

# Faktor-Faktor Risiko Kejadian Lesi Serebral pada Bayi Prematur

Laras Puspa Nirmala, Dimas Tri Anantyo, Gatot Irawan Sarosa

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi, Semarang

**Latar belakang.** Angka kematian neonatal pada tahun 2019 adalah 15/1000 kelahiran hidup. Penyebab utama kematian bayi adalah prematur. Bayi prematur rentan terhadap cedera otak hemoragik dan iskemik. Ultrasonografi kepala berguna untuk diagnosis dini berbagai etiologi ensefalopati pada neonatus.

**Tujuan.** Untuk menganalisis faktor-faktor risiko kejadian lesi serebral pada bayi prematur.

**Metode.** Penelitian dengan desain kasus kontrol. Data diambil dari rekam medis bayi prematur yang di rawat di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang pada bulan Januari 2019-Agustus 2022. Analisis data dengan menggunakan uji *chi square*, *fisher exact test*, dan regresi logistik.

**Hasil.** Subjek penelitian berjumlah 98 pasien yang terdiri dari, 49 kasus dan 49 kontrol. Jenis lesi serebri terbanyak adalah perdarahan intraventrikular (15,3%) berupa subjek. Pada faktor risiko maternal, kejadian lesi serebrisignifikan pada bayi prematur dengan ibu ketuban pecah dini (*odds ratio* 4,53; Interval Kepercayaan 95%: 1,6-12,7). Pada faktor neonatal, kejadian lesi serebri signifikan pada bayi prematur dengan neonatal infeksi (*odds ratio* 13,89; Interval Kepercayaan 95%: 1,7-112). Hasil analisis multivariat menunjukkan neonatal infeksi merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh *odds ratio* 10,1.

**Kesimpulan.** Perdarahan intraventrikular adalah kelainan terbanyak yang didapatkan pada penelitian ini. Ketuban pecah dini dan neonatal infeksi merupakan faktor risiko signifikan kejadian lesi serebri pada bayi prematur. **Sari Pediatri** 2023;25(3):179-84

**Kata kunci:** prematur, lesi, serebral, ultrasonografi

## Risk Factors of Cerebral Lesions in Preterm Neonates

Laras Puspa Nirmala, Dimas Tri Anantyo, Gatot Irawan Sarosa

**Background.** Infant mortality rate in Indonesia was 15/1000 live births in 2019. One of the causes of mortality is prematurity. Premature neonates are vulnerable to both haemorrhagic and ischemic brain injuries. Cranial ultrasonography is useful for early diagnosis of many etiologies of encephalopathy in neonates.

**Objectives.** To analyse the risk factors of cerebral lesions development in preterm neonates.

**Method.** This is a case control study. We reviewed medical records of preterm neonates admitted to Perinatology Ward and NICU in Kariadi Hospital between January 2019-August 2022. We used chi square, fisher exact test and logistic regression for statistical analysis.

**Result.** 98 preterms neonates were analysed, 49 were cases and 49 were control. Intraventricular haemorrhage was the most common one (15.3%). Premature rupture of membranes increased the risk for developing cerebral lesions (OR 4.53 (CI 95%; 1.6-12,7). Neonatal infection increased the risk for developing cerebral lesions (OR 13.89 (CI 95%; 1.7-112).

**Conclusion.** Premature rupture of membranes and neonatal infection are significant riskfactors for cerebral lesions development. There were no fetal risk factors in this study. Intraventricular haemorrhage was the most common cerebral lesions in our study. **Sari Pediatri** 2023;25(3):179-84

**Keywords:** preterm, cerebral, lesion, cranial, ultrasound

---

**Alamat korespondensi:** Laras Puspa Nirmala. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr.Kariadi, Semarang. Jl. Prof Sudarto SH. Tembalang, Semarang 50271. Email: [lansemier31@gmail.com](mailto:lansemier31@gmail.com)

Indonesia menempati peringkat kelima tertinggi di dunia dalam hal jumlah kelahiran bayi prematur, dengan sekitar 675.700 kasus per tahun. Pada tahun 2019, tingkat kematian neonatal di Indonesia mencapai 15 per 1000 kelahiran hidup. Menurut Badan Kesehatan Dunia (World Health Organization, WHO), diperkirakan ada sekitar 15 juta bayi yang lahir prematur di seluruh dunia setiap tahun. Di Indonesia, penyebab utama kematian bayi pada tahun 2016 meliputi kelahiran prematur, komplikasi terkait persalinan seperti asfiksia atau kesulitan bernafas saat lahir, infeksi, dan cacat lahir.<sup>1,2</sup> Dampak dari kelahiran prematur termasuk cedera otak dan gangguan fungsional pada otak bayi.

Ultrasonografi (USG) kepala merupakan alat diagnostik yang berperan penting dalam diagnosis dini berbagai penyebab ensefalopati neonatal. Selain itu, USG kepala juga digunakan sebagai sarana untuk mendeteksi perdarahan intrakranial, lesi otak iskemik dan kistik, edema serebri, kalsifikasi, serta infeksi otak. Lebih dari itu, USG kepala juga berfungsi sebagai alat pemantauan perkembangan otak, dengan tujuan mencegah terjadinya sekuele pada sistem saraf pusat, yakni otak.<sup>3</sup> Penelitian ini dilaksanakan untuk melihat kejadian lesi serebral pada bayi prematur di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi serta melihat faktor risiko yang ada pada bayi prematur dengan lesi serebral pada bayi prematur yang di rawat di ruang perinatologi RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## Metode

Penelitian dengan studi kasus kontrol, dilakukan di ruang

perawatan intensif neonatus (*neonatal intensive care unit/NICU*) dan ruang perawatan neonatus risiko tinggi (NRT) RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Januari 2022 - Agustus 2022. Data diambil dari rekam medis. Kriteria inklusi adalah bayi prematur dengan lesi serebral, sedangkan kontrol semua bayi prematur tanpa lesi serebral. Kriteria eksklusi bayi dilakukan USG kepala >7 hari atau tidak dilakukan USG kepala, dengan kriteria *drop out* bayi prematur meninggal <24 jam.

Analisis data dengan menggunakan *chi-square* dan dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan regresi logistik. Persetujuan etik didapat dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## Hasil

Data diambil sejak bulan Januari 2019 - Agustus 2022. Sebanyak 5300 bayi lahir dalam kurun waktu tersebut dengan jumlah bayi prematur 2000 bayi. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 98 sampel (49 kasus, 49 kontrol). Dari 39 (79,59%) bayi prematur dengan usia gestasi 30 minggu - <37 minggu dan 10 (20,40%) bayi prematur dengan usia gestasi

<30 minggu memiliki lesi serebri. Sebanyak 26 (53,06%) bayi prematur dengan berat lahir <1500 gram dan 23 (46,93%) bayi prematur dengan berat lahir 1500 - <2500 gram memiliki lesi serebri. Dari 49 kasus, 15,3% bayi prematur mengalami perdarahan intraventrikular (Tabel 3).

Pada faktor risiko maternal, dianalisis tiga faktor risiko maternal yaitu preeklamsia, ketuban pecah dini (KPD), dan perdarahan antepartum. Hasil signifikan

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Frekuensi (n=98)	Persentase (%)
Usia gestasi (minggu)		
<30	25	25,5
30 - <37	73	74,5
Berat lahir (gram)		
<1500	59	60,2
1500 - <2500	39	39,8
Jenis kelamin		
Laki-laki	52	53,1
Perempuan	46	46,9

Tabel 2. Distribusi usia gestasi dan berat lahir

Variabel	USG (%)		P
	Lesi serebri	Normal	
Usia gestasi (minggu)			
<30	10 (40)	15 (60)	0,247
30-<37	39 (53,42)	34 (46,57)	
Berat lahir (gram)			
<1500	26 (44)	33 (55,93)	0.149
1500-<2500	23 (58,97)	16 (41)	

Tabel 3. Jenis lesi serebral

Lesi serebri	Frekuensi	Persentase
Perdarahan intraventrikular	15	15,3
Perdarahan intraserebral	2	2
Hidrocefalus	4	4,1
Hidransefali	4	4,1
Kista	4	4,1
Ventrikulomegali	5	5,1
Hematoma	3	3,1
Periventrikuler leukomalasia	5	5,1
Kelainan struktur (kalsifikasi, kelainan arteri serebri, septum pellucidum)	7	7,1

Tabel 4. Faktor risiko maternal

	USG		P	OR	IK (95%)
	Lesi serebri	Normal			
Preeklamsia					
Ya	13	14	0,821	0,903	0,37-2,19
Tidak	36	35			
KPD					
Ya	19	6	0,003*	4,539	1,62-12,70
Tidak	30	43			
Perdarahan antepartum					
Ya	5	2	0,436	2,670	0,49-14,48
Tidak	44	47			

Keterangan: \*Signifikan ( $p < 0,05$ ); *chi-square, fisher exact test*

Tabel 5. Faktor risiko neonatal

	USG		p	OR	IK (95%)
	Lesi serebri	Normal			
Neonatal asfiksia					
Ya	36	41	0,218	0,540	0,20-1,45
Tidak	13	8			
Neonatal infeksi					
Ya	11	1	0,002*	13,89	1,71-112
Tidak	38	48			

Keterangan: \* Signifikan ( $p < 0,05$ ); *chi-square*

didapatkan pada bayi prematur dengan ibu KPD dengan nilai  $p < 0,05$  OR 4,53 (IK 95%: 1,6-12,7) sehingga dapat disimpulkan bayi prematur dengan ibu KPD memiliki 4,53 kali risiko untuk terjadinya lesi serebri (Tabel 4). Pada faktor risiko neonatal dianalisis dua faktor risiko neonatal, yaitu asfiksia dan neonatal infeksi.

Dari hasil analisis didapatkan hasil signifikan pada bayi prematur dengan neonatal infeksi dengan nilai  $p < 0,05$  OR 13,89 (IK 95%: 1,7-112) sehingga dapat disimpulkan bayi prematur dengan infeksi berisiko 13,89 kali risiko untuk terjadinya lesi serebri (Tabel 5). Dari hasil analisis multivariat diketahui neonatal infeksi memiliki OR 10,18 maka dapat disimpulkan bahwa bayi prematur dengan infeksi berpeluang untuk kejadian lesi serebri 10,18 kali lebih besar setelah dikontrol oleh variabel Ketuban pecah dini.

## Pembahasan

Subjek penelitian terdiri dari 98 sampel pasien, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 49 kasus dan 49 kontrol. Pemeriksaan USG kepala dilakukan pada bayi-bayi prematur dalam tujuh hari pertama kehidupan mereka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 39 bayi prematur (79,59%) dengan usia gestasi antara 30 minggu hingga kurang dari 37 minggu mengalami lesi serebral, sedangkan 10 bayi prematur (20,40%) dengan usia gestasi kurang dari 30 minggu juga mengalami lesi serebral. Selain itu, 26 bayi prematur (53,06%) dengan berat lahir di bawah 1500 gram dan 23 bayi prematur (46,93%) dengan berat lahir antara 1500-2500 gram mengalami lesi serebral.

Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Kinikar dkk,<sup>3</sup> insidensi kejadian kelainan serebral mencapai 47%, sementara dalam penelitian Bradway dkk,<sup>5</sup> insidensinya adalah 32%.<sup>4,5</sup> Hasil penelitian Kinikar dkk juga melaporkan bahwa insidensi perdarahan intraventrikular meningkat pada bayi dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu dan berat lahir di bawah 1500 gram. Sementara dalam penelitian Bradway dkk,<sup>5</sup> insidensi perdarahan intraventrikular meningkat pada usia kehamilan kurang dari 30 minggu.<sup>5</sup>

Jenis lesi serebral yang paling umum terjadi dalam penelitian ini adalah perdarahan intraventrikular, dengan tingkat kejadian mencapai 15%. Selain perdarahan intraventrikular, penelitian ini juga mencatat adanya berbagai jenis lesi serebral lainnya, termasuk

perdarahan intraserebral, hidrosefalus, hidransefali, ventrikulomegali, kista, dan ventrikulomegali. Perdarahan intraventrikular (IVH) sekitar 50% terjadi dalam 6-8 jam pertama setelah kelahiran, dengan sebagian besar kasus terlihat pada hari ketiga, tetapi perkembangan IVH dapat terjadi dalam dua minggu pertama kehidupan bayi. Kelainan substansia alba, ventrikulomegali, dan kista dapat terlihat segera setelah kelahiran atau muncul dalam beberapa hari kemudian. Sementara periventrikular leukomalasia (PVL) biasanya muncul dalam dua minggu setelah kelahiran dan terus berkembang hingga mencapai 60 hari pasca persalinan<sup>6</sup>

Dalam penelitian ini, kami menganalisis dua faktor risiko utama, yaitu faktor risiko maternal dan faktor risiko neonatal. Faktor risiko janin tidak teridentifikasi dalam penelitian ini. Dari total 100 subjek penelitian, faktor risiko maternal yang muncul mencakup preeklamsia, ketuban pecah dini, dan perdarahan antepartum. Sementara itu, faktor risiko neonatal yang teramati dalam penelitian ini meliputi asfiksia dan infeksi pada neonatus (seperti sepsis atau meningitis). Analisis statistik menunjukkan adanya hasil yang signifikan pada faktor ketuban pecah dini dan infeksi neonatal

Dalam penelitian ini, dari 49 sampel kasus yang diteliti, ditemukan bahwa kejadian lesi serebral pada ibu dengan preeklamsia sebesar 13%, ibu dengan ketuban pecah dini (KPD) sebesar 19%, dan perdarahan antepartum sebesar 5%. Dari ketiga faktor risiko ini, hanya satu variabel yang menunjukkan signifikansi, yaitu ibu dengan KPD. Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dexter dkk,<sup>7</sup> dilaporkan perdarahan intraventrikular lebih sering terjadi pada bayi yang memiliki plasenta yang menunjukkan tanda korioamnionitis.

Beberapa penelitian telah menunjukkan mengenai hubungan antara histiologi korioamnionitis dengan sekuele neurologis, seperti palsi serebral. Penelitian Yoon dkk<sup>8</sup> melaporkan bahwa interleukin 6 (IL-6) dalam cairan amnion dan sel darah putih pada cairan amnion dapat digunakan untuk penegakan diagnosa korioamnionitis akut. Dengan demikian, pencegahan infeksi neonatal dapat dilakukan agar tidak menyebabkan transmisi saat ibu bersalin.

Korioamnionitis adalah penyebab utama kelahiran prematur dan cedera otak. Invasi bakteri ke korion dan amnion, dan/atau plasenta, dapat menyebabkan respon inflamasi janin, yang pada akhirnya memiliki konsekuensi merugikan yang signifikan bagi perkembangan otak

janin. Pada korioamnionitis, peningkatan sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi, termasuk IL-6, melewati *blood brain barrier* (BBB), meningkatkan kebocoran BBB, dan menginduksi respons peradangan saraf melalui aktivasi mikroglia dan astrosit. Sitokin proinflamasi masuk ke dalam otak janin kemudian bereaksi pada sel yang rentan, mengganggu aktivitas normal pematangan, dan perkembangan substansia alba.<sup>9</sup>

Dalam penelitian ini, faktor risiko preeklamsia dan perdarahan antepartum tidak signifikan menjadi faktor risiko kejadian lesi serebral pada bayi prematur. Meskipun pada penelitian sebelumnya preeklamsia menjadi salah satu penyebab terjadinya lesi serebral.<sup>10</sup> Dalam penelitian Prithviraj dkk,<sup>10</sup> dilaporkan hasil signifikan antara kejadian abnormalitas USG dengan hipertensi/preeklamsia, tetapi tidak signifikan pada variabel KPD dan perdarahan antepartum. Pada penelitian Paul dkk,<sup>11</sup> juga dilaporkan tidak terdapat hubungan preeklamsia dengan kejadian perdarahan intraventrikular, meskipun sudah mengontrol variabel perancu seperti pemberian magnesium sulfat (MgSO<sub>4</sub>), neutropenia dan trombositopenia.

Dalam penelitian ini, hasil analisis menunjukkan bahwa dari kedua faktor risiko yang dianalisis, infeksi neonatal merupakan faktor risiko signifikan pada kejadian lesi serebral pada bayi prematur. Hasil analisis multivariat menyimpulkan bahwa bayi prematur yang mengalami infeksi berpeluang 10,1 kali lebih besar untuk mengalami lesi serebral.

Temuan ini sejalan dengan penelitian Kinikar dkk,<sup>3</sup> yang melaporkan kejadian lesi serebral pada bayi prematur lebih sering terjadi pada bayi yang mengalami neonatal sepsis (sekitar 20,33%) dan asfiksia (sekitar 13,5%). Penelitian Vermeulen dkk<sup>12</sup> juga melaporkan bahwa infeksi neonatal pada awitan meningkatkan risiko terjadinya lesi serebral yang dapat terdeteksi melalui pemeriksaan ultrasound kepala. Selain itu, pada pasien dengan asfiksia, kejadian lesi serebral dikaitkan dengan fluktuasi aliran darah otak dalam beberapa hari pertama kehidupan.

Pada bayi prematur, *late onset* sepsis seringkali terjadi dengan tingkat insidensi berkisar antara 20-50%. Prevalensinya cenderung lebih tinggi pada bayi prematur yang memiliki usia gestasi dan berat lahir yang lebih rendah, meskipun batasan khususnya tidak disebutkan (biasanya di bawah 32 minggu dan berat lahir di bawah 1500 gram). Fenomena ini terkait dengan sejumlah faktor, seperti durasi tinggal di rumah sakit, tindakan invasif seperti intubasi dan penempatan kateter

sentral, pengenalan enteral feeding yang tertunda, serta pemberian antibiotik spektrum luas pada tahap awal. Sekitar 85% dari infeksi nosokomial yang terjadi di Unit Perawatan Intensif Neonatal (NICU) dan penyebab *late onset* sepsis adalah bakteri Gram positif, terutama *Staphylococci* koagulase-negatif.

Meskipun demikian, infeksi bakteri Gram negatif juga berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada bayi prematur. Bayi prematur yang mengalami sepsis berisiko lebih tinggi mengalami perdarahan otak serebral di masa mendatang. Pada *late onset*, sepsis dengan bakteri Gram negatif, seperti *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*, trombosit rentan dan dapat menyebabkan trombositopenia dan koagulopati. Oleh karena itu, risiko perdarahan serebral lebih tinggi pada kasus sepsis yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif. Bayi prematur, yang otaknya masih imatur (belum matang), terutama bagian oligodendrositnya, sangat rentan terhadap hipoksia-ischemia, perdarahan, atau reaksi inflamasi sistemik akibat infeksi, baik yang diturunkan dari ibu maupun yang diperoleh selama perawatan di NICU. Beberapa mekanisme yang terlibat, seperti badai sitokin yang dipicu oleh endotoksin, gangguan autoregulasi, eksitotoksitas, dan perfusi yang tidak memadai, diyakini berperan dalam patogenesis sepsis yang dapat merusak otak yang belum matang.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari rekam medis sehingga terbatas pada informasi yang telah tercatat retrospektif. Keterbatasan ini memengaruhi kelengkapan data yang dapat diakses. Selain itu, interpretasi hasil USG kepala tidak hanya dilakukan oleh satu operator. Karena perbedaan penafsiran mungkin terjadi, uji kappa tidak dilakukan dalam penelitian ini. Dengan demikian, penting untuk memahami bahwa hasil penelitian ini didasarkan pada data retrospektif yang mungkin memiliki variasi dalam interpretasi hasil USG kepala akibat perbedaan operator.

## Kesimpulan

Beberapa faktor risiko maternal dan neonatal teridentifikasi berkaitan dengan kejadian lesi serebral pada bayi prematur. Faktor-faktor ini meliputi pecah dini ketuban dan infeksi neonatal sebagai penyebab

potensial dari lesi serebral. Hasil penelitian tidak menunjukkan adanya faktor risiko yang berasal dari janin. Lesi serebral yang paling sering terjadi adalah perdarahan intraventrikular, dengan angka kejadian mencapai 15%.

## Daftar pustaka

1. Achadi, Endang L. Kematian maternal dan neonatal di Indonesia. Rapat Kerja Kesehatan Nasional(Rakerkesnas). Universitas Indonesia: 2019.
2. Mazouri Ali, Massahi Mahtab, Khalesi Nasrin, Asl Ladan Younesi, Kashaki Mandana. Investigation of the relationship between umbilical cord pH and intraventricular hemorrhage of infants delivered preterm . *Rev Assoc Med Bras* 2019 ;65:647-56. doi:10.1590/1806-9282.65.5.647.
3. Kinikar U, Dhanawade S. Study of cranial ultrasound its correlation with perinatalrisk factors and its outcome in preterm neonates admitted to Neonatal intensive care unit. *Int J Pediatr Res* 2018;5:169-74.
4. Linder N, Haskin O, Levit O,Klinger G.Prince T, Naor N, dkk. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:e590– 5.
5. Bradway N, Edrees A, Sebaie DE. Cranial ultrasonographic screening of the preterm newborn. *Alex J Pediatr* 2005;19:347-56.
6. Canadian Paediatric Society Statement. Routine screening cranial ultrasound examinations for the prediction of long-term neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2001;6:39-43.
7. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:172-7.
8. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH. Syn HC. Amniotic fluid interleukin-6: A sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:960-70.
9. Paton MCB, McDonald CA, Allison BJ, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. Perinatal brain injury as a consequence of preterm birth and intrauterine inflammation: designing targeted stem cell therapies. *Front Neurosci* 2017;11:1-8.
10. Prithviraj D, Reddy B, Shruthi B. Neurosonogram in critically ill neonates in neonatal intensive care unit. *Int J Sci Stud* 2016;4:124-8.
11. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 1998;15:381-6.
12. Vermeulen GM, Bruinse HW, Gerards LJ. Perinatal risk factors for cranial ultrasound abnormalities in neonates born after spontaneous labour before 34 weeks. *Eur J Obstetrics Gynecology Reprod Biol* 2001; 94:290-5.
13. Fumagalli M, Ramenghi LA, De Carli A. Cranial ultrasound findings in late preterm infants and correlation with perinatal risk factors. *Ital J Pediatr* 2015;41:65.
14. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network . Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2015;32:675-82.
15. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F257- 63.
16. Greenberg RG, Kandefers S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, dkk. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000- 2011. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:774-9.
17. Zonnenberg IA, van Dijk-Lokkart EM, van den Dungen FA, Vermeulen RJ, van Weissenbruch MM. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age in preterm infants with late-onset sepsis. *Eur J Pediatr* 2019;178:673-80.