



Evaluation of the Value of Procalcitonin Level in The Diagnosis of Neonatal Sepsis

Abstract

Introduction: Neonatal sepsis is a common disorder in newborns with many diagnostic and therapeutic challenges. Regard to the importance of sepsis in newborns, the lack of a specific biomarker for this disease, and the increasing role of calcitonin in recent years, we conducted this study to evaluate the diagnostic value of procalcitonin in newborns with sepsis.

Methods: We performed this cross-sectional study on newborns with sepsis in three hospitals in Tehran including Mardom, Pasargad, and Parsa, between 2017 and 2018. A pediatric infectious diseases specialist confirmed the diagnosis and included newborns with neonatal sepsis in this study. We collected two cc of peripheral blood from the newborns to measure procalcitonin along with other routine tests. We analyzed the quantitative and qualitative data using SPSS software version 22 by the Chi-square, Fisher, and U Mann-Whitney tests.

Finding: The study included 51 newborns. Of these, 29 (56.9%) were female and 22 (43.1%) were male. The mean gestational age was 33.2 ± 3.14 weeks, and the mean birth weight of the newborns was 2028 ± 894 grams. Of the 51 infants, only 4 infants (7.8%) had positive blood cultures, 36 infants (76.5%) had positive CRP tests, and 16 infants (31.4%) had positive procalcitonin tests. The mean procalcitonin level in infants with positive blood cultures was 0.56 ± 0.71 ng/ml, and in infants with negative cultures, it was 0.268 ± 0.37 which was a statistically significant difference ($p = 0.029$). Based on the comparison of sepsis and procalcitonin tests, the sensitivity and specificity of the procalcitonin test were 75% and 72.3%, respectively, and the positive and negative predictive values of this test were 18.7% and 2.8%, respectively.

Discussion and Conclusion: We concluded that the procalcitonin test serves as a valuable marker for diagnosing neonatal sepsis. However, neonatal sepsis is an acute life-threatening condition and diagnostic tests for this disease should have higher sensitivity, and procalcitonin cannot serve as the sole diagnostic marker.

Keywords: procalcitonin, neonatal sepsis

Authors:

Farnam Iran-Nezhadi-Bozorgi¹
Korosh Kosari^{2*}
Alireza Aminian³
Roya Daryanavard³
Saeed Soleiman-Meigooni⁴
Amir Parsa Kosari⁵

Affiliations

1. Faculty of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Corresponding Author. Email: koroshkosari@gmail.com
3. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Infectious Diseases Research Center, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Medicine student, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.



بررسی ارزش سطح پروکلسیتونین در تشخیص سپسیس نوزادان

چکیده

فرنام نژادی بزرگی^۱
کوروش کوثری^{۲*}
علیرضا امینیان^۳
رویا دریانورد^۴
سعید سلیمان میگونی^۴
امیر پارسا کوثری^۵

مقدمه: سپسیس نوزادی یک اختلال شایع در نوزادان با چالش های تشخیصی و درمانی زیاد است. با توجه به اهمیت سپسیس در نوزادان و عدم وجود یک بیومارکر اختصاصی برای این بیماری و همچنین نقش روز افزون کلسیتونین در سال های اخیر، این مطالعه با هدف بررسی ارزش تشخیصی پروکلسیتونین در نوزادان مبتلا به سپسیس انجام شد.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی است که در سال ۱۳۹۶ و ۱۳۹۷ بر روی نوزادان مبتلا به سپسیس در سه بیمارستان مردم، پاسارگاد و پارسا در شهر تهران انجام شد. در این مطالعه نوزادان مبتلا به سپسیس نوزادی، بعد از تایید تشخیص توسط پزشک فوق تخصص بیماری های عفونی کودکان وارد مطالعه شده و در کنار ارزیابی های آزمایشگاهی این بیماران، دو سی سی خون محیطی جهت سنجش پروکلسیتونین در کنار سایر تست های روتین از نوزادان اخذ شد. یافته های کمی و کیفی با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ و تست های آماری مربع کای، فیشر و مان ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در این مطالعه ۵۱ نوزاد وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۲۹ مورد (۵۶٫۹٪) مونث و ۲۲ مورد (۴۳٫۱٪) مذکر بودند. میانگین سن حاملگی 37.14 ± 3.14 هفته و میانگین وزن تولد نوزادان 3280 ± 894 گرم بود. از مجموع ۵۱ نوزاد تنها ۴ نوزاد (۷٫۸٪) کشت خون مثبت، ۳۶ نوزاد (۷۶٫۵٪) تست CRP مثبت و ۱۶ نوزاد (۳۱٫۴٪) تست پروکلسیتونین مثبت داشتند. میانگین سطح پروکلسیتونین در نوزادان با کشت خون مثبت 0.71 ± 0.56 نانوگرم در میلی لیتر و در نوزادان کشت منفی 0.37 ± 0.268 بود که اختلاف آماری معنی داری داشت ($P=0.029$). بر اساس مقایسه سپسیس و تست پروکلسیتونین، حساسیت و ویژگی تست پروکلسیتونین به ترتیب ۷۵٪ و ۷۲٫۳٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی این تست به ترتیب با ۱۸٫۷٪ و ۲٫۸٪ درصد بوده است.

نتیجه گیری: یافته های پژوهشی ما نشان داد تست پروکلسیتونین می تواند به عنوان مارکری با ارزش جهت تشخیص سپسیس نوزادی استفاده کرد. با این حال با توجه به این که سپسیس از جمله وضعیت های حاد تهدید کننده حیات است، تست های تشخیصی این بیماری باید حساسیت بالاتری داشته باشد و پروکلسیتونین نمی تواند به عنوان تنها مارکر تشخیصی استفاده شود.

کلید واژه ها: پروکلسیتونین، سپسیس نوزادی

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۲. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران، نویسنده مسئول. پست الکترونیک: koroshkosari@gmail.com
۳. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۵. دانشجو پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران

مقدمه:

همچنین از نمودار استفاده شده و در قسمت آمار استنباطی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در سطح معنی داری ۰,۰۵ درصد استفاده شده است. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آجا با کد ۹۴/۹۶/۵۱۰ مورد تصویب قرار گرفت.

یافته ها:

در این مطالعه ۵۱ نوزاد مورد بررسی قرار گرفته و ارزش تشخیصی پروکلسیتونین در آن ها مورد ارزیابی قرار گرفته است. از این بیماران ۲۹ مورد (۵۶,۹٪) جنسیت مونث و ۲۲ مورد (۴۳,۱٪) جنسیت مذکر داشته اند. میانگین سن حاملگی نوزادان $37,14 \pm$ هفته و میانگین وزن تولد نوزادان $3,28 \pm$ گرم بود. شایعترین علائم سپسیس نوزادی به ترتیب دیسترس تنفسی (۲۹,۴٪)، خوب شیر نخوردن (۲۵,۵٪)، آبنه (۲۵,۵٪) و هیپوترمی (۱۹,۶٪) بود. نوزادان جهت بررسی توزیع داده های مرتبط با متغیرهای کمی شامل پروکلسیتونین، CRP و شمارش گلبول های سفید از آزمون های کولموگوروف اسمیروف و شاپیروویلک استفاده نمودیم که نتایج به دست آمده نشان داد که هیچ یک از این متغیرها از توزیع نرمال پیروی نمی کند، بنابراین از آزمون مان ویتنی برای مقایسه دو گروه استفاده شد. ۴ نوزاد از ۵۱ نوزاد کشت خون مثبت داشتند (۷,۸٪) و نتایج CRP و پروکلسیتونین در نوزادان با کشت خون مثبت و منفی در جدول ۱ نشان داده شده است.

نتایج جدول ۱ با استفاده از تست دقیق فیشر نشان می دهد که از بین سه بیومارکر بررسی شده فقط لکوسیتوز با کشت خون مثبت ارتباط آماری معنی داری داشته است ($P=0,0146$). میانگین سطح پروکلسیتونین در نوزادان با کشت خون مثبت $0,56 \pm 0,71$ و در نوزادان با کشت خون منفی $0,37 \pm 0,267$ بوده است که این اختلاف با استفاده از آزمون مان ویتنی معنی دار بوده است ($P=0,029$). همچنین میانگین سطح WBC در نوزادان با کشت خون مثبت 500 ± 10350 و در نوزادان با کشت خون منفی 568 ± 7838 بوده است که اختلاف آماری معنی دار ندارند. آماره کاپا نشان داد که همبستگی بین شمارش WBC با پروکلسیتونین سرم در نوزادان با کشت خون مثبت وجود ندارد ($P=0,248$ و $K=0,05$). بر اساس مقایسه سپسیس و تست پروکلسیتونین، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی این تست برابر با ۷۵,۳٪، ۷۲,۳٪، ۱۸,۷٪، ۲,۸ درصد بوده است.

بحث و نتیجه گیری:

سپسیس موجب اختلال حاد در عملکرد ارگان های حیاتی می گردد و یکی از علل اساسی تهدید کننده حیات در تمام گروه های سنی به خصوص دوره نوزادی است. در مطالعه ما حساسیت و ویژگی تست پروکلسیتونین با ۷۵٪ و ۷۲,۳٪ برآورد شده است. حساسیت و ویژگی این تست در مطالعات مختلف نتایج متغیری داشته است. مبین و همکاران در مطالعه ای بر روی در ۳۵ بیمار بستری در آی سی یو مشاهده کردند که

سپسیس نوزادی یک وضعیت بالینی بحرانی است که در اثر عفونت های باکتریال ایجاد شده و موجب اختلال تهدید کننده حیات می شود (۱). به منظور تشخیص این وضعیت از تست های متفاوتی استفاده می شود که یکی از آنها استفاده از بیومارکرها است. به طور کلی بیومارکر در بالین به مولکول ها و محصولات بیولوژیکی گفته می شود که برای ارزیابی پیشرفت بیماری ها یا شناسایی یک وضعیت غیرطبیعی بالینی اندازه گیری می شوند (۲). یک بیومارکر خوب می تواند در جهت تشخیص بیماری، مشخص کردن شدت بیماری، ارزیابی های بیماری در فالوآپ و بررسی پاسخ به درمان استفاده شود (۳). پروکلسیتونین (PCT) یک پپتید ۱۱۶ آمینواسیدی است که وزن مولکولی آن ۱۳ کیلوالتون می باشد و هیچ نقش و فعالیت هورمونی ندارد و در واقع پیش ساز هورمون کلسی تونین می باشد. این ماده به طور روئین در سلول های C غده تیروئید ساخته می شود. پروکلسیتونین به جریان خون وارد می شود و در سطوح کمتر از نانوگرم بر میلی لیتر ممکن است شناسایی شوند (۴). در طی سال های اخیر استفاده از این پروکلسیتونین بعنوان بیومارکر رو به افزایش می باشد. این ماده بعد از مواجهه با اندوتوکسین ها افزایش می یابد که بسته به تهاجمی تر بودن پاتوژن اختصاصیت آن برای عفونت های باکتریال افزایش یا کاهش می یابد. علاوه بر این، سایتوکان های آزاد شده در عفونت های ویروسی به کاهش سطح آن کمک می کنند (۵). مشاهده شده است که در داوطلبین سالم پروکلسیتونین بعد از ۴ ساعت از تزریق اندوتوکسین ایکولای شناسایی شده و نیمه عمر آن ۲۴ تا ۳۶ ساعت بوده است. این ماده به اندازه کمی وابسته به عملکرد کلیه می باشد (۶). وضعیت و نقش پروکلسیتونین در شرایط متفاوتی از جمله عفونت های سیستم تنفسی، عفونت های دوران نوزادی، عفونت های هماتوآنکولوژی، عفونت های نازوکیمال، اقدامات جراحی و تروماها مورد ارزیابی قرار گرفته است (۷).

روش کار:

این مطالعه به صورت یک ارزیابی مقطعی-تحلیلی بوده که به صورت مقطعی بر روی تمام نوزادان مبتلا به سپسیس در بیمارستان های مردم، پاسارگاد و پارسا در شهر تهران خلال سال های ۱۳۹۷ - ۱۳۹۶ انجام شده است. در این مطالعه کلیه نوزادان که با علت تب مراجعه کرده و بعد از تایید تشخیص سپسیس توسط فوق تخصص بیماری های عفونی کودکان، پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه از والدین نوزاد وارد مطالعه شدند. از تمام نوزادان یک نمونه خون محیطی به حجم ۲ سی سی جهت سنجش پروکلسیتونین گرفته شده و به آزمایشگاه بیمارستان ارسال شد. پس از ورود اطلاعات در نرم افزار SPSS ویرایش ۲۲ به منظور بررسی آماری از شاخص های مرکزی مثل میانگین و شاخص پراکندگی از قبیل انحراف معیار و

جدول ۱: مقایسه نتایج CRP و پروکلسیتونین و گلبول های سفید در نوزادان با کشت خون مثبت و منفی

P value	کشت خون		n=۵۱	
	منفی	مثبت		
۰.۵۸۱	۱۴	۲	مثبت	پروکلسیتونین
	۳۳	۲	منفی	
	۴۷	۴	جمع	
۰.۵۶۱	۳۵	۴	مثبت	CRP
	۱۲	۰	منفی	
	۴۷	۴	جمع	
*۰.۰۱۴۶	۶	۳	بالا	WBC
	۴۱	۱	نرمال	
	۴۷	۴	جمع	

انگلستان، ۱۱۷ زن و نوزادانشان از ژوئن ۲۰۲۰ تا اکتبر ۲۰۲۰ که مشکوک به سپسیس داخل زایمانی بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. در این بیماران سطوح پروکلسی تونین توام با بیومارکرها معمول مثل شمارش سلول های سفید و پروتئین واکنشی C در زنان و نوزادان آنها اندازه گیری شد. پارامترهای مادر و نوزاد برای دسته بندی به سه گروه "سپسیس باکتریایی با شک بالا"، "سپسیس باکتریایی مبهم" و "سپسیس باکتریایی با سوء ظن کم" تقسیم شد. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح پروکلسی تونین در ۶ زن در نمونه غربالگری سبتیک اولیه در مقایسه با ۱۰ زن با افزایش سطح پروتئین واکنشی C افزایش یافت که تفاوت معنی داری در نتایج پروکلسی تونین مادر پس از زایمان بین گروه های "سپسیس باکتریایی با سوء ظن بالا" و "سپسیس باکتریایی با سوء ظن کم" گزارش شد ($P=0/004$). محققان نتیجه گرفتند که پروکلسی تونین ممکن است قضاوت بالینی و تفسیر آزمایش های پیش آگهی و تشخیصی را که قبلاً استفاده شده اند تکمیل کند و مراقبت از بیمار را در مدیریت سپسیس داخل زایمانی بهبود بخشد (۱۳). مطالعه دیگری بر روی ۵۰ نوزاد نارس در فرانسه نشان داد که سپسیس نوزادی زودرس با پارگی پیش از موعد پرده آمیونی، کشت مثبت جفت، CRP بیشتر از ۶ میلی گرم در دسی لیتر و پروکلسیتونین بیشتر از ۰.۶ نانوگرم در میلی لیتر مرتبط است (۱۴). آخرین گایدلاین انجمن کودکان امریکا گزارش کرده است که تنوع قابل توجهی در جمعیت های مورد مطالعه وجود دارد. علیرغم اینکه شواهدی در حمایت از استفاده از پروکلسیتونین برای قطع

۴۵,۷٪ بیماران در روز اول سطح پروکلسیتونین بالای ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر داشتند که این عدد با درمان موفق به کمتر از ۰,۵ رسید (۸). همچنین کارایی این تست در کودکان و نوزادان نیز مورد بررسی قرار گرفته است. فلاحی و همکاران در مطالعه ای جهت بررسی حساسیت و ویژگی پروکلسیتونین مشاهده کرده اند که حساسیت و ویژگی پروکلسیتونین در تمام نوزادان مبتلا به تشخیص بالینی سپسیس به ترتیب ۷۵٪ و ۴۲,۶٪ بوده است و این رقم در نوزادان ۴۸ ساعته و کمتر به ترتیب ۱۰۰٪ و ۲۲,۵٪ و در نوزادان با سن بالاتر از ۴۸ ساعت ۷۱,۴٪ و ۷۱,۴٪ بود (۹). جلالی و همکاران نیز در مطالعه ای بر روی ارزش تشخیصی پروکلسیتونین در سپسیس نوزادی مشاهده کرده اند که حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۵,۶٪ و ۷۱,۹٪ بوده است (۱۰). خورواش و همکاران بر روی ۱۵۰ بیمار با تب بالاتر از ۳۸ درجه سانتی گراد مشاهده کرده اند که حساسیت پروکلسیتونین حدود ۵۷,۱ درصد و ویژگی آن حدود ۸۹,۱ درصد بوده است و نتیجه گرفتند که پروکلسیتونین و CRP ابزار با ارزشی جهت تشخیص عفونت های بیمارستانی هستند. همچنین بیان کردند که پروکلسیتونین ویژگی بهتر و CRP حساسیت بیشتری داشته است (۱۱). هرچند برخی مطالعات نتایج متناقضی داشته اند. به عنوان مثال در یک مطالعه بر روی ۱۶۰ نوزاد مبتلا به سپسیس در نیجریه که ۱۲,۷٪ دارای کشت خون مثبت بودند، ملاحظه شد که CRP جهت نظارت بر درمان نسبت به پروکلسیتونین قابل اعتمادتر بوده است (۱۲). در یک مطالعه کوهورت آینده نگر در بیمارستان های دانشگاهی بریستول و بنیاد NHS در کشور

References

1. Knowles S, O'sullivan N, Meenan A, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(5):663-71.
2. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*. 2010;14(1):1-18.
3. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
4. Clementi A, Virzì GM, Muciño-Bermejo M-J, Nalesso F, Giavarina D, Carta M, et al. Presepsin and procalcitonin levels as markers of adverse postoperative complications and mortality in cardiac surgery patients. *Blood purification*. 2019;47(1-3):140-8.
5. Nath SR, Jayapalan S, Nair H, Kusumakumary P, Prema N, Priyakumari T, et al. Comparative diagnostic test evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer. *Journal of medical microbiology*. 2017;66(5):622-7.
6. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(6):1605-8.
7. Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan Garcia I. Is Procalcitonin Useful in Pediatric Critical Care Patients? *Biomark Insights*. 2018 Aug 7;13:1177271918792244. doi:

آنتی بیوتیک در بیماران بدحال و در برخی از عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی وجود دارد، اما در سایر سناریوهای بالینی این شواهد کافی نیست و شواهد نیز در جمعیت‌های کودکان و نوزادان محدود است. تفسیر نتایج PCT مستلزم راهنمایی تیم‌های مراقبت چند رشته‌ای متشکل از پزشکان، داروسازان و آزمایشگاه‌های بالینی است (۱۵). همچنین سنجش‌های مولکولی جدید می‌تواند دقت کشت‌های استاندارد خون را بهبود بخشد. اما تحقیقات بیشتری برای هدایت استفاده از آنتی بیوتیک‌ها با توجه به این تکنیک‌ها مورد نیاز است (۱۶). یافته‌های پژوهشی ما نشان داد تست پروکلسیتونین می‌تواند به عنوان مارکری با ارزش جهت تشخیص سپسیس نوزادی استفاده کرد. با این حال با توجه به این که سپسیس از جمله وضعیت‌های حاد تهدید کننده حیات است، تست‌های تشخیصی این بیماری باید حساسیت بالاتری داشته باشد و تست پروکلسیتونین باید در کنار سایر تست‌های تشخیصی برای سپسیس نوزادی تفسیر گردد.

تشکر و قدر دانی:

نویسندگان این مقاله از دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران برای کمک‌های مادی و معنوی نهایت تشکر و قدردانی را دارند.

- 10.1177/1177271918792244. PMID: 30093797; PMCID: PMC6081751.
8. AR M, S S. Plasma procalcitonin level as a predictor of treatment response in ICU patients with bacterial sepsis. *Tehran Univ Med J* 2010; 68 (2) :110-115
9. Fallahi M, Ghodsy M, Halimi Asl AA, Basir MF. Determination of Procalcitonin Test Sensitivity and Specificity in Diagnosis of Neonatal Sepsis, Shohadaye Tajrish Hospital, 2007. *pa-jooohande* 2009; 14 (2) :83-87
10. Jalali S, Heidarzadeh A, Khatti Dizabadi B. Diagnostic value of procalcitonin for sepsis diagnosis in ill neonate hospitalized in neonatal ward and NICU . *JGUMS* 2014; 22 (88) :12-17
11. Meidani, M., Abolghasemi, H., Khorvash, F. Diagnostic Value of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Diagnosis of Severe Infection in Febrile Neutropenic Patients. *Journal of Isfahan Medical School*, 2012; 30(204)
12. Jimoh AK, Bolaji OB, Adelekan A, Ghazali SM, Oyekale OT, Adeleke BA, Ojo BO, Popoola GO, Lawal OA, Ajetunmobi WA. Clinical Utility of Procalcitonin and C-Reactive Protein in the Management of Neonatal Sepsis in a Resource-Limited Nigerian Hospital. *Niger J Clin Pract.* 2023 Dec 1;26(12):1895-1901. doi: 10.4103/njcp.njcp_397_23. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38158358.
13. Walker S, Harding I, Soomro K, Bamber AR, Carrick S, Waheed AH, Liebling RE. An evaluation into the use of procalcitonin levels as a biomarker of bacterial sepsis to aid the management of intrapartum pyrexia and chorioamnionitis. *AJOG Glob Rep.* 2022 Jun 10;2(3):100064. doi: 10.1016/j.xagr.2022.100064. PMID: 36276783; PMCID: PMC9563784.
14. Takassi OE, Atakouma YD, Desfrere L. Predictors of early-onset neonatal sepsis in premature newborns: Case-control study. *Arch Pediatr.* 2022 Apr;29(3):183-187. doi: 10.1016/j.arcped.2022.01.013. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35094903.
15. Chambliss AB, Patel K, Colón-Franco JM, Hayden J, Katz SE, Minejima E, Woodworth A. AACC Guidance Document on the Clinical Use of Procalcitonin. *J Appl Lab Med.* 2023 May 4;8(3):598-634. doi: 10.1093/jalm/jfad007. PMID: 37140163.
16. De Rose DU, Ronchetti MP, Martini L, Rechichi J, Iannetta M, Dotta A, Auriti C. Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives. *Trop Med Infect Dis.* 2024 Aug 28;9(9):199. doi: 10.3390/tropicalmed9090199. PMID: 39330888; PMCID: PMC11435811.