



I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Program Peningkatan Kesehatan Ibu dan Anak merupakan program prioritas di Departemen Kesehatan. Sementara itu, infeksi Streptokokus Grup B (SGB) atau *Streptococcus agalactiae* pada neonatus telah menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas bayi di seluruh dunia, baik di negara-negara maju maupun di negara-negara yang sedang berkembang. Bakteri SGB merupakan penyebab utama infeksi yang serius pada bayi baru lahir antara lain menyebabkan pneumonia, sepsikemia dan meningitis neonatal (Edwards dan Baker 1995).

Peningkatan insidensi infeksi neonatal yang disebabkan oleh SGB telah dilaporkan oleh banyak peneliti sejak 20 tahun terakhir. Hal ini telah menggeser insidensi infeksi neonatal yang disebabkan *Escherichia coli* yang banyak dilaporkan sebelum tahun 1970an. Schuchat *et al.* (2000) melaporkan angka kejadian infeksi neonatal *early-onset* yang disebabkan oleh SGB adalah 1,4 kasus per 1000 kelahiran, sedangkan yang disebabkan oleh *Escherichia coli* hanya 0,6 kasus per 1000 kelahiran.

Bakteri SGB umumnya diperoleh bayi dari ibunya ketika ia melewati jalan lahir. Beberapa keadaan komplikasi obstetri merupakan faktor resiko penting timbulnya infeksi neonatal SGB *early-onset* antara lain adalah kelahiran prematur (*preterm delivery*) sebelum usia kehamilan 37 minggu, partus lama (*prolonged rupture of membranes*) >18 jam, ketuban pecah sebelum waktu/KPSW (*preterm prematur rupture of membranes*) 18 jam sebelum kelahiran dan demam maternal > 38⁰C (Tumbaga dan Philip 2003; Anthony *et al.* 1994).

Ada dua pendekatan dasar yang perlu dipertimbangkan untuk mencegah terjadinya infeksi neonatal SGB yaitu kemoprofilaksis dan imunoprofilaksis. Pemberian kemoprofilaksis intrapartum (*intrapartum antibiotic prophylaxis/IAP*) yang telah direkomendasikan oleh *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), *American Academy of Pediatrics* (AAP) dan *Central for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 1996 adalah berdasarkan 2 strategi. Pertama adalah strategi berdasarkan faktor resiko (*risk factor-based strategy*) dan kedua adalah strategi berdasarkan skrining (*screening-based*

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



strategy). Pemberian IAP untuk strategi yang pertama ditujukan pada ibu hamil yang disertai dengan faktor resiko. Strategi ini mempunyai banyak kelemahan diantaranya adalah lebih dari 60% infan yang menderita penyakit SGB, lahir dari ibu yang memiliki kolonisasi asimtomatik dan tidak menunjukkan adanya faktor-faktor resiko. Hasil studi CDC menyimpulkan bahwa strategi berdasarkan faktor resiko kurang efektif dalam mencegah penyakit SGB. Strategi yang kedua adalah dilakukan skrining yang universal pada semua ibu hamil pada usia kehamilan 35-37 minggu. Namun strategi ini membutuhkan biaya yang sangat besar dalam mengimplementasikan skrining (Schuchat *et al.* 1996; Eschenbach 2002; Tumbaga dan Philip 2003).

Walaupun usaha pencegahan dengan pemberian kemoprofilaksis intrapartum telah terbukti dapat menurunkan angka kejadian infeksi neonatal SGB, namun morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan oleh bakteri ini masih cukup tinggi. Data *surveillance* CDC tahun 1999 memperkirakan dalam era penggunaan antibiotika profilaksis masih ada 1600 infan di Amerika Serikat yang mati tiap tahunnya setelah terinfeksi SGB (Tumbaga dan Philip 2003). Selain itu, kecenderungan resistensi terhadap berbagai antibiotika dari tahun ke tahun juga terus meningkat. Penggunaan IAP yang tidak rasional untuk mencegah infeksi neonatal SGB ternyata telah menimbulkan peningkatan resistensi *Escherichia coli* terhadap antibiotika golongan β -laktam (Eschenbach 2002).

Oleh karena itu perlu dipertimbangkan pendekatan pencegahan yang lain yaitu imunoprofilaksis. Vaksinasi maternal diharapkan dapat menstimulasi pembentukan antibodi IgG maternal anti kapsul polisakarida spesifik-tipe SGB dan dapat melewati sirkulasi janin secara transplasental. Antibodi IgG anti kapsul polisakarida SGB telah terbukti sangat protektif sehingga dapat melindungi neonatus dari penyakit SGB. Dengan demikian diharapkan imunoprofilaksis merupakan cara yang efektif dalam mencegah timbulnya infeksi neonatal SGB (Hulse *et al.* 1993; Paoletti *et al.* 1997; Kasper *et al.* 1996). Untuk membuat suatu formulasi vaksin kapsul polisakarida SGB maka terlebih dahulu harus diketahui distribusi serotipenya. Permasalahannya adalah sampai saat ini tidak ada data seroepidemiologi yang luas di Indonesia.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.

Di luar negeri, penelitian-penelitian tentang SGB sejak 20 tahun terakhir telah dilakukan dengan pesat. Di Indonesia penelitian-penelitian tentang SGB masih sangat terbatas, bahkan dikalangan medis infeksi bakteri ini pada neonatus belum begitu populer. Dari hasil penelitian sebelumnya, Hayati *et al.* (2004) melaporkan hasil isolasi SGB pada wanita hamil sehat di Rumah Sakit Umum Pusat Hasan Sadikin Bandung (RUSP-HS) dan Rumah Sakit Umum Palang Merah Indonesia (RSU-PMI) Bogor sebanyak 10,09%.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana karakteristik SGB yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri secara fenotipe, keberadaan faktor-faktor virulensinya, distribusi serotipe, patogenisitas, sensitivitas terhadap antibiotika dan imunogenisitas. Dengan melakukan isolasi dan karakterisasi bakteri SGB yang dapat menimbulkan infeksi invasif diharapkan penelitian ini dapat memberi informasi dan rekomendasi sebagai landasan dalam mencari cara pencegahan yang efektif terhadap infeksi neonatal SGB.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan permasalahannya sebagai berikut:

1. Apakah karakteristik bakteri SGB yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri dapat menimbulkan infeksi neonatal SGB dan dapat dicegah dengan pemberian kemoprofilaksis?
2. Apakah karakteristik bakteri SGB yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri dapat menimbulkan infeksi neonatal SGB dan dapat dicegah dengan pemberian imunoprofilaksis?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mencari cara pencegahan infeksi SGB yang efektif dengan mengetahui karakteristik bakteri SGB yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri dalam menimbulkan infeksi neonatal.

Dengan maksud tersebut maka tujuan penelitian ini adalah untuk:

1. Melihat adanya kemungkinan pencegahan infeksi neonatal SGB dengan pemberian kemoprofilaksis.



2. Melihat adanya kemungkinan pencegahan infeksi neonatal SGB dengan pemberian imunoprophilaksis.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat Akademis

Memperoleh informasi tentang karakteristik bakteri SGB yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri.

Manfaat Praktis

1. Memberi rekomendasi kepada praktisi dalam mempertimbangkan pemberian antibiotika sebagai kemoprofilaksis intrapartum guna mencegah infeksi neonatal SGB.
2. Memperoleh bakteri yang dapat dijadikan kandidat vaksin sebagai imunoprofilaksis guna mencegah infeksi neonatal SGB.

1.5 Kerangka Pemikiran

Streptokokus Grup B pada ibu hamil sehat merupakan kolonisasi asimtomatik (*asymptomatic colonization*) yang dijumpai pada traktus gastrointestinal dan traktus urogenital. Kira-kira 5-30% wanita hamil memiliki kolonisasi ini dan 29-72% bayi yang dilahirkannya, akan mendapat kolonisasi yang sama melalui transmisi vertikal dari ibunya ketika ia melewati jalan lahir (Edwards dan Baker 1995).

Infeksi neonatal SGB dapat terjadi dalam dua bentuk sindroma yaitu infeksi neonatal dengan onset-dini (*early-onset*) dan infeksi neonatal dengan onset-lambat (*late-onset*). Penularan melalui transmisi vertikal biasanya mempunyai peranan yang signifikan terhadap infeksi SGB *early-onset*. Kira-kira 75% dari kasus infeksi SGB adalah bentuk *early-onset*. Infeksi *early-onset* biasanya terjadi pada usia 1 hingga 6 hari, umumnya bayi sudah menderita sakit dalam 24 jam setelah lahir. Manifestasi klinik yang paling sering terjadi adalah pneumonia (35-55% kasus). Pada keadaan yang lebih berat dapat terjadi sepsis yang disertai dengan kegagalan pernafasan (*respiratory distress*), perfusi yang jelek dan shok. Septikemia terjadi pada 25-40% kasus, keadaan ini dapat menimbulkan kematian dalam beberapa jam. Manifestasi klinik yang lain adalah meningitis yang terjadi

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



pada 5-10% kasus. Insidensi infeksi *early-onset* meningkat pada infan prematur, hal ini mungkin disebabkan karena adanya defisiensi opsonin dan terbatasnya transfer antibodi maternal (Edwards dan Baker 1995; Tumbaga & Philip 2003).

Infeksi *late-onset* terjadi setelah minggu pertama kelahiran hingga usia 2-3 bulan dimana manifestasi klinik yang paling sering terjadi adalah meningitis. Pada bayi-bayi yang selamat dari infeksi meninggal, 25-50% kasus akan meninggalkan gejala sisa neurologik yang permanen (*sequele*) seperti retardasi mental, kebutaan dan ketulian. Manifestasi klinik lain dari bentuk infeksi *late-onset* pada neonatus adalah artritis septik (Edwards dan Baker, 1995; Gibbs dan Sweet, 1994; Eriksen dan Blanco 1993; Tissi *et al.* 1998).

Transmisi horizontal dari perawat atau pengunjung rumah sakit juga bisa diperoleh neonatus yang negatip SGB pada saat lahir. Kontaminasi silang dari neonatus yang terinfeksi juga dapat terjadi melalui teknik cuci tangan yang buruk oleh juru rawat. Infeksi nosokomial tersebut mempunyai peranan yang signifikan terhadap infeksi SGB *late-onset*, walaupun sumber maternal juga tak kalah penting pada infeksi SGB jenis tersebut (Eriksen dan Blanco 1993).

Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan antara kolonisasi SGB dengan kejadian abortus, prematur dan bayi berat lahir rendah (BBLR). Regan *et al* (1996) melaporkan infan yang lahir prematur dan BBLR berkaitan erat dengan *heavy colonization* SGB dalam cervicovaginal pada usia kehamilan 23-26 minggu.

Bakteri SGB tidak hanya menyebabkan infeksi pada infan, pada maternal bakteri ini dapat berkembang menjadi infeksi klinik seperti bakteremia, endometritis postpartum, chorioamnionitis dan infeksi saluran kemih. Lebih dari 50.000 maternal di Amerika Serikat dilaporkan terinfeksi SGB tiap tahunnya (Tumbaga dan Philip 2003).

Infeksi invasif oleh SGB dapat terjadi karena adanya regulasi faktor-faktor virulensi bakteri. Faktor-faktor virulensi SGB yang memegang peran penting dalam proses infeksi diantaranya adalah kapsul polisakarida dan hialuronidase. Kapsul polisakarida merupakan antigen permukaan bakteri yang berperan sebagai antifagositosis. Streptokokus Grup B yang diisolasi dari manusia umumnya

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



mengekspresikan kapsul polisakarida pada permukaan selnya (Wibawan dan Laemmler 1991).

Berdasarkan serologi, antigen polisakarida kapsul pada permukaan bakteri SGB terdiri dari beberapa serotipe yaitu Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII dan VIII. Distribusi serotipe yang dijumpai di beberapa wilayah sangat variatif. Di Amerika Serikat dilaporkan distribusi serotipe SGB yang paling sering muncul adalah serotipe Ia dan III (Hulse *et al.* 1993; Lin *et al.* 1998). Di Jepang serotipe VIII dan VI adalah serotipe yang paling sering muncul pada SGB yang diisolasi dari ibu hamil sehat (Lachenauer *et al.* 1999). Di dalam negeri, Hayati *et al.* (2003) melaporkan bahwa serotipe VI merupakan serotipe yang paling sering muncul pada SGB yang diisolasi dari ibu hamil sehat. Menurut Lin *et al.* (1998) distribusi serotipe dipengaruhi oleh lokasi geografi, oleh karena itu perlu dilakukan *serotyping* pada suatu wilayah. Formulasi vaksin multivalen kapsul polisakarida yang ditujukan untuk suatu wilayah sangat ditentukan oleh distribusi serotipe di wilayah tersebut.

Penelitian-penelitian tentang vaksin kapsul polisakarida SGB telah dilakukan sejak tahun 1970-an. Kandidat vaksin SGB kapsul polisakarida tipe III murni pertama kali dilakukan uji klinik pada orang sehat tahun 1978 (Baker dan Edwards 2003). Penelitian-penelitian tentang vaksin konjugat kapsul polisakarida SGB dengan suatu protein karier telah dilakukan oleh beberapa peneliti antara lain adalah vaksin konjugat SGB tipe II-tetanus toksoid (TT) oleh Paoletti *et al.* (1992), Vaksin konjugat SGB tipe III-TT oleh Wessels *et al.* (1998), vaksin konjugat SGB tipe Ia dan Ib – TT oleh Wessels *et al.* (1993) dan Baker *et al.* (1999), vaksin konjugat tipe III-rCTB (rekombinant cholera toxin B) oleh Shen *et al.* (2000), vaksin konjugat SGB tipe IV dan VII-TT dilakukan oleh Paoletti dan Kasper (2002), Vaksin konjugat bivalen SGB tipe II dan III-TT oleh Baker *et al.* (2003b) dan lain-lain.

Hialuronidase adalah produk ekstraseluler yang dihasilkan oleh kebanyakan streptokokus, merupakan faktor virulensi bakteri yang dipercaya dapat memfasilitasi invasi bakteri ke jaringan inang. Enzim ini dapat merusak asam hialuronat jaringan konektif untuk memudahkan penyebaran bakteri, sehingga enzim ini disebut juga sebagai “*spreading factor*” (Joklik *et al.* 1992; Baker *et al.*

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



1997; Wibawan *et al.* 1999). Pritchard dan Lin (1993) mengatakan bahwa enzim ekstraseluler dari SGB yang sebelumnya dilaporkan sebagai neuraminidase (sialidase), sebenarnya adalah hialuronidase.

Strategi yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit SGB perinatal adalah penggunaan antibiotika profilaksis intrapartum (IAP), vaksinasi maternal dan pemberian imunoterapi. Pemberian IAP sesuai rekomendasi CDC tahun 1996, telah terbukti terjadi penurunan insidensi infeksi *early-onset* SGB pada neonatus. Di Amerika Serikat dilaporkan telah terjadi penurunan insidensi infeksi neonatal SGB dari 1.7 per 1000 kelahiran hidup pada tahun 1993 menjadi 0.6 per 1000 kelahiran hidup pada tahun 1998 (Schrag *et al.* 2000). de Cueto *et al.* (1998) melaporkan ibu yang terkolonisasi SGB, bila mendapat IAP maka hanya 10% bayinya yang memperoleh kolonisasi yang sama, sedangkan bila tidak mendapat IAP, 47% bayi akan mendapat kolonisasi yang sama.

Tingginya insidensi infeksi neonatal SGB berkaitan dengan rendahnya level antibodi IgG spesifik kapsul polisakarida dalam serum maternal. Baker *et al.* (1999) melaporkan konsentrasi antibodi IgG spesifik kapsul polisakarida tipe Ia SGB pada wanita sehat sebelum vaksinasi adalah $\leq 0.6 \mu\text{g/ml}$. Konsentrasi antibodi IgG spesifik kapsul polisakarida tipe Ia SGB meningkat setelah vaksinasi secara intramuskuler dengan kapsul polisakarida Ia-TT dan mencapai puncak pada minggu ke-8 pascavaksinasi menjadi $26.2 \mu\text{g/ml}$, namun 1 tahun pascavaksinasi konsentrasi IgG menurun sebanyak 50%.

Pemberian vaksinasi maternal dan pemberian imunoterapi pada maternal ataupun pada neonatus telah terbukti dapat melindungi neonatus dari infeksi SGB pada hewan percobaan. Paoletti dan Kasper (2002) melaporkan hasil *maternal vaccination-neonatal challenge* pada kelinci, kelinci betina diberi vaksinasi secara subkutaneus pada minggu I dan III dengan vaksin konyugat SGB tipe IV-TT dan VII-TT kemudian dikawinkan, neonatus yang lahir ditantang dengan SGB strain yang homolog 48 jam setelah lahir. Hasil yang diperoleh adalah 93% neonatus yang ditantang dengan SGB tipe IV (strain 3139) *survive* dan 100% neonatus yang ditantang dengan SGB tipe VII (strain 7271) *survive*. Sebaliknya pada kelompok kontrol yang diberikan NaCl tidak ada neonatus yang *survive*.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Paoletti *et al.* (1997) melaporkan pemberian imunisasi pasif pada mencit neonatus (usia < 48 jam) secara intraperitoneal dengan 0.05 ml serum kelinci yang mengandung antibodi spesifik kapsul polisakarida tipe III-TT (4.2 mg/ml; 213 µg/neonatus) 4 jam setelah ditantang dengan SGB tipe III secara intraperitoneal dapat melindungi neonatus dari bakteremia sebanyak 93%, sedangkan yang diberi serum normal dan NaCl masing-masing hanya dapat melindungi neonatus 11% dan 30%. Namun bila antiserum diberikan 12 jam setelah infeksi maka hanya dapat memberi perlindungan pada neonatus sebanyak 33%.

Kling *et al.* (1997) melaporkan pemberian imunisasi pasif pada mencit bunting (usia kebuntingan 19-20 hari) secara intraperitoneal dengan 0.5 ml serum yang mengandung antibodi spesifik polipeptida N-terminal protein C SGB A909 dan antibodi spesifik kapsul polisakarida tipe Ia-TT masing-masing memberi perlindungan pada neonatus 69% dan 98% setelah ditantang dengan SGB A909. Sedangkan induk mencit yang diberi serum normal hanya memberi perlindungan 15% pada neonatus.

Beberapa peneliti telah melakukan uji klinik dan melaporkan bahwa vaksin kapsul polisakarida baik yang bebas maupun yang dikonyugasi dengan tetanus toksoid aman digunakan pada wanita hamil (Baker *et al* 2003a; Baker *et al* 2003b; Baker *et al* 2000).

1.6 Hipotesis

Berdasarkan latar belakang dan tujuan penelitian di atas, maka hipotesis yang dibuat adalah:

1. Streptokokus Grup B yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri dapat menimbulkan infeksi neonatal dan masih sensitif terhadap beberapa jenis antibiotika sehingga kemoprofilaksis intrapartum dapat digunakan untuk mencegah infeksi neonatal.
2. Streptokokus Grup B yang diisolasi dari penderita komplikasi obstetri dapat menimbulkan infeksi neonatal dan dapat digunakan sebagai bahan vaksin untuk imunoprofilaksis infeksi neonatal.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.