

KARAKTERISTIK NEONATUS YANG MENGALAMI SEPSIS NEONATORUM BERDASARKAN UMUR, JENIS KELAMIN DAN BERAT BAYI LAHIR DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

Bagas Surya Atmaja^{1*}, Prambudi Rukmono², Deviani Utami³, Astri Pinilih⁴

¹⁻⁴Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

^{*}Email korespondensi : bagas.s31@yahoo.com

Abstract : Characteristics of Neonatal With Neonatorum Sepsis Based on Age, Gender and Birth Weight at RSUD Dr. H. Abdul Moeleok Bandar Lampung. Neonatal sepsis is a clinical syndrome caused by bacteria, viruses and fungi which is characterized by systemic symptoms and signs and shows positive blood cultures that occur during the first month of life. Based on the time of neonatal sepsis is divided into 2 categories that is Early Onset Sepsis (EOS) which appear within the first 72 hours of birth and are usually associated with high virulence, either from the mother's vagina or from microbes present in the gastrointestinal system and Late Onset Sepsis (LOS) which appear after the first 72 hours of birth and are caused by immature neonatal immunity including the skin system, respiratory system, gastrointestinal system (GIT), environmental exposure, and long hospital stays. Knowing the characteristics of neonatal with neonatorum sepsis based on age, gender and birth weight at RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Observational descriptive method using a cross-sectional. From 98 samples of sepsis neonatorum patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung 2022 the most age characteristics is 0 – 3 days 58 people (59.2 %), most characteristics gender is male 61 people (62.2 %), The most characteristics birth weight is low birth weight 2500 – 1500 grams 33 people (33.7 %). Most age of neonatorum sepsis patients is 0 – 3 day, most gender is male and most birth weight is low birth weight 2500 – 1500 grams.

Keywords : Neonatorum Sepsis, Culture, Birth

Abstrak : Karakteristik Neonatus Yang Mengalami Sepsis Neonatorum Berdasarkan Umur, Jenis Kelamin Dan Berat Bayi Lahir Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Sepsis neonatorum adalah suatu sindroma klinis oleh bakteri, virus, dan jamur yang ditandai dengan gejala dan tanda sistemik serta menunjukkan kultur darah positif yang terjadi saat bulan pertama kehidupan. Berdasarkan waktunya sepsis neonatorum terbagi menjadi 2 kategori yaitu Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD) yang muncul dalam 72 jam pertama kelahiran dan biasanya berhubungan dengan virulensi tinggi, baik berasal dari vagina ibu maupun berasal dari mikroba yang terdapat pada sistem gastrointestinal dan Sepsis Neonatorum Awitan Lambat (SNAL) yang muncul setelah 72 jam pertama kelahiran dan disebabkan oleh kekebalan tubuh neonatus yang belum sempurna termasuk sistem kulit, sistem pernapasan, sistem gastrointestinal (GIT), paparan lingkungan, dan perawatan di rumah sakit yang lama. Mengetahui karakteristik neonatus yang mengalami sepsis neonatorum berdasarkan umur, jenis kelamin dan berat bayi lahir di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022. Metode deskriptif observasional menggunakan pendekatan cross sectional. Dari 98 sampel pasien sepsis neonatorum di RSUD Dr. H. Abdul Moelek Bandar Lampung tahun 2022 didapatkan karakteristik umur terbanyak adalah neonatus dengan umur 0 – 3 hari sebanyak 58 pasien (59.2 %), jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 61 pasien (62.2 %), berat bayi lahir terbanyak adalah berat bayi sangat rendah 2500 – 1500 gram sebanyak 33 pasien (33.7 %). Pasien sepsis neonatorum berdasarkan umur sebagian besar neonatus berumur 0-3 hari, jenis kelamin sebagian besar laki-laki dan sebagian besar mempunyai berat badan rendah 2500 - 1500 gram.

Kata Kunci : Sepsis Neonatorum, Kultur, Kelahiran.

PENDAHULUAN

Sepsis neonatorum adalah suatu sindroma klinis oleh bakteri, virus, dan jamur yang ditandai dengan gejala dan tanda sistemik serta menunjukkan kultur darah positif yang terjadi saat bulan pertama kehidupan (Jaya et al., 2019). Dalam laporan *World Health Organization (WHO)* yang dikutip dari *Global Report On The Epidemiology And Burden Of Sepsis 2020* dilaporkan bahwa pada tahun 2017 hampir 20 juta dari semua perkiraan kasus sepsis neonatorum diseluruh dunia terjadi pada anak-anak dibawah usia 5 tahun (*World Health Organisation, 2020*). Di Indonesia kasus kematian neonatus pada tahun 2007 menyebutkan bahwa sepsis neonatorum berada di urutan ke 3 sebagai penyebab kematian pada neonatus usia 0-6 hari sebanyak 12 % (Kementerian Kesehatan RI, 2008). tahun 2013 kejadian sepsis neonatorum di Provinsi Lampung tepatnya di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung sebesar 30.1% dengan angka kematian 40% (Apriliana et al., 2013).

Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ. Organ tersering yang merupakan infeksi primer, adalah sistem pernapasan, sistem saraf, sistem urogenital, kulit, dan sistem gastrointestinal (S.Hadinegoro, 2018). Berdasarkan waktunya sepsis neonatorum terbagi menjadi 2 kategori yaitu Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD) dan Sepsis Neonatorum Awitan Lambat (SNAL). SNAD muncul 72 jam pertama kelahiran dan biasanya berhubungan dengan virulensi tinggi, baik berasal dari vagina ibu maupun berasal dari mikroba yang terdapat pada sistem gastrointestinal. Sedangkan SNAL muncul setelah 72 jam pertama kelahiran dan disebabkan oleh kekebalan tubuh neonatus yang belum sempurna termasuk sistem kulit, sistem pernapasan, sistem gastrointestinal (GIT), paparan lingkungan, dan perawatan di rumah sakit yang lama (Pilarczyk-Zurek et al., 2022).

Manifestasi klinis sepsis neonatorum berupa gangguan pernapasan, lesu, kemampuan

menghisap air susu ibu yang buruk, muntah, kembung, ketidakstabilan suhu (hipotermia dan hipertermia), dan persalinan di lingkungan yang tidak bersih (Rukmono, 2016). Diagnosis sepsis neonatorum ditegakkan secara klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai dengan demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (biomarker) infeksi yaitu : hitung leukosit, Laju Endap Darah (LED), C-Reactive Protein (CRP), Prokalsitonin (S.Hadinegoro, 2018).

Pada bayi dengan sepsis neonatorum, terapi empirik berupa kombinasi terapi secara farmako berupa penisilin dan ampisilin ditambah aminoglikosida mempunyai aktivitas antimikroba yang lebih luas dan umumnya lebih efektif terhadap semua organisme penyebab sepsis neonatorum. Kombinasi ini sangat dianjurkan karena akan meningkatkan aktivitas antibakteri pada pasien sepsis neonatorum (Sitompul, 2010). Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui karakteristik neonatus yang mengalami sepsis neonatorum berdasarkan umur, jenis kelamin dan berat bayi lahir di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022.

METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif observasional dengan pendekatan cross sectional (potong lintang) untuk melihat gambaran karakteristik pasien sepsis neonatorum berdasarkan umur, jenis kelamin dan berat bayi lahir. Penelitian ini dilakukan di Ruang Perinatologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Pada. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita sepsis neonatorum di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 yang berjumlah 98 orang. Digunakan total sampling sehingga semua populasi digunakan sebagai sampel. Kriteria sampel yang diambil adalah pasien sepsis neonatorum dengan rekam medis yang lengkap dan berdasarkan hasil kultur darah positif. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder berupa rekam medis yang berisi data-data yang akan diteliti. Data

diolah menggunakan program SPSS dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

HASIL

Berdasarkan data yang diperoleh, terdapat 98 sampel pasien sepsis neonatorum di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022. Hasil penelitian ini didapatkan karakteristik berdasarkan umur

neonatus umur 0 – 3 hari 58 pasien (59.2 %), neonatus umur 4 – 30 hari 40 pasien (40.8 %). Berdasarkan jenis kelamin laki – laki 61 pasien (62.2 %), perempuan 37 pasien (37.8 %). Berdasarkan berat bayi lahir amat sangat rendah 15 pasien (15.3 %), rendah (2500 - 1500 gram) 33 pasien (33.7 %), sangat rendah (1500 – 1000 gram) 29 pasien (29.6 %), normal (>2500 gram) 21 pasien (21.4 %).

Tabel 1. Karakteristik sepsis neonatorum berdasarkan umur

Umur	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Umur 0 – 3 hari	58	59.2
Umur 4 – 30 hari	40	40.8
Jumlah	98	100

Tabel 2. Karakteristik sepsis neonatorum berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Laki – Laki	61	62.2
Perempuan	37	37.8
Jumlah	98	100

Tabel 3. Karakteristik sepsis neonatorum berdasarkan berat bayi lahir

Berat Bayi Lahir	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Amat Sangat Rendah	15	15.3
Sangat Rendah	29	29.6
Rendah	33	33.7
Normal	21	21.4
Jumlah	98	100

PEMBAHASAN

Berdasarkan tabel 1 didapatkan kejadian sepsis berdasarkan umur neonatus di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 lebih banyak ditemukan pada neonatus umur 0 – 3 hari yaitu sebanyak 58 pasien (59.2 %) sedangkan 40 pasien (40.8 %) pada neonatus umur 4 – 30 hari. Usia neonatus pada kasus sepsis neonatorum dapat memberikan informasi mengenai kemungkinan asal mikroorganisme penyebabnya. Pada neonatus di bawah 4 hari, penyebab umumnya berasal dari bakteri yang terdapat di jalan lahir dan bakteri yang menginfeksi ibu selama kehamilan. Selain itu, ada beberapa faktor resiko yang dapat mempengaruhi kejadian sepsis pada neonatus dengan usia di bawah 4 hari, antara lain usia kandungan, berat lahir bayi, apgar score, asfiksia, ketuban pecah dini lebih dari 12 jam, dan kelahiran prematur (Nasution, 2008).

Pada dasarnya, janin masih dibungkus oleh lapisan amnion yang cukup terlindung dari mikroorganisme yang menginfeksi ibu. Meskipun kontaminasi dapat terjadi melalui beberapa cara seperti transplasenta namun hal itu juga bisa terjadi melalui jalan lahir saat proses kelahiran. Ketika terpapar mikroorganisme tubuh akan menghasilkan respon antibodi namun beberapa faktor dari ibu dan bayi serta dengan sistem imun yang tidak baik menyebabkan bayi baru lahir dapat terkena sepsis. Ditemukan juga bahwa terjadi peningkatan resiko terjadinya bayi lahir dengan berat bayi lahir rendah, hal itu dapat mengakibatkan barrier fisik yang terdapat pada neonatus seperti kulit, membran mukosa dan beberapa zat kimia yang bersifat anti bakteri atau menghambat daya rekat bakteri ke inang baru mulai terjadi pematangan pada neonatus menginjak umur 32 – 34 minggu kehamilan, itu sebabnya Ig A

yang dimiliki oleh neonatus memiliki kadar yang sangat rendah sebagai anti bakteri pada tubuh neonatus (Hayun, 2015).

Tingginya proporsi penderita sepsis neonatorum pada kelompok umur 0 – 3 hari dapat diasumsikan karena banyak penderita sepsis yang lahir dengan berat badan lahir rendah dan umur kehamilan ibu kurang bulan sehingga lebih berisiko terkena sepsis (Dewi Ayu Lestari et al., 2011).

Penelitian ini mempunyai hasil yang sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Nainggolan pada tahun 2014 - 2015 di RSUD Haji Adam Malik Medan, dimana didapatkan jumlah neonatus umur 0 – 7 hari yang terkena sepsis lebih banyak daripada neonatus umur 8 – 30 hari yaitu sebesar 69 pasien (85,2 %) dan penelitian yang dilakukan oleh Lestari juga mendapatkan hasil yang sama pada tahun 2012 di RS Pringadi Medan, dimana didapatkan jumlah neonatus umur 0 – 3 hari yang terkena sepsis neonatorum lebih banyak daripada neonatus umur 4 – 30 yaitu sebesar 90 pasien (83,3%). Namun penelitian yang dilakukan Apriliana pada tahun 2011 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung memiliki hasil yang berbeda yaitu neonatus dengan umur diatas 4 hari lebih banyak yaitu 18 pasien (79 %), hal itu terjadi karena sampel yang diteliti pada penelitian tersebut sangatlah sedikit sehingga memiliki hasil yang berlawanan.

Berdasarkan tabel 2 didapatkan kejadian sepsis berdasarkan jenis kelamin neonatus di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 sebagian besar ditemukan pada jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 61 pasien (62.2 %), sedangkan 37 pasien (37.8 %) pada neonatus berjenis kelamin perempuan. Hal ini karena aktivitas pada bayi laki-laki lebih tinggi dibandingkan bayi perempuan sehingga bayi laki-laki memerlukan oksigen yang lebih banyak, karena jika oksigen kurang di dalam tubuh maka bakteri anaerob akan mudah berkembang (Rahmawati et al., 2018). Bakteri anaerob adalah mikroorganisme yang tidak tahan terhadap oksigen. Beberapa strain

memperlihatkan perbedaan toleransi terhadap oksigen, dapat tetap bertahan hidup meskipun terdapat oksigen dan akan tumbuh lebih baik, jika oksigen lingkungan dikurangi (Simbolon, 2005).

Penelitian yang dilakukan Martinez dimana Frekuensi dan tingkat keparahan penyakit menular antara pria dan wanita berbeda. Secara umum, jenis kelamin laki-laki lebih rentan terhadap beragam penyakit yang disebabkan oleh bakteri daripada perempuan. Perbedaan jenis kelamin ini terbukti selama tahap bayi, ketika banyak kecenderungan laki-laki terhadap infeksi bakteri. Variasi antara pria dan wanita dalam perkembangan dan hasil infeksi berkaitan erat dengan perbedaan genetik, biologis, dan perilaku, yang mencakup beberapa faktor seperti paparan patogen tertentu, hormon steroid seks, dan perkembangan respons imun yang berbeda. Perbedaan jenis kelamin pada infeksi bakteri disebabkan oleh tingkat perbedaan hormon seks antara pria dan wanita, serta faktor genetik. laki-laki lebih rentan terhadap penyakit bakteri saluran cerna, pernafasan serta sepsis. Sedangkan Perlindungan wanita terhadap infeksi bakteri dikarenakan efek dari proinflamasi estradiol yang ada pada estrogen.

Perbedaan genetik dari kromosom karena perempuan membawa dua kromosom X polimorfik yang inheren, sedangkan laki-laki hanya memiliki satu kromosom X polimorfik yang diturunkan dari ibu, dimana kromosom X mengandung sejumlah besar gen yang berkaitan dengan fungsi kekebalan. Beberapa gen yang terlibat dalam respon imun seperti cytokine receptors, transcription factors, dan protein yang berpartisipasi dalam aktivitas sel T dan sel B yang memungkinkan wanita merespons kekebalan yang lebih luas dibandingkan dengan pria (Vázquez-Martínez et al., 2018).

Penelitian ini mempunyai hasil yang sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Apriliana pada tahun 2011 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, dimana didapatkan jumlah neonatus yang terkena sepsis lebih banyak terjadi pada neonatus berjenis

kelamin laki – laki sebanyak 14 pasien (62 %). Penelitian yang dilakukan oleh Lestari juga mendapatkan hasil yang sama pada tahun 2012 di RS Pringadi Medan, dimana didapatkan jumlah neonatus yang terkena sepsis lebih banyak terjadi pada neonatus dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 70 pasien (64,8 %).

Berdasarkan tabel 3 didapatkan kejadian sepsis berdasarkan berat badan lahir neonatus di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 sebagian besar terjadi pada neonatus dengan berat bayi lahir rendah sebanyak 33 pasien (33.7 %), normal 21 pasien (21.4 %), sangat rendah 29 pasien (29.6 %), amat sangat rendah 15 pasien (15.3 %). Dari data diatas didapatkan bahwa kejadian sepsis neonatorum banyak terjadi pada neonatus dengan berat bayi dibawah rata – rata dengan total 77 pasien dibanding 21 pasien pada neonatus dengan berat badan normal. Hal ini karena bayi dengan berat badan lahir rendah beresiko tinggi mengalami infeksi atau sepsis neonatorum karena pada bayi dengan berat badan lahir rendah pematangan organ tubuhnya belum sempurna sehingga mengalami komplikasi dan berakhir pada kematian (Dewi Ayu Lestari et al., 2011).

Pada bayi berat badan normal, minggu pertama setelah lahir berat bayi akan turun, kemudian akan naik sesuai dengan pertumbuhan bayi. Sedangkan pada bayi dengan berat badan lahir rendah, menurunnya berat badan bayi dapat terjadi setiap saat, karena biasanya ada masalah pemberian air susu ibu (ASI). Akibatnya bayi kurang atau tidak mampu menghisap ASI menderita infeksi. Pada bayi BBLR juga pusat pengatur pernafasan belum sempurna, surfaktan paru-paru masih kurang, sehingga perkembangannya tidak sempurna, otot pernafasan dan tulang iga masih lemah yang mengakibatkan oksigen masuk ke otak kurang, jika oksigen kurang maka kuman anaerob mudah berkembang menyebabkan mudah terjadi infeksi (Carolus et al., 2013). Pada bayi dengan berat badan lahir rendah, kadar Ig G saat

baru lahir lebih rendah dibandingkan dengan bayi berat lahir normal, kemungkinan akibat gangguan transpor melalui plasenta dari ibu ke janin. Hal inilah yang menyebabkan bayi berat badan lahir rendah lebih mudah mengalami sepsis dan berisiko tinggi untuk prognosis buruk (Leal et al., 2012).

Penelitian ini mempunyai hasil yang sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Nainggolan pada tahun 2014 - 2015 di RSUD Haji Adam Malik Medan, dimana didapatkan jumlah neonatus yang terkena sepsis lebih banyak terjadi pada neonatus dengan berat bayi lahir dibawah rata – rata sebanyak 48 pasien (59,2 %). Penelitian yang dilakukan oleh Lestari juga mendapatkan hasil yang sama pada tahun 2012 di RS Pringadi Medan, dimana didapatkan jumlah neonatus yang terkena sepsis lebih banyak terjadi pada neonatus dengan berat bayi lahir rendah sebanyak 70 pasien (64,8 %).

KESIMPULAN

Karakteristik pasien sepsis neonatorum berdasarkan umur sebagian besar neonatus berumur 0 – 3 hari sebanyak 58 pasien (59.2 %), berdasarkan jenis kelamin sebagian besar laki – laki 61 pasien (62.2 %), berdasarkan berat bayi lahir sebagian besar berat rendah (2.500 – 1.500 gram) sebanyak 33 pasien (33.7 %).

DAFTAR PUSTAKA

- Apriliana, E., Rukmono, P., Erdian, D. N., & Tania, F. (2013). Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum dan Pola Kepekaannya Terhadap Antibiotika. *Seminar Nasional Sains & Teknologi V, November*, 583–590.
- Carolus, W., Rompis, O., & Wilar, R. (2013). *Hubungan Apgar Skor Dan Berat Badan Lahir Dengan Sepsis Neonatorum*. 1–7.
- Dewi Ayu Lestari, Sori Muda Sarumpaet, & Hiswani. (2011). *Karakteristik Penderita Sepsis Neonatorum Rawat Inap Di Rsud Dr. Pringadi Medan Tahun 2010-2011*. 1–10.
- Hayun, M. (2015). The Risk Factors of Early Onset Neonatal Sepsis.

- American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3(3), 78.
- Jaya, I. G. A., Suryawan, I. W. B., & Rahayu, P. P. (2019). Hubungan prematuritas dengan kejadian sepsis neonatorum yang dirawat di ruang perinatologi dan Neonatal Intensive Care Unit (NICU) RSUD Wangaya kota Denpasar. *Intisari Sains Medis*, 10(1), 18–22.
- Kementerian Kesehatan RI. (2008). Riset Kesehatan Dasar 2007. *Laporan Nasional 2007*, 1–384. http://kesga.kemkes.go.id/images/pedoman/Riskesdas_2007_Nasional.pdf
- Leal, Y. A., Álvarez-Nemegyei, J., Velázquez, J. R., Rosado-Quiab, U., Diego-Rodríguez, N., Paz-Baeza, E., & Dávila-Velázquez, J. (2012). Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12, 1–9.
- Nasution, D. A. (2008). *Faktor Risiko Dan Kesaamaan Jenis Bakteri Jalan Lahir Ibu Dengan Kultur Darah Pada Sepsis Neonatal Awitan Dini*. Tesis. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Pilarczyk-Zurek, M., Majka, G., Skowron, B., Baranowska, A., Piwowar, M., & Strus, M. (2022). The Multi Component Causes of Late Neonatal Sepsis Can We Regulate Them? *Nutrients*, 14(2), 1–13.
- Rahmawati, P., Mayetti, M., & Rahman, S. (2018). Hubungan Sepsis Neonatorum dengan Berat Badan Lahir pada Bayi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(3), 405.
- Rukmono, P. (2016). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in early-onset neonatal sepsis. *Paediatrica Indonesiana*, volume 56.
- S.Hadinegoro, S. R. (2018). *Buku ajar infeksi & penyakit tropis* (edisi keempat).
- Sabeeh, D. (2007). Predictors Of Mortality Outcome In Neonatal Sepsis. *The Medical Journal of Basrah University*, 25.
- Simbolon, D. (2005). Faktor Resiko Sepsis Pada Bayi Baru Lahir di RSUD Curup Kabupaten Rejang Lebong. *Politeknik Kesehatan Bengkulu*, 36(1 994), 127–134.
- Sitompul, A. T. (2010). *Karakteristik Penderita Sepsis Neonatorum di RSU Dr. Pirngadi Medan*. Skripsi. Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Vázquez-Martínez, E. R., García-Gómez, E., Camacho-Arroyo, I., & González-Pedrajo, B. (2018). Sexual dimorphism in bacterial infections. *Biology of Sex Differences*, 9(1), 1–20.
- World Health Organization*. (2020). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. In *World Health Organization*.