

**GAMBARAN RASIO NEUTROFIL IMATUR/NEUTROFIL
TOTAL (RASIO I/T) PADA TERSANGKA SEPSIS
NEONATORUM YANG DIRAWAT DI INSTALASI
PERAWATAN NEONATUS RSUD ARIFIN ACHMAD
PROVINSI RIAU**

Ade Novita Reslina

Fatmawati

Dewi A Wisnumurti

adenovita.reslina@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Neonatal sepsis is one of major cause of neonatal death in developing countries. Blood culture is gold standard to diagnose sepsis neonatorum, but it needed 3-5 days for the result. Early diagnostic and appropriate treatment can reduce the mortality and morbidity of patients. Immature to total neutrophil ratio (I/T ratio) can be used as early marker for diagnosis of neonatal sepsis.

Objective: This study aimed to know I/T ratio of suspected neonatal sepsis treated in the Neonatal Unit of Arifin Achmad General Hospital of Riau Province.

Methods: This study was conducted using descriptive retrospective methods during February 2015. The sample were collected by consecutive sampling.

Results: We found that 97 suspected neonatal sepsis, 81,5% of whom were 0-6 days old, 56,7% were males, and 48,5% had gestational age < 37 weeks. Late onset sepsis was the highest classification of sepsis at 80% from 30 cases of neonatal sepsis. Immature to total neutrophil ratio on suspected neonatal sepsis was $\geq 0,2$ (50,5%) with a median value is 0,2.

Conclusion: There was a increased I/T ratio on suspected neonatal sepsis.

Keywords: sepsis, neonate, I/T ratio

Sepsis neonatorum merupakan sindrom klinis berupa respon inflamasi sistemik dan disertai infeksi pada satu bulan pertama kehidupan.¹ Sepsis menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak pada neonatus. Di negara maju, insidensi sepsis sebesar 1-4 per 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 10,3%,

sedangkan di negara berkembang sebesar 10-50 per 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 12-68%.² Di RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta tahun 2009, insidensi sepsis neonatorum sebesar 98 per 1000 kelahiran hidup, dan di RSUP Dr. M Djamil Padang ditemukan 33,6% dari 863 neonatus mengalami sepsis.^{3,4}

Diagnosis sepsis neonatorum sulit ditegakkan karena mempunyai gambaran klinis tidak spesifik. Diagnosis dini dan penanganan yang tepat dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien sehingga untuk membantu penilaian klinis diperlukan pemeriksaan penunjang. Kultur darah merupakan baku emas diagnosis sepsis neonatorum, namun hasilnya membutuhkan waktu 3-5 hari.⁵

Rasio I/T merupakan pemeriksaan sediaan apus darah tepi untuk melihat perbandingan neutrofil imatur/neutrofil total. Pada keadaan sepsis terjadi peningkatan pelepasan sel neutrofil imatur ke sirkulasi darah, dan terjadi peningkatan rasio I/T > 0,2.⁶ Penelitian di RS Sanglah Denpasar pada 130 neonatus diduga sepsis, didapatkan rasio I/T > 0,2 memiliki sensitivitas 96,4% dan spesifisitas 97,1%,⁷ sedangkan di RSCM didapatkan rasio I/T sebesar 0,52 sebagai petanda dini sepsis neonatorum terhadap 90 neonatus diduga sepsis.³

Bervariasinya nilai rasio I/T yang dilaporkan dari berbagai unit perawatan neonatus, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai gambaran rasio I/T pada tersangka sepsis neonatorum yang dirawat di Instalasi Perawatan Neonatus (IPN) RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Pemeriksaan rasio I/T dapat digunakan sebagai petanda dini dalam diagnosis sepsis neonatorum dengan biaya murah dan cepat dibandingkan menunggu hasil kultur darah sehingga penanganan sepsis dapat dilakukan sesegera mungkin.

METODE

Penelitian dilakukan secara deskriptif dengan pendekatan retrospektif melalui catatan rekam medik pasien, di Instalasi Rekam Medik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada bulan Februari 2015.

Populasi adalah seluruh tersangka sepsis neonatorum yang dirawat di IPN RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Kriteria inklusi adalah tersangka sepsis neonatorum yang melakukan pemeriksaan rasio I/T dan kultur darah. Kriteria eksklusi adalah neonatus dengan kongenital mayor, kelainan neurologik, hematologi-onkologi, endokrin, sepsis berat, dan syok septik. Data karakteristik pasien meliputi umur, jenis kelamin, faktor risiko, dan klasifikasi sepsis.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan $Z\alpha = 1,96$, $p = 50\%$, dan $d=10\%$. Berdasarkan rumus tersebut, besar sampel minimal adalah 97, dengan teknik pengambilan secara *consecutive sampling*.

Data diolah dengan program komputer dan disajikan dalam tabel distribusi frekuensi. Penelitian telah lolos kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau.

HASIL

Terdapat 97 tersangka sepsis neonatorum dan ditemukan 30 (30,9%) dengan diagnosis sepsis. Sebagian besar tersangka sepsis neonatorum berumur 0-6 hari (81,5%) dan berjenis kelamin laki-laki (56,7%).

Berdasarkan faktor risiko, sebagian besar tersangka sepsis neonatorum adalah usia gestasi < 37

minggu (48,5%), nilai Apgar rendah (35,1%), dan cairan ketuban

bercampur mekonium, berbau, dan berwarna hijau keruh (32%).

Tabel 1. Karakteristik demografis tersangka sepsis neonatorum

Variabel	Sepsis		Tidak sepsis		Total	
	n	%	n	%	n	%
Umur (hari)						
0-6	18	18,6	61	62,9	79	81,5
7-28	12	12,3	6	6,2	18	18,5
Total	30	30,9	67	69,1	97	100
Jenis kelamin						
Laki-laki	16	16,5	39	40,2	55	56,7
Perempuan	14	14,4	28	28,9	42	43,3
Total	30	30,9	67	69,1	97	100

Tabel 2. Kelompok faktor risiko

Faktor risiko	Tersangka sepsis neonatorum (n=97)		Sepsis neonatorum (n=30)	
	n	%	n	%
Risiko mayor				
Ketuban pecah >24 jam				
Ya	12	12,4	4	13,3
Tidak	85	87,6	26	86,7
Demam intrapartum >38 ⁰ C				
Ya	2	2,1	1	3,3
Tidak	95	97,9	29	96,7
Cairan ketuban bercampur mekonium, berbau, dan berwarna hijau keruh				
Ya	31	32	6	20
Tidak	66	68	24	80
Risiko minor				
Usia gestasi < 37 minggu				
Ya	47	48,5	24	80
Tidak	50	51,5	6	20
BBLSR				
Ya	23	23,7	16	53,3
Tidak	74	76,3	14	46,7
Nilai Apgar rendah (menit ke-1<5, menit ke-5 <7)				
Ya	34	35,1	8	26,7
Tidak	63	64,9	22	73,3
Kehamilan ganda				
Ya	10	10,3	6	20
Tidak	87	89,7	24	80
Keputihan pada ibu				
Ya	11	11,3	5	16,7
Tidak	86	88,7	25	83,3

Tabel 3. Klasifikasi sepsis

Klasifikasi sepsis	Sepsis neonatorum	
	n	%
SAD	6	20
SAL	24	80
Total	30	100

SAD = Sepsis Awitan Dini; SAL = Sepsis Awitan Lambat

Faktor risiko terbanyak pasien sepsis neonatorum adalah usia gestasi < 37 minggu (80%), BLSR (53,3%), dan nilai Apgar rendah (26,7%). Pada Tabel 3 dijumpai dari 30 kasus sepsis neonatorum, klasifikasi sepsis terbanyak termasuk SAL (80%).

Gambaran rasio I/T pada 97 tersangka sepsis neonatorum ditemukan sebanyak 50,5% memiliki rasio I/T $\geq 0,2$. Rasio I/T pada tersangka sepsis neonatorum memiliki nilai median 0,2 (0,02-0,8), kelompok sepsis 0,21 (0,03-0,8) dan kelompok tidak sepsis 0,16 (0,02-0,5).

Berdasarkan klasifikais sepsis, gambaran rasio I/T pada 30 pasien sepsis neonatorum ditemukan rasio I/T $\geq 0,2$ sebesar 56,7%. Rasio I/T pada kelompok SAL memiliki nilai median 0,23 (0,03-0,8) dan kelompok SAD sebesar 0,09 (0,06-0,5).

Tabel 4. Gambaran rasio I/T tersangka sepsis neonatorum

Rasio I/T	Sepsis		Tidak sepsis		Total	
	n	%	n	%	n	%
$\geq 0,2$	17	17,5	32	33	49	50,5
$< 0,2$	13	13,4	35	36,1	48	49,5
Total	30	30,9	67	69,1	97	100

Tabel 5. Gambaran rasio I/T pasien sepsis neonatorum berdasarkan klasifikasi

Rasio I/T	SAD		SAL		Total	
	n	%	n	%	n	%
$\geq 0,2$	2	6,7	15	50	17	56,7
$< 0,2$	4	13,3	9	30	13	43,3
Total	6	20	24	80	30	100

Tabel 6 Nilai median rasio I/T

Kelompok	n	Nilai minimum	Nilai median	Nilai maksimum
Tersangka sepsis neonatorum	97	0,02	0,2	0,8
Sepsis neonatorum	30	0,03	0,21	0,8
Tidak sepsis	67	0,02	0,16	0,5
SAD	6	0,06	0,09	0,5
SAL	24	0,03	0,23	0,8

PEMBAHASAN

Sepsis neonatorum menjadi salah satu penyebab tertinggi morbiditas dan mortalitas pada neonatus di negara berkembang.⁴ Berdasarkan hasil penelitian ditemukan 97 tersangka sepsis neonatorum yang dirawat di IPN RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau terdapat sebanyak 30 neonatus (30,9%) dengan diagnosis sepsis neonatorum dan 67 neonatus (69,1%) tidak sepsis. Tingginya proporsi neonatus dengan diagnosis tidak sepsis disebabkan karena sepsis neonatorum memiliki gejala klinis tidak spesifik sehingga berdasarkan gejala klinis sulit dibedakan dengan penyakit lain.⁵ Sebagian besar neonatus yang didiagnosis tidak sepsis mengalami gangguan pernapasan seperti sindrom gawat napas (SGN) dan *transient tachypnea of the newborn* (TTN).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 97 neonatus tersangka sepsis paling banyak ditemukan pada umur 0-6 hari (81,5%), begitu juga dengan 30 neonatus yang mengalami sepsis paling banyak pada umur 0-6 hari (60%). Hal ini sejalan dengan penelitian Mhada di Tanzania didapatkan 76,7% dari 330 neonatus yang mengalami sepsis berumur 0-6 hari.⁸ Tingginya proporsi neonatus tersangka sepsis pada umur < 7 hari kemungkinan karena sebagian besar bayi memiliki ≥ 2 faktor risiko minor seperti usia gestasi < 37 minggu dan BLSR sehingga lebih berisiko terkena sepsis karena perkembangan sistem imunitas yang belum sempurna.⁹

Pada hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 97 tersangka sepsis neonatorum, bayi laki-laki lebih

banyak ditemukan dibandingkan perempuan (56,7%), begitu juga dari 30 neonatus yang mengalami sepsis paling banyak terjadi pada laki-laki (53,3%). Rasio sepsis antara laki-laki dan perempuan 1,1:1, hasil ini hampir sama dengan penelitian di RSCM Jakarta yang mendapatkan rasio sepsis neonatorum antara laki-laki dan perempuan 1,25:1.³ Pada penelitian lainnya didapatkan bayi laki-laki lebih sering mengalami sepsis neonatorum, seperti di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan 56,8% laki-laki dari 125 neonatus sepsis yang dirawat, dan penelitian di Pakistan ditemukan 63,4% dari 112 sepsis neonatorum berjenis kelamin laki-laki.^{4,10} Sebuah hipotesis menjelaskan perbedaan ini karena faktor-faktor yang mengatur sintesis imunoglobulin mungkin pada kromosom X, oleh karena itu kehadiran dua kromosom pada perempuan menghasilkan fungsi pertahanan terhadap infeksi lebih besar.¹¹

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa kelompok faktor risiko yang paling banyak terjadi pada tersangka sepsis neonatorum adalah usia gestasi < 37 minggu, nilai Apgar rendah, serta cairan ketuban bercampur mekonium, berbau, dan berwarna hijau keruh, dengan persentase secara berurutan masing-masing sebesar 48,5%, 35,1%, dan 31%. Penelitian Utomo MT melaporkan bahwa dari 97 neonatus diduga sepsis, didapatkan empat faktor risiko yang berhubungan erat dengan kejadian sepsis neonatorum yaitu BBLR, prematuritas, cairan ketuban bercampur mekonium, dan proses persalinan dengan operasi *caesar*.¹² Dengan demikian hasil penelitian yang

menyerupai dengan studi ini adalah prematuritas dan cairan ketuban bercampur mekonium.

Pada penelitian ini ditemukan sebagian besar neonatus yang mengalami sepsis berasal dari usia gestasi < 37 minggu, BBLSR, dan nilai Apgar rendah, dengan persentase masing-masing sebesar 80%, 53,3%, dan 26,7%. Penelitian di RSCM Jakarta, didapatkan prematuritas menjadi faktor risiko sepsis sebesar 63,3% dari 90 sepsis neonatorum, dan di Pakistan 69% dari 48 neonatus sepsis.^{3,13} Hasil serupa juga ditemukan di Filipina yang melaporkan bahwa 64,7% dari 11 neonatus sepsis merupakan prematur,⁹ sedangkan di Irak didapatkan dari 50 sepsis neonatorum, 14% BBLSR.¹⁴ Demikian juga di RS Dr. Soetomo, kejadian sepsis neonatorum dilaporkan 2,75 kali lebih sering terjadi pada bayi dengan berat badan lahir < 2500 gram.¹² Bayi prematur berisiko tinggi terkena infeksi karena pembentukan sistem imun masih belum sempurna seperti rendahnya fagositosis, aktivitas kemotaksis yang terbatas, serta penurunan produksi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Barrier alamiah kulit pada bayi prematur juga lebih tipis dan lemah dalam mencegah mikroorganisme patogen masuk ke dalam jaringan yang lebih dalam dibandingkan bayi cukup bulan.¹¹ Transpor pasif antibodi ibu melalui plasenta seperti imunoglobulin terjadi pada akhir trimester ketiga kehamilan sehingga bayi yang lahir pada usia gestasi < 37 minggu mempunyai kekebalan tubuh yang lemah dalam melawan infeksi. Bayi BBLR berisiko mengalami sepsis neonatorum karena pematangan organ tubuh seperti hati,

paru, pencernaan, dan otak belum sempurna. Selain itu, pada bayi prematur memerlukan rawat inap lebih panjang yang dapat meningkatkan risiko terhadap infeksi nosokomial.^{11,15} Nilai Apgar rendah merupakan faktor risiko sepsis di RSUP Sanglah Denpasar sebesar 60,9% dari 138 neonatus sepsis,¹⁶ dan di RSCM Jakarta dilaporkan nilai apgar rendah menjadi salah satu faktor yang berhubungan erat terjadinya sepsis pada 90 neonatus sepsis yang dirawat.³ Bayi yang lahir dengan nilai Apgar rendah membutuhkan prosedur intervensi yang banyak seperti pemasangan kateter umbilikal dan prosedur ventilasi mekanik sejak usia awal sehingga dapat terinfeksi oleh kuman di tempat perawatan dan meningkatkan risiko terjadinya sepsis.¹⁷

Pada penelitian ini didapatkan bahwa SAL merupakan kelompok klasifikasi sepsis terbanyak yaitu 80% dari 30 sepsis neonatorum. Hasil ini sejalan dengan penelitian di India ditemukan dari 335 kasus sepsis neonatorum, klasifikasi sepsis terbanyak merupakan SAL yang berjumlah 176 (52,5%).¹⁸ Pada penelitian ini, SAL terjadi pada sebagian besar bayi prematur yang merupakan BBLSR sehingga membutuhkan rawat inap lebih lama serta dilakukannya prosedur invasif dan pemberian nutrisi parenteral dalam jangka waktu yang lama, dapat meningkatkan risiko bayi terkena infeksi. Selain faktor di atas, beberapa hal lain yang mungkin bisa menyebabkan bayi berisiko terinfeksi antara lain pemberian makanan selain ASI, tingkat higienitas, dan fasilitas yang tersedia di ruang perawatan.¹⁹

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa dari 97 tersangka sepsis neonatorum, sebanyak 50,5% neonatus memiliki rasio I/T $\geq 0,2$. Hasil penelitian di India melaporkan bahwa dari 70% dari 100 neonatus diduga sepsis memiliki rasio I/T $\geq 0,2$.¹¹ Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel dan karakteristik neonatus yang diteliti dari setiap rumah sakit berbeda, serta bervariasinya interpretasi dari pembacaan sediaan darah tepi di mikroskop oleh para *observer*. Selain itu, pembuatan sediaan apusan darah tepi yang kurang bagus juga mempengaruhi hasil pemeriksaan rasio I/T.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan rasio I/T pada tersangka sepsis neonatorum memiliki nilai median 0,2 (0,02-0,8) tidak jauh berbeda dengan rasio I/T pada pasien sepsis neonatorum yang memiliki nilai median 0,21 (0,03-0,8). Hasil ini sesuai dengan batasan yang digunakan pada penelitian Thermiany yaitu rasio I/T $> 0,2$ sebagai penanda sepsis.⁷

Nilai rasio I/T $\geq 0,2$ lebih banyak terdapat pada kelompok tidak sepsis (33%) dibanding kelompok sepsis (17,5%) pada hasil penelitian ini. Hasil berbeda ditemukan di India yang melaporkan bahwa dari 100 neonatus diduga sepsis sebanyak 70% memiliki rasio I/T $\geq 0,2$ dan 50% diantaranya sepsis.¹¹ Perbedaan ini mungkin disebabkan karena peningkatan rasio I/T dapat dipengaruhi oleh berbagai proses noninfeksi seperti pneumotoraks, sindrom aspirasi mekonium, pemberian oksitosin dalam jangka waktu lama, dan proses persalinan.²⁰⁻²² Dengan demikian pemeriksaan rasio I/T perlu

dikombinasikan dengan gejala klinis pasien dan pemeriksaan penunjang lain dalam diagnosis dini sepsis neonatorum atau pemeriksaan dilakukan serial untuk *follow up* dalam mengevaluasi perjalanan penyakit pasien. Selain itu, hasil penelitian didapatkan sebanyak 13 subjek yang menderita sepsis menunjukkan hasil normal (rasio I/T $< 0,2$). Hal ini mungkin disebabkan karena waktu pengambilan dan pemeriksaan sampel darah untuk pemeriksaan rasio I/T dan kultur darah tidak selalu dilakukan pada hari yang sama.

Pada penelitian ini gambaran rasio I/T berdasarkan klasifikasi sepsis, didapatkan kelompok SAL (n=24) memiliki nilai median 0,23 (0,03-0,8) dan kelompok SAD (n=6) yaitu 0,09 (0,06-0,5). Penelitian Selimovic di Turki didapatkan nilai median rasio I/T pada kelompok SAD (n=199) adalah 0,06 (0,09-0,48).²³ Perbedaan nilai median yang diperoleh karena jumlah sampel pada penelitian Selimovic jauh lebih banyak dibandingkan penelitian ini. Penelitian lain mengenai gambaran rasio I/T pada kelompok SAL dan perbandingan nilai median antara kedua klasifikasi belum ditemukan.

Pada penelitian didapatkan bahwa dari 30 sepsis neonatorum, nilai rasio I/T $\geq 0,2$ lebih banyak ditemukan pada kelompok SAL (50%) dibandingkan kelompok SAD (6,7%). Hal ini sejalan dengan penelitian Easa OZ di Irak, didapatkan sebanyak 87 (58%) dari 150 neonatus sepsis memiliki rasio I/T $> 0,2$ yang terdiri dari 61 neonatus (70%) kelompok SAL dan 26 neonatus (30%) kelompok SAD.²⁴ Hasil penelitian juga menemukan bahwa 4 dari 6 neonatus SAD memiliki rasio

I/T < 0,2. Namun belum dapat disimpulkan faktor yang menjadi penyebab, oleh karena jumlah sampel penelitian pada kelompok SAD yang sangat sedikit.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain jumlah sampel yang sedikit karena pemeriksaan rasio I/T di RSUD Arifin Achmad baru dimulai dilakukan pada tahun 2013 sehingga jumlah kasus sepsis yang diperiksa dengan rasio I/T masih sedikit. Selain itu teknik pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* sehingga tidak semua subjek penelitian memiliki kesempatan yang sama untuk terpilih sebagai sampel penelitian. Pada penelitian ini pengambilan data rasio I/T dari catatan rekam medik pasien berdasarkan hasil pemeriksaan rasio I/T yang dilakukan oleh beberapa *observer*.

SIMPULAN

Rasio I/T pada tersangka sepsis neonatorum yang dirawat di IPN RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau adalah $\geq 0,2$ sebesar 50,5%. Di antara 97 tersangka sepsis neonatorum yang paling banyak dijumpai adalah umur 0-6 hari (81,5%), laki-laki (56,7%), dan usia gestasi < 37 minggu (48,5%). SAL merupakan klasifikasi terbanyak dari 30 sepsis neonatorum (80%).

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan memfokuskan faktor-faktor yang mempengaruhi SAL karena hasil penelitian menunjukkan sebagian besar kasus sepsis yang merupakan SAL.

Kemudian disarankan untuk melakukan uji diagnostik (rasio I/T)

dengan menggunakan jumlah sampel lebih banyak (sesuai dengan taraf kepercayaan penelitian), dikombinasikan dengan tes diagnosis sepsis lain, serta dilakukan oleh *observer* yang sama, sehingga didapatkan akurasi untuk diagnosis dini sepsis neonatorum atau sebagai *follow up* terapi pasien sepsis neonatorum di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Selain itu, diperlukan penelitian lanjutan mengenai gambaran rasio I/T pada kelompok SAD dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak (sesuai dengan taraf kepercayaan penelitian).

DAFTAR PUSTAKA

1. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. Dalam: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editor. Krugman's infectious disease of children. Edisi ke-11. Philadelphia: Mosby; 2004. h. 545-61.
2. Putri SI, Djamal A, Rahmatini. Sensitivitas bakteri penyebab sepsis neonatorum terhadap meropenem di neonatal intensive care unit dan perinatologi RSUP DR M Djamil Padang tahun 2012. Jurnal Kesehatan Andalas. 2014;3(3):477-81.
3. Roeslani RD, Amir I, Nasrullah MH, Suryani. Penelitian awal: faktor risiko pada sepsis neonatorum awitan dini. Sari Pediatri. 2013;14(6):363-8
4. Putra PJ. Insiden dan faktor-faktor yang berhubungan dengan sepsis neonatus di RSUP Sanglah Denpasar. Sari Pediatri. 2012;14(3):205-10.

5. Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir. Dalam: Kasim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, editor. Buku ajar neonatologi. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2008. h. 170–87.
6. Dear P. Infection in the newborn. Dalam: Rennie JM, editor. Robertson's text book of neonatology. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier; 2005. h. 1011–92.
7. Thermiany AS, Retayasa W, Kardana M, Lila IN. Diagnostic accuracy of septic markers for neonatal sepsis. *Paediatr Indones*. 2008;48(5):299–305.
8. Mhada TV, Fredrick F, Matee MI, Massawe A. Neonatal sepsis at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania; aetiology, antimicrobial sensitivity pattern and clinical outcome. *BMC Public Health*. 2012;12:1–6.
9. Mayuga AM, Isleta FP. Clinical correlation of neonatal and maternal hematological parameters as predictors of neonatal sepsis. *PIDSP Journal*. 2005;9(2):36–43.
10. Aftab R, Iqbal I. Changing pattern of bacterial isolates and their antibiotic sensitivity in neonatal septicemia: a hospital based study. *NMJ*. 2009;1(2):3–8.
11. Desai P, Shah AN, Pandya T, Desai P. C - reactive protein, immature to total neutrophil ratio and micro ESR in early diagnosis of neonatal sepsis. *IJBAR*. 2014;5(8):364–6.
12. Utomo MT. Risk factor of neonatal sepsis: a preliminary study in Dr. Soetomo Hospital. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*. 2010;1(1):23–6.
13. Shirazi H, Riaz Z, Tahir R. Role of the hematological profile in early diagnosis of neonatal sepsis. *Ann Pak Ins Med Sci*. 2010;6(3):152–5.
14. Naher HS, Khamael AB. Neonatal sepsis; the bacterial causes and the risk factors. *International Research Journal of Medical Sciences*. 2013;1(6):19–22.
15. Gessner BD, Castrodale L, Gabarro MS. Etiologies and risk factors for neonatal sepsis and pneumonia mortality among alaskan infants. *Epidemiol Infect*. 2005;133:877–81.
16. Kardana IM. Pola Kuman dan Sentisifitas Antibiotik di Ruang Perinatologi Perinatologi. *Sari Pediatri*. 2011;12(6):381–5.
17. Shah GS, Budhathoki S, Mandal RN. Risk factor in early neonatal sepsis. *Kathmandu University Med J*. 2006;4(2):187–91.
18. Nautiyal S, Kataria VK, Jauhari S, Pahuja VK, Roy RC. Correlation of blood culture and band cell ratio in neonatal septicaemia. *IOSR-JDMS*. 2014;13(3):55–8.
19. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2008;75(3):261–6.
20. Shah AB, Padbury FJ. Neonatal sepsis and old problem with new insight. *Virulence*. 2014;5(1):170–8.
21. Kosim MS. Infeksi neonatal akibat air ketuban keruh. *Sari Pediatri*. 2009;11(3):212–8.
22. Blackburn S. Maternal, fetal & neonatal physiology: a clinical

- perspective. 4th ed. USA: Elsevier; 2007.
23. Selimovic A, Skokic F, Bazardzanovic M, Selimovic F. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2010;52(2):139–44.
24. Easa OZ. Early-and late-onset neonatal sepsis: risk factors and outcome study. *Karbala J Med.* 2012;5(1):1313–21.