

## ABSTRAK

**Latar belakang** : Sepsis neonatus merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir. Karena manifestasi klinis yang tidak jelas dan tidak spesifik, perlu dilakukan diagnosis dini untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang serius. Sepsis neonatus merupakan sindrom klinis yang dihasilkan dari efek patofisiologi infeksi bakteri yang sangat parah yang terjadi pada bulan pertama kehidupan. Infeksi yang terjadi pada neonatus dapat menyebabkan beberapa perubahan pada sel darah baik eritrosit, leukosit, maupun trombosit. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui hubungan antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus untuk mempercepat proses diagnosis.

**Metode** : *Cross sectional study* dilakukan terhadap 103 sampel pasien sepsis neonatus yang didiagnosa secara klinis sepsis neonatus yang terekam pada rekam medik dari mulai Januari 2014 sampai Maret 2017 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Analisis data yang digunakan dengan uji korelasi spearman untuk mengetahui hubungan I/T Ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus.

**Hasil** : Penelitian dari data sekunder terhadap 103 pasien yang memiliki risiko sepsis diperoleh Prevelensi sepsis neonatus berdasarkan onset kejadian, sepsis awitan dini (<72 jam) lebih tinggi dibanding sepsis awitan lambat (66.9%;33.1%) jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan berjenis kelamin perempuan (58.3%;41.7%). Rata-rata hasil I/T ratio 0.16, rata-rata berat badan lahir 2731, dan rata-rata neutrofil 52,65. Analisa korelasi spearman menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil  $p=0,127$

**Kesimpulan** : Besar koefisien korelasi yang didapat pada penelitian ini antara I/T Ratio dengan jumlah neutrofil adalah  $r=0.151$  dan  $p>0.05$  (0.127). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

**Kata kunci** : Sepsis neonatus, I/T ratio, Neutrofil

***Correlation between I/T ratio and neutrophil count  
in neonatal sepsis***

**Hubungan I/T ratio dengan jumlah neutrofil  
pada pasien sepsis neonatus**

**Sigit Wahyu Ilahi<sup>1</sup>, Suryanto<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY, <sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik FK UMY*

**ABSTRACT**

*Neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality in newborn. As the clinical manifestations are vague and non-specific, it is pertinent that an early diagnosis is made to prevent serious morbidity and mortality. Neonatal sepsis is a clinical syndrome resulting from the pathophysiological effects of very severe bacterial infections that occur in the first month of life. Infection that occurs in the neonate can cause some changes in blood cells either erythrocytes, leukocytes, or platelet. The purpose of this study was to determine the relationship between I/T ratio and neutrophil count in neonatal sepsis to accelerate the diagnostic process.*

*The research method used is analytic observational prospective study with cross sectional design, Research subjects are 103 neonates with sepsis which recorded on medical record from January 2014 to March 2017 at RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Analysis of data used spearman correlation test to determine the relationship of I / T Ratio with neutrophil count in neonatal sepsis.*

*The results of the secondary data on 103 patients who had sepsis risk gained prevalence of neonatal sepsis based on onset, early onset sepsis (<72 hours) is higher than the late onset sepsis (66.9%; 33.1%) by sex obtained group sex male is higher than the female gender group (58.3%; 41.7%). The average of the result of I / T ratio 0.16, an average birth weight 2731, and neutrophil average 52,65 %. Spearman correlation analysis showed a significant correlation between I / T ratio with neutrophil count  $p = 0,127$ .*

*Keyword : Neonatal sepsis, I/T ratio, Neutrophil*

## ABSTRAK

Sepsis neonatus merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir. Karena manifestasi klinis yang tidak jelas dan tidak spesifik, perlu dilakukan diagnosis dini untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang serius. Sepsis neonatus merupakan sindrom klinis yang dihasilkan dari efek patofisiologi infeksi bakteri yang sangat parah yang terjadi pada bulan pertama kehidupan. Infeksi yang terjadi pada neonatus dapat menyebabkan beberapa perubahan pada sel darah baik eritrosit, leukosit, maupun trombosit. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui hubungan antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus untuk mempercepat proses diagnosis.

Design penelitian ini adalah observasional analitik dengan *Cross sectional study* dilakukan terhadap 103 sampel pasien sepsis neonatus yang didiagnosa secara klinis sepsis neonatus yang terekam pada rekam medik dari mulai Januari 2014 sampai Maret 2017 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Analisis data yang digunakan dengan uji korelasi spearman untuk mengetahui hubungan I/T Ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus.

Hasil penelitian dari data sekunder terhadap 103 pasien yang memiliki risiko sepsis diperoleh Prevelensi sepsis neonatus berdasarkan onset kejadian, sepsis awitan dini (<72 jam) lebih tinggi dibanding sepsis awitan lambat (66.9%;33.1%) jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan berjenis kelamin perempuan (58.3%;41.7%). Rata-rata hasil I/T ratio 0.16, rata-rata berat badan lahir 2731, dan rata-rata neutrofil 52,65%. Analisa korelasi spearman menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil  $p=0,127$

Kata kunci : Sepsis neonatus, I/T ratio, Neutrofil

## Pendahuluan

Berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, angka kematian neonatus (AKN) pada tahun 2012 sebesar 19 per 1.000 kelahiran hidup, kematian neonatus memberi kontribusi 59 persen kematian bayi dan lebih dari tiga perempat dari kematian neonatus tersebut terjadi dalam tahun pertama kehidupan<sup>1</sup>. Neonatus adalah bayi baru lahir yang berusia sampai dengan 28 hari, pada masa tersebut terjadi perubahan yang sangat besar dari kehidupan di dalam rahim dan terjadi pematangan organ hampir pada semua sistem. Bayi hingga kurang usia satu bulan merupakan golongan umur yang memiliki risiko gangguan kesehatan paling tinggi, berbagai masalah kesehatan bisa muncul seperti sepsis neonatus<sup>1</sup>.

Sepsis neonatorum merupakan salah satu penyebab tersering kematian pada neonatus<sup>2</sup>. Insiden dari sepsis neonatorum

bervariasi dari 1-4 per 1000 kelahiran pada negara maju dan 10-50 per 1000 kelahiran di negara berkembang. Laporan WHO yang dikutip dari *State of world's mother* 2007 dilaporkan bahwa 36 persen kematian neonatus disebabkan oleh penyakit infeksi, diantaranya sepsis, pneumonia, tetanus, dan diare. *World Health Organization* (WHO) melaporkan *case fatality rate* yang tinggi sebesar 40 persen pada kasus sepsis neonatus<sup>3</sup>.

Sepsis neonatus adalah sindrom klinis yang dihasilkan dari efek patofisiologi infeksi bakteri yang sangat parah yang terjadi pada bulan pertama kehidupan<sup>4</sup>. Angka sepsis neonatus meningkat secara bermakna pada bayi dengan berat badan lahir rendah dan bila ada faktor risiko ibu (obstetrik) atau tanda-tanda korioamnionitis seperti: ketuban pecah lama (>18 jam), demam intrapartum ibu (>37,5°), leukositosis ibu (> 18.000), pelunakan

uterus, takikardia janin (>180 kali/menit)<sup>5</sup>.

## **Bahan dan Cara**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik yang menggunakan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang. Sampel dalam penelitian ini diambil dari total populasi, dimana sampel penelitian ini adalah semua pasien neonatus yang didiagnosis secara klinis sepsis neonatorum yang terekam pada rekam medik dari mulai Januari 2014 sampai Maret 2017, dan didapatkan sampel penelitian sebanyak 103 pasien sepsis neonatus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien neonatus dengan sepsis yang dilakukan pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan I/T ratio dan pemeriksaan darah lengkap secara bersamaan dan pasien neonatus dengan sepsis yang berusia 0-28 hari. Sedangkan pasien neonatus dengan sepsis yang menderita penyakit lain seperti pneumonia,

kelainan kongenital, kanker darah, dan penyakit kelainan darah lain yang dapat mempengaruhi I/T ratio maupun jumlah neutrofil akan dieklusi dari penelitian ini. Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta khususnya di Unit Rekam Medik dan dilaksanakan pada bulan April 2016 sampai dengan Maret 2017.

Data diolah dan diproses menggunakan SPSS versi 16.0. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik korelasi bivariat untuk mengetahui hubungan IT Ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien neonatus yang terdiagnosis sepsis, data korelasi dianalisis dengan *pearson correlation test*, bila data memiliki distribusi normal dan bila data berdistribusi tidak normal maka akan dianalisis menggunakan *spearman correlation test*. Hasil penelitian dinyatakan bermakna bila nilai  $p < 0.05$  dan dinyatakan tidak bermakna bila nilai  $p > 0.05$ . Untuk menilai keeratan

hubungan antara kedua variabel pada penelitian, dilihat dari nilai r pada data yang telah di olah dengan menggunakan aplikasi, hubungan antara kedua variabel dinyatakan positif (searah) yaitu semakin besar nilai satu variabel, semakin besar pula nilai variabel lainnya dan dinyatakan negatif (berlawanan) yaitu semakin besar nilai satu variabel, semakin kecil nilai variabel lainnya.

### Hasil Penelitian

Tabel 1. Karakteristik pasien sepsis neonatus berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	60	58.3
Perempuan	43	41.7
Total	103	100

Pada tabel 1. menunjukkan bahwa jumlah sampel penelitian berjumlah 103 orang yaitu laki-laki sebanyak 60 orang (58.3%) dan perempuan sebanyak 43 orang (41.7%)

Berdasarkan waktu terjadinya, sepsis neonatus diklasifikasikan menjadi dua

bentuk yaitu sepsis neonatus awitan dini (*early onset neonatal sepsis*) dan sepsis neonatus awitan lambat (*late onset neonatal sepsis*). Sepsis neonatus awitan dini merupakan infeksi perinatal yang terjadi segera dalam periode pascanatal (kurang dari 72 jam atau 3 hari) sedangkan sepsis neonatus awitan lambat setelah 72 jam kelahiran atau lebih dari 3 hari.

Tabel 2. Deskripsi pasien berdasarkan umur dan onset kejadian

Umur	Jumlah	Persentase
<72 jam	69	66.9
>72 jam	34	33.1
Total	103	100

Pada tabel 2. terlihat bahwa subjek pada penelitian yang termasuk sepsis neonatus awitan dini merupakan proporsi sampel paling tinggi, yaitu sebanyak 69 orang (66.9 %) dari seluruh sampel penelitian

Tabel 3. deskripsi pasien sepsis neonatus berdasarkan berat badan lahir

<b>Berat Badan Lahir (gram)</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase (%)</b>
BBLR (<2500)	34	33
Normal ( $\geq$ 2500)	69	67
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100</b>

Pada tabel 3. terlihat bahwa distribusi pada berat badan lahir pasien sepsis neonatus didapatkan jumlah terbanyak pada berat badan lahir normal ( $\geq$ 2500) sebanyak 69 orang (67%) kemudian diikuti berat badan lahir rendah (<2500) sebanyak 34 orang (33%).

Tabel 4. Deskripsi I/T ratio pada pasien sepsis neonatus

	<b>N</b>	<b>I/T Ratio</b>			
		<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Rata2</b>	<b>SD</b>
Sepsis Neonatus	103	0.02	0.47	0.16	0.08

Berdasarkan tabel 4. didapatkan nilai rerata I/T ratio pada pasien sepsis sebesar 0.16, dengan nilai minimal 0.02 dan maksimal 0.47.

Tabel 5. Profil I/T ratio terhadap jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus

	<b>Jumlah neutrofil</b>			<b>Total</b>
	<b>menurun (↓)</b>	<b>normal (N)</b>	<b>meningkat (↑)</b>	
<b>IT ratio &lt;0,2</b>	36	32	8	76
<b>IT ratio &gt;0,2</b>	6	13	8	27

Berdasarkan tabel 5 diatas didapatkan jumlah neutrofil menurun sebanyak 42, normal 45, dan meningkat sebanyak 16 sampel. Pada ratio I/T ratio > 0,2 jumlah neutrofil yang turun sebanyak 6, normal 13, dan meningkat 8.

Tabel 6. Hasil uji hipotesis hubungan I/T ratio dengan Jumlah Neutrofil pada pasien sepsis neonatus

<b>Korelasi</b>	<b>r</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
I/T Ratio & Jumlah Neutrofil	0,151	0,127	103

Pada tabel 6. Didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,127 ( $p>0,05$ ) dan  $r=0,151$ . Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara I/T ratio dan jumlah neutrofil dan memiliki nilai koefisien korelasi yang sangat rendah yaitu 0,151.

## Diskusi

Pada tabel 1. menunjukkan bahwa jumlah sampel penelitian berjumlah 103 orang yaitu laki-laki sebanyak 60 orang (58.3%) dan perempuan sebanyak 43 orang (41.7%)

Data tersebut sesuai dengan penelitian Susanto (2011) yang dilaksanakan di Manado yang menunjukkan distribusi sepsis neonatus lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki (60.5%) daripada perempuan (39.5%). Hal ini mungkin disebabkan oleh factor terkait *sex-linked* terhadap kerentanan *host*. Kromosom x memiliki gen yang mempengaruhi fungsi kelenjar timus dan sintesis immunoglobulin. Pada laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, sehingga neonatus laki-laki lebih rentan terhadap infeksi daripada neonatus perempuan<sup>6</sup>.

Pada tabel 2. terlihat bahwa subjek pada penelitian yang termasuk sepsis neonatus awitan dini merupakan proporsi

sampel paling tinggi, yaitu sebanyak 69 orang (66.9 %) dari seluruh sampel penelitian. Data tersebut sesuai dengan penelitian Juniatiningsih (2008) yang menunjukkan distribusi sepsis neonatus awitan dini lebih tinggi (87.3%) dibandingkan sepsis neonatus awitan lambat (12.7%). *Incidence rate* sepsis neonatus awitan dini sebesar 3.5 kasus per 1000 kelahiran hidup dan 15-50% pasien tersebut meninggal. Sepsis neonatus awitan dini biasanya diperoleh pada saat proses kelahiran atau *in utero*. Infeksi terjadi secara vertical karena penyakit ibu atau infeksi yang diderita ibu selama persalinan atau kelahiran bayi. Sepsis neonatus awitan lambat disebabkan oleh kuman yang berasal dari lingkungan disekitar bayi setelah 72 jam kelahiran. Proses infeksi seperti ini disebut infeksi dengan transmisi horizontal dan termasuk didalamnya infeksi karena kuman nasokomial<sup>7</sup>.



Pada tabel 3. terlihat bahwa distribusi pada berat badan lahir pasien sepsis neonatus didapatkan jumlah terbanyak pada berat badan lahir normal ( $\geq 2500$ ) sebanyak 69 orang (67%) kemudian diikuti berat badan lahir rendah ( $< 2500$ ) sebanyak 34 orang (33%). Pada penelitian yang dilakukan Putra PJ (2012) menyatakan kelompok terbanyak pada berat badan lahir rendah sebanyak 70 orang sedangkan berat badan lahir normal sebanyak 55 orang, adanya ketidaksesuaian ini dapat disebabkan oleh banyak factor yang dapat mempengaruhi perkembangan sepsis seperti ketuban pecah dini, ibu demam intrapartum, korioamnionitis, ketuban berbau, Denyut Jantung Janin (DJJ)  $> 160$ x/menit<sup>8</sup>.

Berdasarkan tabel 4. didapatkan nilai rerata I/T ratio pada pasien sepsis sebesar 0.16, dengan nilai minimal 0.02 dan maksimal 0.47. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Monroe dkk

(1997) yang menggunakan kriteria IT Ratio lebih besar dari 0.15 mendapatkan sensitivitas sebesar 89persen dan spesifisitas sebesar 94persen (Sankar, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Ramaswamy (2006) menggunakan IT ratio  $> 0.2$  memiliki sensitivitas sebesar 93.7persen dan spesifisitas 85.48persen.

I/T ratio: *Immature* dibagi total jumlah neutrophil total pada preparat darah tepi. Bila nilai hitung sel *immature* lebih dari 20% total neutrophil, diduga kuat sebagai sepsis neonatus<sup>9</sup>.

Berdasarkan tabel 5. Didapatkan jumlah neutrofil terbanyak pada pasien sepsis neonatus menurun sebanyak 42 sampel, angka normal sebanyak 45, dan meningkat sebanyak 16.

Penurunan jumlah maupun penurunan fungsi neutrofil akan menyebabkan keadaan *immunocompromised* sehingga neonatus rentan terhadap infeksi. Cadangan neutrofil dalam sumsum tulang

terdiri dari metamielosit, batang, dan segmen. Pada orang dewasa cadangan tersebut 14 kali lebih banyak dibandingkan neutrofil di dalam sirkulasi darah, namun cadangan tersebut pada neonatus hanya 2 kali jumlah neutrofil dalam sirkulasi. Akibatnya bila terjadi infeksi, cadangan neutrofil pada neonatus akan cepat habis, dan sel stem pada neonatus tidak mampu meningkatkan proliferasi guna memenuhi kebutuhan neutrofil. Neutropenia pada sepsis neonatus merupakan prognosis yang buruk<sup>10</sup>.

Pada tabel 6. Berdasarkan hasil analisis normalitas data I/T ratio dan Jumlah Neutrofil dengan menggunakan *one sample Kolmogorov-smirnov test* diperoleh hasil  $p=0.003$  (tidak normal) untuk I/T ratio dan  $p=0.194$  (normal) untuk Jumlah Neutrofil, sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal. Dikarenakan distribusi data tidak normal, data yang diperoleh diuji dengan uji korelasi spearman diperoleh

angka signifikansi  $p=0,127$  yang berarti bahwa  $p>0,05$ . Hasil ini menunjukkan bahwa tidak didapatkan hubungan dan memiliki nilai korelasi positif antara I/T Ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus. Berdasarkan analisis uji korelasi didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,151 yang berarti kekuatan korelasi pada penelitian ini sangat lemah. Dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan dan kekuatan korelasi yang sangat lemah antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus, maka tidak terdapat hubungan yang bermakna antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus. Berdasarkan hasil penelitian diatas menunjukkan hipotesis ( $H_0$ ) yang dikemukakan oleh peneliti dapat diterima karena tidak terdapat hubungan bermakna antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus.

## **Kesimpulan**

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Karakteristik jumlah pasien sepsis neonatus berdasarkan onset terjadinya infeksi didapatkan sepsis neonatus awitan dini (66,9%), sepsis awitan lambat (33,1%). Berdasarkan jenis kelamin laki-laki (58,3%), perempuan (41,7%). Berdasarkan berat badan lahir didapatkan 69 orang (67%)  $\geq 2500$  gram dan 34 orang (33%)  $< 2500$  gram.
2. Pada penelitian ini I/T Ratio  $\geq 0,2$  sebanyak 27 orang dengan rerata I/T ratio 0,16, nilai maksimal 0,47, nilai minimal 0,02 dengan standar deviasi 0,085.
3. Pada penelitian ini rerata Jumlah Neutrofil 52,65, nilai maksimal 82, nilai minimal 17 dengan standar deviasi 17,08.

Hubungan antara I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus didapatkan I/T ratio  $\geq 0,2$  dengan jumlah neutrofil menurun sebanyak 6, jumlah neutrofil normal sebanyak 13, dan jumlah neutrofil meningkat sebanyak 8. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan bermakna antara I/T Ratio dengan jumlah neutrofil dikarenakan  $p > 0,05$  yaitu 0,127 dengan koefisien korelasi 0,151

## **Saran**

Dari penelitian diatas, disarankan bagi penelitian lebih lanjut diharapkan untuk melanjutkan penelitian dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain untuk menghindari terjadinya bias dan perlu dilakukan penelitian dengan cakupan tempat yang lebih luas agar hasil penelitian lebih mudah digeneralisasikan.

## Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI, 2014. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta.
2. Wilar, R., Kumalasari, E., Suryanto, D.Y., Gunawan, S., 2010. *Faktor Risiko Sepsis Awitan Dini*. Sari Pediatri 12, 265-8.
3. Putra, P.J., 2012. *Insiden dan Faktor-Faktor Yang Berhubungan dengan Sepsis Neonatus di RSUP Sanglah Denpasar*. Sari Pediatri 14, 205-210.
4. Mondal, S.K., Nag, D.R., Bandyopadhyay, R., Chakraborty, D., Sinha, S.K., 2012. Neonatal sepsis: *Role of a battery of immunohematological tests in early diagnosis*. Int. J. Appl. Basic Med. Res. 2, 43-47. doi:10.4103/2229-516X.96808
5. Juniatiningsih, A., Aminullah, A., Firmansyah, A., 2008. *Profil Mikroorganisme Penyebab Sepsis Neonatorum di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo*. Jakarta
6. Aminullah, A., 2007. *Penatalaksanaan Sepsis Neonatorum*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
7. Haryani, S., Apriyanti, Y. F. (2016). *Evaluasi Terapi Obat pada Pasien Sepsis Neonatal Di Ruang Perinatologi RSUP Fatmawati Januari-Februari*
8. Sankar J. M., Agarwal R., Deorari A. K., Paul V. K. 2008. *Sepsis in The New Born*. Department of Pediatrics All India Institute of Medical Science Ansari Nagar. New delhi. h. 18-19
9. Yasa, I. W.P. S., 2014. *Biomarker Pada Sepsis Neonatal*. Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RS Sanglah Denpasar. Surabaya.
10. Wolach B. Neonatal Sepsis : pathogenesis and supportive therapy. *Seminars in Perinatology* 1997 21; 28-38.

