



FAKTOR-FAKTOR RISIKO PADA SEPSIS NEONATORUM AWITAN DINI

Leni Ervina

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,
Rajabasa, Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia
ervinaleni@yahoo.co.id

ABSTRAK

Sepsis merupakan respon sistemik terhadap infeksi, terjadinya pelepasan mediator vasoaktif yang menyebabkan penekanan regulasi sistem saraf otonom sehingga menyebabkan vasodilatasi difus dan hipoperfusi yang dapat menyebabkan kegagalan multiorgan dan kemungkinan mengakibatkan kematian. Sepsis neonatal masih menjadi penyebab signifikan mortalitas dan morbiditas di Neonatal Intensive Care Unit (NICU) dan merupakan penyebab rawat inap yang lama meskipun telah menurun seiring dengan membaiknya perawatan neonatal. Pada Januari-Juni 2023 terdapat 120 bayi yang lahir dengan faktor risiko sepsis dan bayi didiagnosis sepsis awitan dini. Dari semua faktor risiko mayor dan minor, pada faktor risiko mayor KPD merupakan faktor risiko secara kuat yang mempengaruhi kejadian sepsis sebanyak 4,86 kali ($RR = 4,86$), demam intrapartum, dan korioamnionitis merupakan faktor risiko dari sepsis awitan dini dengan hubungan sedang ($RR = 1,56$, $RR = 2,56$). Pada faktor risiko minor skor APGAR rendah merupakan faktor risiko dengan hubungan kuat ($RR = 4,32$), usia kehamilan <37 minggu, dan infeksi saluran kemih merupakan faktor risiko dengan hubungan sedang ($RR = 2,43$ dan $RR = 1,20$). KPD >18 jam memiliki hubungan signifikan dengan sepsis ($p=0,029$).

Kata kunci: faktor risiko mayor dan minor; ketuban pecah dini; sepsis

RISK FACTORS FOR EARLY-ONSET NEONATAL SEPSIS IN THE NICU

ABSTRACT

Sepsis is a systemic response to infection, the release of vasoactive mediators which causes suppression of autonomic nervous system regulation, causing diffuse vasodilation and hypoperfusion which can cause multiorgan failure and possibly result in death. Neonatal sepsis remains a significant cause of mortality and morbidity in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) and is a cause of prolonged hospital stays although this has decreased as neonatal care has improved. In January-June 2023 there were 120 babies born with risk factors for sepsis and babies diagnosed with early-onset sepsis. Of all the major and minor risk factors, the major risk factor for PROM is a strong risk factor that influences the incidence of sepsis 4.86 times ($RR = 4.86$), intrapartum fever and chorioamnionitis are risk factors for early onset sepsis with a moderate relationship. ($RR = 1.56$, $RR = 2.56$). In terms of minor risk factors, low APGAR score is a risk factor with a strong relationship ($RR = 4.32$), gestational age <37 weeks, and urinary tract infection is a risk factor with a moderate relationship ($RR = 2.43$ and $RR = 1.20$). PROM > 18 hours has a significant relationship with sepsis ($p=0.029$).

Keywords: risk factor; premature rupture of membrane; sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan respon sistemik terhadap infeksi, terjadinya pelepasan mediator vasoaktif yang menyebabkan penekanan regulasi sistem saraf otonom sehingga menyebabkan vasodilatasi difus dan hipoperfusi yang dapat menyebabkan kegagalan multiorgan dan kemungkinan mengakibatkan kematian. Sepsis neonatal masih menjadi penyebab signifikan mortalitas dan morbiditas di Neonatal Intensive Care Unit (NICU) dan merupakan penyebab rawat inap yang lama meskipun telah menurun seiring dengan membaiknya perawatan neonatal. (Al-lawama et al., 2019) Menurut Kesehatan Dunia Organization (WHO),

pada tahun 2016, 46% kematian balita terjadi pada neonatus dan 7% diantaranya disebabkan oleh sepsis neonatal. Angka kematian neonatus berdasarkan hasil Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2017 sebanyak 15 per 1000 kelahiran. Didapatkan bahwa sepsis menempati urutan ke tiga dalam penyebab kematian neonatal dini setelah asfiksia neonatorum (37%) dan Berat Bayi Baru Lahir dan prematuritas (34%).(Jabiri et al., 2016)

Sepsis neonatal (NS) adalah infeksi bakteri serius yang mengancam jiwa pada neonatus berusia 28 hari atau lebih muda. Hal ini dibagi menjadi sepsis neonatal awitan dini (lahir hingga 7 hari, biasanya <72 jam) dan sepsis awitan lambat (8 hingga 28 hari setelah lahir). Tes kultur dan sensitivitas adalah alat diagnostik definitif untuk sepsis neonatal. Namun, metode pengujian standar emas ini memakan waktu. Biasanya, sepsis neonatal didiagnosis berdasarkan kombinasi temuan klinis dan menggunakan parameter skrining septik positif seperti jumlah limfosit, protein C-reaktif, dan laju endap darah. Neonatus dengan sepsis mungkin memerlukan pengobatan yang ditujukan untuk mengatasi efek sistemik penyakit yang parah.(Tewabe et al., 2017) Insiden sepsis neonatal awitan dini berkisar antara 1 sampai 5 per 1000 kelahiran hidup. Kejadian ini telah terbukti menurun dengan terapi antibiotik intrapartum. Namun, kejadian sepsis neonatal awitan lambat meningkat dengan peningkatan tingkat kelangsungan hidup prematur dan sangat bayi dengan berat badan lahir rendah. Insiden sepsis neonatal awitan lambat dilaporkan bervariasi antara 0,61% dan 14,2% pada bayi baru lahir yang dirawat di rumah sakit. Ketika diklasifikasikan berdasarkan kelahiran berat badan, tingkat sepsis neonatal awitan dini dalam 1000 orang hidup kelahiran dilaporkan 0,57% pada bayi dengan berat lebih dari 2500 gram, dan 10,96 pada bayi dengan berat lahir antara 401-1500 gram. Insiden sepsis neonatal awitan lambat dilaporkan sebesar 51,2% pada bayi dengan berat badan antara 501-750 gram berat lahir, 15-25% pada bayi di bawah 1500 gram dan 1,6% pada bayi dengan berat badan di atas 2500 gram.(Poggi et al., 2022) Berikut ini faktor risiko sepsis neonatorum awitan dini di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung.

METODE

Penelitian merupakan studi retrospektif kohort dari semua kasus sepsis awitan dini yang dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Semua diambil pada bulan Januari – Juni 2023 dari data rekam medik. Kriteria inklusi adalah bayi yang dilahirkan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang memiliki faktor risiko sepsis. Sedangkan kriteria eksklusi adalah data rekam medik yang tidak lengkap, terdapat kelainan kongenital mayor, pemeriksaan laboratorium tidak lengkap. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain faktor risiko utama adalah ketuban pecah dini (PROM) > 18 jam, demam ibu saat melahirkan >38°C, korioamnionitis, cairan ketuban berbau busuk, denyut jantung janin (FHR) > 160 kali/menit . Faktor risiko minor antara lain PROM > 12 jam, demam persalinan > 37,5°C, skor APGAR rendah (skor menit 1,10 mg/L, rasio IT 0,25, jumlah sel darah putih 30.000/μL, trombosit < 100.000/μL dengan atau tanpa darah positif Data yang diperoleh dianalisis dengan metode chi-square Pearson dan uji eksak Fisher dengan menggunakan software SPSS 17. Diduga ada hubungan yang bermakna antara faktor risiko dengan sepsis jika $p < 0,05$.

HASIL

Pada Januari-Juni 2023 terdapat 120 bayi yang lahir dengan faktor risiko sepsis dan bayi dengan diagnosis sepsis awitan dini. Faktor-faktor yang menyebabkan risiko sepsis awitan dini terdiri dari faktor risiko mayor dan faktor risiko minor. Kasus dengan kultur darah positif ditemukan pada 38 bayi baru lahir dengan sepsis. Mikroorganisme atau bakteri tersebut antara lain *Klasiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Sciuri*, *Enterobacter Sp.*, *Burkholderia Cepacia*, *Pseudomonas Stutzeri*, *Sphingomonas Paucibacilis*, dan

Burkholderia Pseudomallei. Faktor mayor tersebut terdiri dari KPD >18jam (RR = 3,86, p = 0,029), demam intrapartum >38C (RR = 1,56, p = 0,090), korioamnionitis (RR = 2,56, p = 0,082), ketuban berbau (RR = 0,57, p = 0,082), DJJ >160x/menit (RR = 0,52, p = 0,090). Faktor risiko minor terdiri dari KPD >18jam (RR = 0,86, p = 0,029), demam intrapartum >37,5C (RR = 0,56, p = 0,090), skor APGAR rendah (RR = 4,32, p = 0,082), BBLSR (RR = 0,57, p = 0,082), usia kehamilan <37 minggu (RR = 2,43, p = 0,090), keputihan (RR = 0,52, p = 0,090), infeksi saluran kemih (RR = 1,20, p = 0,090), dan kembar (RR = 0,90, p = 0,090).

Dari semua faktor risiko mayor dan minor, pada faktor risiko mayor KPD merupakan faktor risiko secara kuat yang mempengaruhi kejadian sepsis sebanyak 4,86 kali (RR = 4,86), demam intrapartum, dan korioamnionitis merupakan faktor risiko dari sepsis awitan dini dengan hubungan sedang (RR = 1,56, RR = 2,56). Pada faktor risiko minor skor APGAR rendah merupakan faktor risiko dengan hubungan kuat (RR = 4,32), usia kehamilan <37 minggu, dan infeksi saluran kemih merupakan faktor risiko dengan hubungan sedang (RR = 2,43 dan RR = 1,20). KPD >18 jam memiliki hubungan signifikan dengan sepsis (p=0,029) (Tabel 1 dan 2).

Tabel 1.
Faktor Risiko Mayor SAD

Faktor Risiko Mayor	RR	p
KPD >18jam	4,86	0.029
Demam Intrapartum >38C	1,56	0.090
Korioamnionitis	2,56	0.082
Ketuban berbau	0,57	0.082
DJJ >160x/menit	0,52	0.090

Tabel 2.
Faktor Risiko Minor SAD

Faktor Risiko Minor	RR	p
KPD >12 jam	0,86	0.029
Demam Intrapartum >37,5C	0,56	0.090
Skor APGAR rendah	4,32	0.082
BBLSR	0,57	0.082
Usia kehamilan <37 minggu	2,43	0.090
Keputihan	0,52	0.090
Infeksi saluran kemih	1,20	0.090
Kembar	0,90	0.090

PEMBAHASAN

Sehubungan dengan faktor risiko yang berhubungan dengan ibu, PROM dan infeksi ibu merupakan faktor risiko paling menonjol yang ditemukan dalam penelitian ini. Beberapa artikel meneliti hubungan antara PROM atau PPRM dan sepsis neonatal, dan sebagian besar penelitian menemukan hubungan yang signifikan, tidak hanya dengan terjadinya namun juga dengan waktu ruptur, karena risiko infeksi lebih tinggi pada sepsis neonatal ketika waktu ruptur melebihi 18 jam dan lebih dari 24 jam untuk EOS. Selain itu, PPRM juga dapat menyebabkan persalinan prematur, dan prematuritas juga ditemukan sebagai faktor risiko sepsis neonatal.(Murthy et al., 2019)(Celik et al., 2022; Worku et al., 2022) Mengenai infeksi ibu, berbagai jenis infeksi seperti ISK, IMS, vulvovaginitis dan korioamnionitis diidentifikasi sebagai faktor risiko. Namun, masih belum jelas waktu terjadinya infeksi, karena salah satu penelitian mengidentifikasi trimester ketiga sebagai waktu yang paling penting untuk

terjadinya infeksi, sementara penelitian lain menemukan bahwa trimester kehamilan bukanlah trimester yang paling penting pada faktor risiko yang relevan untuk sepsis neonatal.(Williams et al., 2022)

Hubungan antara sepsis neonatal dan faktor risiko lainnya, seperti demam intrapartum, riwayat bayi sebelumnya dengan sepsis neonatal, faktor sosial ekonomi, kehadiran perawatan prenatal, rute kelahiran, lokasi lahir, paritas dan karakteristik demografi ibu. Hasil yang tidak konsisten ini dapat dijelaskan dengan dimasukkannya penelitian dari negara berkembang dan maju, yang berarti bahwa latar belakang populasi yang disertakan dalam setiap penelitian berbeda dari yang lain, sehingga menunjukkan heterogenitas penelitian yang cukup besar, sehingga membuat perbandingan menjadi sulit.(Sahu et al., 2022)(Ezinmegnon et al., 2022; Toan et al., 2022; Zelellw et al., 2021) Latar belakang yang berbeda ini juga dapat membenarkan hasil yang berbeda mengenai faktor sosial ekonomi. Sebagian besar penelitian yang mampu mencapai hubungan yang signifikan secara statistik adalah penelitian di negara-negara berkembang yang mengalami permasalahan seperti kurangnya kebersihan, rumah yang penuh sesak, rumah tanpa air bersih yang dapat dibawa-bawa untuk memandikan bayi baru lahir dan penyiapan makanan, serta tidak adanya akses terhadap vaksin atau layanan antenatal. klinik lebih umum terjadi.(Labib, 2019)(Atif et al., 2021; Rafi et al., 2020)

Selain faktor ibu, beberapa faktor risiko neonatal diidentifikasi dalam penelitian ini. Baik prematuritas maupun berat badan lahir rendah telah banyak diteliti dan menunjukkan hasil positif serupa di sebagian besar penelitian, seperti yang diharapkan, karena bayi prematur biasanya memiliki berat badan lahir rendah. Hasil ini dapat dijelaskan oleh fakta bahwa bayi prematur biasanya memiliki sistem kekebalan tubuh yang belum matang, sehingga membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi yang didapat baik secara vertikal maupun horizontal. (Salsabila et al., 2022, 2022; Toan et al., 2022) Prosedur medis atau peralatan medis yang penting untuk membantu neonatus seperti nutrisi parenteral, ventilasi mekanis dan CVC merupakan faktor risiko lain pada sepsis. Faktor-faktor seperti skor APGAR menit ke-1 dan ke-5 <7, tidak menangis saat lahir, kebutuhan resusitasi dan MSAF juga ditemukan sebagai faktor risiko yang signifikan secara statistik. Sehubungan dengan asfiksia perinatal dan kebutuhan akan resusitasi, sebuah penelitian tidak menemukan hubungan yang signifikan secara statistik.(Boscarino et al., 2023)

Faktor risiko yang terkait dengan gawat janin seperti MSAF dan asfiksia saat lahir biasanya saling berhubungan; yaitu, MSAF disebabkan oleh asfiksia inutero yang disebabkan, misalnya, oleh PROM dan drainase cairan ketuban, dan neonatus yang mengalami asfiksia ini kemungkinan besar memerlukan resusitasi.(Sahu et al., 2022) (Bayih et al., 2021; Eichberger et al., 2022) Bayi dengan penyakit penyerta memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami sepsis neonatal, yang mungkin disebabkan oleh kondisi umum bayi baru lahir yang melemah atau karena penyakit penyerta yang mungkin memerlukan dukungan medis, seperti nutrisi parenteral atau ventilasi mekanis, yang merupakan penyebab utama sepsis neonatal juga merupakan faktor risiko.(Jabiri et al., 2016) Penjelasan lain yang mungkin adalah bahwa bayi yang menerima ventilasi mekanis dapat mengalami distensi gastrointestinal, yang bertanggung jawab atas translokasi basil Gram-negatif melintasi epitel gastrointestinal. Nutrisi parenteral selain dapat menimbulkan trauma mekanis juga dapat menyebabkan gangguan elektrolit, misalnya hipofosfatemia, hipokalemia, dan hiperkalsemia, yang berhubungan dengan peningkatan kejadian sepsis. Dari segi pengobatan, baik penggunaan obat maupun pembedahan. diidentifikasi sebagai faktor risiko sepsis neonatal.(Dong & Speer, 2015) Lebih khusus lagi, penggunaan obat tokolitik ditemukan menjadi faktor risiko independen untuk EOS, yang dapat dijelaskan oleh fakta bahwa obat-obatan ini biasanya

digunakan untuk menunda persalinan yang dapat berbahaya jika, misalnya, ibu menderita korioamnionitis. Terkait dengan lama rawat inap, disimpulkan bahwa masa rawat inap yang lebih lama dikaitkan dengan risiko lebih tinggi terjadinya sepsis nosokomial neonatal, hal ini dijelaskan oleh fakta bahwa neonatus yang masa rawat inapnya lebih lama adalah bayi prematur dengan sistem kekebalan tubuh yang belum matang atau bayi cukup bulan dengan patologi utama, keduanya terpapar semua faktor risiko di NICU. (Dong & Speer, 2015; Seale et al., 2014)

Penelitian epidemiologi infeksi neonatus membagi sepsis menjadi infeksi SAD dan SAL berdasarkan awitan gejala dengan anggapan bahwa infeksi SAD ditularkan perinatal dari ibunya, sedangkan SAL didapatkan pascanatal dari lingkungan. (Raymond et al., 2017; Simonsen et al., 2014) Pada beberapa penelitian *coagulase-negative Staphylococcus sp* (CONS) merupakan penyebab tersering SAD, sedangkan pada studi lain *group B Streptococcus sp* (GBS) dan organisme Gram negatif (*Escherichiae coli* dan *Klebsiella*) merupakan pathogen tersering pada kasus SAD. Selain itu, bayi yang biasanya memerlukan rawat inap lebih lama mungkin memiliki penyakit penyerta lain, yang juga merupakan faktor risiko sepsis.

SIMPULAN

Dari semua faktor risiko mayor dan minor, pada faktor risiko mayor KPD merupakan faktor risiko secara kuat yang mempengaruhi kejadian sepsis, demam intrapartum, dan korioamnionitis merupakan faktor risiko dari sepsis awitan dini dengan hubungan sedang. Pada faktor risiko minor skor APGAR rendah merupakan faktor risiko dengan hubungan kuat, usia pada saat hamil <37 minggu, dan infeksi merupakan faktor risiko dengan hubungan sedang. KPD >18 jam memiliki hubungan signifikan dengan sepsis ($p=0,029$).

DAFTAR PUSTAKA

- Al-lawama, M., AlZaatreh, A., Elrajabi, R., Abdelhamid, S., & Badran, E. (2019). Prolonged Rupture of Membranes, Neonatal Outcomes and Management Guidelines. *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(5), 360–366. <https://doi.org/10.14740/jocmr3809>
- Atif, M., Zia, R., Malik, I., Ahmad, N., & Sarwar, S. (2021). Treatment outcomes, antibiotic use and its resistance pattern among neonatal sepsis patients attending Bahawal Victoria Hospital, Pakistan. *PloS One*, 16(1), e0244866–e0244866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244866>
- Bayih, W. A., Ayalew, M. Y., Chanie, E. S., Abate, B. B., Alemayehu, S. A., Belay, D. M., Aynalem, Y. A., Sewyew, D. A., Kebede, S. D., Demis, A., Yitbarek, G. Y., Tassew, M. A., Birhan, B. M., & Alemu, A. Y. (2021). The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 7(2), e06121–e06121. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06121>
- Boscarino, G., Migliorino, R., Carbone, G., Davino, G., Dell’Orto, V. G., Perrone, S., Principi, N., & Esposito, S. (2023). Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081233>
- Celik, I. H., Hanna, M., Canpolat, F. E., & Pammi, M. (2022). Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatric Research*, 91(2), 337–350. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>

- Dong, Y., & Speer, C. P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: Recent developments. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 100(3), F257–F263. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>
- Eichberger, J., Resch, E., & Resch, B. (2022). Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>
- Ezinmegnon, S., Mommert, M., Bartolo, F., Agbota, G., Darius, S., Briand, V., d’Almeida, M., Alao, M. J., Dossou-Dagba, I., Massougboji, A., Lausten-Thomsen, U., Pachot, A., Vachot, L., Yugueros-Marcos, J., Brengel-Pesce, K., Fievet, N., & Tissieres, P. (2022). Prospective multicentre study of host response signatures in neonatal sepsis in Sub Saharan Africa. *Scientific Reports*, 12(1), 21458. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25892-x>
- Jabiri, A., Wella, H. L., Semiono, A., Sariah, A., & Protas, J. (2016). Prevalence and factors associated with neonatal sepsis among neonates in Temeke and Mwananyamala Hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*, 18(4), 1–7. <https://doi.org/10.4314/thrb.v18i4.4>
- James.L.Wynn. (2016). Defining neonatal sepsis HHS Public access. *Curr Opin Paediatr*, 28(2), 135–140. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000315>. Defining
- Labib, A. (2019). Sepsis Care Pathway 2019. In *Qatar medical journal* (Vol. 2019, Issue 2, p. 4). <https://doi.org/10.5339/qmj.2019.qccc.4>
- Murthy, S., Godinho, M. A., Guddattu, V., Lewis, L. E. S., & Nair, N. S. (2019). Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(4), e0215683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215683>
- Poggi, C., Lucenteforte, E., Petri, D., De Masi, S., & Dani, C. (2022). Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 176(8), 750–758. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1647>
- Rafi, M. A., Miah, M. M. Z., Wadood, M. A., & Hossain, M. G. (2020). Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PloS One*, 15(11), e0242275–e0242275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242275>
- Raymond, S. L., Stortz, J. A., Mira, J. C., Larson, S. D., Wynn, J. L., & Moldawer, L. L. (2017). Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Frontiers in Pediatrics*, 5(February), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00014>
- Sahu, P., Raj Stanly, E. A., Simon Lewis, L. E., Prabhu, K., Rao, M., & Kunhikatta, V. (2022). Prediction modelling in the early detection of neonatal sepsis. *World Journal of Pediatrics : WJP*, 18(3), 160–175. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00505-1>
- Salsabila, K., Toha, N. M. A., Rundjan, L., Pattanittum, P., Sirikarn, P., Rohsiswatmo, R., Wandita, S., Hakimi, M., Lumbiganon, P., Green, S., & Turner, T. (2022). Early-onset neonatal sepsis and antibiotic use in Indonesia: a descriptive, cross-sectional study. *BMC Public Health*, 22(1), 992. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13343-1>
- Seale, A. C., Blencowe, H., Manu, A. A., Nair, H., Bahl, R., Qazi, S. A., Zaidi, A. K., Berkley, J. A., Cousens, S. N., & Lawn, J. E. (2014). Estimates of possible severe

- bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(8), 731–741. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70804-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70804-7)
- Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F., & Dele Davies, H. (2014). Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1), 21–47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>
- Tewabe, T., Mohammed, S., Tilahun, Y., Melaku, B., Fenta, M., Dagnaw, T., Belachew, A., Molla, A., & Belete, H. (2017). Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: A retrospective chart review. *BMC Research Notes*, 10(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2573-1>
- Toan, N. D., Darton, T. C., Huong, N. H. T., Nhat, L. T. H., Nguyen, T. N. T., Tuyen, H. T., Thinh, L. Q., Mau, N. K., Tam, P. T. T., Phuong, C. N., Nhan, L. N. T., Minh, N. N. Q., Xuan, N. M., Thuong, T. C., Hung, N. T., Boinett, C., Reece, S., Karkey, A., Day, J. N., & Baker, S. (2022). Clinical and laboratory factors associated with neonatal sepsis mortality at a major Vietnamese children’s hospital. *PLOS Global Public Health*, 2(9), e0000875–e0000875. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000875>
- Weston, E. J., Pondo, T., Lewis, M. M., Martell-clearly, P., Morin, C., Jewell, B., Daily, P., Apostol, M., Petit, S., Farley, M., Lynfield, R., Reingold, A., Nellie, I., Stoll, B. J., Shane, A. L., Zell, E., & Schrag, S. J. (2011). The burden of EOS - USA. *Pediatr Infect Dis J*, 30(11), 937–941. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318223bad2>.The
- Williams, M. J., Ramson, J. A., & Brownfoot, F. C. (2022). Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD006764. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006764.pub4>
- Worku, M., Aynalem, M., Biset, S., Woldu, B., Adane, T., & Tigabu, A. (2022). Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis. *BMC Pediatrics*, 22(1), 411. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03471-3>
- Zelessw, D. A., Dessie, G., Worku Mengesha, E., Balew Shiferaw, M., Mela Merhaba, M., & Emishaw, S. (2021). A Systemic Review and Meta-analysis of the Leading Pathogens Causing Neonatal Sepsis in Developing Countries. *BioMed Research International*, 2021, 6626983. <https://doi.org/10.1155/2021/6626983>

