

Literature Review: Trombositopenia sebagai Deteksi Dini pada Pasien Sepsis Neonatorum

**Qintana Dianissa Sutomo*, Annisa Rahmah Furqaani, RB.
Soeherman Herdiningrat**

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*qintanadianissa@gmail.com, annisarahmahf@gmail.com, bambangsoeherman@yahoo.com

Abstract. Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by immune dysregulation against infection. The purpose of this literature review is to collect previous research data on thrombocytopenia as early detection in neonatal sepsis patients. The results of this study showed that the standard diagnosis is based on bacterial culture from body fluids, but bacterial culture is hampered by low sensitivity, high false negative results due to high potential contamination, and slow analysis time. The high mortality rate of sepsis makes early detection essential. Monitoring and assessment of risk factors and hematologic profile is an attempt at early detection. Thrombocytopenia occurs 24 hours after infection. The activation of platelets causes clot formation which increases platelet utilization, leading to thrombocytopenia. Thus it can be concluded that thrombocytopenia can be used as early detection in patients with neonatal sepsis.

Keywords: *Neonatal, Sepsis, Thrombocytopenia.*

Abstrak. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. Tujuan studi literatur ini untuk mengumpulkan data penelitian terdahulu mengenai trombositopenia sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum. Hasil dari studi ini menunjukkan standar baku diagnosis didasarkan pada kultur bakteri dari cairan tubuh, namun kultur bakteri ini terhambat oleh sensitivitas yang rendah, hasil negatif palsu yang tinggi karena tingginya potensi kontaminasi, dan waktu analisis yang lambat. Angka kematian sepsis yang tinggi sehingga penting dilakukan deteksi dini. Pemantauan dan penilaian faktor risiko dan profil hematologi merupakan upaya deteksi dini. Trombositopenia terjadi 24 jam setelah infeksi. Adanya aktivasi trombosit menyebabkan pembentukan clot sehingga meningkatkan pemakaian trombosit, sehingga menyebabkan trombositopenia. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa trombositopenia dapat digunakan sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum.

Kata Kunci: *Neonatal, Sepsis, Thrombocytopenia.*

A. Pendahuluan

Menurut International Consensus Definition for Pediatric Sepsis, Sepsis adalah Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) disertai dengan infeksi (1). Sepsis neonatorum menyebabkan mortalitas dan morbiditas neonatus (2). Faktor risiko paling sering pada sepsis adalah lahir prematur dan berat badan lahir rendah (BBLR) (3).

Prevalensi sepsis neonatorum ini sering terjadi di negara berkembang (2). Menurut World Health Organization pada tahun 2021, Sepsis menyebabkan 8% kematian neonatal (4). Insidensi Sepsis Awitan Dini adalah 0,9-1,5 dari 1000, sedangkan sepsis awitan lambat memiliki insidensi pada negara berkembang yaitu 3 – 3,7 dari 100 kelahiran (5).

Standar baku diagnosis sepsis neonatorum adalah kultur bakteri (Naura Mufida Marsya et al., 2021). Kultur bakteri ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas kultur darah secara keseluruhan rendah, sebagian bergantung pada volume darah yang diambil, waktu pengambilan darah, pengobatan sebelumnya dengan antibiotik, dan keberadaan organisme yang hidup (6). Dengan mortalitas tinggi maka perlu dideteksi secara dini untuk memperbaiki prognosis (7). Salah satunya dengan pemeriksaan nilai trombosit yang terdapat pada pemeriksaan darah lengkap.

Trombosit berperan dalam inflamasi kronik (8) Proses ini dimediasi pelepasan senyawa dari granula padat, termasuk growth factor, Immunoglobulin G, dan sistem komplemen (9).

Permukaan trombosit memiliki reseptor yang mengatur respons hemostatik dan memicu kaskade proinflamasi dan imun (9). Trombosit memiliki Toll-like receptors (TLRs) 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 9 (10). TLR berfungsi sebagai sensor patogen (9). Aktivasi trombosit terjadi saat patogen mengenai permukaan trombosit menyebabkan interaksi trombosit yang terstimulasi dan neutrofil sehingga terbentuk neutrophil extracellular traps (NET) untuk menangkap bakteri dan agregasi trombosit (3). Menurut Assinger (11) menyatakan bahwa terjadi penurunan umur dari trombosit yang beredar dalam sirkulasi tubuh pada pasien sepsis neonatorum.

Sepsis ini dapat dipengaruhi faktor risiko maternal dan neonatal hal ini selaras dengan Al-Qur'an surah An-Nisa ayat 9, menyatakan bahwa "Dan hendaklah takut (kepada Allah) orang-orang yang sekiranya mereka meninggalkan keturunan yang lemah di belakang mereka yang mereka khawatir terhadap (kesejahteraan)nya. Oleh sebab itu, hendaklah mereka bertakwa kepada Allah, dan hendaklah mereka berbicara dengan tutur kata yang benar". Ibu hamil memperhatikan nutrisi saat hamil, melaksanakan pemeriksaan USG secara rutin untuk mengetahui perkembangan janin serta mendeteksi adanya komplikasi selama kehamilan yang dapat menjadi faktor risiko sepsis neonatorum.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: "Bagaimana Trombositopenia sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum?". Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui trombositopenia sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum.

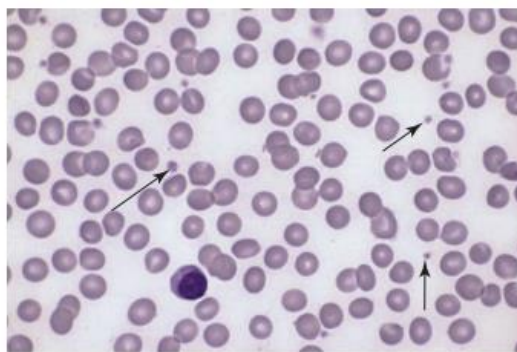
B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis studi literatur dengan metode studi literatur berupa pengumpulan data pustaka lalu membaca dan menganalisis serta terbentuk kesimpulan. Penelitian ini bersifat analisis deskriptif dengan menguraikan data yang diperoleh dan dilakukan pemaparan. Pencarian jurnal melalui Pubmed, Science Direct, dan Springer Link, menggunakan kata kunci "Neonatal Sepsis" AND "Thrombocytopenia".

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Trombosit

Trombosit berbentuk fragmen sel kecil yang bersirkulasi di dalam darah dan memiliki peran dalam homeostasis dan integritas vaskular. (12) Trombosit berasal dari sel prekursor yaitu megakariosit. Trombosit bersirkulasi dalam darah tepi selama 7 sampai 10 hari, trombosit yang tidak dapat hidup atau yang sudah tua dikeluarkan oleh limpa dan hati. Ukuran dengan diameter 2–3 µm, tebal 0.5 µm, dan bentuknya bulat menuju oval. Matur trombosit tidak memiliki bahan inti dan hanya mengandung sisa kompleks golgi, jumlah ribosom yang relatif kecil dan sejumlah kecil mRNA (13)



Gambar 1. Apusan Darah Tepi Trombosit (panah hitam)

Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit membentuk plug mekanis selama respons hemostatik terhadap cedera vaskular. Kebocoran darah spontan dari pembuluh darah kecil tanpa adanya trombosit. Ada tiga fungsi utama trombosit: adhesi, agregasi, dan amplifikasi. Imobilisasi trombosit di tempat cedera vaskular memerlukan interaksi spesifik antara trombosit-pembuluh darah (adhesi) dan trombosit-trombosit (agregasi), keduanya sebagian dimediasi melalui Von Willebrand Factor (VWF) (14).

Trombositopenia

Trombositopenia adalah batas bawah interval untuk trombosit dengan nilai $<150.000/\text{mm}^3$. Trombositopenia disebabkan oleh tiga proses yaitu penurunan produksi sumsum tulang, sekuestrasi, dan/atau peningkatan destruksi trombosit. Gangguan produksi dapat diwariskan atau didapat (15).

Sepsis Neonatorum

Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia, Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi (16). Tingkat morbiditas dan mortalitas dari sepsis neonatorum masih sangat tinggi. Tanda-tanda yang muncul tidak spesifik, namun dapat terlihat jaundice, sulit bernapas dan makan, suhu tidak stabil, serta denyut jantung berubah-ubah (17).

Sepsis neonatorum diklasifikasikan menjadi sepsis awitan dini dan sepsis awitan lambat. Sepsis awitan dini muncul dari awal lahir hingga tiga hari pertama kehidupan dan sepsis awitan lambat muncul setelah empat hari hingga usia dua puluh delapan hari (18). Sepsis awitan dini didapat saat sebelum atau selama persalinan, mikroorganisme biasanya berasal dari saluran genitourinari ibu. Awitan lambat paling sering terjadi pada bayi yang tetap dirawat di rumah sakit dalam waktu yang lama, seperti bayi prematur atau bayi cukup bulan yang memerlukan rawat inap yang lama dan prosedur invasif, dengan mikroorganisme yang paling umum didapat di rumah sakit (19).

Faktor Risiko Sepsis Neonatorum

Faktor risiko untuk awitan dini adalah ketuban pecah lebih dari delapan belas jam dan chorioamnionitis (19). Hal ini sejalan dengan penelitian Ahmad (20). Sedangkan, faktor risiko yang paling penting untuk sepsis neonatorum awitan lambat adalah prematuritas, penembusan natural barriers, penggunaan kateter jangka panjang, prosedur invasif, penggunaan H2 blockers, berat badan lahir rendah, demam pada ibu selama persalinan (21).

Patogenesis Sepsis Neonatorum

Imunitas tubuh terbagi menjadi sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan bersifat cepat dan nonspesifik. Terdiri dari barrier, sel fagosit, sistem komplemen, dan komponen inflamasi (22). Respon imun ini merupakan garis pertahanan pertama. Sistem imunitas ini mengeliminasi patogen tanpa paparan patogen tertentu sebelumnya (22,23).

Bentuk sistem kekebalan pertama pada sepsis neonatorum adalah physical barriers, termasuk permukaan kulit dan mukosa (22). Lapisan paling luar kulit yaitu stratum korneum berfungsi mencegah invasi mikroba. Banyak komponen yang terdapat pada permukaan kulit dan mukosa memiliki fungsi untuk mencegah infeksi, di antaranya pH asam, mukus, silia, enzim proteolitik, APP, opsonin seperti protein surfaktan, makrofag, sel dendritik, polymorphonuclear neutrophils (PMN), dan sel T, serta organisme komensal. Protein dan peptida antimikroba pada permukaan kulit neonatus mampu membunuh atau menonaktifkan patogen. Respon imun kulit ini kurang umum pada bayi prematur. Dalam mukosa pernapasan, kekebalan dipertahankan dalam rahim oleh cairan ketuban dan APP paru, protein surfaktan A dan D, makrofag alveolar, dan PMN(22).

Setelah fungsi barrier lokal terganggu, pengenalan patogen oleh sel imun lokal merupakan langkah pertama menuju pengembangan respon imun. Beberapa kelas pathogen recognition receptors (PRR) berfungsi sebagai pathogen-associated molecular patterns (PAMP), termasuk komponen dinding sel dan membran sel, flagel, asam nukleat, dan karbohidrat. Recognition receptor tersebut dapat mengaktifkan sistem imun adaptif (23).

Stimulasi PRR menghasilkan transkripsi dan translasi mediator inflamasi secara cepat yang diarahkan pada aktivasi seluler dan pembersihan organisme patogen. Selama sepsis, beberapa sitokin proinflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-12, IL-18, IFN- γ , dan tumor necrosis factor (TNF)- α (22). Pada neonatus terjadi penurunan kemampuan untuk memproduksi sitokin inflamasi, terutama tumor necrosis factor (TNF)- α dan interleukin-6. Selain itu, sel-sel neonatus menginduksi produksi IL-10 dan mampu menghambat sintesis sitokin proinflamasi. Neutrofil dan sel dendritik memiliki penurunan fungsi. Hal ini menyebabkan penurunan produksi sitokin pada neonatus dan penurunan aktivitas natural killer cell. Penurunan sistem kekebalan tubuh bawaan menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri dan virus pada neonatus (23).

Selanjutnya, imunitas adaptif bersifat lebih spesifik dan membutuhkan beberapa hari untuk terbentuk (22). Sistem kekebalan ini untuk mengeliminasi patogen tertentu dan dapat memicu cedera host (22,23). Di dalam bayi baru lahir, sistem imun adaptif meningkatkan fungsinya secara perlahan-lahan.

PMN adalah efektor utama dari pertahanan seluler imun bawaan. Sel endotel menghasilkan activating cytokines dan gradien kemokin yang merekrut PMN yang bersirkulasi ke tempat infeksi menyebabkan penghancuran bakteri yang tidak difagositosis tetapi juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan lokal, termasuk cedera endotel dengan demikian berperan dalam progresi dari sepsis. Deplesi PMN secara cepat di sumsum tulang selama infeksi dapat menyebabkan neutropenia, dengan konsekuensi gangguan pertahanan antimikroba dan peningkatan risiko kematian secara signifikan (22).

Monosit, makrofag, dan sel dendritik memperkuat rekrutmen seluler melalui produksi mediator inflamasi, aktivasi endotelium, fagositosis dan pembunuhan patogen, serta presentasi antigen ke sel T dan B dari sistem imun adaptif (22). Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang berfungsi mirip dengan neutrofil. Makrofag juga melepaskan sitokin yang merangsang produksi antimikroba seperti C-Reactive Protein dan bertindak sebagai APC untuk menandai patogen untuk dihancurkan (24).

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang bervariasi serta tidak spesifik, membuat diagnosis sepsis neonatorum dini sulit dan merupakan predisposisi penggunaan antibiotik yang berlebihan.(19) Selain itu, hal-hal yang mempengaruhi manifestasi adalah durasi infeksi, virulensi agen penyebab, dan tingkat kematangan sistem pertahanan tubuh.(25) Tanda-tanda klinis yang biasanya muncul pada pasien sepsis adalah apnea, kesulitan bernapas, sianosis, takikardia atau bradikardia, perfusi yang buruk atau syok, letargi, hipotonia, kejang, distensi abdomen, muntah, hepatomegali, jaundice, ketidakstabilan suhu tubuh, petechiae atau purpura, intoleransi makanan, dan diare (19,25)

Diagnosis Sepsis Neonatorum

Neonatus yang dicurigai sepsis harus dilakukan pengumpulan kultur darah dan cairan serebrospinal (19). Darah dan cairan serebrospinal digunakan untuk pemeriksaan gold standard dalam diagnosis sepsis neonatorum adalah isolasi mikroorganisme dengan kultur (seringkali sekitar 24 hingga 72 jam) (26).

Penggunaan kultur darah sebagai pemeriksaan baku karena sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi sehingga dapat penegakan diagnosisnya melihat adanya bakteremia pada pasien dengan cara isolasi bakteri (27,28). Namun, sensitivitas dan spesifisitas kultur darah secara keseluruhan rendah, sebagian bergantung pada volume darah yang diambil, waktu pengambilan darah, pengobatan sebelumnya dengan antibiotik, dan keberadaan organisme yang hidup (6).

Trombositopenia sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum

Sepsis dikaitkan dengan trombositopenia pada neonatus, dikaitkan dengan penurunan megakariopoiesis dalam pengaturan pemakaian trombosit dengan pembentukan clot (22). Patogen yang masuk ke dalam tubuh mengaktifkan trombosit, trombosit ini memediasi respon sentral terhadap aktivitas inflamasi dan imun. Patogen dan faktor sistemik yang bersirkulasi pada lingkungan septik seperti trombin, adenosin difosfat. Proses ini menyebabkan agregasi trombosit-leukosit, sekresi faktor mikroba, dan sinyal ke sel target. Respon ini dapat bersifat adaptif terhadap host selama infeksi (9).

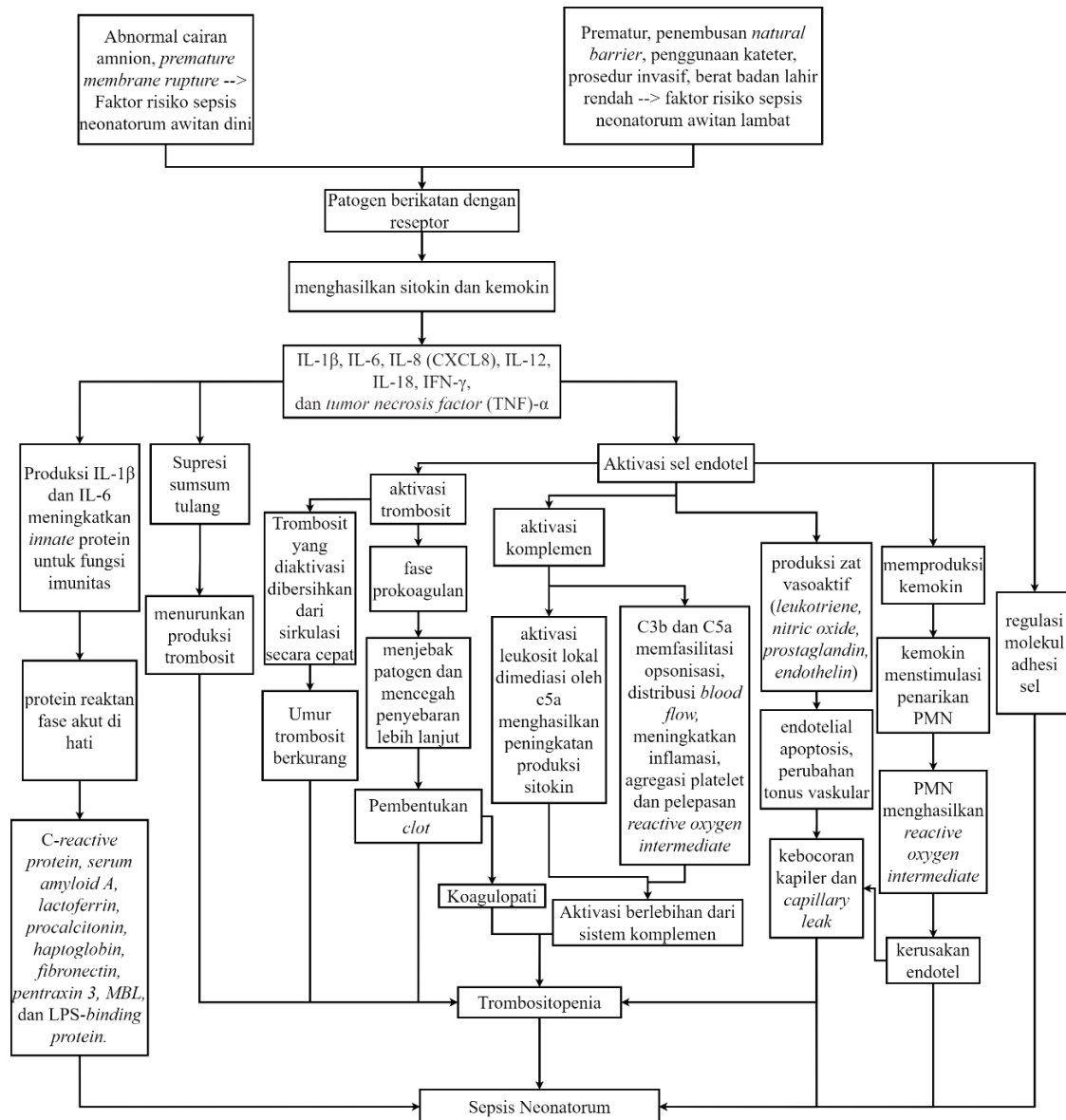
Permukaan trombosit penuh dengan banyak reseptor yang tidak hanya mengatur respons hemostatik tetapi juga memicu kaskade proinflamasi dan imun. Trombosit memiliki TLR membentuk mekanisme langsung yang berfungsi sebagai sensor patogen. TLR mengikat beragam ligan dari banyak patogen infeksius, termasuk bakteri, virus, parasit, dan protozoa (9). Interaksi antara permukaan reseptor dengan ligan menyebabkan trombosit merespon patogen dan berinteraksi secara langsung dengan immune effector cell dan berinteraksi dengan vaskular endotel (9).

TLR4 kemudian dapat berkontribusi pada cedera dan disfungsi endotel. Trombosit teraktivasi dalam pembentukan bekuan dan dikeluarkan dari sirkulasi oleh hati, berpotensi mengakibatkan trombositopenia (22). Zat vasoaktif yang dilepaskan dari leukosit teraktivasi, trombosit, dan sel endotel termasuk platelet-activating factor, leukotrienes, thromboxanes, NO, histamine, prostaglandin, dan bradykinin. Keseimbangan NO dan endotelin 1, suatu vasokonstriktor, dapat terganggu dengan kerusakan endotel, mendukung efek konstiksi dari endotelin-1 dan menyebabkan iskemia dan cedera.

Apoptosis sel endotel, pelepasan dari lamina, dan perubahan tonus vaskular bergabung untuk menyebabkan kebocoran kapiler hingga hipovolemia, syok, dan kegagalan organ (22). Trombosit ini diaktifkan karena inflamasi vaskular yang meluas yang mengarah pada perkembangan kejadian mikrotrombotik intravaskular di seluruh sirkulasi sistemik menyebabkan peningkatan perdarahan dan pembekuan.

Trombosit yang terstimulasi dan neutrofil menyebabkan pembentukan neutrophil extracellular traps (NET), yang menangkap bakteri yang bersirkulasi tetapi juga meningkatkan agregasi trombosit sehingga membentuk suatu gumpalan atau clot. Clot yang terbentuk mengurangi jumlah trombosit yang bersirkulasi pada sepsis. Sejumlah patogen telah terbukti berinteraksi dengan trombosit secara langsung (10).

Kegagalan produksi trombosit karena berkurangnya megakariosit atau efek merusak dari endotoksin diakibatkan karena dihasilkannya sejumlah sitokin dan kemokin (29). Sumsum tulang sebagai tempat trombopoiesis menjadi habis dan tertekan sebagai bagian dari respon host (10). Trombositopenia terjadi 24 jam setelah infeksi (3).



Gambar 2. Trombositopenia sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dan analisis dalam penelitian ini, faktor risiko adanya sepsis dipengaruhi oleh faktor maternal dan neonatal. Faktor ini dapat mempengaruhi adanya infeksi yang mengakibatkan terjadinya sepsis. Dengan adanya infeksi dapat meningkatkan fungsi trombosit untuk mengeliminasi patogen. Oleh karena itu, peneliti menyimpulkan bahwa trombositopenia dapat digunakan sebagai deteksi dini pada pasien sepsis neonatorum.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dan membantu dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kliegman R, Blum NJ, Shah SS, ST Geme III JW, Tasker RC, Wilson KM. Textbook of Pediatrics. Edisi ke-2. Canada: Elsevier; 2020.
- [2] Bulbul A, Odabasi IO. Neonatal sepsis. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2020;54(2):142–58.
- [3] Addil F, Rehman A, Najeeb S, Imtiaz H, Khan S. Neonatal sepsis : the frequency of thrombocytopenia. 2021;12(6):442–4.

- [4] WHO. Introduction to maternal and neonatal infections and to infection prevention and control [Internet]. WHO. 2021. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/ipc/maternalcare/ipc.mat.neon.module1.intro-to-ipc-pdf.pdf?sfvrsn=8587a489_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/ipc/maternalcare/ipc.mat.neon.module1.intro-to-ipc-pdf.pdf?sfvrsn=8587a489_5)
- [5] Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1–13.
- [6] Tessema B, Lippmann N, Willenberg A, Knüpfer M, Sack U, König B. The diagnostic performance of interleukin-6 and c-reactive protein for early identification of neonatal sepsis. *Diagnostics*. 2020;10(11):1–12.
- [7] Hu J, Qin X. Bacteria profiles and risk factors for proven early-onset sepsis in preterm neonates. *Saudi Med J*. 2021;42(12):1281–8.
- [8] Ogundare E, Akintayo A, Aladekomo T, Adeyemi L, Ogunlesi T, Oyelami O. Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian hospital. *Afr Health Sci*. 2019;19(3):2390–9.
- [9] Middleton E, Rondina MT. Platelets in Infectious Disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2016;2016(1):256–61.
- [10] O'Reilly D, Murphy CA, Drew R, El-Khuffash A, Maguire PB, Ainle FN, et al. Platelets in Pediatric and Neonatal Sepsis: Novel Mediators of the Inflammatory Cascade. *Pediatr Res*. 2022;91(2):359–367.
- [11] Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in sepsis: An update on experimental models and clinical data. *Front Immunol*. 2019;10:1–19.
- [12] Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Sci World J*. 2014;2014:1–16.
- [13] McKenzie SB, Williams JL. Hematology. Edisi ke-3. England: Pearson; 2016.
- [14] [Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology. Edisi ke-7. New Delhi: WILEY Blackwell; 2016.
- [15] Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 20th Editi. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 3790 p.
- [16] Hadinegoro SRS, Chairulfatah A, Latief A, H.Pudjiadi A, Malisie RF, Alam A. Konsensus diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. *Ikatan Dokter Anak Indonesia*. 2016.
- [17] Salama K, Gad A, El Tatawy S. Sepsis profile and outcome of preterm neonates admitted to neonatal intensive care unit of Cairo University Hospital. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 2021;69(1):1–9.
- [18] Arcagok BC, Karabulut B. Platelet to lymphocyte ratio in neonates: A predictor of early onset neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):1–8.
- [19] Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;96(51):80–6.
- [20] Hafidz A, Yuniati T, Solek P. Neopterin Serum sebagai Prediktor Dini Luaran Perburukan pada Sepsis Neonatorum. *Glob Med Heal Commun*. 2017;5(3):241–6.
- [21] Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–12.
- [22] Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of neonatal sepsis. *Fetal Neonatal Physiol*. 2017;1536–52.
- [23] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):373–96.
- [24] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49–60.

- [25] Ronchetti MP, Bersani I, Piersigilli F, Auriti C. Neonatal Sepsis. *Neonatal Sepsis Arch Paediatr Dev Pathol*. 2017;1(3):1015.
- [26] Ershad M, Mostafa A, Cruz M Dela, Vearrier D. Neonatal sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2019;7(3):83–90.
- [27] Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170–8.
- [28] Utomo MT, Sumitro KR, Etika R, Widodo ADW. Current-proven neonatal sepsis in indonesian tertiary neonatal intensive care unit: A hematological and microbiological profile. *Iran J Microbiol*. 2021;13(3):266–73.
- [29] Makkar M, Pathak R, Garg S, Gupta C, Mahajan N. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Neonatol*. 2013;2(1):25.
- [30] Naura Mufida Marsya, Hendro Sudjono Yuwono, & Oky Haribudiman. (2021). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(1), 55–58. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i1.317>