



ANALISIS LAJU ENDAP DARAH DAN C-REAKTIF PROTEIN METODE IFA PADA NEONATUS DENGAN RIWAYAT KETUBAN PECAH DINI

Rara Tarika¹, Christina Destri Wiwis Wijayanti², M. Sungging Pradana³, Esti Rizkiana Pratiwi⁴, Stefani Widodo⁵ ✉

^{1,2,3,4}Prodi D4 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Maarif Hasyim Latif, Sidoarjo, Indonesia

⁵Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Indonesia
raratarikayunizar@gmail.com, oei.stefani@ump.ac.id

Abstrak

Ketuban Pecah Dini (KPD) meningkatkan risiko infeksi neonatal yang mengancam jiwa, sehingga deteksi dini proses inflamasi sangat krusial. Penelitian ini menganalisis nilai Laju Endap Darah (LED) dan kadar C-Reaktif Protein (CRP) menggunakan metode Immunofluorescence Assay (IFA) pada neonatus dengan riwayat KPD. Metode penelitian yang digunakan adalah observasional deskriptif analitik dengan rancangan cross-sectional terhadap 50 neonatus (25 laki-laki dan 25 perempuan) di Rumkit Tingkat IV Gubeng. Hasil penelitian menunjukkan bahwa median nilai LED pada neonatus perempuan (17 mm/jam) dan laki-laki (16 mm/jam) tidak memiliki perbedaan signifikan ($p = 0,558$). Demikian pula, kadar CRP tidak menunjukkan perbedaan signifikan berdasarkan jenis kelamin ($p = 0,207$). Temuan krusial menunjukkan hubungan antara LED dan CRP bersifat sangat lemah dan tidak signifikan secara statistik ($\rho = 0,19$; $p = 0,178$). Simpulan dari penelitian ini adalah meskipun KPD memicu peningkatan biomarker inflamasi di atas ambang batas normal, profil tersebut tidak dipengaruhi oleh gender dan kedua biomarker tidak bergerak secara linier. Hal ini menegaskan pentingnya penggunaan kedua parameter secara komplementer dalam skrining infeksi neonatal.

Kata Kunci: Neonatus, Ketuban Pecah Dini, Laju Endap Darah, C-Reaktif Protein, IFA.

Abstract

Premature Rupture of Membranes (PROM) increases the risk of life-threatening neonatal infections, making early detection of inflammatory processes crucial. This study aims to analyse the Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) levels using the Immunofluorescence Assay (IFA) method in neonates with a history of PROM. The research method used was analytical descriptive observational with a cross-sectional design involving 50 neonates (25 males and 25 females) at Rumkit Tingkat IV Gubeng. The results showed that the median ESR values in female (17 mm/hour) and male neonates (16 mm/hour) had no significant difference ($p = 0.558$). Similarly, CRP levels showed no significant difference based on gender ($p = 0.207$). A crucial finding revealed that the relationship between ESR and CRP was very weak and statistically insignificant ($\rho = 0.19$; $p = 0.178$). This study concludes that while PROM triggers an increase in inflammatory biomarkers above normal thresholds, the profiles are not influenced by gender, and the two biomarkers do not move linearly. This emphasizes the importance of using both parameters complementarily in neonatal infection screening.

Keywords: Neonates, Premature Rupture of Membranes, ESR, CRP, IFA.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

* Corresponding author :

Address : Gedung Q Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto, KH. Ahmad Dahlan, Dusun III, Dukuhwaluh, Kec. Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53182

Email : oei.stefani@ump.ac.id

Phone : +62 812-9278-8091

PENDAHULUAN

Periode neonatal (0-28 hari) adalah fase paling krusial dalam kehidupan manusia, di mana morbiditas dan mortalitas berada pada tingkat tertinggi. Pada tahun 2020 terdapat sekitar 2,4 juta kematian neonatal di seluruh dunia, dengan prevalensi kematian mencapai 18 per 1.000 kelahiran hidup, dan hampir 98% kasus tersebut terjadi di negara berkembang akibat asfiksia, prematuritas, dan infeksi neonatal (Haile et al., 2025). Ketuban Pecah Dini (KPD) adalah faktor risiko maternal utama yang berkontribusi pada peningkatan angka kematian neonatal, dengan kejadian KPD sekitar 10%, yang memicu 30-40% persalinan preterm (Adimazoya^{1*} et al., 2024). Komplikasi yang muncul pada neonatus, seperti sepsis dan penyakit pernapasan, semakin diperparah dengan keterlambatan dalam diagnosis dan perawatan, terutama di daerah dengan akses pelayanan kesehatan yang terbatas (Qais Mahmood Almaroof et al., 2020). Selain itu, kesadaran dan pengetahuan yang rendah mengenai tanda bahaya neonatal juga berkontribusi terhadap hasil buruk ini.

Neonatus yang lahir dari ibu dengan riwayat Ketuban Pecah Dini (KPD) menunjukkan kerentanan yang signifikan terhadap risiko lingkungan yang merugikan, sehingga deteksi dini terhadap proses inflamasi menjadi sangat krusial untuk menurunkan angka kematian neonatal. Meskipun Laju Endap Darah (LED) dan C-Reaktif Protein (CRP) sering digunakan sebagai biomarker, kedua parameter ini memiliki sensitivitas yang berbeda dalam merespons dinamika inflamasi. CRP, meskipun populer, sering kali menunjukkan peningkatan yang menyesatkan akibat berbagai kondisi seperti asfiksia perinatal dan infeksi, dengan sensitivitas yang hanya mencapai sekitar 44% dalam kasus sepsis neonatal (Khadka et al., 2022). Proses inflamasi pada neonatus yang dilahirkan dari ibu dengan riwayat Ketuban Pecah Dini (KPD) dapat dipicu baik oleh pelepasan damage-associated molecular patterns (DAMPs) secara steril maupun oleh infeksi mikroorganisme. Kondisi ini merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan IL-6, yang menginduksi hepatosit dalam memproduksi C- Reaktif Protein (CRP) (Sun et al., 2021). Di sisi lain, inflamasi sistemik juga mengubah komposisi protein plasma, termasuk fibrinogen, yang melemahkan muatan negatif eritrosit, menyebabkan terbentuknya rouleaux, dan secara signifikan meningkatkan nilai LED (Park et al., 2022). Meskipun LED dan CRP keduanya merupakan indikator inflamasi, CRP memiliki keunggulan dalam hal kecepatan respons, meningkat dalam waktu 6-12 jam setelah stimulasi inflamatif, sementara LED sering kali dipengaruhi oleh faktor teknis dan pra-analitik

yang dapat memperlambat responsnya.

Untuk mengatasi kesenjangan diagnosis dalam deteksi inflamasi pada neonatus dengan riwayat Ketuban Pecah Dini (KPD), penelitian ini direncanakan untuk membandingkan hasil pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) menggunakan metode Westergren dengan kadar C- Reaktif Protein (CRP) menggunakan metode Immunofluorescence Assay (IFA). Metode IFA pada CRP dipandang lebih unggul karena menawarkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode aglutinasi konvensional (Akhattab et al., 2022). Hal ini memungkinkan deteksi kadar protein fase akut dengan rentang yang lebih luas, yang sangat penting untuk penilaian klinis, meskipun spesifisitas CRP sering dipengaruhi oleh kondisi klinis lainnya (Fleischmann et al., 2021). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa CRP mempunyai kemampuan yang baik dalam mendeteksi inflamasi pada neonatus, yang menjadikan CRP sebagai indikator penilaian risiko inflamasi yang lebih tepat, sehingga diharapkan memberikan intervensi yang lebih akurat untuk neonatus berisiko tinggi (Song et al., 2024). Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai Laju Endap Darah (LED) dan C-Reaktif Protein (CRP). Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru bagi Ahli Teknologi Laboratorium Medis (ATLM) mengenai akurasi metode IFA. Bagi institusi rumah sakit, hasil ini diharapkan dapat menjadi rujukan dalam meningkatkan mutu pelayanan laboratorium dan menjadi indikator penilaian risiko klinis yang lebih tajam bagi pasien neonatal.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional deskriptif analitik dengan rancangan cross-sectional untuk mengevaluasi perbandingan biomarker inflamasi pada neonatus. Studi dilaksanakan di Laboratorium Rumah Sakit Tingkat IV Gubeng Surabaya dan telah lolos etik penelitian dengan no seri KEPKK/FK/94/I/2026. Populasi penelitian mencakup seluruh bayi baru lahir dengan kondisi Ketuban Pecah Dini (KPD) di rumah sakit tersebut, dengan target 50 subjek yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi berupa kesediaan menjalani pemeriksaan darah rutin dan CRP. Untuk menjaga kemurnian data dari faktor pengganggu, kriteria eksklusi diterapkan pada neonatus dengan kelainan kongenital atau gangguan hematologi sistemik seperti leukopenia dan leukemia yang dapat memengaruhi profil neutrofil dan limfosit secara signifikan.

Pengumpulan data dilakukan melalui pengambilan sampel darah vena sebanyak kurang lebih 3 ml yang kemudian didistribusikan ke dalam tabung berantikoagulan EDTA untuk

pemeriksaan hematologi dan tabung tanpa antikoagulan untuk analisis serum. Spesifikasi instrumen yang digunakan terdiri dari perangkat Westergren mikro untuk pengukuran Laju Endap Darah (LED) serta alat canggih Zybio EXR 110 yang mengadopsi teknologi Immunofluorescence Assay (IFA) untuk deteksi kuantitatif C-Reaktif Protein (CRP). Penggunaan metode IFA pada perangkat Zybio menawarkan kecanggihan berupa deteksi sinyal cahaya dari fluorofor yang sebanding dengan konsentrasi antigen, sehingga memberikan sensitivitas lebih tinggi dibandingkan metode aglutinasi latex konvensional.

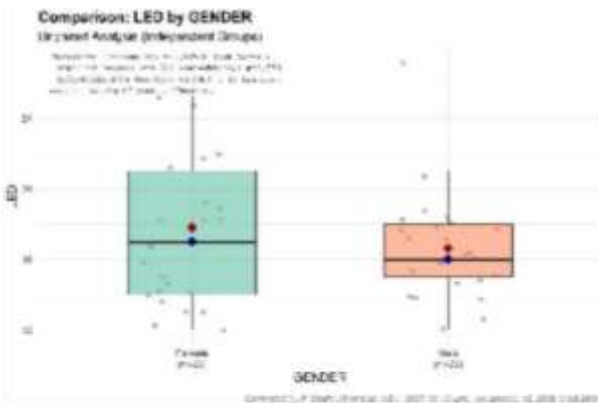
Prosedur teknis untuk pemeriksaan LED melibatkan penggunaan bahan larutan NaCl 0,85% sebagai pengencer dengan perbandingan 4:1, di mana 1,6 ml darah dicampur dengan 0,4 ml NaCl kemudian dihomogenisasi. Campuran dihisap ke dalam pipet Westergren hingga tanda 0 mm dan dibiarkan dalam posisi tegak lurus selama 60 menit sebelum dilakukan pengukuran tinggi lapisan plasma dalam satuan mm/jam. Sementara itu, untuk pemeriksaan CRP, serum diperoleh melalui proses sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 1 menit. Sebanyak 10 µl sampel dicampurkan ke dalam larutan buffer kit, dihomogenkan, lalu 10 µl dari campuran tersebut ditetaskan pada test card untuk diinkubasi selama 3 menit sebelum dibaca secara otomatis oleh alat Zybio EXR 110. Seluruh data yang terkumpul kemudian diolah menggunakan analisis statistik deskriptif untuk menentukan nilai rata-rata (mean) serta uji banding melalui perangkat lunak R-studio guna menganalisis signifikansi perbedaan antara kedua parameter tersebut (Almanfaluthi et al., 2025; Rcoreteam, 2022).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Komparasi LED dan CRP

Penelitian ini melibatkan 50 subjek neonatus dengan kondisi Ketuban Pecah Dini (KPD) yang dibagi secara merata menjadi dua kelompok, yaitu 25 subjek perempuan dan 25 subjek laki-laki. Data nilai Laju Endap Darah (LED) dan C-reaktif Protein pada kedua kelompok diuji normalitasnya menggunakan uji Shapiro-Wilk (Residuals) yang menunjukkan distribusi data tidak normal ($p < 0.05$), sehingga pengujian hipotesis komparasi dilakukan menggunakan uji non-parametrik Mann-Whitney U (2-tailed). Berdasarkan hasil analisis, uji statistik Mann-Whitney U menunjukkan nilai $p > 0.05$, yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada nilai LED dan CRP antara neonatus laki-laki dan perempuan dengan kondisi KPD di Rumkit Tingkat IV Gubeng. Temuan ini memperkuat argumen bahwa faktor biologis jenis kelamin

tidak memengaruhi intensitas respons inflamasi awal pada bayi baru lahir yang terpapar KPD. Hal ini menjawab pertanyaan penelitian bahwa kadar CRP lebih ditentukan oleh kondisi klinis primer (dalam hal ini paparan inflamasi intrauterin akibat pecahnya ketuban) daripada variabel demografis. Proses inflamasi pada neonatus yang dilahirkan dari ibu dengan riwayat Ketuban Pecah Dini (KPD) dapat dipicu baik oleh pelepasan damage-associated molecular patterns (DAMPs) secara steril maupun oleh infeksi mikroorganisme. Kondisi ini merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan IL-6, yang menginduksi hepatosit dalam memproduksi C-Reaktif Protein (CRP). Di sisi lain, inflamasi sistemik juga mengubah komposisi protein plasma, termasuk fibrinogen, yang melemahkan muatan negatif eritrosit, menyebabkan terbentuknya rouleaux, dan secara signifikan meningkatkan nilai LED (Park et al., 2022). Meskipun LED dan CRP keduanya merupakan indikator inflamasi, CRP memiliki keunggulan dalam hal kecepatan respons, meningkat dalam waktu 6-12 jam setelah stimulasi inflamatif, sementara LED sering kali dipengaruhi oleh faktor teknis dan pra-analitik yang dapat memperlambat responsnya.



Gambar 1. Analisis komparasi LED

Peningkatan nilai Laju Endap Darah (LED) secara fisiologis disebabkan oleh fenomena rouleaux yang terjadi akibat kenaikan protein fase akut seperti fibrinogen. Pada orang dewasa, jenis kelamin berperan sebagai variabel penentu, dengan perempuan umumnya memiliki rentang LED yang lebih tinggi (0-20 mm/jam) dibandingkan laki-laki (0-15 mm/jam) (Tomassetti et al., 2023). Namun, perbedaan ini tidak terlihat pada subjek neonatus di mana sistem tubuh mereka masih dalam tahap imatur dan beradaptasi dari lingkungan intrauterin ke ekstrauterin. Dalam tahap ini, hormon reproduksi yang mempengaruhi viskositas plasma dan massa eritrosit pada orang dewasa belum sepenuhnya berfungsi, sehingga dapat menyebabkan keseragaman dalam parameter LED antara jenis kelamin (Ma et al., 2025; Muller et al., 2021).

Usia 0-28 hari dapat memperlihatkan respons inflamatif yang berbeda dibandingkan dengan populasi dewasa, di mana faktor fisiologis lainnya juga turut berkontribusi pada hasil yang diperoleh (Banerjee et al., 2021; Javadi et al., 2023).

Meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin, eksistensi respons inflamasi sistemik pada kondisi Ketuban Pecah Dini (KPD) dapat dijelaskan melalui fenomena fetal inflammatory response syndrome (FIRS).

Pecahnya selaput ketuban menghilangkan penghalang alami, memungkinkan mikroorganisme dan mediator inflamasi untuk memasuki aliran darah janin. Hal ini memicu hati untuk mengubah komposisi protein plasma, yang pada akhirnya mempercepat laju sedimentasi eritrosit (LED) (Stranak et al., 2021). Indikator-protein fase akut seperti C-Reaktif Protein (CRP) dan IL-6 meningkat sebagai respons terhadap inflamasi ini, menunjukkan adanya ancaman infeksi atau peradangan dalam tubuh janin (Stranak et al., 2021). Peningkatan CRP terjadi lebih cepat dan dapat lebih informatif dibandingkan LED, memberikan wawasan penting bagi tenaga medis dalam penanganan neonatal di bawah kondisi KPD.

indikator penting dalam mendeteksi inflamasi atau sepsis, peningkatan CRP ini dapat digunakan tanpa membedakan jenis kelamin bayi, karena tidak ditemukan perbedaan signifikan antara laki-laki dan perempuan (Oboodi et al., 2024). Hal ini memungkinkan penggunaan ambang batas (cut-off) diagnosis yang universal, sehingga memudahkan praktisi medis dalam melakukan skrining cepat menggunakan metode Immunofluorescence Assay (IFA), yang telah diketahui memiliki sensitivitas tinggi (Gao et al., 2021). Dengan demikian, pendekatan ini tidak hanya meningkatkan efisiensi deteksi dini, tetapi juga memperkecil kemungkinan kesalahan diagnosis yang bisa berakibat fatal pada neonatus.



Gambar 2. Analisis komparasi CRP

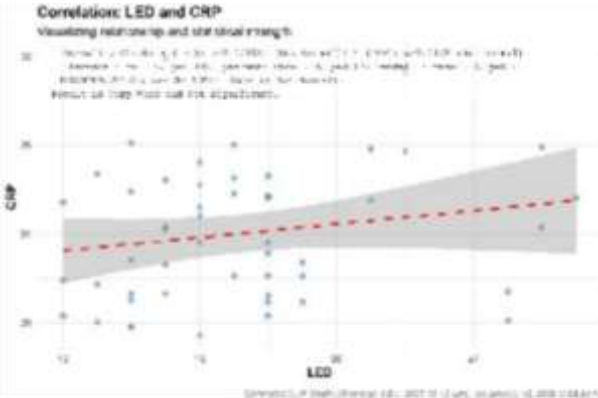
C-Reaktif Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hepatosit di hati sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi,

terutama Interleukin-6 (IL-6) (Tessema et al., 2020). Dalam konteks neonatus dengan Ketuban Pecah Dini (KPD), aktivasi makrofag dan pelepasan sitokin terjadi segera setelah barier alami ketuban hilang. Proses ini memicu respons sistemik inflamasi yang seragam pada kedua jenis kelamin, bayi laki-laki dan perempuan, yang menunjukkan bahwa maturitas hepatik dalam memproduksi protein fase akut berfungsi secara setara pada tahap awal kehidupan (Bortea et al., 2023; Rajab et al., 2020). Ketidakadanya perbedaan signifikan dalam respons inflamasi ini menunjukkan bahwa faktor genetik atau hormon yang biasanya berperan dalam perbedaan seks dalam respons imun belum berfungsi optimal pada neonatus (Adio et al., 2023). Hal ini menegaskan pentingnya pemahaman terhadap mekanisme inflamasi neonatal untuk penanganan yang lebih baik dalam kondisi KPD, di mana peningkatan CRP dapat dijadikan indikator penting untuk menilai risiko dan pengelolaan perawatan bayi baru lahir.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar C-Reaktif Protein (CRP) pada neonatus dengan Ketuban Pecah Dini (KPD) cenderung meningkat secara signifikan dan melampaui batas normal, yang konsisten dengan teori bahwa peningkatan CRP terjadi dalam rentang waktu 6-12 jam setelah stimulus inflamasi (Petrovic et al., 2022). Sebagai

Analisis Korelasi LED dan CRP

Analisis korelasi dilakukan untuk melihat sejauh mana kekuatan hubungan antara peningkatan nilai Laju Endap Darah (LED) dengan kadar C- Reaktif Protein (CRP) pada neonatus dengan KPD. Berdasarkan uji normalitas, kedua variabel memiliki distribusi yang tidak normal ($p < 0,05$), sehingga digunakan uji korelasi Spearman Rank. Hasil uji Spearman menandakan bahwa hubungan antara LED dan CRP bersifat sangat lemah dan tidak signifikan secara statistik.



Gambar 3. Korelasi LED dan CRP

Temuan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara LED dan CRP pada neonatus

dengan KPD merupakan poin krusial bagi praktisi laboratorium. Meskipun kedua parameter tersebut meningkat di atas ambang batas normal akibat paparan inflamasi intrauterin, keduanya tidak bergerak secara linier atau "seirama".

C-Reaktif Protein (CRP) adalah reaktan fase akut yang diproduksi oleh hepatosit sebagai respons cepat terhadap inflamasi, terutama setelah stimulasi dari sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6). Pada neonatus dengan Ketuban Pecah Dini (KPD), peningkatan kadar CRP dapat terjadi dalam waktu 6–12 jam setelah stimulasi inflamasi, memberikan indikasi mengenai kondisi inflamasi yang ada (Eichberger et al., 2022; Yi et al., 2024). Hal ini menjadikan CRP sebagai biomarker yang dapat memberikan informasi langsung mengenai status kesehatan neonatus.

Pentingnya pemahaman mengenai mekanisme ini menjadi jelas ketika mempertimbangkan bahwa meskipun LED dan CRP keduanya digunakan untuk menilai inflamasi, CRP menawarkan respon yang lebih cepat. Sementara LED dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor teknis dan tidak selalu mencerminkan kondisi inflamasi terkini, CRP memberikan gambaran yang lebih akurat dari status inflamasi di dalam tubuh neonatus. Oleh karena itu, penggunaan CRP sebagai alat skrining awal sangat bermanfaat, memungkinkan tenaga medis untuk melakukan intervensi lebih cepat dan tepat, tanpa membedakan jenis kelamin sehingga mempermudah prosedur klinis di rumah sakit (Bhowmik et al., 2021; Wiik et al., 2021).

LED (Laju Endap Darah) sebagai respon lambat terhadap inflamasi dipengaruhi oleh perubahan makromolekul plasma, termasuk fibrinogen. Kadar LED dapat memerlukan waktu lebih lama untuk meningkat dan kembali normal setelah stimulus inflamasi, dan hal ini dapat dipengaruhi oleh kadar hematokrit dan viskositas darah pada neonatus yang masih fluktuatif pada tahap awal kehidupan (Yessenbayeva et al., 2023). Adaptasi fisiologis neonatus dari kondisi intrauterin ke ekstrauterin mengakibatkan variasi dalam parameter hematologis. Ketidakstabilan ini menjadikan LED kurang ideal sebagai biomarker tunggal untuk penilaian inflamasi yang cepat pada neonatus dibandingkan dengan CRP, yang dapat memberikan informasi lebih akurat dan segera mengenai kondisi inflamasi yang sedang berlangsung.

Selain itu, proses laboratorium dalam pengukuran LED juga bisa dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk teknik pengambilan darah, metode analisis, serta kondisi pasien, yang semuanya dapat menyebabkan hasil yang berfluktuasi dan tidak konsisten (Bivona et al., 2021). Oleh karena itu, CRP tetap menjadi pilihan yang lebih dapat diandalkan dalam konteks

penilaian cepat untuk deteksi sepsis pada neonatus. Oleh karena itu, meskipun seorang neonatus memiliki kadar CRP yang sangat tinggi (misalnya > 30 mg/L), nilai LED-nya mungkin belum menunjukkan peningkatan yang proporsional, atau sebaliknya. Hal ini menegaskan bahwa dalam manajemen neonatus dengan risiko infeksi akibat KPD, kedua parameter ini tidak dapat saling menggantikan, melainkan harus diinterpretasikan sebagai informasi komplementer yang berbeda secara temporal.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data pada neonatus dengan Ketuban Pecah Dini (KPD) di Rumkit Tingkat IV Gubeng, dapat disimpulkan sebagai berikut: (1) Kondisi KPD terbukti memicu peningkatan nilai LED dan kadar CRP pada neonatus secara sistemik, dengan nilai rata-rata yang melampaui ambang batas normal klinis. (2) Respon inflamasi awal pada fase neonatal tidak dipengaruhi oleh faktor gender. (3) LED dan CRP memiliki jalur dan fase inflamasi yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- E. A. Adimazoya^{1*}, J. K. Ganle^{2†}, E. Asampong^{3†}, F. Glozah^{3†}, & P. B. Adongo^{3†}. (2024). Prevalence, distribution and predictors of the occurrence of newborn illnesses in two urban slums in accra, ghana. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5405615/v1>
- K. O. Adio, B. O. Adele, A. O. Ige, & E. O. Adewoye. (2023). Exposure to ultraviolet radiation during pregnancy influences offspring immune and inflammatory responses in wistar-strain rats. *JBRA Assist Reprod*, 27(3), 373-380. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220059>
- T. M. Akhatab, S. R. Abdel Maksoud, H. I. Abdallah, & R. A. Khashaba. (2022). Comparison between c-reactive protein and interleukin 27 in early onset neonatal sepsis. *Benha Journal of Applied Sciences*, 7(2), 43-48. <https://doi.org/10.21608/bjas.2022.223813>
- M. Almanfaluthi, K. Effendy, S. Yuniarsih, S. Widodo, Z. Ulya, S. Maulidi, A. Safithri. (2025). *Menyusun penelitian kesehatan dan kedokteran seri: Konsep dasar penelitian dan statistik* (A. Krismariono & M. B. H. Marbun, Eds. Vol. 1). Deepublish. <https://deepublishstore.com/produk/buku-menyusun-penelitian-kesehatan-dan->

- kedokteran-seri-konsep-dasar-penelitian-dan-statistik/
- S. Banerjee, Z. Huang, Z. Wang, A. Nakashima, S. Saito, S. Sharma, & S. Cheng. (2021). Etiological value of sterile inflammation in preeclampsia: Is it a non-infectious pregnancy complication? *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 694298. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.694298>
- A. Bhowmik, M. Samanta, A. Hazra, A. Goswami, S. Ray, & T. K. Sabui. (2021). Study to evaluate the role of $\text{tnf}\alpha$, $\text{il1}\beta$, il6 in diagnosis and severity assessment of neonatal sepsis among term, appropriate for gestational age newborn. *Perinatal Journal*, 29(3). <https://doi.org/10.2399/prn.21.0293002>
- G. Bivona, L. Agnello, & M. Ciaccio. (2021). Biomarkers for prognosis and treatment response in covid-19 patients. *Ann Lab Med*, 41(6), 540-548. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.6.540>
- C. I. Borte, I. Enatescu, M. Dima, M. Pantea, E. R. Iacob, C. Dumitru, . . . D. Iacob. (2023). A prospective analysis of the retinopathy of prematurity correlated with the inflammatory status of the extremely premature and very premature neonates. *Diagnostics (Basel)*, 13(12), 2105. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122105>
- J. Eichberger, E. Resch, & B. Resch. (2022). Diagnosis of neonatal sepsis: The role of inflammatory markers. *Front Pediatr*, 10, 840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>
- C. Fleischmann, F. Reichert, A. Cassini, R. Horner, T. Harder, R. Markwart, . . . T. Eckmanns. (2021). Global incidence and mortality of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 106(8), 745-752. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320217>
- C. Gao, Z. Feng, L. Wang, X. Zhao, K. Fu, S. Ma, . . . S. Yu. (2021). The potential value of plasma receptor interacting protein 3 in neonates with culture-positive late-onset sepsis. *BMC Infect Dis*, 21(1), 919. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06636-0>
- G. B. Haile, T. K. Weldegebreal, D. H. Aregawi, D. B. Berhe, & T. A. Abraha. (2025). Incidence of neonatal mortality and the factors influencing neonate mortality in neonatal intensive care unit in northern ethiopia: A prospective cohort study. *Ethiopian journal of health sciences*, 35(1), 3-11. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v35i1.2>
- E. Javadi, M. J. Armstrong, & S. Jamali. (2023). A fully physiologically-informed time- and rate-dependent hemorheological constitutive model. *Journal of Rheology*, 67(3), 775. <https://doi.org/10.1122/8.0000552>
- P. Khadka, G. Maharjan, G. Chapagain, JanukaThapaliya, & P. Paudyal. (2022). Economic and diagnostic biomarker tests of neonatal sepsis: A prospective study from a tertiary care hospital in a low-income country. *Biomed Res Int*, 2022(1), 5166380. <https://doi.org/10.1155/2022/5166380>
- X. Ma, X. Wang, X. Jia, J. H. Hui, J. H. Shofaro, R. Tao, & M. M. Hui. (2025). Size- dependent aggregation of erythrocytes by low molecular weight hyaluronic acids of different sizes: Bioactivity and quality control potential. *Front Physiol*, 16, 1527354. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1527354>
- M. C. A. Muller, R. W. G. Dujardin, J. Thachil, G. van Mierlo, S. S. Zeerleder, & N. P. Juffermans. (2021). The relation between fibrinogen level, neutrophil activity and nucleosomes in the onset of disseminated intravascular coagulation in the critically ill. *J Intern Med*, 290(4), 922-927. <https://doi.org/10.1111/joim.13346>
- R. Oboodi, Z. Hashemi, E. Jaafarzadeh, N. Yazdani, & H. Barzegar. (2024). Bacterial etiology and antibiotic susceptibility profile in neonatal sepsis. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 12(1). <https://doi.org/10.5812/apid-136487>
- P. G. Park, J. J. Song, Y. B. Park, & S. W. Lee. (2022). Clinical application of low erythrocyte sedimentation rate/high c-reactive protein to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Clin Lab Anal*, 36(2), e24237. <https://doi.org/10.1002/jcla.24237>
- J. Petrovic, J. Jevdjic, & V. Jakovljevic. (2022). C reactive protein and procalcitonine as diagnostic markers in critically ill patients with suspected sepsis. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, 23(2), 127-133. <https://doi.org/10.2478/sjecd-2019-0042>
- S. Qais Mahmood Almaroof, I. Mahmood Enad, S. Hussein Alwan, & I. T. ariq Abdul Wahaab. (2020). Incidence of neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit:

- A prospective study at al batool teaching hospital in diyala governorate. *Diyala Journal of Medicine*, 18(2), 133-140.
<https://doi.org/10.26505/djm.18015071203>
- I. M. Rajab, P. C. Hart, & L. A. Potempa. (2020). How c-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Front Immunol*, 11, 2126.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126>
- RCoreTeam. (2022). R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing Vienna, Austria.
<https://doi.org/https://www.R-project.org/>
- J. E. Song, J. I. Hwang, H. J. Ko, J. Y. Park, H. E. Hong, & A. S. Kim. (2024). Exploring the correlation between systemic inflammatory markers and carotid atherosclerosis indices in middle-aged adults: A cross-sectional study. *J Cardiovasc Dev Dis*, 11(3), 73.
<https://doi.org/10.3390/jcdd11030073>
- Z. Stranak, I. Berka, J. Sirc, J. Urbanek, J. Feyereisl, & P. Korcek. (2021). Role of umbilical interleukin-6, procalcitonin and c-reactive protein measurement in the diagnosis of fetal inflammatory response syndrome. *Ceska Gynekol*, 86(2), 80-85.
<https://doi.org/10.48095/cccg202180>
 (Vyznam měřeni pupečnikoveho interleukinu-6, prokalcitoninu a C-reaktivniho proteinu v diagnostice systemove zanětlive odpovědi plodu.)
- Y. Sun, L. Wu, Z. Tian, & T. Bao. (2021). Chest computed tomography images in neonatal bronchial pneumonia under the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm. *J Healthc Eng*, 2021, 6183946.
<https://doi.org/10.1155/2021/6183946>
- B. Tessema, N. Lippmann, A. Willenberg, M. Knupfer, U. Sack, & B. Konig. (2020). The diagnostic performance of interleukin-6 and c-reactive protein for early identification of neonatal sepsis. *Diagnostics (Basel)*, 10(11), 978.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10110978>
- F. Tomassetti, M. Pelagalli, E. Nicolai, S. Sarubbi, C. Calabrese, A. Giovannelli, . . . M. Pieri. (2023). Validation of the new mini-cube for clinic determination of erythrocyte sedimentation rate. *J Hematol*, 12(5), 208-214.
<https://doi.org/10.14740/jh1165>
- J. Wiik, S. Nilsson, C. Karrberg, B. Strander, B. Jacobsson, & V. Sengpiel. (2021). Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A swedish population-based study. *PLoS Med*, 18(5), e1003641.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003641>
- A. Yessenbayeva, B. Apsalikov, M. Massabayeva, M. Kazymov, A. Shakhanova, Z. Mussazhanova, . . . N. Shaimardanov. (2023). Biomarkers of immunothrombosis and polymorphisms of il2, il6, and il10 genes as predictors of the severity of covid- 19 in a kazakh population. *PLoS One*, 18(6), e0288139.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288139>
- X. Yi, D. Zhang, J. Yang, H. Gao, H. Cai, J. Cong, & C. Lin. (2024). Analysis of perinatal outcomes for emergency cervical cerclage in singleton pregnancies at 24-28 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet*, 310(1), 229-235.
<https://doi.org/10.1007/s00404-024-07493-3>