

3.4.3.2. Kelompok kontrol

Kelompok kontrol adalah bayi yang lahir dengan air ketuban tidak keruh/tidak keruh di RS Dr. Kariadi Semarang.

a. Kriteria inklusi

- Lahir dan dirawat di bangsal PBRT dan RG RSUP Dr. Kariadi pada periode yang sama dengan kelompok kasus
- Lahir dengan air ketuban tidak keruh/tidak keruh
- Berat lahir ≥ 2500 gram
- Lahir cukup bulan atau lebih bulan
- Lahir spontan letak kepala atau lahir letak kepala dengan sectio caesaria atau partus tindakan.

b. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi untuk bayi dan ibu sama dengan pada kelompok kasus

3.4.4. Besar sampel

Sesuai dengan rancangan penelitian yaitu penelitian kohort, maka besar sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk penelitian kohort.

Untuk hipotesis mayor : Air ketuban keruh merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir

$$n1 = n2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ}) + Z\beta(\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

Ditetapkan besarnya kesalahan tipe I (α) = 5% ($\alpha=0,05$), maka nilai $Z\alpha$ adalah 1,96. Besarnya kesalahan tipe II (β) adalah 20% ($\beta=0,2$) power penelitian 80%. Perkiraan proporsi pada kontrol (P2) sebesar 10%=0,1.²² Besarnya risiko relatif (RR) kejadian sepsis pada neonatus yang lahir ibu asimptomatik korioamnionitis adalah 5,1⁷¹. Perhitungan sampel untuk masing-masing kelompok adalah 19 bayi.

Untuk hipotesis minor : Jenis kuman pengecatan Gram pada air ketuban merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.

$$n1 = n2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ}) + Z\beta(\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

Ditetapkan besarnya kesalahan tipe I (α) = 0,05, maka nilai $Z\alpha$ adalah 1,96. Besarnya kesalahan tipe II (β) adalah 0,2 ; power penelitian 80%. Perkiraan proporsi pada kontrol (P2) sebesar 15,9% = 0,159.⁶² Ditentukan $P1 - P2 = 25\% = 0,25$. Perhitungan sampel untuk masing-masing kelompok adalah 28 bayi.

Untuk hipotesis minor : Biakan kuman dalam air ketuban merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir.

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ}) + Z\beta(\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Ditetapkan besarnya kesalahan tipe I (α) = 0,05, maka nilai $Z\alpha$ adalah 1,96. Besarnya kesalahan tipe II (β) adalah 0,2 ; power penelitian 80%. Perkiraan proporsi pada kontrol (P_2) sebesar 13% = 0,13.⁶³ Ditentukan $P_1 - P_2 = 25\% = 0,25$. Perhitungan sampel untuk masing-masing kelompok adalah 27 bayi.

Apabila besarnya drop-out (do)diperkirakan adalah sebesar 10% ($do=0,1$) maka besar sampel setelah koreksi do (n_{do}) adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1 - do)^2} = \frac{28}{(1 - 0,1)^2} \approx 34$$

Berdasarkan perhitungan diatas jumlah sampel minimal untuk kelompok kasus dan kontrol masing-masing 34 neonatus. Jumlah sampel total adalah 68 bayi.

3.4.5. Cara pemilihan subyek penelitian

Subyek penelitian pada kelompok kasus dipilih menggunakan metode consecutive sampling. Subyek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan sampel akan diikutsertakan dalam penelitian berdasarkan kedatangannya di RS Dr. Kariadi Semarang, sedangkan kelompok kontrol akan dipilih secara acak menggunakan metode randomisasi sederhana dari bayi yang lahir pada periode yang sama dengan kelompok kasus. Bayi yang sesuai dengan kriteria penerimaan untuk kelompok kontrol akan digunakan sebagai subyek penelitian.

3.5. Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel bebas

Kondisi air ketuban keruh atau tidak keruh disertai dengan jenis kuman pengecatan Gram dan biakan kuman

3.5.2. Variabel terikat

Kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir

3.5.3. Variabel perancu

- a. Faktor ibu
 - frekuensi gravida
- b. Faktor bayi
 - kebugaran bayi

3.6. Definisi operasional

Variabel	Definisi operasional	Kategori	Skala
Kejadian sepsis bayi baru lahir awitan dini	<p>Kejadian sindrom klinik penyakit sistemik akibat infeksi baik suspek (kultur darah negatif) atau terbukti (kultur darah positif) dalam 5-7 hari pertama kehidupan berdasarkan gejala klinis, laboratorium darah (lekosit, trombosit), preparat darah hapus, IT ratio, pengecatan dan kultur darah.</p> <p>Klinis sesuai dengan gejala klinis yang ada di tinjauan pustaka dan laboratoris darah berdasar sistim skor hematologik yaitu :</p> <ul style="list-style-type: none">• Peningkatan I/T rasio• Penurunan/ peningkatan jumlah PMN total• $I:M \geq 0,2$• Peningkatan jumlah PMN imatur	Sepsis (+) Sepsis (-)	Nominal

Variabel	Definisi operasional	Kategori	Skala
	<ul style="list-style-type: none"> • Jumlah leukosit total sesuai umur <ul style="list-style-type: none"> - Bayi baru lahir $\geq 25.000/ \text{mm}^3$ atau $\leq 5000/\text{mm}^3$ - Umur 12-24 jam $\geq 31.000 /\text{mm}^3$ - Umur > 2 hari $\geq 21.000/ \text{mm}^3$ • Perubahan PMN ≥ 3 vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies • Trombosit $< 150.000/ \text{mm}^3$ <p>Bila jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis.</p> <p>Penghitungan I/T ratio berdasar pembagian leukosit imatur dan total (imatur dan matur).</p>		
Air ketuban	<p>Cairan pervaginam yang dikeluarkan ibu hamil yang akan melahirkan bersama dengan pengeluaran pervaginam lain nya.</p> <p>Disebut air ketuban tidak keruh bila berwarna putih dan tidak mengandung mekonium dengan pemeriksaan sterkobilin negatif.</p> <p>Disebut air ketuban keruh campur mekonium bila berwarna hijau kekuningan, keruh dan mengandung mekonium dengan pemeriksaan sterkobilin positif . Jika terdapat mekonium di dalam air ketuban akan mengandung sterkobilin.</p>	<p>Air ketuban keruh (+)</p> <p>Air ketuban keruh (-)</p>	Nominal
Jenis kuman pengecatan dalam air ketuban	Jenis kuman yang dinilai berdasar pengecatan Gram	<p>Pengecatan Gram(+)</p> <p>Pengecatan Gram(-)</p>	Nominal
Biakan kuman dalam air ketuban	Biakan kuman yang tumbuh pada media kultur	<p>Pertumbuhan kuman (+)</p> <p>Pertumbuhan kuman (-)</p>	Nominal
Gravida	Kehamilan yang pernah dialami oleh ibu diketahui dari anamnesis dan CM, yang dinyatakan dalam kali. Disebut multi gravida jika pernah hamil > 2 kali.	<p>Multigravida(+)</p> <p>Multigravida(-)</p>	Nominal

Variabel	Definisi operasional	Kategori	Skala
Bayi bugar	Kriteria bayi bugar jika : <ul style="list-style-type: none"> • Usaha napas baik • Tonus otot baik • Denyut jantung > 100x/menit 	Bugar(+) Bugar(-)	Nominal
Masa gestasi	Masa sejak terjadinya konsepsi sampai dengan saat kelahiran, dihitung dari hari pertama haid terakhir. Bayi lebih bulan (BLB) : bayi dilahirkan dengan masa gestasi >41 minggu.	BLB (+) BLB (-)	Nominal

3.7. Cara Pengumpulan data

- a. Penelitian dilakukan di Bagian Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang, dengan menggunakan subyek penelitian bayi baru lahir yang didapatkan dari kamar bersalin dan kamar operasi, dirawat di bangsal PBRT, NICU dan rawat gabung RS dr. Kariadi Semarang. Apabila memenuhi kriteria penelitian diminta persetujuan keluarga dengan informed consent tertulis dari keluarga dan selanjutnya disertakan dalam penelitian.
- b. Data riwayat persalinan, umur, jenis kelamin dan sebagainya dicatat dalam catatan khusus penelitian.
- c. Pada seluruh subyek dilakukan pengambilan sampel air ketuban dalam wadah steril kemudian diperiksa secara makroskopik warna air ketuban oleh dua pemeriksa secara independen untuk menilai derajat kekeruhannya kemudian dilakukan pemeriksaan kualitatif sterkobilinogen, pengecatan Gram dan kultur air ketuban.

Cara pemeriksaan air ketuban :

Kulit ketuban yang belum pecah tetapi sudah pembukaan lengkap didesinfeksi dengan menggunakan alkohol kemudian air ketuban diambil oleh dokter obstetri dengan menggunakan spuit disposable sebanyak 10 cc pada persalinan letak kepala dan dilakukan pengambilan sesaat setelah rahim dibuka pada persalinan dengan sectio cesarea. Air ketuban dilakukan pemeriksaan makroskopis, kimia, pengecatan Gram dan kultur dengan menjaga sterilitas air ketuban.

1. Makroskopis

Mengamati dan membandingkan warna air ketuban dengan warna yang normal

2. Kimia kualitatif

Pemeriksaan kualitatif sterkobilin dengan mencampur air ketuban dengan mercuri klorida 10% dalam mortir dan stamper, kemudian tuang ke cawan datar dan biarkan menguap sampai 24 jam. Jika terbentuk senyawa warna merah, maka air ketuban mengandung sterkobilin.

3. Pengecatan Gram

Teknik pemeriksaan : untuk mengetahui adanya kuman (pemeriksaan bakteriologis) pada air ketuban dengan menggunakan pengecatan Gram dan kultur yang dimasukkan pada media BHI. Pengecatan Gram dengan cara cairan ketuban dilakukan sentrifuge, kemudian endapannya dibuat preparat. Cara pembuatan preparat dengan mengambil endapan menggunakan ose steril kemudian dioleskan pada gelas obyek setipis mungkin. Gelas obyek dipanaskan di atas nyala api lampu spiritus sambil

diayunkan secukupnya (jarak preparat ke nyala api kira-kira 20 cm), sampai preparat tersebut kering. Setelah betul-betul kering, preparat siap dicat. Preparat yang telah siap dicat, digenangi dengan cat kristal violet selama 1 menit, cuci dengan air mengalir. Kemudian genangi dengan Gram's iodine selama 1 menit, cuci dengan air mengalir. Dekolorisasi dengan menggunakan etil alkohol 95% tetes demi tetes sampai kristal violet tidak terlarut, cuci dengan air mengalir. Genangi dengan safranin selama 45 detik, cuci dengan air mengalir. Mengeringkan dengan kertas saring dan setelah kering periksa dengan mikroskop menggunakan minyak emersi (pembesaran lensa obyektif 100x).

4. Kultur air ketuban

Teknik pemeriksaan: air ketuban dimasukkan dalam media BHI dan dilakukan inkubasi selama 16-18 jam dalam suhu 37°C, kemudian diisolasi di media Mac Conkey dan agar darah.

- d. Bayi yang dilahirkan dari ibu dengan air ketuban keruh akan dirawat sesuai dengan kondisi saat itu (PBRT, NICU maupun di rawat gabung). Selanjutnya akan dilakukan pengamatan dan pemeriksaan fisik setiap hari sampai ditentukan secara klinis terjadi sepsis neonatus awitan dini dan dilakukan pemeriksaan darah rutin, gambaran darah tepi, pengecatan gram dan kultur darah bayi yaitu sekitar hari ke-5.

Diagnosis sepsis bayi baru lahir awitan dini :

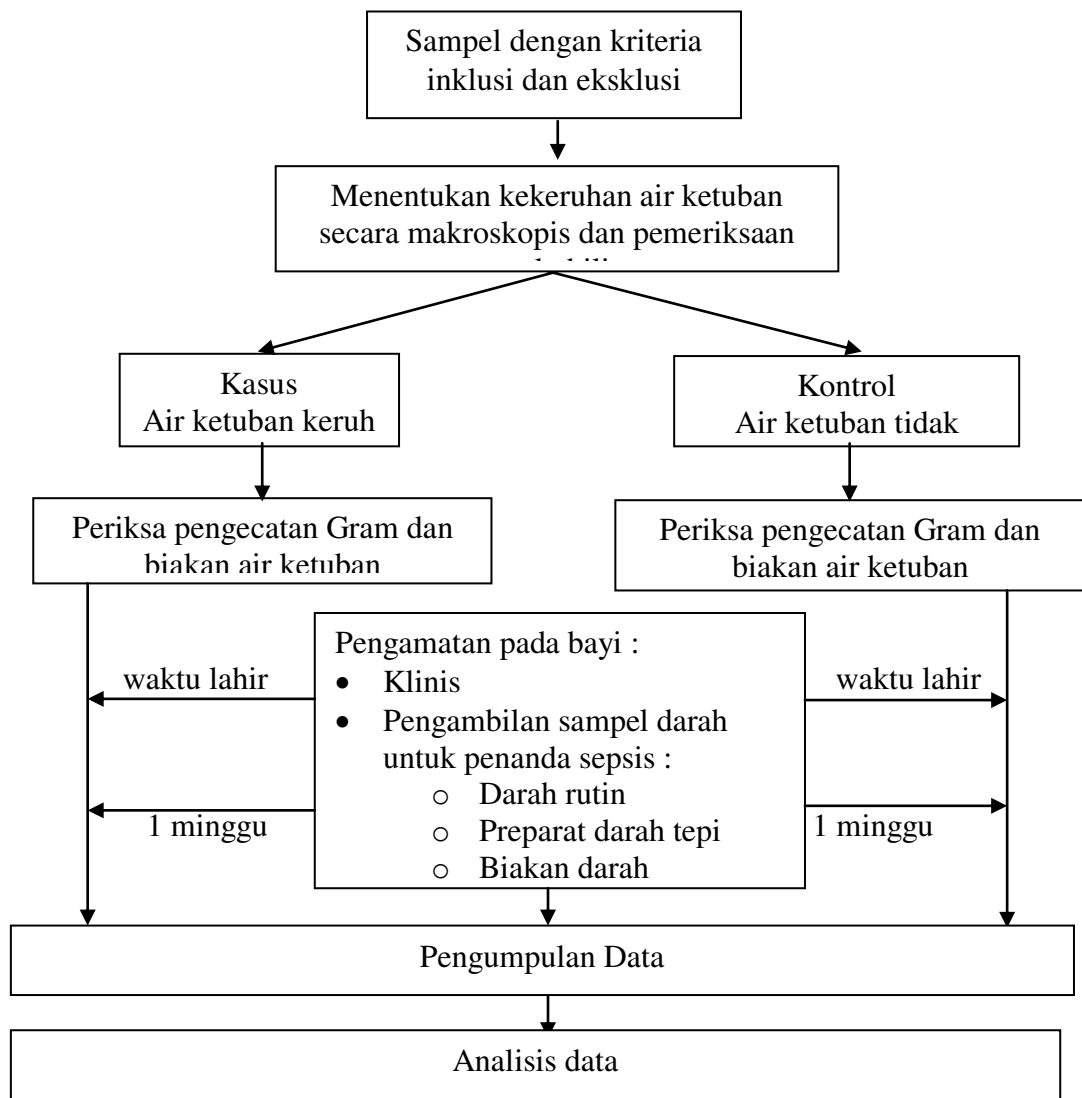
1. Laboratorium :

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

2. Kultur darah

Diambil darah vena, dimasukkan dalam Bactec dan diinkubasi 1-3 hari, dengan suhu 37°C , dipindahkan ke media Mac Conkey dan agar darah dan dilakukan inkubasi 16 – 18 jam. Jika ada pertumbuhan koloni, dilakukan sensitivitas kuman terhadap antibiotik.

3.8. Alur penelitian



3.9. Analisis data

Data yang terkumpul dilakukan cleaning, coding, tabulasi dan data entry ke dalam komputer. Analisa data meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis. Hasil analisis deskriptif data yang berskala nominal dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persen.

Uji hipotesis menggunakan χ^2 dan besar risiko. Uji χ^2 dipilih karena variabel bebas dan terikat berskala kategorial. Risiko untuk kejadian sepsis bayi baru lahir awitan dini pada analisis bivariat dinyatakan sebagai risiko relatif (RR). Uji multivariat regresi logistik digunakan untuk mengetahui pengaruh secara bersama sama variabel-variabel yang menjadi faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini. Pemilihan variabel yang diikutsertakan dalam analisis multivariat regresi logistik adalah berdasarkan derajat kemaknaan pada analisis bivariat. Batas kemaknaan $p \leq 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisis data dilakukan dengan program SPSS for Windows ver. 15,0.

3.10. Etika penelitian

Proposal penelitian telah mendapat ethical clearance dari Komite Etik Penelitian Kesehatan / Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang. Persetujuan orang tua/wali telah diminta dalam bentuk informed consent tertulis. Identitas bayi dirahasiakan. Kepentingan bayi/ibu tetap diutamakan, jika terjadi komplikasi yang berhubungan dengan penelitian maka biaya akan ditanggung peneliti. Seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian ditanggung oleh peneliti. Bayi/orang tua/wali telah diberi imbalan sesuai kemampuan peneliti.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik subyek penelitian

Penelitian ini melibatkan 70 bayi baru lahir yang terdiri atas 35 bayi lahir dari ibu dengan air ketuban keruh dan 35 bayi lahir dari ibu dengan air ketuban tidak keruh. Seluruh bayi yang menjadi subyek penelitian berumur 1 hari. Karakteristik bayi berdasarkan adanya kekeruhan air ketuban ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Status air ketuban		p
	Keruh	Tidak keruh	
Jenis kelamin			
- Laki-laki	19 (27,1%)	19 (27,1%)	
- Perempuan	16 (22,9%)	16 (22,9%)	1,0*
Masa gestasi			
- > 41 minggu	2 (2,9%)	2 (2,9%)	
- 37- 41 minggu	33 (47,1%)	33 (47,1%)	1,0 [¶]
Berat badan lahir (gram)	3000 (2200 - 4100)	3200 (2500 - 4300)	0,03 [§]
Panjang badan lahir (cm)	48 (42 - 51)	49 (45 - 53)	0,2 [§]
Cara lahir			
- Spontan	10 (14,3%)	6 (8,6%)	
- Ekstraksi vakum	10 (14,3%)	2 (2,9%)	
- Sectio cesarea	15 (21,4%)	27 (38,6%)	0,008*
Penolong persalinan			
- Dokter	35 (50,0%)	35 (50,0%)	
- Bidan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

*Uji χ^2

[¶]Uji Fisher Exact

[§]Uji Mann-Whitney

Tabel diatas menunjukkan bahwa sebaran jenis kelamin antara kelompok air ketuban keruh adalah sama dengan air ketuban tidak keruh. Masa gestasi pada kedua kelompok sebagian besar adalah 37-41 minggu, masa gestasi > 41 minggu hanya dijumpai 2 kasus pada tiap kelompok air ketuban keruh maupun tidak keruh, secara

statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=1,0$). Berdasarkan berat lahir tampak berat lahir kelompok air ketuban keruh lebih rendah secara bermakna dibanding air ketuban tidak keruh ($p=0,03$). Panjang badan kelompok ketuban tidak keruh adalah lebih panjang dibanding air ketuban keruh, akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,2$). Cara lahir terbanyak pada kedua kelompok adalah dengan sectio cesaria, lahir secara spontan lebih banyak pada kelompok air ketuban keruh. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah bermakna ($p=0,008$). Pada tabel 5 juga tampak bahwa penolong persalinan seluruhnya adalah dokter.

4.2. Karakteristik air ketuban

Tabel 6. Hasil kultur air ketuban berdasarkan kategori air ketuban

Kategori air ketuban	Kuman pada air ketuban		RR (95% CI)
	Ada pertumbuhan kuman	Tidak ada pertumbuhan kuman	
Keruh	25 (35,7%)	10 (14,3%)	1,7 (1,1- 2,6)
Tidak keruh	15 (21,4%)	20 (28,6%)	
Uji χ^2			

Tabel 6 menunjukkan pada kelompok air ketuban keruh hasil kultur sebagian besar menunjukkan adanya kuman dalam air ketuban, sebaliknya pada air ketuban tidak keruh sebagian besar tidak ada pertumbuhan kuman. Nilai risiko relatif (RR) adalah 1,7, menunjukkan bahwa air ketuban keruh mempunyai risiko untuk adanya kuman dalam air ketuban 1,7 X lebih besar dibanding air ketuban tidak keruh. Jenis kuman pada air ketuban keruh dan tidak keruh ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Distribusi jenis kuman pengecatan (Gram) pada air ketuban berdasarkan kategori air ketuban

Jenis kuman pengecatan pada air ketuban	Kategori air ketuban	
	Keruh	Tidak keruh
Tidak didapatkan kuman	12 (17,1%)	22 (31,4%)
Diplococcus	5 (7,1%)	6 (8,6%)
Diplococcus, KBBgr(-)	10 (14,3%)	3 (4,3%)
Diplococcus, Streptococcus, KBBgr(-)	1 (1,4%)	2 (2,9%)
KBBgr(-)	4 (5,7%)	2 (2,9%)
Staphylococcus, KBBgr(-)	2 (2,9%)	0
Staphylococcus	1 (1,4%)	0

Tabel 7 menunjukkan sebagian besar kuman yang ditemukan pada pengecatan Gram adalah bentuk diplococcus, baik pada kelompok air ketuban keruh maupun pada air ketuban tidak keruh. Hasil pengecatan air ketuban keruh dijumpai 17 kuman Gram(-) dan 19 kuman Gram(+), sedangkan pada kelompok air ketuban tidak keruh terdapat 7 kuman Gram(-) dan 11 kuman Gram(+). Hasil tidak didapatkan kuman lebih banyak pada air ketuban tidak keruh 22 (31,4%) dibandingkan pada ketuban keruh 12 (17,1%).

Tabel 8. Distribusi biakan kuman pada air ketuban berdasarkan kategori air ketuban

Biakan kuman pada air ketuban	Kategori air ketuban	
	Keruh	Tidak keruh
Tidak ada pertumbuhan kuman	10 (14,3%)	20 (28,6%)
E. coli	13 (18,6%)	9 (12,9%)
S. epidermidis	5 (7,1%)	2 (2,9%)
S. aureus	2 (2,9%)	3 (4,3%)
Enterobacter	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Staphylococcus	2 (2,9%)	1 (1,4%)
Proteus	1 (1,4%)	0 (0,0%)

Tabel 8 menunjukkan sebagian besar jenis kuman yang dijumpai pada biakan air ketuban keruh ataupun air ketuban tidak keruh adalah E. coli. Jenis kuman terbanyak berikutnya pada air ketuban keruh adalah S. epidermidis, sedangkan pada air ketuban tidak keruh adalah S. aureus. Hasil biakan tidak ada pertumbuhan kuman

lebih banyak ditemukan pada air ketuban tidak keruh 20 (28,6%) dibandingkan air ketuban keruh 10 (14,3%).

Tabel 9. Distribusi jenis kuman pengecatan (Gram) pada air ketuban berdasarkan cara persalinan

Jenis kuman pengecatan pada air ketuban	Cara persalinan	
	Pervaginam	Sectio cesarea
Tidak didapatkan kuman	4 (5,7%)	30 (42,9%)
Diplococcus	4 (5,7%)	7 (10,0%)
Diplococcus, KBBgr(-)	10 (14,3%)	3 (4,3%)
Diplococcus, Streptococcus, KBBgr(-)	3 (4,3%)	0
KBBgr(-)	5 (7,1%)	1 (1,4%)
Staphylococcus, KBBgr(-)	2 (2,9%)	0
Staphylococcus	0	1 (1,4%)

Tabel 9 menunjukkan pada persalinan pervaginam didapatkan gambaran 20 kuman Gram(-) dan 19 kuman Gram (+), sedangkan persalinan sectio cesarea ditemukan adanya 4 gambaran kuman Gram(-) dan 10 kuman Gram (+). Hasil pengecatan tidak didapatkan kuman lebih banyak pada persalinan sectio cesarea daripada persalinan pervaginam.

Tabel 10. Distribusi biakan kuman pada air ketuban berdasarkan cara persalinan

Biakan kuman pada air ketuban	Cara persalinan	
	Pervaginam	Sectio cesarea
Tidak ada pertumbuhan kuman	2 (2,9%)	28 (40,0%)
E. coli	18 (25,7%)	4 (5,7%)
S. epidermidis	3 (4,3%)	4 (5,7%)
S. aureus	1 (1,4%)	4 (5,7%)
Enterobacter	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Staphylococcus	1 (1,4%)	2 (2,9%)
Proteus	1 (1,4%)	0 (0,0%)

Tabel 10 menunjukkan E. coli sebagai kuman terbanyak yang ditemukan pada biakan kuman air ketuban dengan persalian pervaginam, berikutnya berturut

turut adalah *S.epidermidis*, *Enterobacter*, *S. aureus* dan *Proteus*. Biakan kuman air ketuban dengan persalinan sectio cesarea didapatkan pertumbuhan *E.coli*, *S. epidermidis* dan *S. aureus*. Hasil biakan tidak ada pertumbuhan kuman lebih banyak pada persalinan sectio cesarea dibandingkan persalinan pervaginam.

Tabel 11. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian air ketuban keruh

Faktor yang mempengaruhi kejadian air ketuban keruh	Kategori air ketuban		RR (95% CI)
	Keruh	Tidak keruh	
Hipertensi			
- Hipertensi	17 (24,3%)	5 (7,1%)	
- Tidak hipertensi	18 (25,7%)	30 (42,9%)	2,1 (1,3 – 3,1)
Kategori masa gestasi			
- > 41 minggu	2 (2,9%)	2 (2,9%)	
- 37 – 41 minggu	33 (47,1%)	33 (47,1%)	1,0 (0,4 – 2,7)
Minum jamu			
- Minum jamu	2 (2,9%)	1 (1,4%)	
- Tidak minum jamu	33 (47,1%)	34 (48,6%)	1,4 (0,6 – 3,1)
Gawat janin			
- Gawat janin	6 (8,6%)	1 (1,4%)	
- Tidak ada gawat janin	29 (41,4%)	34 (48,6%)	1,9 (1,2 – 2,8)

Tabel 11 menunjukkan sebagian besar ibu yang mengalami hipertensi mempunyai air ketuban yang keruh. Besarnya risiko relatif (RR) ibu hipertensi adalah 5,7 kali mengalami air ketuban keruh pada penelitian ini.

Berdasarkan kategori masa gestasi, sebagian besar bayi dengan ketuban keruh ataupun tidak keruh mempunyai masa gestasi yang normal (37-41 minggu). Hanya dijumpai 2 kasus pada kelompok air ketuban keruh dan 2 kasus pada kelompok ketuban tidak keruh. Besarnya risiko relatif (RR) untuk masa gestasi > 41 minggu adalah 1,0 (CI 0,4 – 2,7), walaupun demikian faktor masa gestasi > 41 minggu belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko ataupun protektif menimbang rentang 95% confidence interval (CI) RR melingkupi angka 1.

Berdasarkan kategori minum jamu sebagian ibu pada kelompok air ketuban keruh maupun tidak keruh, tidak memiliki riwayat minum jamu saat hamil. Hanya dijumpai 2 kasus pada kelompok air ketuban keruh dan 1 kasus pada kelompok air ketuban tidak keruh. Besarnya risiko relatif (RR) ibu dengan riwayat minum jamu saat hamil mengalami ketuban keruh 2,1 (CI 0,6 – 3,1) , walaupun demikian faktor ibu dengan riwayat minum jamu belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko ataupun protektif menimbang rentang 95% confidence interval (CI) melingkupi angka 1.

Berdasarkan kategori ada tidaknya gawat janin, sebagian besar kelompok air ketuban keruh dan tidak keruh tidak memiliki riwayat gawat janin. Kelompok air ketuban keruh memiliki riwayat gawat janin lebih banyak yaitu 6 kasus dibandingkan kelompok air ketuban tidak keruh hanya 1 kasus. Besarnya risiko relatif (RR) untuk faktor gawat janin adalah 1,9 kali mengalami air ketuban keruh.

4.3. Kejadian sepsis awitan dini

Kejadian sepsis awitan dini berdasar kategori air ketuban dijumpai 11 bayi (15,7%), sedangkan 59 bayi tidak mengalami sepsis (84,35%).

Tabel 12. Kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori air ketuban

Kategori air ketuban	Sepsis awitan dini		RR (95% CI)
	Sepsis (n=11)	Tidak sepsis (n=59)	
Keruh	10 (14,3%)	25 (35,7%)	10,0 (1,3 - 74,0)
Tidak keruh	1 (1,4%)	34 (48,6%)	

Uji χ^2

Tabel 12 menunjukkan kejadian sepsis lebih banyak dijumpai pada bayi yang lahir dengan air ketuban keruh. Penghitungan besarnya risiko relatif (RR) menunjukkan bahwa bayi yang lahir dengan air ketuban keruh mempunyai risiko untuk menderita sepsis 10,0 X lebih besar dibanding yang lahir dengan air ketuban tidak keruh. Menimbang rentang nilai CI yang tidak melingkupi angka 1 maka faktor air ketuban keruh dapat disimpulkan sebagai faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.

Tabel 13. Hasil biakan air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini

Biakan air ketuban		Sepsis awitan dini		RR (95% CI)
		Sepsis	Tidak sepsis	
Keruh	Ada kuman	7 (20,0%)	18 (51,4%)	0,93 (0,3 - 2,9)
	Tidak ada pertumbuhan kuman	3 (8,6%)	7 (20,0%)	
Tidak keruh	Ada kuman	1 (2,9%)	14 (40,0%)	
	Tidak ada pertumbuhan kuman	0 (0%)	20 (57,1%)	

Tabel 13 menunjukkan hasil biakan air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini. Kelompok air ketuban keruh lebih banyak memiliki hasil biakan ketuban terdapat kuman dibandingkan air ketuban tidak keruh, yaitu 25 hasil biakan terdapat kuman pada ketuban keruh (71,4%) dan 15 hasil biakan terdapat kuman pada ketuban tidak keruh (42,9%). Kelompok air ketuban keruh dari 25 hasil biakan

terdapat kuman setelah diikuti 7 kasus (20%) mengalami sepsis awitan dini, sedangkan pada air ketuban tidak keruh dari 15 kasus hasil biakan terdapat kuman setelah diikuti hanya 1 kasus (2,9%) yang mengalami sepsis awitan dini. Besarnya risiko relatif (RR) adalah 0,93 (CI 0,3 - 2,9), walaupun demikian hasil biakan ketuban terdapat kuman belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko ataupun protektif menimbang rentang 95% confidence interval (CI) RR melingkupi angka 1. Nilai RR Kelompok air ketuban tidak keruh tidak dapat dihitung oleh karena ada nilai di tabel dengan angka 0.

Tabel 14. Distribusi jenis kuman pengecatan Gram pada air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini

Jenis kuman pengecatan air ketuban	Sepsis awitan dini	
	Sepsis	Tidak sepsis
Tidak didapatkan kuman	4 (5,7%)	30 (42,9%)
Diplococcus	2 (2,9%)	9 (12,9%)
Diplococcus, KBBgr(-)	3 (4,3%)	10 (14,3%)
Diplococcus, Streptococcus. KBBgr(-)	1 (1,4%)	2 (2,9%)
KBBgr(-)	0 (0,0%)	6 (8,6%)
Staphylococcus, KBBgr(-)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Staphylococcus	0 (0,0%)	1 (1,4%)

Tabel 14 menunjukkan jenis kuman pengecatan air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini. Diplococcus sebagai kuman terbanyak pada pengecatan air ketuban yang menimbulkan sepsis. Besarnya risiko jenis kuman berdasarkan pengecatan Gram ditampilkan pada tabel 15.

Tabel 15. Kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori jenis kuman air ketuban

Kategori jenis kuman air	Sepsis awitan dini	RR (95% CI)
---------------------------------	---------------------------	--------------------

ketuban	Sepsis (n=11)	Tidak sepsis (n=59)	
Tidak didapatkan kuman	4 (5,7%)	30 (42,9%)	
Gram (-)	0 (0,0%)	6 (8,6%)	
Gram (+)	2 (2,9%)	10 (14,3%)	1,4 (0,3 - 6,8)
Gram (-) dan (+)	5 (7,1%)	13 (18,6%)	2,4 (0,7 - 7,7)

Uji Fisher-exact (tabel r by c: 3X2)

Dihitung pada tabel 2X2 dengan kelompok tidak didapatkan kuman sebagai rujukan

Tabel 15 menunjukkan berdasarkan hasil pengecatan Gram penyebab sepsis yang terbanyak dijumpai adalah kedua jenis kuman Gram (-) dan (+), selanjutnya adalah kuman Gram(+), sedangkan kuman Gram(-) tidak dijumpai sebagai penyebab sepsis awitan dini. Besarnya risiko relatif (RR) adanya kuman Gram (-) pada kultur air ketuban untuk kejadian sepsis awitan dini tidak dapat dihitung oleh karena ada kotak dengan nilai 0. Besarnya RR untuk adanya kuman Gram (+) pada kultur air ketuban untuk kejadian sepsis adalah 1,4 (95% CI=0,3 - 6,8). Hal tersebut berarti bayi dengan adanya kuman Gram (+) air ketuban mempunyai risiko untuk kejadian sepsis awitan dini 1,4 X lebih besar dibanding bayi dengan air ketuban tidak didapatkan kuman. Nilai RR adanya kedua jenis kuman Gram (-) dan (+) pada air ketuban adalah 2,4 (95% CI=0,7 - 7,7; p=0,2). Hal ini berarti adanya bayi dengan adanya kedua jenis kuman gram (-) dan (+) pada air ketuban mempunyai risiko kejadian sepsis awitan dini 2,4 X lebih besar dibanding bayi dengan air ketuban steril. Namun menimbang rentang nilai 95% CI untuk faktor adanya kuman Gram (+) dan kedua jenis kuman Gram (-) dan (+) pada air ketuban yang masih melingkupi angka 1, maka kedua faktor tersebut belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.

Tabel 16 . Biakan kuman pada air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini

Biakan kuman pada air ketuban	Sepsis awitan dini	
	Sepsis	Tidak sepsis
Tidak ada pertumbuhan kuman	27(38,6%)	3(4,3%)

E. coli	5 (7,1%)	17 (24,3%)
S. epidermidis	2 (2,9%)	5 (7,1%)
S. aureus	1 (1,4%)	4 (5,7%)
Enterobacter	0 (0,0%)	2 (2,9%)
Staphylococcus	0 (0,0%)	3 (4,3%)
Proteus	0 (0,0%)	1 (1,4%)

Tabel 16 menunjukkan jenis kuman pada air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini. E. Coli sebagai kuman terbanyak yang menimbulkan sepsis pada air ketuban keruh disusul S. epidermidis dan S. aureus. Tabel 17 menampilkan besarnya risiko kejadian sepsis untuk adanya kuman E coli pada air ketuban.

Tabel 17. Kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori biakan kuman pada air ketuban

Kategori jenis kuman air ketuban	Sepsis awitan dini		RR (95% CI) §
	Sepsis (n=11)	Tidak sepsis (n=59)	
Tidak ada pertumbuhan kuman	2 (2,9%)	27 (38,6%)	1,0
E coli	6 (8,6%)	17 (24,3%)	3,8 (0,8 s/d 17,0)
Non E coli	3 (4,3%)	15 (21,4%)	2,4 (0,4 s/d 13,1)

Uji χ^2 (tabel r by c: 3X2)

§Dihitung pada tabel 2X2 dengan kelompok tidak ada pertumbuhan kuman sebagai rujukan

Tabel 17 menunjukkan jenis kuman yang terbanyak menjadi penyebab sepsis awitan dini adalah kuman E coli. Hasil perhitungan risiko relatif adanya kuman E coli pada air ketuban untuk kejadian sepsis awitan dini adalah 3,8 (95% CI=0,8 - 17,0). Hal tersebut berarti bayi baru lahir yang air ketubannya mengandung E coli mempunyai risiko untuk kejadian sepsis awitan dini 3,8 X lebih besar dibanding bayi baru lahir yang air ketubannya tidak ada pertumbuhan kuman. Nilai RR untuk jenis kuman non E coli adalah 2,4 (95% CI=0,4 - 13,1). Hal tersebut berarti bayi baru lahir dengan air ketuban mengandung kuman non E coli mempunyai risiko untuk kejadian sepsis awitan dini 2,4 X lebih besar dibanding bayi baru lahir dengan air ketuban

tidak ada pertumbuhan kuman. Namun menimbang rentang nilai 95 % CI untuk kuman E coli dan non E coli masih melingkupi angka 1 maka kedua faktor tersebut belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.

Tabel 18. Biakan kuman pada darah berdasarkan kategori air ketuban

Biakan kuman pada darah	Kategori air ketuban	
	Keruh	Tidak keruh
Tidak ada pertumbuhan kuman	20 (28,6%)	27 (38,6%)
Staphylococcus epidermidis	8 (11,4%)	0
Enterobacter aerogenes	3 (4,3%)	2 (2,9%)
Escherichia coli	1 (1,4%)	5 (7,1%)
Staphylococcus aureus	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Pseudomonas aeruginosa	1 (1,4%)	0
Proteus	1 (1,4%)	0

Tabel 18 menunjukkan bahwa biakan kuman darah positif lebih banyak pada kelompok air ketuban keruh yaitu sebanyak 15 kuman dibandingkan kelompok air ketuban tidak keruh sebanyak 8 kuman. Hasil biakan tidak ada pertumbuhan kuman lebih banyak ditemukan pada air ketuban tidak keruh 27 (38,6%) dibandingkan air ketuban keruh 20 (28,6%).

Tabel 19. Pemeriksaan laboratorium darah bayi berdasarkan kejadian sepsis awitan dini

Hasil laborat darah	Sepsis awitan dini		p
	Sepsis (n=11)	Tidak Sepsis (n=59)	
Hemoglobin	14,8 (1,1)	14,8 (1,9)	0,99 [#]
Hematokrit	45,2 (33,50 – 49,80)	45,3 (27,7 – 60,6)	0,66 [§]

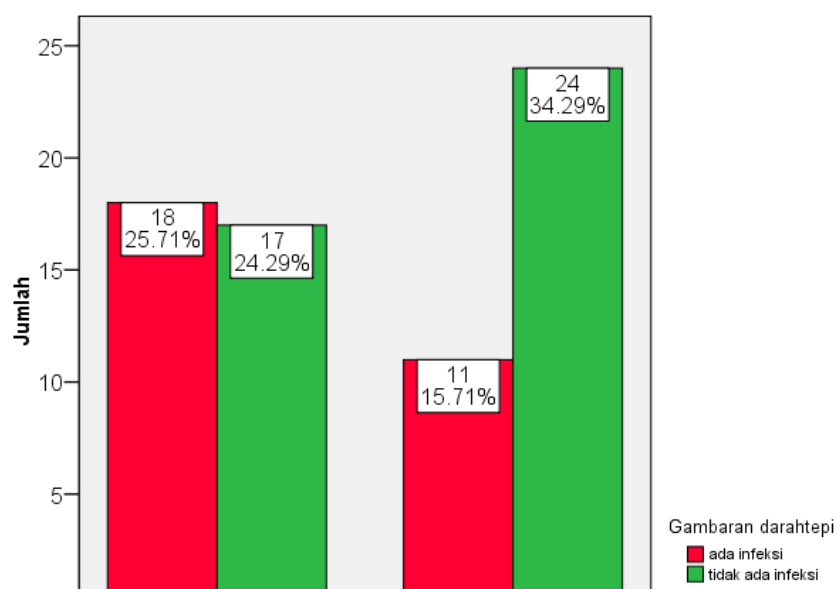
Lekosit	16.000 (4.540 – 32.600)	12.100 (3900 – 31800)	0,18 [§]
Trombosit	153.872 (95.354)	249.035 (78.948)	0,008 [#]
IT rasio	0,03 (0,0-0,015)	0,02 (0,00-0,20)	0,26 [§]

[#] Uji t-tidak berpasangan

[§] Uji Mann-Whitney

Tabel 19 tampak bahwa rata-rata kadar hemoglobin bayi sepsis sama dengan yang tidak sepsis ($p=0,99$). Hematokrit bayi sepsis lebih rendah dibanding bayi tidak sepsis, akan tetapi hasil uji statistik juga menunjukkan perbedaan tersebut juga tidak bermakna ($p=0,66$). Jumlah lekosit bayi sepsis lebih tinggi daripada kelompok tidak sepsis, akan tetapi hasil uji statik menunjukkan perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,018$). Pemeriksaan jumlah trombosit menunjukkan jumlah trombosit pada bayi sepsis lebih rendah secara bermakna dibanding bayi tidak sepsis ($p=0,005$). Hasil pemeriksaan IT rasio menunjukkan IT rasio bayi sepsis adalah lebih tinggi dibanding bayi tidak sepsis akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,26$).

Gambaran darah tepi ditampilkan pada gambar 2



Gambaran darah tepi bayi yang lahir dengan air ketuban keruh sebagian besar menunjukkan gambaran infeksi, sebaliknya pada bayi yang lahir dari air ketuban tidak keruh sebagian besar tidak menunjukkan gambaran infeksi. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,09$).

4.4. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian sepsis awitan dini

Tabel 20 menunjukkan faktor-faktor selain air ketuban keruh yang berpengaruh terhadap kejadian sepsis awitan dini pada bayi.

Tabel 20. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian sepsis awitan dini pada neonatus

Faktor yang mempengaruhi kejadian sepsis	Sepsis		p	RR
	Ada sepsis	Tidak sepsis		
Kebugaran bayi				
- Tidak bugar	11 (15,7%)	3 (4,3%)	<0,001	-
- Bugar	0 (0,0%)	56 (80,0%)		
Kategori gravida				
- >2	1 (1,4%)	21 (30,0%)	0,08	0,2 (0,03-1,6)
- 1-2	10 (14,3%)	38 (54,3%)		
Cara lahir				
- Tindakan	9 (12,9%)	45 (64,3%)	0,7	1,3 (0,3-5,5)
- Spontan	2 (2,9%)	14 (20,0%)		
Kultur ketuban				
- Ada kuman	8 (11,4%)	32 (45,7%)	0,3	2 (0,6 - 6,9)
- Tidak ada pertumbuhan	3 (4,3%)	27 (38,6%)		

Kultur darah				
- Ada kuman	8 (11,4%)	15 (21,4%)		
- Tidak ada pertumbuhan kuman	3 (4,3%)	44 (62,9%)	0,002	5,5 (1,6- 18,6)

Tabel 20 menunjukkan sebagian besar bayi yang tidak buger menderita sepsis awitan dini, sedangkan bayi buger seluruhnya tidak mengalami sepsis awitan dini. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah bermakna ($p < 0,001$). Besarnya risiko relatif (RR) faktor bayi tidak buger untuk mengalami sepsis pada penelitian ini tidak dapat dihitung oleh karena adanya sel yang kosong pada sel tabel 2X2.

Berdasarkan kategori gravida sebagian besar bayi pada kelompok sepsis maupun tidak sepsis lahir dari ibu gravida 1-2. Kategori gravida > 2 lebih banyak dijumpai pada kelompok bayi tidak sepsis. Besarnya RR untuk faktor gravida > 2 untuk sepsis awitan dini adalah 0,2 (95% CI =0,03 – 1,6; $p=0,08$). Faktor gravida belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko ataupun protektif menimbang rentang nilai rentang 95% CI masih melingkupi angka 1.

Tabel 20 sebagian besar bayi pada kelompok sepsis maupun tidak sepsis lahir dengan cara tindakan, sedangkan cara lahir spontan lebih banyak dijumpai pada kelompok bayi tidak sepsis. Besarnya nilai RR untuk cara lahir dengan tindakan untuk kejadian sepsis awitan dini adalah 1,3 (95% CI=0,3 - 5,5; $p=0,7$). Namun faktor cara lahir dengan tindakan belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko ataupun protektif menimbang rentang 95% CI masih melingkupi angka 1 (CI : 0,3 – 5,5).

Tabel 20 juga menunjukkan hasil kultur air ketuban terdapat adanya kuman pada bayi sepsis maupun tidak sepsis. Hasil kultur yang steril lebih banyak dijumpai

pada bayi tidak sepsis. Nilai RR adanya kuman pada air ketuban untuk terjadinya sepsis awitan dini adalah 2 (95% CI=0,6 - 6,9; p=0,3). Faktor ini belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko menimbang rentang 95% CI yang masih melingkupi angka 1.

Hasil pemeriksaan biakan kuman darah bayi sepsis sebagian besar menunjukkan adanya kuman dalam darah, sebaliknya pada bayi tidak sepsis sebagian besar hasil biakan tidak ada pertumbuhan kuman dalam darah. Nilai RR adanya kuman dalam darah untuk terjadinya sepsis awitan dini adalah 5,5 (95% CI=1,6 - 18,6; p=0,002). Hal ini berarti bayi terdapat kuman dalam biakan darah mempunyai risiko untuk menderita sepsis awitan dini 5,5 X lebih besar dibanding yang tidak terdapat kuman dalam biakan darah.

Hasil analisis di atas menunjukkan faktor air ketuban keruh dan adanya kuman dalam darah merupakan faktor yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian sepsis awitan dini, sehingga kedua faktor tersebut diikutsertakan dalam uji multivariat regresi logistik. Faktor kebugaran bayi walaupun bermakna oleh karena ada kotak dengan nilai 0 sehingga tidak disertakan dalam analisis. Hasil uji multivariat regresi logistik untuk faktor-faktor risiko kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir ditampilkan pada tabel 19.

Tabel 21. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir

Faktor risiko	Adjusted OR (95 % CI)
Air ketuban keruh	11,1 (1,3 - 97,5)
Ada kuman dalam darah	6,3 (1,4 - 29,3)

Tabel 21 menunjukkan faktor air ketuban keruh mempunyai nilai OR 11,1 (95% CI=1,3 - 97,5). Hal tersebut berarti bayi baru lahir dengan air ketuban keruh mempunyai risiko untuk menderita sepsis awitan dini 11,1 X lebih besar dibanding yang air ketuban tidak keruh; sedangkan faktor ada kuman dalam darah mempunyai nilai OR 6,3 (95% CI=1,4 - 29,3). Hal tersebut berarti bayi baru lahir yang ada kuman dalam darah mempunyai risiko untuk menderita sepsis awitan dini 6,3 X lebih besar dibanding yang tidak ada kuman dalam darah.

BAB 5

PEMBAHASAN

Penelitian kohort prospektif dari 70 subyek penelitian (metode consecutive sampling), didapatkan proporsi subyek laki-laki/ perempuan 1 : 1,2 baik pada kelompok air ketuban keruh maupun kelompok air ketuban tidak keruh. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada distribusi jenis kelamin ($p=1$). Hampir serupa dengan hasil penelitian David AN bahwa proporsi laki-laki/perempuan 1:1,1 pada kelompok ketuban keruh dan 1,1:1 pada kelompok ketuban tidak keruh.⁷²

Terdapat 2 kasus masa gestasi > 41 minggu baik pada kelompok air ketuban keruh maupun kelompok air ketuban tidak keruh, sehingga secara statistik tidak ada perbedaan secara bermakna ($p=1,0$). Serupa dengan hasil penelitian Alchalabi H

yang menyebutkan bahwa masa gestasi tidak berbeda secara bermakna pada kelompok air ketuban keruh dan kelompok air ketuban tidak keruh.⁷³ Hal ini berbeda dengan Naven S dkk yang menyebutkan bahwa ketuban keruh secara bermakna terdapat pada ibu dengan masa gestasi lanjut yaitu dengan $p=0,001$ dan OR 1,909 95% CI 1,281 – 2,847.⁷⁴ Hasil penelitian ini berbeda disebabkan oleh karena kelompok air ketuban tidak keruh tidak didapatkan faktor risiko lain selain masa gestasi > 41 minggu, sedangkan pada kelompok ketuban keruh didapatkan faktor risiko lain seperti hipertensi kehamilan dan gawat janin pada janin.

Berat lahir kelompok air ketuban keruh lebih rendah secara bermakna dibanding air ketuban tidak keruh ($p=0,03$). Penelitian Naveen S menyebutkan bahwa faktor pertumbuhan janin terhambat secara bermakna merupakan faktor prediktor pada air ketuban keruh dengan OR 2,039 (95%CI 1,184 – 3,511) $p=0,01$. Penelitian ini memberikan argumen bahwa pertumbuhan janin terhambat disebabkan karena hipoksia intrauterin kronik.⁷⁴

Cara persalinan pada kedua kelompok yang terbanyak adalah dengan sectio cesarea. Persalinan secara spontan dan tindakan pervaginam (vakum ekstraksi) lebih banyak pada kelompok air ketuban keruh, dibandingkan pada kelompok air ketuban tidak keruh. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut bermakna ($p=0,008$). Hal ini sama dengan penelitian Panichkul S yang menyebutkan bahwa cara persalinan berbeda bermakna pada kelompok air ketuban keruh dengan air ketuban tidak keruh. Penelitian tersebut tidak menyebutkan atau menjelaskan indikasi dilakukannya persalinan tindakan, namun hanya menyebutkan jenis persalinan tindakan (sectio cesarea dan ekstraksi vakum). Penjelasan hal ini adalah bahwa meskipun persalinan sectio cesarea lebih banyak pada kelompok air ketuban tidak

keruh tetapi indikasi ibu lebih banyak daripada indikasi janin, misalnya adanya riwayat sectio cesarea persalinan sebelumnya. Persalinan normal lebih banyak pada kelompok air ketuban keruh, hal ini berkaitan dengan waktu persalinan yang lebih lama pada persalinan normal daripada persalinan dengan sectio cesarea.⁷⁵

Tabel 6 menunjukkan bahwa pada kelompok air ketuban keruh sebagian besar terdapat kuman dalam air ketuban, sebaliknya pada kelompok air ketuban tidak keruh sebagian besar hasil biakan adalah steril. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut bermakna ($p=0,02$) dan risiko relatif 1,7 CI 1,1 – 2,6. Hasil serupa dengan penelitian Romero yang melakukan pemeriksaan biakan air ketuban dengan amniosintesis didapatkan hasil biakan positif lebih banyak pada kelompok air ketuban keruh bercampur mekonium daripada air ketuban tidak keruh.⁷⁶ Eidelman menyebutkan bahwa air ketuban pada dasarnya steril dan memiliki sifat bakteriostatik, tetapi jika terdapat mekonium di dalamnya akan meningkatkan insiden infeksi intra amnion karena dapat mengubah sifat bakteriostatik cairan ketuban dan menghambat pertahanan imun host.¹⁴

Tabel 7 menunjukkan jenis kuman pada pengecatan kelompok air ketuban keruh maupun tidak keruh. Kuman bentuk diplococcus terbanyak pada baik kelompok air ketuban keruh maupun air ketuban tidak keruh. Pada biakan kuman dengan pengecatan bentuk diplococcus didapatkan bakteri *Staphylococcus* sp. Pengecatan sangat penting pada fasilitas kesehatan yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan biakan kuman.

Tabel 8 menunjukkan sebagian besar jenis kuman yang dijumpai pada biakan kuman air ketuban keruh ataupun air ketuban tidak keruh adalah *E. coli*. Pada kelompok air ketuban keruh jenis kuman yang terbanyak berikutnya adalah *S.*

epidermidis, sedangkan pada air ketuban tidak keruh adalah *S. aureus*. Penelitian Seong HS biakan kuman ketuban dengan bakteri terbanyak adalah *Ureaplasma urealyticum*, ditemukan juga *S. epidermidis*, *staphylococcus coagulase positif* dan grup B streptococcus.⁶³ Penelitian Odibo dkk menyebutkan bahwa mikro organisme yang berhasil diisolasi dari ketuban terbanyak adalah *F. nucleatum*, selanjutnya diikuti oleh *E. aerogenes*, Grup B streptococcus, *C. albicans*, *E. coli* dan *M. hominis*.⁶² Tabel 7 dan tabel 8 terdapat perbedaan hasil pengecatan dan biakan kuman, ada 2 kasus dengan pengecatan Gram tidak terdapat kuman tetapi pada biakan kuman tampak ada pertumbuhan kuman. Hal ini disebabkan mungkin spesimen yang diambil untuk pemeriksaan pengecatan tidak homogen, sehingga tampak tidak terdapat kuman pada saat pengecatan.

Tabel 9 dan 10 menunjukkan pada persalinan pervaginam lebih banyak hasil terdapat kuman dibandingkan persalinan sectio cesarea baik pada pengecatan Gram maupun pada biakan kuman. Kemungkinan hal ini disebabkan adanya kontaminasi saat pengambilan kuman lebih tinggi pada air ketuban dengan persalinan pervaginam dibandingkan sectio cesarea, walaupun telah dilakukan cara yang aseptis. Colon dewasa normal memiliki flora kuman menetap yang terdiri dari 96 - 99% anaerob (*Bacteroides* - khususnya *B fragilis*, laktobasil anerob misalnya *Bifidobakterium* klostridia [*Clostridium perfringens*, $10^3 - 10^5/g$]; dan *Streptococcus anerob*) dan yang aerob sekitar 1-4% (*koliform Gram(-)*, enterokokus, dan sejumlah kecil *Proteus*, *Pseudomonas*, laktobasil, *Candida* dan jasad renik lainnya). Flora vagina normal meliputi *Streptococcus hemolyticus grup B*, streptokokus anerobik (*peptostreptokokus*), species *Bacteroides*, *Clostridia*, *Gardnerella (Haemophilus) vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, dan kadang kadang *Listeria*. Jasad renik vagina

yang terdapat pada saat melahirkan dapat menimbulkan infeksi pada bayi yang baru lahir (misalnya Streptococcus grup B).⁷⁷

Tabel 11 menunjukkan faktor hipertensi ibu secara bermakna mempengaruhi adanya ketuban keruh dengan risiko relatif 2,1 95%CI 1,33 – 3,1. Ibu hipertensi terutama pada kasus preeklamsi terdapat penurunan aliran darah ke uterus yang selanjutnya akan menurunkan perfusi plasenta.⁴⁵ Penelitian Kristanto menyebutkan bahwa plasenta pada ibu preeklamsi lebih kecil dibandingkan ibu tanpa preeklamsi sehingga secara fungsional tidak cukup mampu untuk memenuhi kebutuhan janin akan nutrisi dan oksigen berakibat terjadi asfiksia, gawat janin bahkan kematian janin dalam rahim.⁷⁸ Air ketuban keruh bercampur mekonium berkaitan dengan adanya respons janin terhadap stress intrauterin. Hipoksia menyebabkan peristaltik traktus gastrointestinal dan relaksasi tonus spinkter ani.⁴⁷ Faktor risiko lain seperti masa gestasi, riwayat minum jamu pada ibu dan gawat janin secara statistik tidak bermakna terhadap kejadian air ketuban keruh; hal ini mungkin disebabkan karena jumlah kasus yang sedikit, sehingga gagal dibuktikan sebagai faktor risiko terjadinya air ketuban keruh.

Tabel 12 menunjukkan kejadian sepsis awitan dini lebih banyak dijumpai pada bayi yang lahir dengan air ketuban keruh. Perhitungan besarnya risiko relatif (RR) 10,0 95%CI 1,3 – 74,0 juga menunjukkan bahwa bayi yang lahir dengan air ketuban keruh mempunyai risiko untuk menderita sepsis 10,0 X lebih besar dibanding yang lahir dengan air ketuban tidak keruh, sehingga hipotesis mayor penelitian ini terbukti secara statistik

Air ketuban merupakan media kultur yang kurang baik untuk bakteri, tetapi jika ada sejumlah sedikit mekonium yang ada di dalamnya dapat meningkatkan

pertumbuhan bakteri terutama *Escherichia coli* dan *Listeria monocytogenes*. Janin yang terpapar air ketuban bercampur mekonium memiliki risiko lebih tinggi terhadap infeksi daripada bayi dengan air ketuban tidak keruh.⁷⁶ Rao S menyebutkan bahwa pada plasenta dengan gambaran chorioamnionitis akut berbeda secara bermakna pada kejadian bayi presumed sepsis dibanding plasenta dengan gambaran histologis normal. Gambaran plasenta chorioamnionitis akut memiliki insiden air ketuban keruh bercampur mekonium lebih banyak dibanding plasenta tanpa gambaran histologis chorioamnionitis akut.¹² Hal ini serupa dengan penelitian Shah GS yang menyebutkan bahwa terdapat perbedaan secara bermakna air ketuban keruh bercampur mekonium dengan air ketuban tidak keruh terhadap terjadinya sepsis dengan $p=0,040$ dan $OR = 2,19$ ⁷⁹

Tabel 13 menunjukkan hasil biakan kuman air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini. Kelompok air ketuban keruh yang memiliki 25 kasus hasil biakan ketuban terdapat kuman setelah diikuti 7 kasus (20%) mengalami sepsis awitan dini, sedangkan pada kelompok air ketuban tidak keruh dari 15 kasus hasil biakan terdapat kuman setelah diikuti hanya 1 kasus yang mengalami sepsis awitan dini. Besarnya RR hasil biakan ketuban terhadap kejadian sepsis belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko dengan RR 0,93 (CI 0,3 – 2,9), karena melingkupi angka 1. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh karena adanya kontaminasi saat pengambilan sampel walaupun telah dilakukan secara aseptis ataupun kontaminasi saat di laboratorium. Tetapi dari 11 sampel sepsis terdapat 3 sampel dengan kesesuaian hasil biakan kuman ketuban dan hasil biakan kuman darah.

Tabel 14 menunjukkan jenis kuman pengecatan air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini. *Diplococcus* sebagai kuman terbanyak yang menimbulkan sepsis pada air ketuban.

Tabel 15 menunjukkan kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori jenis kuman dengan pengecatan Gram. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pada air ketuban dengan kuman Gram(+) mempunyai risiko untuk kejadian sepsis awitan dini 1,4 X lebih besar dibanding bayi dengan air ketuban steril. Adanya kedua jenis kuman Gram(-) dan (+) pada air ketuban mempunyai risiko kejadian sepsis awitan dini 2,4 X lebih besar dibanding bayi dengan air ketuban steril; tetapi rentang nilai 95% CI untuk faktor adanya kuman Gram (+) dan kedua jenis kuman Gram (-) dan (+) pada air ketuban yang masih melingkupi angka 1, maka kedua faktor tersebut belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir, sehingga hipotesis minor I tidak terbukti secara statistik. Hal ini disebabkan karena terbatasnya jumlah sampel pada penelitian ini.

Tabel 16 menunjukkan biakan kuman pada air ketuban berdasarkan kejadian sepsis awitan dini. *E. Coli* sebagai kuman terbanyak yang ditemukan pada biakan kuman disusul *S epidermidis* dan *S. aureus*. Penelitian Hitti J dkk, ditemukan 30 (20%) dari 151 sampel air ketuban dengan masa gestasi kurang dari 34 minggu. Sampel air ketuban diambil dengan cara amniosintesis. Bakteri yang berhasil diisolasi adalah *Ureaplasma urealyticum* (terbanyak), *Escherichia coli*, Grup B *Streptococcus*, *Mycoplasma hominis* dan *Candida albicans*.⁸⁰ Jenis kuman yang berbeda ini disebabkan oleh karena media dan suhu optimal yang dibutuhkan tiap kuman berbeda, sehingga karena keterbatasan prasarat yang diperlukan kuman pada penelitian kami, terdapat kuman yang tidak bisa tumbuh.

Tabel 17 menunjukkan kejadian sepsis awitan dini berdasarkan kategori biakan kuman pada air ketuban yang dikategorikan menjadi kelompok E coli dan non E coli, pemilihan kategori tersebut karena E coli sebagai kuman terbanyak yang ditemukan pada biakan kuman. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa RR adanya kuman E coli dan non E coli belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko kejadian sepsis awitan dini bayi baru lahir, sehingga hipotesis minor tidak terbukti. Air ketuban keruh pada penelitian ini merupakan faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini, tetapi adanya biakan kuman pada air ketuban keruh tidak terbukti secara bermakna merupakan faktor risiko terhadap kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir; sehingga pengamatan klinis dan pemeriksaan biakan darah pada bayi dengan kecurigaan sepsis tetap mutlak dilakukan.

Tabel 18 menunjukkan biakan kuman darah pada kelompok air ketuban keruh lebih banyak yaitu sebanyak 15 kuman daripada kelompok air ketuban tidak keruh sebanyak 8 kuman.

Tabel 19 menunjukkan pemeriksaan laboratorium darah bayi berdasarkan kejadian sepsis dan tidak sepsis. Uji statistik perbedaan kadar hemoglobin antara penderita sepsis dan tidak sepsis tidak bermakna. Kadar hematokrit pada penelitian ini juga tidak berbeda secara bermakna antara penderita sepsis dengan penderita tidak sepsis. Kadar leukosit antara kasus sepsis dan tidak sepsis tidak terdapat perberbedaan secara bermakna pada penelitian ini. Hasil pemeriksaan IT ratio penderita sepsis lebih tinggi dibanding kelompok tidak sepsis tetapi tidak berbeda secara bermakna. Hasil serupa dengan penelitian Bhandari V yang melaporkan bahwa tidak terdapat perberbedaan secara bermakna hemoglobin dan hematokrit antara kasus sepsis dan tidak sepsis, sedangkan kadar leukosit dan IT ratio terdapat

perbedaan bermakna⁸¹. Kadar trombosit penderita sepsis pada penelitian ini lebih rendah secara bermakna dibanding penderita tidak sepsis, serupa dengan penelitian Bhandari V.

Banyak penelitian dilakukan dengan menggunakan parameter hematologi sebagai alat diagnostik bayi sepsis. Rodwell dkk mengevaluasi peranan nilai hematologis sebagai alat skrining bayi sepsis. Penelitian tersebut menggunakan 298 bayi yang dievaluasi untuk melihat sepsis, 27 pasien terbukti terdapat biakan kuman positif, 26 (96%) dari pasien dengan biakan kuman positif tersebut memenuhi ≥ 3 kriteria hematologis saat episode sepsis. Kesimpulan dari penelitian tersebut adanya skor hematologis ≥ 3 memiliki nilai sensitivitas 96% dan spesifisitas 78%.⁸²

Tabel 20 menunjukkan faktor kebugaran bayi secara bermakna mempengaruhi bayi sepsis. Hal ini sesuai dengan penelitian Shah GS yang menyebutkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara Apgar score 1 menit < 7 dengan ≥ 7 , $p=0,0001$ dan OR 5,70.⁷⁹ Kategori gravida >2 lebih banyak dijumpai pada kelompok bayi tidak sepsis, akan tetapi pada hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,08$). Faktor jumlah gravida, cara lahir dan adanya biakan kuman tidak berpengaruh terhadap kejadian sepsis awitan dini pada penelitian ini.

Bayi yang lahir tidak bugar sering disertai dengan kejadian asfiksia. Asfiksia pada bayi baru lahir merupakan faktor yang mempermudah terjadinya infeksi sistemik. Hal ini disebabkan aktivitas leukosit terhambat karena membutuhkan ATP untuk kontraksi sitoskeletal mikrofilamen. Keadaan hipoksia juga akan menghambat aktivitas mikrobisidal PMN.⁸³

Hasil biakan darah bayi sepsis sebagian besar menunjukkan adanya kuman dalam darah, sebaliknya pada bayi tidak sepsis sebagian besar hasil biakan kuman tidak terdapat adanya kuman dalam darah. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah bermakna ($p=0,002$). Nilai risiko relatif (RR) kultur darah terhadap kejadian sepsis 5,5, dengan confidence interval CI 1,6 - 18,6. Hal ini berarti bahwa bayi dengan adanya kuman dalam darah mempunyai risiko menderita sepsis awitan dini 5,5 X lebih besar dibanding yang tidak ada kuman dalam darah.

Tabel 21 menunjukkan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian sepsis awitan dini pada bayi baru lahir. Berdasar uji statistik faktor air ketuban keruh dan adanya kuman dalam darah merupakan faktor risiko sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.

Adapun hal-hal yang merupakan keterbatasan penelitian ini adalah kesulitan teknik pengambilan air ketuban pada ibu yang melahirkan pervaginam dalam menjaga sterilitasnya, meskipun telah dilakukan secara aseptis. Terdapat perbedaan hasil kuman pengecatan air ketuban dengan hasil biakan kuman, hal ini mungkin disebabkan karena teknik pengambilan sampel untuk pengecatan tidak homogen dan pemeriksaan ini sangat dipengaruhi oleh subyektivitas pemeriksa.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. SIMPULAN

1. Air ketuban keruh merupakan faktor risiko terjadinya sepsis bayi baru lahir awitan dini. Bayi yang lahir dengan air ketuban keruh mempunyai risiko untuk menderita sepsis 10,0 X lebih besar dibanding yang lahir dengan air ketuban tidak keruh.
2. Jenis kuman pengecatan Gram dalam air ketuban keruh dan tidak keruh adalah Diplococcus, kuman bentuk batang Gram(-) dan Streptococcus.
3. Biakan kuman dalam air ketuban keruh dan tidak keruh pada bayi baru lahir adalah E.coli, S.epidermidis, S.aureus, Enterobacter sp dan Proteus.
4. Jenis kuman pengecatan Gram tidak merupakan faktor risiko terjadinya sepsis bayi baru lahir awitan dini.
5. Biakan kuman dalam air ketuban tidak merupakan faktor risiko terjadinya sepsis bayi baru lahir awitan dini.
6. Kebugaran bayi, jumlah gravida, cara lahir, adanya biakan kuman pada ketuban bukan merupakan faktor risiko, sedangkan adanya biakan kuman pada darah merupakan faktor risiko sepsis awitan dini pada bayi baru lahir.

6.2. SARAN

1. Mengingat bayi tidak bugar merupakan faktor risiko terjadinya sepsis awitan dini pada bayi baru lahir dengan air ketuban keruh, maka harus diupayakan untuk melakukan resusitasi dengan cepat baik dan benar.
2. Pengamatan klinis dan pemeriksaan biakan darah pada bayi lahir dengan air ketuban keruh dan kecurigaan sepsis tetap mutlak dilakukan.

3. Bila fasilitas dan sumber daya lain memungkinkan pemeriksaan polimerase chain reaction (PCR) dapat dilakukan sebagai alternatif untuk menentukan adanya pemeriksaan kuman dengan hasil pengecatan terdapat kuman tetapi hasil biakan tidak terdapat kuman.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aminullah A. Masalah terkini sepsis neonatorum. Dalam : Hegar B, Trihono PP, Irfan EB penyunting. Update in neonatal infection. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII; 13-14 Desember 2005, Jakarta, Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005. h.1-13.
2. Child health research. Project special report : reducing perinatal and neonatal mortality, report of a meeting, Baltimore, Maryland,1999;3(1) 6-12. Available from: URL:<http://www.reproline.jhu.edu/english/2mnh/perinatal.pdf>. Accessed May 28, 2008.
3. Lawn J. The healthy newborn: A reference manual for program managers. Available from: URL: www.cdc.gov/nccdphp/drh/health_newborn.htm. Accessed May 29, 2008.
4. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infection in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004 ; 51: 939-59.
5. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatorum. Dalam: Hegar B, Trihono PP, Irfan EB editor. Update in neonatal infection. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII; 13-14 Desember 2005, Jakarta, Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005. h. 32-4.
6. Protap pelayanan perinatal risiko tinggi RSDK. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang. Unpublished.
7. Gomella TL. Neonatal sepsis. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE editor. *Neonatology Management Procedures on Call Problem Diseases Drugs*. Edisi ke-4. New York:Lange Medical Books/McGraw Hill;1999. p. 408-14
8. Bellig LL, Ohning BL. Neonatal sepsis. Available from: URL:<http://author.emedicine.com/PED/topic2630.htm>. Accessed May 28, 2008.
9. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sahinler M, Sincich T. Is meconium passage a risk factor for maternal infection in term pregnancies? *Obstet Gynecol* 2002, 99:548-52.
10. Adair CD, Ernest JM, Ramos LS, Burrus DR, Boles ML, Veille JC. Meconium stained amniotic fluid associated infectious morbidity : a randomized, double-blind trial of ampicillin-sulbactam prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1996, 88:216-20.
11. Tran SH, Caughney AB, Musci TJ. Meconium stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Obstet Gynecol* 2002;189:746-50.
12. Rao S, Pavlova Z, Incerpi MH, Ramanathan R. Meconium stained amniotic fluid and neonatal morbidity in near term and term deliveries with acute histologic chorioamnionitis and/or funisitis. *J Perinatol* 2001;21:537-40.
13. Chiesa C, Alessandra Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacificol L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279-87
14. Eidelman A, Nevet A, Rudensky B, Rabinowitz R, Hammerman C, Raveh D, Schimmel M. The effect of meconium staining of amniotic fluid on the growth of *escherichia coli* and group B streptococcus. *J Perinatol* 2002;22:467-71
15. Lembet A, Gaddipati S, Holzman IR, Berkowitz RL, Bottone EJ. Meconium enhances the growth of perinatal bacteria. *Mt Sinai J Med* 2003;70:126-9.

16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of inovative therapies in sepsis. AACP/SCCM Consensus conference. Chest 1992;101:1644-55.
17. Sankar MJ, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. Available from: URL: http://www.newbornwhocc.org/pdf/sepsis_innewborn.pdf. Accessed December 31, 2008.
18. Kosim MS. Manajemen sepsis neonatal. Dalam : Dalam: Yunanto A, Sembiring M penyunting. Hot topic in paediatrics diseases. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan I IKA; 7 Juni 2003, Banjarmasin, Indonesia. Banjarmasin : IKA FK Unlam/RSUD Ulin; 2003. h.103-6
19. Adair CE, Kowalsky L. Risk factor for early onset group B Streptococcal diseases in neonate: A population-based case control study. CMAJ 2003; 169 : 198-203.
20. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B Streptococcal sepsis: case-control study. BMJ 2002: 78-84.
21. Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir masalah dan penatalaksanaannya. Dalam: Yunanto A, Sembiring M, Hartoyo E, Andayani P penyunting. Kumpulan makalah simposium nasional perinatologi dan pediatri gawat darurat; 12-13 Februari 2005, Banjarmasin, Indonesia. Banjarmasin: IDAI Kalimantan Selatan; 2005. h. 45-57.
22. Puspongoro TS. Sepsis pada neonatus (Sepsis neonatal). Sari pediatri; 2006: 96-102.
23. Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. Dalam : Lubis M, Evalina R, Irsa L, Erniwati, Putra DS, Siregar C penyunting. Kumpulan makalah simposium nasional pediatri gawat darurat VI. Medan: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU; 2003. h.28-34.
24. Sola A, Rogido MR, Patridge JC. The perinatal period. In: Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ ed. Rudolph's fundamental of paediatrics. 3rd Ed. New York: Mgraw-Hill; 2002. p. 149-53.
25. Indarso F, Harianto A, Etika R, Damanik SM, Hidayat B, Ismoediajanto. Outbreak of neonatal septicemia with cellulites, problem and solution. In: Pediatrics scientific course on neonatal infection, neurology, endocrinology and growth development, Surabaya, Indonesia. Surabaya : Dept of child health Airlangga University; 2004. p.18-25
26. Stoll BJ. Infectious of the neonatal infant. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics 17th ed. Philadelphia : WB Saunders company; 2004.p.623-39.
27. Bayley JE, Goldfarb J. Neonatal infection. In : Klaus MH, Fanaroff AA ed. Care of the high risk neonate. 5th Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company; 2001. p. 363-79.
28. Stoll BJ, Hansen N. Changes in pathogen causing early onset sepsis in very low birth weight infant. N Engl J Med 2002 ; 347 : 240-6.
29. Data hasil kultur darah bayi sepsis di PBRT tahun 2002. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang. Unpublished.
30. Bochud PY, Calandra T. Science, medicine and the future : treatment of sepsis: new concepts and implications for future treatment. BMJ 2003;326:262-6.
31. Amir I, Rundjan L. Patofisiologi sepsis neonatorum: systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Dalam: Hegar B, Trihono PP, Irfan EB penyunting.

- Update in neonatal infection. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII, 13-14 Desember 2005, Jakarta, Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2005. h.17-30
32. Chamberlain NR. From systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to bacterial sepsis with shock. Available from: URL: <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/website/lectures/lecture/sepsis.htm>. Accessed December 31, 2008.
 33. Journeycake JM, Buchanan GR. Coagulation disorders. *Ped rev* 2003;24: 83-4.
 34. Short MA. Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation and suppressed fibrinolysis to infants. *Adv neonatal care* 2004; 5: 258-73.
 35. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In : Remington JS, Klein JO ed. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 943-98.
 36. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. In : Yu VY, Monintja HE, penyunting. *Beberapa masalah perawatan intensif neonatus*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1997. h. 217-30.
 37. Mc Cracken GH, Freij BJ. Bacterial and viral infections of the newborn. In : Avery GB ed. *Pathophysiology and management of the newborn*. 3rd ed. Toronto : JB Lippincott company; 1987. p. 917-27.
 38. Orlando regional health care, education and development. Neonatal sepsis self learning packet 2004. Available from : URL:<http://orlandohealth.com/pdf%20folder/neonatal%20sepsis.pdf>. Accessed December 31, 2008.
 39. Sherman MP, Otsuki K. Maternal chorioamnionitis : diagnosis. Available from:URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973237-overview>. Accessed March 1, 2009.
 40. Haque KN. Definition of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S45-9.
 41. Sales-Santos M, Bunye MO. The complete blood count and hematologic finding as criteria for neonatal sepsis. *Makati medical center proceedings*;1995:40-50.
 42. Kumar Y, Quinibi M, Neal TJ. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F182-6
 43. Yi-Ling Chan, Ching-Ping Tseng, Pei-Kuei Tsay, Shy-Shin Chang, Te-Fa Chiu and Jih-Chang Chen. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care Med* 2004 : R12-20.
 44. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229–F35.
 45. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia recent insights. *Hypertension* 2005;46:1243-9.
 46. Caughney AB. Postterm pregnancy. Available from : URL : <http://emedicine.medscape.com/article/261369-overview> Accessed August 17, 2010.
 47. Klingner MC, Kruse J. Meconium aspiration syndrome : pathophysiology and prevention. Available from : URL : http://www.medscape.com/viewarticle/437101_1 Accessed March 30, 2009.
 48. Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. *S Afr Med J* 1997; 87:1008-10

49. University of Maryland . Amniotic fluids . Available from : URL:
<http://www.umm.edu/ency/article/002220.htm>. Accessed April 4, 2008.
50. March of Dimes. Amniotic Fluid Abnormalities. Available from : URL:
http://www.marchofdimes.com/professionals/14332_4536.asp. Accessed April 4, 2008.
51. Wiknjosastro H. Plasentasi dan likuor amnii. In : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T ed. Ilmu Kebidanan. Edisi ke-3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1999. p.73-5.
52. Williams W. Amniotic Fluid : objectives with narration and illustrations. Available from : URL:
http://www.clt.astate.edu/wwilliam/cls_1521_urinalysis.htm. Accessed December 31, 2008.
53. Underwood MA, Sherman MP. Nutritional characteristics of amniotic fluid. *Neoreviews* 2006;7:e310-6.
54. Leu M, Diarment MJ, Rehan V. Meconium aspiration. Available from : URL:
<http://emedicine.medscape.com/article/410756-overview> Accessed December 25, 2008.
55. Shivananda S, Murthy P, Shah PS. Antibiotics for neonates born through meconium stained amniotic fluid. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006183. DOI:10.1002/14651858.CD006183.
56. Yigit S, Tekinalp G, Oran O, Yurdakok M, Aliefendioglu D, Gurgery A. Endothelin 1 concentration in infants with meconium stained amniotic fluid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F212-3.
57. Glantz CJ, Wood JR Jr. Significance of Amniotic Fluid Meconium. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Sanders; 2002. p.441-8.
58. Gonzalez JL, Mooney M, Gardner MO, Martin D, Curet LB. The effects of amnioinfused solutions for meconium-stained amniotic fluid on neonatal plasma electrolyte concentrations and pH. *J Perinatol* 2002 ; 22: 279–81.
59. Abha S, Dinesh M. Fetomaternal outcome in transcervical amnioinfusion in meconium stained amniotic fluid. *J Obstet Gynecol India* 2005; 55: 57-60.
60. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). The international Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science With Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Neonatal Resuscitation. *Pediatrics* 2006;117:e978-88.
61. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. Gambaran Umum dan prinsip prinsip resusitasi. In Kattwinkell J, Short J, Boyle D, Engle WA, Goldsmith JP, Halamek LP et all eds. *Buku Panduan Resusitasi Neonatus*. Fifth ed. Jakarta : Perkumpulan Perinatologi Indonesia, 2006. p. 1.1-28.
62. Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, Borgida AF, Wilson M, Egan JF et all. Relationship of amniotic fluid markers of intra-amniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes. *J Perinatol* 1999;19: 407– 12.
63. Seong HS, Lee SI, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:375.e1-5.

64. Evadson G, Nord CE. Amniotic fluid activity against *Bacteroides fragilis* and group B streptococci. *Med Microbiol Immunol* 1981;170:11-7.
65. Schlievert P, Johnson W, Galask RP. Isolation of a low-molecular-weight antibacterial system from human amniotic fluid. *Infect Immun* 1976; 14:1156-66.
66. Hager WD, Schuchat A, Gibbs R, Sweet R, Mead P, Larsen JW. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: current controversies. *Obstet Gynecol* 2000;96:141-5.
67. Immanuel S, Dharma R, Wirawan R. Penilaian hasil pemeriksaan tinja. Available from: URL:
http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/11_PenilaianHasilPemeriksaanTinja.pdf/11_PenilaianHasilPemeriksaanTinja.pdf. Accessed March 1, 2009.
68. Pemeriksaan tinja. Dalam : Pengantar praktikum patologi klinik I. Semarang: FK UNDIP 2008. h. 60-61.
69. The gram stain. Available from : URL:
<http://www.ncl.ac.uk/dental/oralbiol/oralenv/tutorials/gramstain.htm> Accessed March 1, 2009.
70. Subakir, Winarto, Wahyono H, Isbandrio B, Adisaputro M, Kartinah T penyunting. Petunjuk praktikum mikrobiologi kedokteran. Edisi kedua. Semarang: FK UNDIP; 2008. h.34-35.
71. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of Very Low Birth Weight Infants With Histopathologic Chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:172-7.
72. David AN, Njokama OF, Iroha E,. Incidence of and factors associated with meconium staining of the amniotic fluid in a Nigerian University Teaching Hospital. *J Obstet Gynecol* 2006;26:518-20.
73. Alchalabi H, Abu-Heija AT, Zayed F, Badria LF. *J Obstet Gynecol* 1999;19:262-4
74. Naveen S, Kumar SV, Ritu S, Kushla P. Predictors of meconium stained amniotic fluid : a possible strategy to reduces neonatal morbidity and mortality. *J Obstet Gynecol* 2006;56:514-7.
75. Panichkul S, Boonprasert K, Komolpis S, Panichkul P, Caengow S. The association between meconium stained amniotic fluid and chorioamnionitis or endometritis. *J Med Assoc Thai*, 2007;90:442-6.
76. Romero R, Hanoaka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, Nores J, Jimenez C. Meconium stained amniotic fluid : a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:859-62.
77. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Flora normal jasad renik badan manusia. Dalam : Bonang G penyunting. Terjemahan. Mikrobiologi untuk Profesi Kedokteran. Edisi ke16. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran;1992. h. 361-5.
78. Kristanto H. Morfologi dan rasio plasenta pada preklamsia-eklamsia. Tesis. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro;1999.
79. Shah GS, Budhathoki S, Das BK Mandal RN. Risk factor in early neonatal sepsis. *Kathmandu Univ Med J* 2006;4:187-91.
80. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080-8.

81. Bhandari V, Wang C, Rinder C. Hematologic profile of sepsis in neonates : neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008;121:129-35.
82. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112:761-7.
83. Yoder MC, Pollin RA. Developmental immunology. In Klaus MH, Fanaroff AA penyunting. *Care of the high risk neonate*. 5th Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2001. p. 78-85.

DAFTAR PUSTAKA

-
- ¹. Aminullah A. Masalah terkini sepsis neonatorum. In : Hegar B, Trihono PP, Irfan EB editor. Update in neonatal infection. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2005. p.1-13.
 - ². Child health research. Project special report : reducing perinatal and neonatal mortality, report of a meeting, Baltimore, Maryland,1999;3(1) 6-12. Available at : <http://www.reproline.jhu.edu/english/2mnh/perinatal.pdf>
 - ³. Lawn J. The healthy newborn: A reference manual for program managers. Available at: www.cdc.gov/nccdphp/drh/health_newborn.htm.
 - ⁴. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infection in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004 ; 51: 939-59
 - ⁵. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatorum. In: Hegar B, Trihono PP, Irfan EB editor. Update in neonatal infection. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2005. p. 32-4.
 - ⁶. Anonymous. Protap pelayanan perinatal risiko tinggi RSDK. Unpublished.
 - ⁷. Gomella TL. Neonatal sepsis. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE editor. *Neonatology Management Procedures on Call Problem Diseases Drugs*. Edisi ke-4. New York:Lange Medical Books/McGraw Hill;1999. h. 408-14
 - ⁸. Bellig LL, Ohning BL. Neonatal sepsis. Available at : <http://author.emedicine.com/PED/topic2630.htm>.
 - ⁹. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sahinler M, Sincich T. Is meconium passage a risk factor for maternal infection in term pregnancies? *Obstet Gynecol* 2002, 99:548-52.
 - ¹⁰. Adair CD, Ernest JM, Ramos LS, Burrus DR, Boles ML, Veille JC. Meconium stained amniotic fluid associated infectious morbidity : a randomized, double-blind trial of ampicillin-sulbactam prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1996, 88:216-20.
 - ¹¹. Tran SH, Caughney AB, Musci TJ. Meconium stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Obstet Gynecol* 2002;189:746-50.
 - ¹². Rao S, Pavlova Z, Incerpi MH, Ramanathan R. Meconium stained amniotic fluid and neonatal morbidity in near term and term deliveries with acute histologic chorioamnionitis and/or funisitis. *J Perinatol* 2001;21:537-40.

-
- ¹³ Chiesa C, Alessandra Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clinical Chemistry* 2004;50:279-87
- ¹⁴ Eidelman A, Nevet A, Rudensky B, Rabinowitz R, Hammerman C, Raveh D, Schimmel M. The effect of meconium staining of amniotic fluid on the growth of *Escherichia coli* and group B streptococcus. *J Perinatol* 2002;22:467-71
- ¹⁵ Lembet A, Gaddipati S, Holzman IR, Berkowitz RL, Bottone EJ. Meconium enhances the growth of perinatal bacteria. *Mt Sinai J Med* 2003;70:126-9.
- ¹⁶ Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. AACP/SCCM Consensus conference. *Chest* 1992;101:1644-55.
- ¹⁷ Sankar MJ, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. Available at : http://www.newbornwhocc.org/pdf/sepsis_innewborn.pdf
- ¹⁸ Kosim MS. Manajemen sepsis neonatal. In : Hot topic in paediatrics diseases. Banjarmasin : IKA FK Unlam/RSUD Ulin, 2003. p.103-6
- ¹⁹ Adair CE, Kowalsky L. Risk factor for early onset group B Streptococcal diseases in neonate: A population-based case control study. *CMAJ* 2003; 169 : 198-203.
- ²⁰ Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B Streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ* 2002; 78-84.
- ²¹ Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir masalah dan penatalaksanaannya. In: Yunanto A, Sembiring M, Hartoyo E, Andayani P editor. Simposium nasional perinatologi dan pediatri gawat darurat. Banjarmasin: IDAI Kalimantan Selatan, 2005. p. 45-54
- ²² Puspongoro TS. Sepsis pada neonatus (Sepsis neonatal). *Sari pediatri*; 2006: 96-102.
- ²³ Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. In : Lubis M, Evalina R, Irsa L, Erniwati, Putra DS, Siregar C editor. Simposium nasional pediatri gawat darurat VI. Medan: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU; 2003 : p.28-34.
- ²⁴ Sola A, Rogido MR, Patridge JC. The perinatal period. In: Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. *Rudolph's fundamental of paediatrics*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill, 2002. p. 149-53.

-
- ²⁵ Indarso F, Harianto A, Etika R, Damanik SM, Hidayat B, Ismoediajanto. Outbreak of neonatal septicemia with cellulites, problem and solution. In: Pediatrics scientific course on neonatal infection, neurology, endocrinology and growth development dutch foundation for post graduate medical course in Indonesia dept of child health, medical faculty, Airlangga University, Dr. Soetomo hospital Surabaya, 2004: 18-25
- ²⁶ Stoll BJ. Infectious of the neonatal infant. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics 17th ed. Philadelphia : WB Saunders company, 2004.p.623-39.
- ²⁷ Bayley JE, Goldfarb J. Neonatal infection. Dalam : Klaus MH, Fanaroff AA penyunting. Care of the high risk neonate. 5th Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2001. h. 363-79.
- ²⁸ Stoll BJ, Hansen N. Changes in pathogen causing early onset sepsis in very low birth weight infant. NEJM 2002 ; 347 : 240-6.
- ²⁹ Anonymous. Data hasil kultur darah bayi sepsis di PBRT tahun 2002. Unpublish
- ³⁰ Bochud PY, Calandra T. Science, medicine and the future : treatment of sepsis: new concepts and implications for future treatment. BMJ 2003;326;262-266
- ³¹ Amir I, Rundjan L. Patofisiologi sepsis neonatorum: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Dalam: Hegar B, Trihono PP, Irfan EB penyunting. Update in neonatal infection. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2005. h.17-30
- ³² Chamberlain NR. From systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to bacterial sepsis with shock. Available at : <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/website/lectures/lecture/sepsis.htm>.
- ³³ Journeycake JM, Buchanan GR. Coagulation disorders. *Ped rev* 2003;24: 83-4.
- ³⁴ Short MA. Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation and suppressed fibrinolysis to infants. *Adv neonatal care* 2004; 5: 258-73. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/493246_print. Diakses tanggal 15 Juli 2009.
- ³⁵ Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In : Remington JS, Klein JO editor. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 943-98.

-
- ³⁶ 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.
- ³⁷ Mc Cracken GH, Freij BJ. Bacterial and viral infections of the newborn. In : Avery GB ed. Pathophysiology and management of the newborn. 3rd ed. Toronto : JB Lippincott company; 1987. p. 917-27.
- ³⁸ Orlando regional health care, education and development. Neonatal sepsis self learning packet 2004. Available at :
<http://orlandohealth.com/pdf%20folder/neonatal%20sepsis.pdf>
- ³⁹ Sherman MP, Otsuki K. Maternal chorioamnionitis : diagnosis. Available at : <http://emedicine.medscape.com/article/973237-overview>.
- ⁴⁰ Haque KN. Definition of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S45-9.
- ⁴¹ Sales-Santos M, Bunye MO. The complete blood count and hematologic finding as criteria for neonatal sepsis. *Makati medical center proceedings*;1995:40-50.
- ⁴² Kumar Y, Quinibi M, Neal TJ. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2001;85:F182-6
- ⁴³ Yi-Ling Chan, Ching-Ping Tseng, Pei-Kuei Tsay, Shy-Shin Chang, Te-Fa Chiu and Jih-Chang Chen. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Critical Care* ; 2004 : R12-20.
- ⁴⁴ Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229–F35.
- ⁴⁵ Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia recent insights. *Hypertension* 2005;46:1243-9.
- ⁴⁶ Caughney AB. Postterm pregnancy. Available from : URL : <http://emedicine.medscape.com/article/261369-overview> Accessed August 17, 2010.
- ⁴⁷ Klingner MC, Kruse J. Meconium aspiration syndrome : pathophysiology and prevention. Available from : URL : http://www.medscape.com/viewarticle/437101_1 Accessed March 30, 2009.
- ⁴⁸ Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. *SAMJ Volume 87 No.8 August 1997* Available at : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323410>

-
- ⁴⁹ University of Maryland . Amniotic fluids . Available at :
<http://www.umm.edu/ency/article/002220.htm>
- ⁵⁰ March of Dimes. Amniotic Fluid Abnormalities. Available at :
http://www.marchofdimes.com/professionals/14332_4536.asp
- ⁵¹ Wiknjosastro H. Plasentasi dan likuor amnii. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T ed. Ilmu Kebidanan. Edisi ke-3. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, 1999 h. 73-5.
- ⁵² Underwood MA, Sherman MP. Nutritional characteristics of amniotic fluid. *Neoreviews* 2006;7:e310-6.
- ⁵³ Williams W. Amniotic Fluid : objectives with narration and illustrations. Available at : http://www.clt.astate.edu/wwilliam/cls_1521_urinalysis.htm.
- ⁵⁴ Leu M, Diarment MJ, Rehan V. Meconium aspiration. Available at :
<http://emedicine.medscape.com/article/410756-overview>
- ⁵⁵ Shivananda S, Murthy P, Shah PS. Antibiotics for neonates born through meconium stained amniotic fluid. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006183. DOI:10.1002/14651858.CD006183.
- ⁵⁶ Yigit S, Tekinalp G, Oran O, Yurdakok M, Aliefendioglu D, Gurgery A. Endothelin 1 concentration in infants with meconium stained amniotic fluid. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F212-3.
- ⁵⁷ Glantz CJ, Wood JR Jr. Significance of Amniotic Fluid Meconium. In: *Maternal-Fetal Medicine*, (Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Eds) 5th, Sanders, USA, 2002, p 441-8
- ⁵⁸ Gonzalez JL, Mooney M, Gardner MO, Martin D, Curet LB. The effects of amnioinfused solutions for meconium-stained amniotic fluid on neonatal plasma electrolyte concentrations and pH. *Journal of Perinatology* 2002 ; 22: 279–281.
- ⁵⁹ Abha S, Dinesh M. Fetomaternal outcome in transcervical amnioinfusion in meconium stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol India* 2005; 55: 57-60.
- ⁶⁰ The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). The international Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science With Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Neonatal Resuscitation. *Pediatrics* 2006;117:e978-88.

-
- ⁶¹ American Academy of Pediatrics an American Heart association. Gambaran Umum dan prinsip prinsip resusitasi. In Kattwinkell J, Short J, Boyle D, Engle WA, Goldsmith JP, Halamek LP et all eds. Buku Panduan Resusitasi Neonatus. Fifth ed. Jakarta : Perkumpulan Perinatologi Indonesia, 2006. p. 1.1-28.
- ⁶² Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, Borgida AF, Wilson M, Egan JF et all. Relationship of amniotic fluid markers of intra-amniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes. *Journal of Perinatol*, 1999;19: 407– 12.
- ⁶³ Seong HS, Lee SI, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:375.e1-5.
- ⁶⁴ Evadson G, Nord CE. Amniotic fluid activity against *Bacteroides fragilis* and group B streptococci. *Med microbiol immunol* 1981,170:11-7.
- ⁶⁵ Schlievert P, Johnson W, Galask RP. Isolation of a low-molecular-weight antibacterial system from human amniotic fluid. *Infect immun* 1976; 14:1156-66.
- ⁶⁶ Hager WD, Schuchat A, Gibbs R, Sweet R, Mead P, Larsen JW. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: current controversies. *Obstet Gynecol* 2000;96:141-5.
- ⁶⁷ Immanuel S, Dharma R, Wirawan R. Penilaian hasil pemeriksaan tinja. Available at:
http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/11_PenilaianHasilPemeriksaanTinja.pdf/11_PenilaianHasilPemeriksaanTinja.pdf.
- ⁶⁸ Pemeriksaan tinja. Pengantar praktikum patologi klinik I. Semarang: FK UNDIP' 2008.p. 60-61.
- ⁶⁹ The gram stain. Available at :
<http://www.ncl.ac.uk/dental/oralbiol/oralenv/tutorials/gramstain.htm>
- ⁷⁰ Subakir, Winarto, Wahyono H, Isbandrio B, Adisaputro M, Kartinah T(editor). Petunjuk praktikum mikrobiologi kedokteran. Edisi kedua. Semarang: FK UNDIP; 2008. p.34-35.
- ⁷¹ Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of Very Low Birth Weight Infants With Histopathologic Chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:172–7.

-
- ⁷² David AN, Njokama OF, Iroha E., Incidence of and factors associated with meconium staining of the amniotic fluid in a Nigerian University Teaching Hospital. *J Obstet Gynecol* 2006;26:518-20.
- ⁷³ Alchalabi H, Abu-Heija AT, Zayed F, Badria LF. *J Obstet Gynecol* 1999;19:262-4
- ⁷⁴ Naveen S, Kumar SV, Ritu S, Kushla P. Predictors of meconium stained amniotic fluid : a possible strategy to reduces neonatal morbidity and mortality. *J Obstet Gynecol* 2006;56:514-7.)
- ⁷⁵ Panichkul S, Boonprasert K, Komolpis S, Panichkul P, Caengow S. The association between meconium stained amniotic fluid and chorioamnionitis or endometritis. *J Med Assoc Thai*, 2007;90:442-6.
- ⁷⁶ Romero R, Hanoaka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, Nores J, Jimenez C. Meconium stained amniotic fluid : a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:859-62.
- ⁷⁷ Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Flora normal jasad renik badan manusia. In Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA editor. *Mikrobiologi untuk Profesi Kedokteran*. 16th ed. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran p. 361-5.
- ⁷⁸ Kristanto H. Morfologi dan rasio plasenta pada preklamsia-eklamsia. Tesis. Semarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro;1999.
- ⁷⁹ Shah GS, Budhathoki S, Das BK Mandal RN. Risk factor in early neonatal sepsis. *Kathmandu University Medical Journal* 2006;4:187-91.
- ⁸⁰ Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080-8.
- ⁸¹ Bhandari V, Wang C, Rinder C. Hematologic profile of sepsis in neonates : neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008;121:129-35.
- ⁸² RodwellRL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*1988;112:761-7.
- ⁸³ Yoder MC, Pollin RA. Developmental immunology. In Klaus MH, Fanaroff AA penyunting. *Care of the high risk neonate*. 5th Ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2001. p