

# Hubungan Jenis Kelamin, Usia Gestasi, dan Berat Badan Lahir dengan Sindrom Rubela Kongenital

Lily Cahyani Tandililing, Djatnika Setiabudi, Nelly Amalia Risan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

**Latar belakang.** Sindrom rubela kongenital (SRK) masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Berdasarkan penelitian terdahulu, faktor usia gestasi, berat badan lahir, dan jenis kelamin berhubungan dengan kasus *confirmed* sindrom rubela kongenital.

**Tujuan.** Menentukan hubungan jenis kelamin, usia gestasi, dan berat badan lahir dengan kasus *probable* SRK.

**Metode.** Penelitian observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Data retrospektif diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap dan rawat jalan usia <1 tahun periode 1 Januari 2008-31 Desember 2014, dengan kode diagnosis (ICD-10) meliputi *congenital rubella syndrome, congenital heart disease, congenital cataract, sensorineural hearing loss, cerebral palsy, dan neonatal jaundice*. Klasifikasi kasus SRK berdasarkan CDC 2009, yaitu *suspected, probable, confirmed, dan infection only*. Pemilihan subjek secara *purposive sampling*. Analisis statistik dilakukan dengan analisis bivariat dan regresi logistik untuk faktor dengan  $p < 0,25$  dengan Rasio Odds (RO) dan Interval Kepercayaan (IK) 95%.

**Hasil.** Didapat 133 subjek klasifikasi SRK *suspected* (96), terdiri atas *probable* (29) dan *confirmed* (8). Mayoritas subjek laki-laki (58,6%), usia ibu 25-29 (48,9%) tahun, multipara (54,1%), dan tanpa riwayat vaksinasi rubela (100%). Hubungan bermakna didapatkan dalam analisis regresi logistik pada faktor jenis kelamin ( $p = 0,002$ ; OR 6,656; IK95% 2,046–21,657) dan berat badan lahir ( $p < 0,001$ ; OR 10,365; IK95% 2,839–37,834).

**Kesimpulan.** Jenis kelamin dan berat badan lahir berhubungan dengan kasus *probable* SRK. Diperlukan penelitian prospektif untuk menentukan hubungan usia gestasi dengan kasus *probable* SRK. **Sari Pediatri** 2015;17(4):302-6.

**Kata kunci:** berat badan lahir, jenis kelamin, sindrom rubela kongenital, usia gestasi

## Relationship of Sex, Gestational Age, and Birthweight with Congenital Rubella Syndrome

Lily Cahyani Tandililing, Djatnika Setiabudi, Nelly Amalia Risan

**Background.** Congenital rubella syndrome (CRS) is still a public health problem in Indonesia, with the major clinical manifestations are congenital defect of heart, hearing and eyes problems. Sex, birthweight, and gestational age were have relationship with confirmed CRS cases, based on prior studies.

**Objective.** To determine the relationship of sex, gestational age, and birthweight with probable CRS cases.

**Method.** A cross-sectional study on patient aged less than 1 year old, diagnosed with congenital rubella syndrome (ICD-10), or congenital heart disease, or congenital cataract, or sensorineural hearing loss, or cerebral palsy, and pathologic neonatal jaundice. Data were retrospectively evaluated from medical record of outpatients and inpatients, from 1 January 2008–31 Desember 2014 at Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung. This study performed as a continuation of previous study with the title of “Prevalensi Sindrom Rubela Kongenital di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, 1 Januari 2008–31 Desember 2012”. Variable with  $p < 0,25$  in bivariate analysis proceeded with multivariate analysis using odds ratio (OR) and confidence interval 95% (95%CI).

**Results.** Out of 133 subject, 96 suspected, 29 probable and 8 confirmed CRS cases were included in the study. Sex ( $p = 0,002$ ; OR 6,656; 95% CI 2,046–21,657) and birthweight ( $p < 0,001$ ; OR 10,365; 95% CI 2,839–37,834) have relationship with probable CRS. The median for the birthweight of probable CRS was 2500g.

**Conclusion.** Sex and birthweight has relationship with probable CRS. Prospective study is needed to determine the relationship of gestational age and probable CRS case. **Sari Pediatri** 2015;17(4):302-6.

**Keywords:** birthweight, congenital rubella syndrome, gestational age, sex

---

**Alamat korespondensi:** Dr. Lily Cahyani Tandililing, Departemen IKA FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Jl. Pasteur No.38 Bandung 40163. Tel. +62-22-3035957. E-mail: [lily\\_cahyani@yahoo.com](mailto:lily_cahyani@yahoo.com)

Rubela masih merupakan patogen yang dianggap penting di seluruh dunia, perkiraan jumlah sekitar 100.000 kasus sindrom rubela kongenital (SRK) yang terjadi setiap tahunnya.<sup>1,2</sup> Hingga kini, Indonesia belum memiliki data mengenai prevalensi infeksi rubela akibat studi tentang kejadian rubela masih sedikit. Telah dilakukan *pilot project* penelitian surveilans SRK di Indonesia pada tahun 2013 dengan hasil kasus *confirmed* SRK 7 kasus di Bandung dan 36 di Yogyakarta.<sup>3</sup> Pada tahun pertama kehidupan anak SRK tingkat mortalitas tinggi dengan angka kematian 10%. Selain malformasi organ yang menyertai SRK, sekitar 10%-20% anak mengalami disabilitas mental sebagai manifestasi neurologis lanjut.<sup>4,5</sup>

Terdapat empat kriteria diagnosis yang dikeluarkan oleh *Council of state and territorial epidemiologists* (CSTE) CDC tahun 2009 untuk sindrom rubela kongenital, yaitu *suspected*, *probable*, *confirmed*, dan *infection only*.<sup>6</sup> Penelitian terdahulu menyatakan hubungan jenis kelamin<sup>7</sup> dan berat badan lahir<sup>8</sup> dengan sindrom rubela kongenital. Kedua penelitian tersebut meneliti subjek kasus *confirmed*. Belum ada penelitian mengenai hubungan usia gestasi dengan sindrom rubela kongenital, tetapi bayi lahir kurang bulan merupakan manifestasi SRK yang sering ditemui. Hal ini disebabkan oleh disfungsi plasenta akibat kondisi patologis plasenta oleh infeksi virus rubela.<sup>9,10</sup>

Negara berkembang seperti Indonesia belum rutin melakukan pemeriksaan serologis untuk penegakan kasus SRK sehingga manifestasi klinis merupakan acuan standar yang rutin dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah menentukan hubungan hubungan jenis kelamin, usia gestasi dan berat badan lahir dengan kasus *probable* SRK yang merupakan klasifikasi berdasarkan manifestasi klinis atau secara klinis terkonfirmasi SRK.

## Metode

Penelitian dilakukan di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Mei 2015–Juli 2015. Subjek penelitian adalah semua pasien anak usia di bawah 1 tahun yang dirawat inap atau rawat jalan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) dan THT-KL (Ilmu penyakit Telinga, Hidung dan Tenggorokan – Kepala dan Leher) RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dalam periode Januari 2008–Desember

2014. Penelitian ini merupakan lanjutan penelitian yang berjudul “Prevalensi Sindrom Rubela Kongenital di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, 1 Januari 2008–31 Desember 2012.” Sebagian data penelitian diambil dari data penelitian tersebut, yaitu subjek dengan usia <1 tahun selanjutnya menambahkan data pasien dari rekam medik tahun 2013–2014 sesuai kriteria inklusi. Pengambilan data dari rekam medis setelah mendapatkan persetujuan penelitian dari Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Data yang diambil adalah tahun kelahiran anak, manifestasi klinis, jenis kelamin, berat badan lahir, usia gestasi, hasil pemeriksaan serologis rubela, usia ibu, paritas ibu, dan riwayat vaksinasi rubela.

Kriteria inklusi adalah anak usia <1 tahun yang memiliki manifestasi klinis sesuai kriteria kasus *suspected* atau *probable* SRK berdasarkan klasifikasi CDC 2009. Dalam hal ini dilakukan telaah awal melalui rekam medik dengan kode diagnosis akhir (ICD-10) meliputi *congenital rubella syndrome* (P35.0), *congenital heart disease* (Q20-Q28.9), *congenital cataract* (Q12.0), *sensorineural hearing Loss* (H90-H90.9), *cerebral palsy* (G80-G80.9), dan *neonatal jaundice* (P59.2) yang merupakan *jaundice* patologis. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kelainan bawaan yang tidak khas pada SRK, tetapi khas pada infeksi kongenital lain, misalnya lesi kulit vesikular dan lesi ulseratif di mulut (herpes simpleks); kalsifikasi periventrikular (sitomegalovirus); kalsifikasi intrakranial, korioretinitis dan hidrosefalus (toksoplasma), serta pasien yang rekam medisnya hilang atau tidak lengkap. Usia gestasi dinyatakan dalam cukup bulan atau kurang bulan, sedangkan berat badan lahir ditentukan dalam gram. Kriteria kasus *suspected* SRK, yaitu memiliki setidaknya 1 manifestasi klinis mayor/minor, sedangkan kriteria kasus *probable* SRK, yaitu memiliki setidaknya 2 manifestasi klinis mayor atau setidaknya terdapat 1 manifestasi mayor dan 1 manifestasi minor (CDC 2009). Penelitian ini berupa observasional analitik rancangan potong lintang. Pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Perhitungan sampel ditentukan berdasarkan rumus *Rule of thumb* dengan jumlah minimum sampel 50. Analisis statistik pada tahap pertama menggunakan analisis bivariat. Pada hasil analisis bivariat dengan  $p < 0,25$  dilanjutkan dengan analisis multivariat regresi logistik.

Hubungan variabel jenis kelamin dan usia gestasi (data kategorik) dengan kasus *probable* SRK dianalisis dengan *chi-square* atau uji Eksak Fisher untuk jumlah sel <5. Untuk variabel berat badan lahir (numerik)

digunakan uji Mann-Whitney. Setiap variabel yang berhubungan dengan *probable* SRK dinyatakan sebagai rasio Odd (RO) dengan interval kepercayaan 95%.

## Hasil

Terdapat 133 kasus SRK, klasifikasi kasus terdiri atas 96 subjek *suspected*, 29 *probable*, dan 8 *confirmed* SRK. Tujuh puluh delapan subjek adalah laki-laki dan

Tabel 1. Karakteristik ibu dan bayi

Karakteristik	Jumlah (n=133)	Persentase (%)
Tahun kelahiran		
2007	3	2,3
2008	4	3,0
2009	5	3,8
2010	17	12,8
2011	35	26,3
2012	52	39,1
2013	12	9,0
2014	5	3,8
Klasifikasi kasus		
<i>Suspected</i>	96	72,2
<i>Probable</i>	29	21,8
<i>Confirmed</i>	8	6,0
Jenis kelamin		
Laki-laki	78	58,6
Perempuan	55	41,4
Usia gestasi		
Kurang bulan	77	57,9
Cukup bulan	56	42,1
Usia ibu (tahun)		
15–19	10	8,0
20–24	47	37,6
25–29	59	47,2
30–39	9	7,2
Paritas (P)		
P=1	61	48,8
P>1	64	51,2
Riwayat vaksinasi rubela (ibu)		
Ada	0	0
Tidak ada	125	100

55 adalah perempuan dengan mayoritas usia gestasi kurang bulan. Usia ibu terbanyak pada kelompok 25-29 tahun, proporsi paritas hampir sama dan semua tanpa riwayat imunisasi rubela (Tabel 1).

Pada Tabel 2 terdapat hubungan bermakna ( $p<0,05$ ) pada variabel jenis kelamin, usia gestasi, dan berat badan lahir dengan kasus *probable* SRK. Nilai median berat badan lahir kasus *probable* adalah 2500 gram. Berdasarkan nilai  $p<0,25$  maka variabel jenis kelamin, usia gestasi, dan berat badan dianalisis lebih lanjut dengan regresi logistik.

Berdasarkan hasil akhir analisis regresi logistik pada Tabel 3, secara statistik didapatkan hubungan bermakna jenis kelamin dan berat badan lahir dengan kasus *probable* SRK dengan tingkat akurasi 78,4%. Usia gestasi tidak berhubungan dengan kasus *probable* SRK.

## Pembahasan

Karakteristik utama subjek penelitian kami adalah jenis kelamin laki-laki, usia ibu 25-29 tahun, multipara, dan bayi merupakan klasifikasi kasus *suspected* SRK. Beberapa penelitian di Asia memiliki beberapa profil atau karakteristik yang sama. Penelitian di Filipina tahun 2005, subjek dominan adalah jenis kelamin pria dengan periode *infant* (<1 tahun) saat manifestasi klinis SRK pertama kali diketahui.<sup>11</sup> Penelitian di Iran dan Fiji dilaporkan predomnan karakteristik jenis kelamin pria.<sup>12,13</sup> Pada penelitian tersebut tidak memiliki subjek *confirmed* SRK.

Persentase klasifikasi kasus SRK adalah 72,2% kasus *suspected*, 21,8% kasus *probable*, dan 6% *confirmed* SRK. Kondisi mayoritas *suspected* SRK juga terdapat pada penelitian beberapa negara berkembang yang belum memiliki sistem surveilans yang mapan.<sup>12-14</sup> Pada kondisi tersebut penegakan diagnosis hanya berdasarkan manifestasi klinis karena tidak semua kasus *suspected* dan *probable* dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk mengonfirmasi infeksi rubela kongenital, seperti yang ditetapkan dalam sistem surveilans SRK oleh CDC tahun 2009.<sup>6,14,15</sup>

Terdapat hubungan kasus *probable* SRK dengan jenis kelamin. Penelitian terdahulu oleh Poethko-Muller dan Mankertz<sup>16</sup> melaporkan hubungan signifikan laki-laki dengan seronegativitas antibodi rubela yang lebih tinggi, yang berarti kelompok laki-

Tabel 2. Hubungan jenis kelamin dan usia gestasi dengan kasus *probable*

Variabel	Klasifikasi kasus		p
	<i>Suspected</i> (n=96)	<i>Probable</i> (n=29)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	48	25	0,001*
Perempuan	48	4	
Usia gestasi			
Kurang bulan	51	20	0,131**
Cukup bulan	45	9	
Berat badan lahir (gram)			
Median	2.700	2.500	
(minimum-maksimum)	(1400–3100)	(2200–2700)	<0,001***

\**chi-square* test; \*\*Uji Eksak Fisher; \*\*\*Uji Mann-Whitney; p=signifikansi (p<0,05);

Tabel 3. Regresi logistik hubungan jenis kelamin, usia gestasi, dan BBL dengan kasus *probable*

Variabel	p	OR	(IK95%)
Jenis kelamin	0,002	6,656	(2,046 – 21,657)
Berat badan lahir	<0,001	10,365	(2,839 – 37,843)

p: signifikansi <0,05; OR: Odds ratio, signifikan bila >2; IK: Interval kepercayaan

laki lebih rentan dibanding dengan wanita. Riwayat pemberian imunisasi rubela terhadap subjek laki-laki pada penelitian tersebut lebih sedikit dibandingkan dengan perempuan. Subjek pada penelitian ini tidak memiliki riwayat pemberian imunisasi rubela. Virulensi virus rubela ditentukan oleh glikoprotein E1 dan E2 pada selubung virus. Glikoprotein E1 adalah bagian predomnan untuk proses netralisasi virus.<sup>4</sup> Pada penelitian Mitchell dkk<sup>7</sup>, subjek berjenis kelamin wanita lebih sedikit mendapatkan imunisasi rubela dibanding dengan laki-laki, terdapat *onset* pembentukan antibodi IgG dan IgM E1 yang lebih lambat disertai proporsi total antibodi terhadap protein E1 yang lebih kecil. Hal tersebut menjadikan wanita lebih rentan terhadap SRK.<sup>7</sup>

Berat badan lahir berhubungan dengan kasus *probable* SRK dengan median berat badan lahir 2500 gram. Berat badan lahir rendah sering dijumpai pada kasus SRK. Kondisi tersebut diakibatkan disfungsi plasenta dan insufisiensi vaskular akibat infeksi rubela. Kondisi patologis plasenta yang terjadi berupa hipoplasia, edema, dan nekrosis.<sup>9,10</sup> Penelitian terdahulu oleh Lejarraga dan Peckham<sup>8</sup> melaporkan hubungan signifikan berat badan lahir dengan SRK, tetapi dengan

subjek yang berbeda. Selain itu, penelitian tersebut dilakukan prospektif dengan menimbang langsung bayi, sedangkan penelitian kami hanya berdasarkan keterangan yang tertuang dalam anamnesis riwayat lahir subjek.

Usia gestasi dengan kasus *probable* SRK tidak berhubungan. Bayi dengan SRK dapat memiliki manifestasi klinis lahir prematur.<sup>4,17</sup> Sama halnya dengan berat badan lahir rendah pada SRK, demikian pula kondisi patologis yang mendasari kelahiran prematur pada bayi dengan SRK.<sup>9,18</sup> Sebuah laporan survei di Kanada oleh Munroe dkk<sup>19</sup> dilaporkan 20% kasus *confirmed* SRK dengan prematuritas dan berat badan lahir rendah. Perbedaan hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh data yang digunakan adalah data sekunder, serta bersifat kategorik. Dengan demikian, diperlukan penelitian prospektif untuk menentukan hubungan usia gestasi dengan kasus *probable* SRK.

Keterbatasan penelitian kami adalah data penelitian yang diambil dari rekam medik sehingga besar kemungkinan kasus SRK banyak yang terlewatkan karena tidak semua pasien SRK memiliki manifestasi klinis yang khas.

## Kesimpulan

Faktor jenis kelamin dan berat badan lahir memiliki hubungan dengan kasus *probable* sindrom rubella kongenital, tetapi masih diperlukan penelitian prospektif untuk menentukan hubungan usia gestasi dengan kasus *probable* sindrom rubella kongenital.

## Daftar pustaka

1. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *The Lancet* 2015;14:1–11.
2. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Slud Publica* 2003;14(5):306–15.
3. Kementerian Kesehatan RI. Draft pedoman surveilans congenital rubella syndrome (CRS). Jakarta; Kementerian Kesehatan;2015.
4. Cherry JD, Adachi K. Rubella virus. Edisi ke-7. Dalam: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, penyunting. Philadelphia: Elsevier Saunders;2014.h.2193-325.
5. Thorburn MJ, Miller CG. Pathology of congenital rubella in Jamaica. *Arch Dis Child*. 1967;42:389–96.
6. McLean H, Reed S, Abernathy E, Icenogle J, Wallace G. Congenital rubella syndrome. Dalam: Roush SW, Baldy LM, penyunting. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention;2012.h.1-7.
7. Mitchell LA, Zhang T, Tingle AJ. Differential antibody response to rubella virus infection in males and females. *J Infect Dis* 1992;166:1258–65.
8. Lejarraga H, Peckham CS. Birthweight and subsequent growth of children exposed to rubella infection in utero. *Arch Dis Child* 1974;49:50-4.
9. Ornoy A, Segal S, Nishmi M, Simcha A, Polishuk WZ. Fetal and placental pathology in gestational rubella. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:949-56.
10. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998;58:13-23.
11. Agnas CL. The analysis of clinical and social profile of congenital rubella syndrome seen among UP-PGH patients from the years 1993–2002 (A 10 year prevalence review). *PIDSP J* 2005;9:51-6.
12. Sadighi J, Eftekhari H, Mohammad K. Congenital rubella syndrome in Iran. *BMC Infect Dis* 2005;5:1-7.
13. Singh S, Bingwor F, Tayler-Smith K, Manzi M, Marks GB. Congenital rubella syndrome in Fiji. *J Trop Med* 2013;2013:1-5.
14. George IO, Frank-Briggs AI, Oruamabo RS. Congenital rubella syndrome: pattern and presentation in a southern Nigerian tertiary hospital. *World J Pediatr* 2009;5:1-5.
15. Orenstein WA, Preblud SR, Bart KJ, Hinman AR. Methods of assessing the impact of congenital rubella infection. *Rev Infect Dis* 1985;7(suppl.1):s22–8.
16. Poethko-Muller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles, mumps, and rubella specific IgA antibodies in German children and adolescents and predictor for seronegativity *Plos One* 2012;7:1-13.
17. Ueda K, Hisanaga S, Nishida Y, Shepard TH. Low-birth- weight and congenital rubella syndrome: effect of gestational age at time of maternal rubella infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20:730-3.
18. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child*1972;47:571-7.
19. Munroe S, Proll C, Brintnell J, Southall C, Mamer L. A survey of late emerging manifestation of congenital rubella in Canada. Canada: Canadian Deafblind and Rubella association;1999.