

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Sepsis Neonatorum

a. Definisi

Sepsis neonatorum masih menjadi tantangan utama dalam perawatan dan pelayanan pada neonatus. Gejala yang ditunjukkan oleh infeksi mikroorganisme selama 28 hari pertama kehidupan bayi dikenal sebagai sepsis neonatorum. Berbagai faktor risiko, termasuk infeksi prenatal, intranatal, dan postnatal, serta faktor lingkungan yang mendukung penyebaran infeksi, dapat meningkatkan risiko bayi mengalami sepsis. Deteksi dini dan penanganan yang sesuai menjadi hal utama untuk meminimalisir morbiditas dan mortalitas pada neonatus (Dias, 2020).

Sepsis neonatorum merupakan suatu kondisi klinis terjadinya infeksi sistemik yang dapat memicu gangguan serius pada berbagai organ tubuh termasuk syok peredaran darah dan kegagalan organ yang terjadi pada bayi baru lahir. Sepsis diklasifikasikan berdasarkan waktu onsetnya terbagi dalam beberapa jenis, di antaranya sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) dan sepsis neonatorum awitan lambar (SNAL). Seorang bayi mengalami SNAD jika usianya kurang dari 72 jam, sedangkan SNAL terjadi pada bayi yang berusia lebih dari 72 jam (Ershad *et al.*, 2019).

Sepsis merupakan proses yang berlangsung secara berkelanjutan dan dimulai dari infeksi, kemudian berkembang menjadi *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsis berat, syok septik hingga tidak berfungsinya multiorgan yang dapat menyebabkan kematian. Perawatan neonatus yang sudah maju telah meningkatkan angka bertahan hidup dan mengurangi gangguan pada bayi premature, tetapi sepsis masih menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian pada neonatus. Kondisi ini terutama memengaruhi bayi dengan berat lahir rendah (BBLR) kurang dari 1500 gram yang dirawat di Neonatal Intensive Care Unit (NICU) (Tekelab, 2019).

b. Epidemiologi

United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME) melaporkan bahwa sekitar 2,5 juta bayi meninggal pada bulan pertama hidup mereka. Kelompok usia dibawah lima tahun menyumbang hampir setengah dari semua kematian anak. Infeksi neonatus yang berat seperti sepsis, meningitis, dan pneumonia menjadi penyebab utama kematian bayi baru lahir, dengan angka kejadian mencapai sekitar 24%. Selain meningkatkan kematian, infeksi ini juga dapat menyebabkan berbagai komplikasi dalam jangka waktu pendek maupun panjang, seperti ensefalopati neonatus dan kelahiran premature (WHO, 2020).

Dinas Kesehatan Keluarga melaporkan berbagai faktor menjadi penyebab utama kematian pada neonatus di Indonesia. BBLR merupakan angka kematian tertinggi yaitu sebesar 35,2%. Asfiksia menjadi faktor kedua dengan presentase 27,4%, diikuti oleh kelainan kongenital sebesar 11,4%. Sepsis juga menjadi penyebab kematian neonatus dengan angka kejadian sebesar 3,4%, selain itu juga ada tetanus neonatorum sebesar 0,3% dan penyebab lainnya 22,3% dari total kematian neonatus. Dinkes Kota Bandar Lampung menyatakan bahwa jumlah kematian anak pada tahun 2023 ada sebanyak 537 kasus. Tahun sebelumnya bertambah cukup tinggi dimana pada tahun 2022 sebanyak 451 kasus (Dinkes, 2023).

Data rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, menunjukkan peningkatan kasus sepsis neonatal pada tahun 2017 hingga 2019 dimana pada 2017 tercatat 193 kasus, pada 2018 tercatat 242 kasus dan pada 2019 terdapat 317 kasus. Tingginya angka kematian kasus ini mengindikasikan bahwa sepsis neonatal merupakan suatu masalah yang dihadapi rumah sakit tersebut (Rachmawati, 2021). Laporan terbaru kasus sepsis neonatal pada tahun 2023 di ruang Perinatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung berkisar 191 pasien.

c. Etiologi

Sepsis neonatal biasanya disebabkan oleh bakteri, tetapi dapat juga disebabkan oleh jamur, virus, atau parasite (IDAI, 2016). Sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) paling sering disebabkan oleh *Streptococcus group B*

dan bakteri enterik yang berasal dari kelamin ibunya. Sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL) biasanya dikarenakan *E. Coli*, *enterovirus*, Virus Herpes Simplek (HSV). Patogen yang paling umum pada bayi dengan berat badan lahir yang kurang dan mengalami sepsis adalah *Candida* dan *Staphylococcus koagulase-negatif* (Tekelab, 2019).

Tabel 2.1 Mikroorganisme Penyebab Sepsis Neonatal.

Sepsis Neonatorum				Mikroorganisme
Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD)				<i>Group B Streptococcus</i>
				<i>Escherichia coli</i>
				<i>Streptococcus viridans</i>
				<i>Enterococcus</i>
				<i>Staphylococcus aureus</i>
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
				<i>Bakteri gram negatif lainnya</i>
Sepsis Neonatorum Awitan Lambat (SNAL)				<i>Stafilokokus koagulasi negatif</i>
				<i>Staphylococcus aureus</i>
				<i>Candida albicans</i>
				<i>Klebsiella pneumoniae</i>
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
				<i>Escherichia coli</i>
				<i>Enterococcus</i>
			<i>Group B Streptococcus</i>	

Sumber : (Ronchetti *et al.*, 2017)

Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD) muncul dalam 72 jam pertama sesudah kelahiran. Infeksi pada SNAD biasanya asalnya dari penyakit atau infeksi yang dialami ibu selama masa kehamilan, persalinan, atau kelahiran, dengan penularan secara vertikal. Faktor risiko SNAD terbagi menjadi faktor dari ibu dan unsur neonatusnya sendiri. Faktor risiko pada ibu mencakup persalinan prematur, pecahnya ketuban melebihi 24 jam, infeksi saluran kemih, tindakan persalinan, demam ibu dengan suhu ($>38-40^{\circ}\text{C}$), serta kondisi sosial ekonomi dan status gizi ibu. Faktor pada neonatal meliputi asfiksia perinatal, prosedur invasive, berat badan lahir rendah (BBLR), bayi kurang bulan dan kelainan bawaan (Rahmawati *et al.*, 2018).

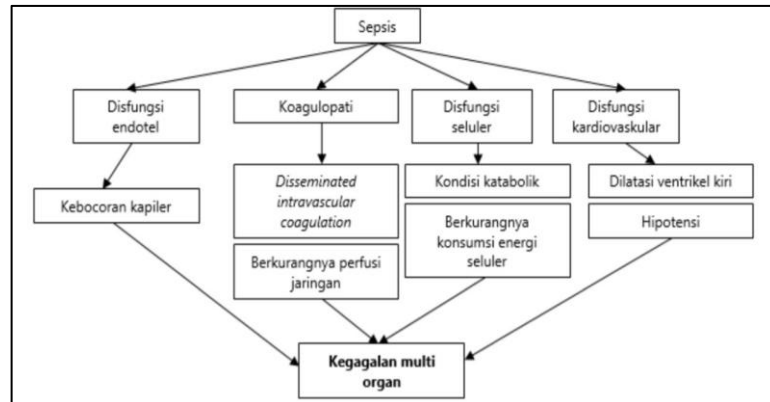
Bakteri yang asalnya dari lingkungan sekitarnya sesudah >72 jam pertama lahir akan menyebabkan Sepsis Neonatal Awitan Lambat (SNAL). Proses infeksi tersebut dikatakan proses Infeksi dengan transmisi horizontal dan dikarenakan kuman nosokomial. Beberapa faktor yang berpotensi menyebabkan SNAL adalah bayi baru lahir yang dilakukan perawatan pada ruangan intensif, bayi kurang bulan yang menerima rawat inap dalam waktu panjang, nutrisi parenteral yang telah terinfeksi lama yang berasal dari alat

untuk merawat bayi, infeksi nosocomial atau infeksi silang pada bayi lainnya ataupun perawat medis untuk bayi (Rahmawati *et al.*, 2018).

d. Patofisiologi

Semakin tinggi gangguan dan fatalnya infeksi sistemik pada neonatus berkaitan dengan sistem imun yang belum sempurna pada neonatus (terutama bayi prematur) serta adanya interaksi antara patogen dengan inangnya. Tubuh menghasilkan beberapa sitokin proinflamasi untuk melindungi diri. Ketika pathogen masuk ke dalam aliran darah, maka akan terjadi hiperaktivitas secara terus menerus sehingga pada akhirnya akan merugikan. Respon imun dapat terganggu setelah kelahiran baik karena kurangnya paparan antigenic yang terjadi didalam rahim maupun disfungsi yang ditangguang oleh sel efektor sel T dan B. Sepsis merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh mikroorganisme infeksius memasuki aliran darah (bakteremia) melakukan interaksi dengan kaskade komplemen dan mengakibatkan adanya mediator proinflamasi misalnya C3 dan C5a terjadi pelepasan kedalam sirkulasi, juga dapat menginduksi pembuluh darah vasodilatasi dan pelepasan sitokin proinflamasi misalnya IL-1, IL-6 dan IL-8 (Dessi *et al.*, 2014).

Sistem imunitas tubuh merespons infeksi dengan mengaktifkan mediator inflamasi dan sitokin untuk melawan patogen. Molekul patogen memicu aktivasi sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1, dan IFN- γ , yang akan membantu sel tubuh menghilangkan mikroorganisme yang menginfeksi. Sitokin proinflamasi juga mengaktifkan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-1, IL-4, dan IL-10 yang berperan mengendalikan dan mengurangi inflamasi berlebihan. Nitrogen monoksida (NO) yang dihasilkan tubuh sebagai bagian dari proses eliminasi patogen, tetapi efek sampingnya menyebabkan pelebaran pembuluh darah. Pada kondisi sepsis, kelebihan produksi nitrogen monoksida (NO) akan menyebabkan pelebaran pembuluh darah yang berujung pada syok septik (Wulandari *et al.*, 2018).



Gambar 2.1 Patofisiologi sepsis

Sumber: (Marik *et al.*, 2017)

e. Gejala Klinis

Bayi dicurigai mengalami sepsis apabila bayi menunjukkan setidaknya ≥ 2 gejala kriteria A atau setidaknya ≥ 3 gejala kriteria B. disajikan dalam tabel di bawah.

Tabel 2.2 Tanda dan Gejala pada Kecurigaan Sepsis Neonatal

Kriteria A	Kriteria B
Persalinan di lingkungan kurang higienis	Air ketuban bercampur mekonium
Kesulitan bernapas: Apnea, napas >60 kali/menit, retraksi dinding dada, grunting ekspirasi, sianosis sentral	Tremor
Kejang	Letargi atau lunglai
Tidak sadar	Mengantuk atau aktivitas berkurang
Suhu tubuh tidak normal (sejak lahir dan tidak berespon terapi, atau tidak stabil setelah pengukuran ≥ 3 kali)	Iritabel/muntah/perut kembung
Kondisi memburuk cepat dan drastis	Kondisi memburuk cepat dan drastis Malas minum (sebelumnya baik)

Sumber : (Dewi, 2014).

Bayi baru lahir dengan sepsis biasanya lesu, tidak makan dengan baik, dan sering memiliki suhu tubuh yang tidak stabil. Gejala lain dapat meliputi kesulitan bernapas (distres pernapasan), jeda dalam bernapas (apnea), warna pucat, dan sirkulasi kulit yang buruk, dengan ekstremitas dingin, pembengkakan abdomen, muntah, diare, kejang, tremor, dan sakit kuning (Tesini, 2023). Gejala sepsis neonatal sangat bervariasi dan tidak spesifik, maka diagnosis bandingnya sangat luas, misalnya penyakit dermatologik, penyakit metabolik, gangguan pernafasan hingga penyakit jantung bawaan,. Oleh sebab itu, identifikasi dini dan ditangani secara cepat menjadi hal

penting dalam menurunkan risiko kematian dan komplikasi berat pada neonatus (Obeagu *et al.*, 2023)

Gambaran klinis sepsis neonatorum tidak spesifik oleh karena itu perlu pemeriksaan penunjang seperti tes laboratorium ataupun tes pemeriksaan lainnya. Berikut adalah ilustrasi klinis sepsis neonatal.

Tabel 2.3 Gambaran Klinis Sepsis Neonatal

Variabel	Gambaran Klinis
Variabel klinik	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu tubuh yang tidak stabil. 2. Laju nadi > 100 x/menit atau < 100 x/menit. 3. Laju nafas < 60 x/menit dengan retraksi atau desaturasi oksigen. 4. Letargi 5. Intoleransi glukosa (plasma glukosa > 10 mmol/L) 6. Intoleransi minum
Variabel perfusi jaringan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pengisian kembali kapiler/capillary refill > 3 detik 2. Asam laktat plasma > 3 mmol/L
Variabel Inflamasi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leukositosis (> 34.000 x 10⁹/L) 2. Leukopenia (< 5.000 x 10⁹/L) 3. Neutrofil muda > 10% 4. Neutrofil muda/total neutrofil (I/T ratio) > 0,2 5. Trombositopenia < 100.000 x 10⁹/L 6. C-Reactive Protein > 10 mg/dl atau > 2 SD dari nilai normal 7. Procalcitonin > 8,1 mg/dl atau > 2 SD dari nilai normal 8. IL-6 atau IL-8 > 70 pg/ml 9. 16 S rRNA gene PCR : positif

Sumber : (Abdi T, 2018).

f. Diagnosis

Kematian pada neonatus dapat dicegah jika dapat ditangani awal dilakukan dengan cepat dan tepat, sehingga deteksi dini sepsis sangat penting dalam pengelolaan pasien. Sepsis pada neonatus sering kali tidak terdeteksi dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. Identifikasi dini menjadi sulit karena gejala dan tanda awal sepsis biasanya tidak spesifik. Diagnosis sepsis biasanya didasarkan pada gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, serta gambaran radiologi (Setiawan, 2015).

Pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjang dalam menegaskan diagnosis sepsis neonatal diantaranya sebagai berikut:

1) Kultur Darah

Identifikasi mikroorganisme sebagai penyebab infeksi berperan sebagai biomarker utama dalam kasus sepsis. Tujuan utamanya adalah memastikan diagnosis secara akurat serta menyediakan informasi spesifik guna menentukan terapi yang tepat. Kultur darah menjadi metode pemeriksaan utama yang sering digunakan, terutama pada pasien tanpa gejala. Terdapat *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dapat memperbesar kemungkinan hasil kultur darah yang positif. Hasil negative tetap sering terjadi, meskipun pasien menunjukkan tanda-tanda klinis sepsis. Pada pasien yang didiagnosis dengan sepsis, tingkat hasil positif dari kultur darah hanya berkisar 20-40% (Purwanto & Astrawinata, 2019).

Kultur darah dianggap sebagai gold standar untuk diagnosis sepsis. Kultur darah memiliki sensitivitas yang rendah dan memerlukan durasi yang panjang untuk mendapatkan hasil yaitu sekitar 24 hingga 72 jam. Sensitivitas kultur darah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti tidak optimalnya teknik sampel yang dikumpulkan, pemanfaatan antibiotik sebelumnya pada ibu, kesulitan mengkultur organisme. Evaluasi klinis yang teliti untuk memastikan diagnosis yang akurat dan memberikan pengobatan yang efektif (Ershad *et al*, 2019).

2) Pemeriksaan Hematologi / Hitung darah lengkap

Pemeriksaan hitung darah lengkap (CBC) umumnya digunakan untuk mengevaluasi parameter hematologi yang relevan dengan sepsis, seperti jumlah total sel darah putih dan differensialnya, jumlah neutrofil absolut dan imatur, serta rasio neutrofil imatur terhadap total (I/T). Meskipun leukositosis absolut memiliki sensitivitas yang rendah dalam mendeteksi sepsis neonatorum, pemeriksaan ini dapat memberikan informasi yang berguna untuk mendukung pengambilan keputusan klinis, terutama pada kasus dengan kecurigaan klinis rendah hingga sedang terhadap kemungkinan sepsis. Data ini membantu dalam penilaian awal dan pemantauan kondisi pasien (Ershad *et al*, 2019).

Rasio (I:T) maksimal pada bayi baru lahir yang tidak terkena infeksi adalah 0,16 pada 24 jam pertama, yang kemungkinan pada 120 jam

menurun menjadi 0,12. Rasio I:T >0,2 menunjukkan adanya sepsis, namun rasio I:T dapat dipengaruhi berbagai proses non-infeksi seperti persalinan, induksi oksitonin yang berkepanjangan dan tangisan yang berkepanjangan. Jumlah leukosit total <5000 hingga 7500/mm³ digunakan untuk menyimpulkan diagnosis sepsis neonatorum, tapi jumlah leukosit mungkin normal pada perjalanan awal sepsis neonatal. Sensitivitas jumlah leukosit rendah yaitu 29% meskipun spesifitasnya mencapai 91% akan tetapi jumlah total neutrofil lebih sensitive daripada jumlah total leukosit dalam mendiagnosis sepsis. Keterbatasan ini menunjukkan bahwa pemeriksaan hitung darah lengkap memiliki peran terbatas dalam mendiagnosis sepsis neonatal secara akurat (Shah & Padbury, 2014).

3) Uji Molekuler

Uji molekuler guna pendeteksian sepsis neonatorum dapat dilakukan menggunakan teknik microarray PCR dan DNA. Tes tersebut memberikan pendeteksian secara cepat langsung dari darahnya tidak memerlukan kultur terdahulu, dengan tingginya tingkat sensitif dan spesifitas yang baik dibandingkan dengan kultur darah (Simonsen *et al.*, 2014). Pemeriksaan ini memiliki beberapa keunggulan, antara lain kebutuhan sampel yang minimal dan fleksibilitas untuk digunakan pada berbagai jenis cairan tubuh, seperti jaringan bedah dan efusi. Namun, metode ini juga memiliki beberapa kelemahan, termasuk korelasi klinis yang lemah karena tidak dapat membedakan antara infeksi aktif dan infeksi lampau, serta risiko kontaminasi yang dapat mempengaruhi hasil (Odabasi & Bulbul, 2020).

4) Protein C-reaktif (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) yakni protein globulin yang berasal dari hati dan menjadi respons terhadap inflamasi atau rusaknya jaringan. Pada individu sehat kadar CRP biasanya rendah, namun akan meningkat sebagai respons terhadap proses inflamasi yang dikarenakan infeksi atau cedera jaringan. CRP yang normal umumnya kurang dari 0,5 mg/dL. Peningkatan CRP yang signifikan sering ada pada orang yang terinfeksi bakteri, sementara meningkatnya moderat dapat mengindikasikan adanya peradangan kronis (Gomella, 2020).

C-Reactive Protein (CRP) sebagai biomarker sepsis memiliki sensitivitas yang cukup tinggi yaitu 68-92%, namun spesifisitasnya relatif rendah yaitu 40-67%. Rendahnya spesifisitas CRP disebabkan oleh peningkatan kadar CRP tidak hanya pada infeksi, tetapi juga pada kondisi inflamasi lainnya misalnya penyakit rematik, tumor ganas, infark miokard, luka bakar, dan pasca operasi. Keterbatasan ini menyebabkan diagnosis sepsis menggunakan CRP cukup terbatas. CRP lebih bermanfaat untuk evaluasi sepsis dan prognosis. Konsentrasi CRP berhubungan dengan tingkatan fatalnya infeksi dan dapat digunakan untuk memantau respons pengobatan. Penurunan cepat konsentrasi CRP setelah terapi antimikroba menunjukkan respons yang baik, sedangkan peningkatan CRP dapat menunjukkan risiko kegagalan organ dan/atau kematian pada pasien sepsis (Sung-Yeon, 2014).

5) Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin (PCT) yaitu reaktan fase akut yang diperoleh dari hepatosit dan makrofag yang telah dipelajari sejak pertengahan tahun 1990-an. Konsentrasi PCT dapat bertambah pada 4 jam sesudah terpapar endotoksin bakteri, puncaknya mencapai 6-8 jam dan akan terus meningkat selama 24 jam. Waktu paruh PCT sekitar 25-30 jam. Konsentrasi serum tidak terpengaruh oleh usia kehamilan. Bayi yang baru lahir tetapi tidak terjadi infeksi, konsentrasi PCT serum sangat bervariasi. Kadar PCT rendah segera setelah lahir, mencapai puncaknya dalam 24 jam dan normal pada 48 jam. Konsentrasi PCT meningkat secara signifikan ketika terjadi infeksi bakteri sistemik dan enterocolitis nekrotik selama infeksi neonatal dini dan lambat. Respon PCT lebih cepat daripada peningkatan CRP sehingga menjadi alternatif untuk diagnosis SNAD. Kadar PCT tetap tinggi dibandingkan TNF- α dan IL-6, sehingga PCT berguna untuk memprediksi keparahan infeksi, respons terhadap pengobatan dan hasil akhir (Shah & Padbury, 2014).

2. C-Reactive Protein (CRP)

a. Definisi

C-reaktif Protein (CRP) adalah protein yang diproduksi oleh hati yang normalnya berada dalam darah dalam jumlah yang sedikit dan akan meningkat kadarnya bila terjadi peradangan. SIRS dapat memicu respons terhadap peradangan. Respon tersebut kemudian akan menyebabkan aktivasi monosit dan terjadinya kaskade inflamasi. Kaskade inflamasi lalu akan menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang merangsang produksi CRP di hati.

Kondisi peradangan akut seperti pada infeksi sepsis, menyebabkan hati akan memproduksi C-reaktif protein (CRP) yaitu salah satu jenis protein yang termasuk dalam kelompok pentraxins. CRP berfungsi penting untuk merangsang aktivasi sistem komplemen melalui kompleks C1, sehingga protein ini berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh manusia. CRP sebagai reaktan fase akut dan biomarker yang sensitive terhadap infeksi dan peradangan, sehingga akan meningkat kadarnya ketika seseorang mengalami sepsis. Peningkatan kadar CRP dapat terdeteksi dalam waktu sekitar dua jam setelah munculnya gejala awal dan akan mencapai puncaknya dalam kurun waktu 48 jam (Anush *et al.*, 2019).

C-Reactive Protein (CRP) meningkat selama infeksi inflamasi yang tidak terkendali melalui mekanisme kompleks. Infeksi tersebut akan memicu pengenalan Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) (komponen virus/bakteri) dan Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) (kerusakan jaringan) melalui Pattern Recognition Receptors (PRRs) pada sel imun yaitu makrofag (Mappewali, 2021). Aktivasi PRRs ini merangsang produksi sitokin proinflamasi yaitu IL-6 sebagai sitokin utama yang menginduksi sintesis CRP dihati melalui aktivasi gen CRP dan IL-1 β dan TNF- α yang berfungsi meningkatkan ekspresi IL-6 dan memperkuat sinyal inflamasi. IL-6 berikatan dengan reseptor di hati, mengaktifkan jalur transkripsi gen CRP. Hepatosit merespons sitokin dengan memproduksi CRP. CRP mempunyai kadar yang bertambah pada waktu 6-8 jam pasca-infeksi akan mencapai puncak dalam 24-48 jam (Chandra & Fatoni, 2021).

b. Struktur CRP

C-Reactive Protein (CRP) awalnya diproduksi dalam bentuk homopentameric yang disebut sebagai CRP native (nCRP) pada lokasi inflamasi dan infeksi. Protein ini kemudian dapat terurai menjadi lima monomer terpisah yang dikenal sebagai CRP monomeric (mCRP). Dalam kondisi tertentu, seperti tingginya kadar urea atau suhu tinggi tanpa kalsium, disosiasi ini akan terjadi secara ireversibel. Secara struktural, CRP terdiri dari dua bentuk utama, di antaranya *native/pentameric* CRP (pCRP) dan *modified/monomeric* CRP (mCRP). Isoform-isoform berinteraksi dengan berbagai reseptor dan membrane sel, menghasilkan sifat dan efek yang bervariasi. Pada kondisi inflamasi, pCRP berdisosiasi menjadi subunitnya, sementara mCRP yang terbentuk berperan penting dalam melokalisasi respons inflamasi (Chandra & Fatoni, 2021).

pCRP memiliki sifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi tergantung pada situasi fisiologis atau patologisnya. Sebaliknya, mCRP secara konsisten menunjukkan sifat pro-inflamasi yang kuat, terutama pada leukosit, sel progenitor endotel, dan trombosit yang secara signifikan memperkuat respon inflamasi yang sudah ada (Sproston & Ashworth, 2018).

Kerangka Konsep

