
Leukositosis pada Ibu Sebagai Salah Satu Faktor Risiko Infeksi Neonatal Awitan Dini: Telaah klinis di RSAB Harapan Kita

Toto Wisnu Hendarto

Unit Perawatan Intensif Neonatal, Rumah Sakit Anak dan Bunda "Harapan Kita" Jakarta

Latar belakang. Infeksi awitan dini neonatal masih menjadi masalah karena tingginya angka kesakitan, kematian, biaya perawatan, dan akan menimbulkan komplikasi tumbuh kembang di kemudian hari khususnya bayi prematur. Di sisi lain diagnosis cepat sangat diperlukan terutama untuk menentukan saat pemberian antibiotik.

Tujuan. Mengetahui hubungan faktor risiko maternal sebagai prediktor terjadinya infeksi neonatal awitan dini (INAD).

Metode. Studi kasus kontrol, retrospektif terhadap pasien neonatus yang dirawat di Unit Perawatan Intensif Neonatal, Rumah Sakit Anak dan Bunda "Harapan Kita" sejak Desember 2008 sampai dengan November 2010. Data dianalisis secara multivariat regresi logistik dengan menggunakan program SPSS 16.0.

Hasil. Subyek penelitian 566 bayi baru lahir dari 5094 kelahiran selama periode dua tahun; ditemukan 179 neonatus (35,17 per 1000 kelahiran) didiagnosis tersangka INAD, 12 (6,7%) terbukti berdasarkan pemeriksaan biakan darah. Jenis kuman adalah *Staphylococcus epidermidis* (6), *Candida sp* (2), *Staphylococcus aureus* (1), *Streptococcus B hemolyticus* (1), *Streptococcus maltophilia* (1), *Serratia sp* (1). Faktor risiko leukositosis (≥ 15.000 sel/mm³) pada ibu dan adanya leukosit (≥ 5 /LPB) dalam cairan lambung bayi yang diaspirasi segera setelah lahir memiliki probabilitas sebagai prediktor kemungkinan neonatus menderita infeksi awitan dini sebesar 67,7%.

Kesimpulan. Peningkatan jumlah leukosit darah ibu dan peningkatan jumlah leukosit dalam cairan lambung bayi yang diaspirasi segera setelah lahir merupakan prediktor kemungkinan neonatus menderita infeksi awitan dini. **Sari Pediatri** 2011;13(1):33-40.

Kata kunci: leukosit ibu, leukosit cairan lambung bayi, infeksi neonatal

Alamat korespondensi:

Dr. Toto Wisnu Hendarto, Sp.A. RSAB Harapan Kita, Jl. Letjen S. Parman Kav. 87, Slipi, Jakarta Barat. DKI Jakarta. Telp. 021-56960053.

Infeksi neonatal masih mempunyai angka kematian tinggi, biaya tinggi untuk perawatan jangka pendek (\$1,97M per tahun),¹ maupun jangka panjang sehubungan dengan gangguan tumbuh kembang yang ditimbulkan terutama pada bayi prematur.² Infeksi neonatal yang terjadi pada periode 72 jam pasca lahir disebut sebagai infeksi neonatal awitan dini (INAD). Infeksi adalah fase sepsis awal yang belum disertai

adanya tanda *systemic inflammation response syndromes* (SIRS) seperti suhu $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau $<36,5^{\circ}\text{C}$, takikardi ($>2\text{SD}$) atau bradikardi ($<$ persentil 10), takipne ($>2\text{SD}$) dan leukositosis.³

Angka kejadian INAD di negara maju sekitar 0,5-8 per 1000 kelahiran hidup, sedangkan di negara sedang berkembang 16,2-29,17 per 1000 kelahiran hidup.^{4,5} Angka kejadian di Indonesia secara pasti tidak ada. Monintja dkk⁶ melaporkan insiden di beberapa rumah sakit rujukan sekitar 8,76%-30,29%. Angka kematian neonatal akibat infeksi sekitar 8%-80%, terutama terjadi pada minggu pertama pasca lahir (11,5%-49,9%).^{7,8}

Diagnosis INAD menjadi kendala apabila didasari pada hasil kultur darah, sebagai baku emas diagnostik, dengan sensitifitas dan spesifisitas rendah, bahkan tidak mencapai 80%.⁹ Sementara itu terapi antibiotik harus segera diputuskan untuk mengurangi kematian dan komplikasi.^{10,11} Berbagai upaya sudah dilakukan untuk menentukan kriteria diagnosis, tetapi belum ada kesepakatan untuk parameter diagnostik sebagai acuan secara global, terutama untuk negara berkembang yang mempunyai fasilitas penunjang sangat minimal.^{12-14,15} Sebagai pedoman untuk tata laksana INAD digunakan kombinasi selengkap-lengkapnya parameter faktor risiko ibu, tanda klinis dan laboratoris bayi untuk acuan menegaskan diagnosis.¹²

Penelitian dilakukan untuk menentukan faktor risiko ibu sebagai parameter melakukan upaya diagnosis INAD terutama pada bayi yang belum menunjukkan tanda klinis infeksi.

Metode

Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data dari catatan medik pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif Neonatal (UPIN) RSAB Harapan Kita Jakarta, selama dua tahun (Desember 2008-November 2010). Pasien yang memenuhi kriteria untuk diteliti adalah neonatus tersangka INAD saat lahir, dan memiliki faktor risiko ibu untuk terjadinya infeksi. Faktor risiko ibu yang dijadikan acuan untuk pemeriksaan lanjut diagnosis INAD adalah ibu demam $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ selama 2 minggu menjelang persalinan, jumlah leukosit darah ibu $\geq 15.000 \text{ sel/mm}^3$ pada saat menjelang persalinan, KPD (ketuban pecah dini) ≥ 12 jam, adanya indikasi gawat janin, cairan ketuban berwarna hijau (hijau kental atau encer), hitung leukosit $\geq 5 \text{ sel/LPB}$ pada aspirasi cairan

lambung segera setelah lahir, asfiksi neonatorum, BBLR (bayi berat lahir rendah, $<2500 \text{ gram}$), prematur (masa gestasi <37 minggu). Diagnosis INAD ditegakkan berdasarkan adanya gejala/ tanda klinis infeksi infeksi pada neonatus seperti gangguan suhu, gangguan nafas, gangguan pencernaan; hasil pemeriksaan darah tepi meliputi jumlah leukosit ($\leq 5000/\text{mm}^3$ atau $\geq 25.000/\text{mm}^3$) persentase jumlah neutrofil ($\leq 35\%$ atau $\geq 58\%$), jumlah total neutrofil absolut (≤ 1750 atau ≥ 14.500), jumlah trombosit (≤ 150.000 atau ≥ 450.000), CRP 24 jam pertama (≥ 6), dengan atau tanpa hasil positif pada pemeriksaan biakan darah.^{12,16-19}

Kriteria inklusi adalah neonatus yang memiliki data klinis dan laboratoris lengkap. Kriteria eksklusi adalah neonatus dengan kelainan bawaan, bayi prematur menderita penyakit membran hialin, dan bayi pasca matur yang menderita sindrom aspirasi mekonium. Jumlah subyek yang dibutuhkan dengan 10 variabel faktor risiko yang akan dinilai, prevalensi INAD di rumah sakit di Indonesia sekitar 30%, dibutuhkan minimal 300 pasien.

Analisis statistik

Analisis statistik menggunakan perangkat lunak SPSS 16.0. Faktor risiko yang diteliti, dianalisis kekuatan hubungannya dengan diagnosis kemungkinan INAD secara multivariat. Seleksi faktor risiko yang akan diuji dengan analisis multivariat diuji terlebih dahulu dengan menggunakan uji *Chi-Square*, batas kemaknaan $p < 0,05$, IK 95%. Variabel faktor risiko yang mempunyai hubungan terjadinya INAD dengan batas kemaknaan $p < 0,25$ dimasukkan dalam uji multivariat regresi logistik. Probabilitas ditentukan dengan persamaan sebagai berikut,

$$y = \text{konstanta} + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

Untuk mengevaluasi persamaan dilakukan uji kalibrasi dengan tes Hosmer-Lemeshow, bila hasil $p > 0,05$ menandakan persamaan baik. Untuk mengevaluasi diskriminasi persamaan dilakukan perhitungan AUC dari ROC.

Hasil

Selama periode penelitian didapatkan 566 bayi yang mempunyai faktor risiko untuk dinilai lebih lanjut

kemungkinan menderita INAD. Pada pemeriksaan laboratorium, didapatkan 179 bayi tersangka INAD.

Jumlah kelahiran pada periode penelitian 5094, jadi angka kejadian INAD di RSAB Harapan Kita 35,17 per 1000 kelahiran hidup. Dari 179 neonatus diduga INAD, yang terbukti menderita sepsis awitan dini (SAD) berdasarkan hasil biakan positif adalah 12 bayi (6,7%) dengan jenis kuman sebagai berikut, *Staphylococcus epidermidis* (6), *candida sp* (2), *Staphylococcus aureus* (1), *Streptococcus B hemoliticus* (1), *Streptococcus maltophilia* (1), *serratia sp* (1).

Karakteristik faktor risiko antenatal untuk melakukan uji diagnosis lanjut kemungkinan adanya INAD dengan pemeriksaan laboratorium, tertera pada Tabel 1. Faktor risiko terbanyak ditemukan perubahan warna pada cairan ketuban (83,0%), leukositosis ibu

(47,2%), dan ditemukannya leukosit dalam cairan lambung bayi pada saat setelah lahir (42,9%). Faktor risiko yang tidak banyak ditemukan adalah demam pada ibu (0,5%), prematuritas (2,8%), dan asfiksi neonatorum (3,5%).

Indikasi bedah Caesar untuk proses persalinan adalah induksi gagal karena KPD dan gawat janin. Tindakan bedah Caesar selama periode tersebut sekitar 71,2% dan berhubungan bermakna dengan adanya KPD ≥ 12 jam dengan nilai $p=0,038$ (OR 1,62; IK95% 1,02-2,55) dan gawat janin dengan nilai $p<0,001$ (OR 0,20; IK95% 0,10-0,39). Warna hijau cairan ketuban ditemukan tidak saja hanya pada keadaan gawat janin tetapi juga pada KPD. Hasil uji statistik tidak bermakna terhadap hubungan adanya ketuban hijau dengan gawat janin saja ($p=0,32$)

Tabel 1. Karakteristik faktor risiko infeksi neonatal awitan dini (n=566)

		N	%
KPD (jam)	≥ 12	99	17,5
	< 12	467	82,5
Klasifikasi suhu ibu ($^{\circ}\text{C}$)	$\geq 37,8$	3	0,5
	$< 37,8$	563	99,5
Leukosit darah ibu (/mm ³)	≥ 15.000	267	47,2
	< 15.000	299	52,8
Gawat janin	Ya	110	19,4
	Tidak	456	80,6
Masa gestasi (jam)	< 37	16	2,8
	≥ 37	550	97,2
Cara kelahiran	Spontan	157	27,7
	Ekstraksi vakum	6	1,1
	<i>Sectio caesarea</i>	403	71,2
Jenis kelamin	Laki-laki	324	57,2
	Perempuan	242	42,8
Asfiksia	Ya	20	3,5
	Tidak	546	96,5
Warna cairan ketuban	Hijau kental	251	44,3
	Hijau encer	219	38,7
	Putih keruh normal	96	17,0
Leukosit cairan lambung (/LPB)	≥ 5	243	42,9
	< 5	323	57,1
Leukosit darah bayi (/mm ³)	≤ 5000 atau ≥ 25.000	135	23,9
	5000 sampai dengan 25.000	431	76,1
	Neutrofil segmen (%)	≤ 35 atau ≥ 58	331
Neutrofil absolute (/mm ³)	35 sampai dengan 58	235	41,5
	≤ 1750 atau ≥ 14.500	169	29,9
	Normal	397	70,1
Trombosit bayi (/mm ³)	≤ 150.000 atau ≥ 450.000	28	4,9
	150.000-450.000	538	95,1
	Diduga infeksi awitan dini	Ya	179
	Tidak	387	68,4

Tabel 2. Hubungan faktor risiko ibu terhadap kemungkinan terjadinya infeksi neonatal awitan dini

	Infeksi awitan dini				Nilai p	OR	IK 95%	
	Ya		Tidak				Min	Maks
	N	%	n	%				
KPD (jam)								
≥12	34	34,3	65	65,7	0,552	1,16	0,73	1,84
<12	145	31,0	322	69,0				
Klasifikasi suhu ibu (°C)								
≥37,8	2	66,7	1	33,3	0,191	4,36	0,39	48,42
<37,8	177	31,4	386	68,6				
Leukosit darah ibu (/mm ³)								
≥15.000	125	46,8	142	53,2	<0,001	3,99	2,73	5,84
<15.000	54	18,1	245	81,9				
Gawat Janin								
Ya	26	23,6	84	76,4	0,045	0,61	0,38	0,99
Tidak	153	33,6	303	66,4				
Masa gestasi (minggu)								
≤37	4	25	12	75	0,563	0,71	0,23	2,25
>37	175	31,8	375	68,2				
Asfiksi								
Ya	7	35	13	65	0,741	1,17	0,46	2,49
Tidak	172	31,5	374	68,5				
Warna cairan ketuban								
Hijau kental	81	32,3	170	67,7	0,955	1,01	0,61	1,68
Hijau encer	67	30,7	151	69,3				
Putih keruh	31	32,0	66	68,0				
Cairan lambung (/LPB)								
≥5	139	57,2	104	42,8	<0,001	4,62	3,39	6,30
<5	40	12,4	283	87,6				

Tabel 3. Hubungan faktor risiko ante natal terhadap kemungkinan terjadinya infeksi neonatal awitan dini

	B	S.E.	Wald	df	p	OR	IK95%	
							Min	Maks
Step 1								
Leukosit darah ibu abnormal	1,119	0,215	26,997	1	0,000	0,306	2,01	4,67
Gawat Janin	-0,405	0,286	2,005	1	0,157	0,67	0,38	1,17
Suhu ≥ 37,8	0,434	1,263	0,118	1	0,731	1,54	0,13	18,34
Leukosit cairan lambung ≥ 5/LPB	2,086	0,219	90,538	1	0,000	8,06	5,24	12,38
Konstanta	-2,404	0,216	123,737	1	0,000	0,09		
Step 2								
Leukosit darah ibu abnormal	1,119	0,215	27,030	1	0,000	3,06	2,01	4,67
Gawat Janin	-0,401	0,285	1,973	1	0,160	0,67	0,38	1,17
Leukosit cairan lambung ≥ 5/LPB	2,092	0,219	91,410	1	0,000	8,10	5,27	12,43
Konstanta	-2,405	0,216	123,837	1	0,000	0,09		
Step 3								
Leukosit darah ibu abnormal	1,121	0,215	27,235	1	0,000	3,07	2,01	4,67
Leukosit cairan lambung ≥ 5/LPB	2,097	0,218	92,264	1	0,000	8,14	5,31	12,49
Konstanta	-2,479	0,211	138,331	1	0,000	0,08		

HL=0,703, AUC=0,803(IK95% 0,763-0,842)

Tabel 4. Probabilitas INAD berdasarkan leukosit darah ibu dan leukosit cairan lambung bayi

	Leukosit cairan lambung bayi (/LPB)%	
	≥5	<5
Leukosit ibu (/mm ³) %		
≥ 15.000	67,7%	20,5%
<15.000	40,6%	7,7%

atau dengan KPD ≥12 jam saja (p=0,66). Bau pada cairan ketuban tidak dilaporkan dalam catatan medis. Angka kejadian prematuritas hanya 2,8%, keadaan ini berhubungan dengan kriteria eksklusi yang tidak menyertakan bayi dengan penyakit membran hialin pada penelitian.

Faktor risiko yang memiliki hubungan bermakna dengan INAD pada analisis bivariat berdasarkan uji Chi-Square tertera pada Tabel 2. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap kemungkinan terjadinya INAD adalah gawat janin dengan nilai p=0,045 (OR 0,61; IK95% 0,38-0,99), jumlah leukosit ibu p<0,001 (OR 3,99; IK95% 2,73-5,84), jumlah leukosit cairan lambung p<0,001 (OR 4,62; IK95% 3,39-6,30). Variabel ibu demam (≥37,8), gawat janin, leukosit ibu ≥15.000/mm³, dan jumlah leukosit cairan lambung ≥5/LPB dapat dimasukkan ke dalam analisis regresi logistik karena hasil pada analisis bivariat p<0,25. Hasil analisis regresi logistik dengan metode *backward* tertera pada Tabel 3.

Besarnya kemungkinan hubungan yang terjadi didapat dari rumus,

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$$

Keterangan:

y= -2,479 + 2,097 leukosit cairan lambung + 1,121 leukosit darah ibu

Leukosit cairan lambung=1 bila ≥ 5/LPB

Leukosit cairan lambung=0 bila <5/LPB

Leukosit darah ibu=1 bila ≥ 15.000 sel/mm³

Leukosit darah ibu=0 bila <15.000 sel/mm³

Pembahasan

Angka kejadian infeksi awitan dini pada neonatus dalam penelitian kami 35,17 per 1000 kelahiran

hidup. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan darah tepi¹⁹ dan CRP²⁰ 6,7% dari neonatus yang tersangka infeksi tersebut memberikan hasil biakan darah positif, dengan jenis kuman yang ditemukan adalah *Staphylococcus epidermidis* (6), *candida sp* (2), *Staphylococcus aureus* (1), *Streptococcus B hemoliticus* (1), *Streptococcus maltophilia* (1), *serratia sp* (1). Angka positif untuk hasil biakan pada penelitian ini sangat rendah bila dibandingkan Campos dkk,²¹ yaitu 10,9%, dengan kuman yang ditemukan *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* dan *Staphylococcus sp*. Rentang keberhasilan pemeriksaan biakan darah sekitar 8-73%.^{22,23,24} Hasil penelitian kami sama dengan hasil Chaaban dkk,²⁵ baik dari angka positif hasil biakan maupun dari jenis kuman yang ditemukan. Hasil biakan kurang sensitif dan spesifik sebagai baku emas karena sensitifitas dan spesifisitas tidak mencapai 80%. Hasil biakan dapat negatif, meskipun tanda klinis dan laboratoris menunjukkan ada infeksi. Keadaan ini berhubungan dengan pemberian profilaksis antibiotik pada ibu untuk mencegah kolonisasi kuman, tetapi tidak cukup kuat mencegah timbulnya INAD.²⁶ Hasil biakan dapat positif palsu karena terdapat kontaminasi.²⁷ Pendapat lain menyatakan bahwa infeksi adalah suatu sindrom klinis akibat proses bakteremi yang melibatkan berbagai organ dan bukan diagnosis akhir, oleh sebab itu sulit menentukan baku emas diagnosis infeksi atau sepsis.^{28,29}

Penilaian terhadap pengaruh faktor risiko maternal sebagai acuan untuk melakukan pemeriksaan lanjutan terhadap neonatus yang dicurigai mengalami infeksi awitan dini. Hasil penelitian menunjukkan leukositosis ibu dan peningkatan jumlah leukosit cairan lambung merupakan prediktor INAD. Apabila variabel tersebut ditemukan bersamaan, maka kemungkinan terjadi infeksi sekitar 67,7%. Leukositosis ibu menjelang persalinan dan peningkatan leukosit pada cairan lambung bayi yang diaspirasi segera setelah lahir merupakan petanda korioamnionitis. Korioamnionitis merupakan faktor risiko infeksi awitan dini pada neonatus, dengan angka kejadian 1%-10%.^{30,31}

Faktor risiko lain seperti KPD, perubahan warna dan bau pada cairan ketuban, serta bayi prematur tidak dapat dijadikan prediktor infeksi pada penelitian kami, sama dengan hasil yang dicapai Shah dkk.³² Keadaan ini dapat dijelaskan dengan adanya hubungan bermakna antara jumlah tindakan bedah Caesar untuk mengakhiri kehamilan dengan indikasi

KPD dan gawat janin. Pada ibu hamil dengan KPD dalam tata laksana tidak boleh dilakukan pemeriksaan dalam dan mempunyai batasan waktu untuk periode partus kala II, yaitu periode mulai pembukaan mulut rahim sampai terjadi pembukaan lengkap. Keadaan yang berbeda tersebut dipengaruhi oleh pelaksanaan larangan untuk pemeriksaan pada ibu hamil yang mengalami KPD dan lama persalinan pada periode partus kala II.³³ Beberapa penelitian lain membuktikan hubungan KPD dengan infeksi, angka kejadian 46%.^{34,35} Kuhn dkk³⁶ mendapatkan hubungan yang bermakna antara KPD dengan INAD. Apabila KPD terjadi lebih dari 24 jam, angka kejadian INAD akan meningkat 1 per 1000 kelahiran, dan kejadian tersebut meningkat lima kali pada kelahiran prematur. Terdapat hubungan antara perubahan warna dan bau cairan ketuban dengan sepsis neonatorum.³⁷ Dalam rekam medik tidak dijumpai laporan perubahan bau pada cairan ketuban, yang ada hanya perubahan warna pada cairan ketuban. Perubahan warna cairan ketuban tidak mempunyai hubungan bermakna dengan terjadi INAD. Keadaan ini dapat dijelaskan karena pengaruh gawat janin terhadap perubahan warna cairan ketuban. Pada keadaan gawat janin, janin mengalami hipoksi, valsava, dan mengeluarkan mekonium yang akan mencemari cairan amnion.

Pada kepustakaan terdapat faktor risiko lain pada INAD, yaitu primipara, kehamilan usia muda, preeklamsi, ISK pada ibu, dan prematuritas. Prematuritas sebenarnya merupakan faktor risiko untuk terjadinya infeksi karena imaturitas imunitas yang dimiliki, dan dibuktikan bermakna oleh penelitian-penelitian yang lain.^{33-35,38,39} Asfiksi neonatorum juga merupakan faktor risiko terjadinya INAD, karena tindakan invasif yang dialami bayi pasca resusitasi. Pada penelitian kami prematur berhubungan dengan kriteria eksklusi karena dijumpai penyakit membran hialin, sehingga jumlah yang masuk dalam penelitian sedikit dan secara uji statistik tidak bermakna. Pada penelitian kami jumlah kasus asfiksi neonatorum juga sedikit sehingga tidak didapatkan hubungan dengan INAD.

Kesimpulan, leukositosis pada ibu yang diperiksa menjelang persalinan dan peningkatan leukosit dalam cairan lambung bayi yang diaspirasi segera setelah lahir merupakan prediktor yang cukup kuat, AUC=0,803 (IK95% 0,763-0,842) untuk menentukan kemungkinan terjadi infeksi awitan dini pada neonatus, dengan probabilitas 67,7% bila

didapatkan bersama-sama. Faktor risiko lain seperti ibu demam ($\geq 37,8$), adanya gawat janin dalam uji bivariat mempunyai hubungan bermakna, tetapi pada penelitian ini tidak menjadi prediktor kuat untuk menentukan kemungkinan terjadinya infeksi awitan dini pada neonatus. Faktor risiko lain seperti KPD, prematuritas, asfiksi, perubahan warna pada cairan ketuban tidak mempunyai hubungan. Evaluasi apakah faktor risiko tersebut merupakan prediktor kuat untuk kemungkinan terjadi infeksi awitan dini diharapkan dapat dilakukan dengan penelitian lanjutan dengan desain prospektif.

Daftar pustaka

1. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695–701
2. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I. For the NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:1-8.
4. Laugel V, Kuhn P, Beladdale J, Donato L, Escande B, Astruc D, Messer J. Effects of antenatal antibiotics on the incidence and bacteriological profile of early-onset neonatal sepsis: a retrospective study over five years. *Biol Neonate* 2003;84:24-30.
5. Selimovic A, Skokic F, Bazardzanovic M, Selimovic Z. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 139-144.
6. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam: Monintja HE, Victor YHYu, penyunting. Beberapa masalah perawatan intensif neonatus. Edisi pertama. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1990.h.217-29.
7. Alisjahbana A, Soeroto-Hamzah E, Peeters R. Perinatal mortality and morbidity in rural West-Java, Indonesia, part II: the results of a longitudinal survey on pregnant women. *Paediatr Indones* 1990;30:179 –90.
8. Durrane T, Anita KMZ. Burden of neonatal infections in developing countries a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:

- S3–S9.
9. Müller B, Becker KL, Schächinger H. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
 10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, dkk. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
 11. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL: Implementation of the surviving sepsis campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 2008;23:455-60.
 12. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91:F208–12.
 13. Diana A, Arief IS, Ina ST. The use of immature to total neutrophil (IT) ratio to detect bacteremia in neonatal sepsis. *J Lab Med & Quality Assurance* 2003;25:237-42.
 14. Arinder M, Charles PSH, Ross AP, HK. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:511-6
 15. Philipp SP, Christ-Crain M, Müller BB. Procalcitonin and other biomarkers for the assessment of disease severity and guidance of treatment in bacterial infections. *Adv Sepsis* 2008;6:82–9.
 16. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939-59.
 17. Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008;121:129-34.
 18. Brown L, Shaw T, Wittlake WA. Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? *Emerg Med J* 2005;22:256-9.
 19. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
 20. Hofer N, Mueller W, Resch B. Correlation of c-reactive protein values with the clinical diagnosis of early onset sepsis of the newborn. *Arch Dis in Childhood* 2008;93:230.
 21. Campos DP, Silva MV, Machado JR, Castellano LR, Rodrigues V, Barata CHC. Early-onset neonatal sepsis: cord blood cytokine levels at diagnosis and during treatment. *J Pediatr* 2010;86:509-14.
 22. Nupponen I, Andersson S, Jarvenpaa AL. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108:E12.
 23. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49:60–8.
 24. Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F25–8.
 25. Chaaban H, Kultar Singh, Huang J, Siryaporn E, Lim YP, Padbury JF. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2009;154:620-2
 26. Vieira RC, Prociánov RS, Mule LD, Prado CH. The influence of intrapartum antibiotic therapy on the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr* 1997; 73:171-5.
 27. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection* 2007;35:352–5.
 28. Marshall JC. Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leukoc Biol* 2008;83:471–82.
 29. Hofer N, Miiller W, Resch B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) definition and correlation with early-onset bacterial infection of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F151.
 30. Smulian JC, Bhandari V, Vintzileos AM. Intrapartum fever at term: serum and histologic markers of inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:269–74.
 31. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18–25.
 32. Shah GS, Budhathoki S, Das BK, Mandal RN. Risk factors in early neonatal sepsis Kathmandu University *Med J* 2006;4:187-91.
 33. Chen KT, Ringer S, Cohen AP, Lieberman E. The role of intrapartum fever in identifying asymptomatic term neonates with early-onset neonatal sepsis. *J Perinatol* 2002;22:653–7.
 34. Wong NACS, Hunt LP, Marlow N. Risk factors for developing neonatal septicaemia at a Malaysian hospital. *J Trop Pediatr* 1997;43:54-58.
 35. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group b streptococcal sepsis: case control study.

- BMJ 2002; 308-325.
36. Kuhn P, Céline DC, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, dkk. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paed and Perinal Epid* 2010;24:479-87.
 37. Betty C, Sohil. Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2005;72:23-6.
 38. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol* 1985;121:712-9.
 39. Bhutta ZA, Yusuf K. Early- onset neonatal sepsis in Pakistan: a case control study of risk factors in a birth cohort. *Am J Perinatol* 1997;14:577-81.