

Peran Heparan Sulfate, Chondroitin Sulfate, dan Hyaluronic Acid Sebagai Biomarker Diagnosis Sepsis Neonatus

Lydia Aswati,¹ Yusrawati,² Finny Fitry Yani,³ Hirowati Ali¹

¹Departemen Ilmu Biomedis, ²Departemen Obstetri Ginekologi, ³Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

Sepsis neonatus menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Berdasarkan penelitian pada populasi di dua dekade terakhir, diperkirakan insiden sepsis neonatus secara global adalah 2202 per 100.000 kelahiran hidup, dengan mortalitas antara 11-19%. Kultur darah masih menjadi gold standar untuk konfirmasi diagnosis sepsis neonatus, tetapi masih terbatas untuk mendapatkan hasilnya, diperlukan waktu sekitar 24-72 jam. Sepsis berhubungan dengan disfungsi sel endotel yang berat. Disfungsi endotel dapat disebabkan oleh oksidan, hiperglikemia, ROS, endotoksin bakteri serta sepsis. Disfungsi endotel pada sepsis neonatus terjadi penumpahan dari bahan-bahan yang menyusun lapisan glikokaliks endotel. Lapisannya disusun oleh proteoglikan, glikoprotein dan glikosaminoglikan. Komponen glikokaliks yang berada di sirkulasi seperti syndecan-1, hyaluronan, heparan sulfate dan chondroitin sulfate dapat ditemukan di plasma/serum dan urin, diharapkan dapat digunakan sebagai biomarker diagnosis sepsis neonatus. **Sari Pediatri** 2024;26(4):257-62

Kata kunci: sepsis, neonatus, endotel, glikokaliks, heparan, sulfate

The Role of Heparan Sulfate, Chondroitin Sulfate, and Hyaluronic Acid as Biomarkers for The Diagnosis of Neonatal Sepsis

Lydia Aswati,¹ Yusrawati,² Finny Fitry Yani,³ Hirowati Ali¹

Neonatal sepsis causes significant morbidity and mortality. Based on population studies in the last 2 decades, it is estimated that the global incidence of neonatal sepsis is 2202 per 100,000 live births, with mortality between 11% and 19%. Blood culture is still the gold standard for confirming the diagnosis of neonatal sepsis, but it is still limited to about 24-72 hours to get results. Sepsis is associated with severe endothelial cell dysfunction. Endothelial dysfunction can be caused by oxidants, hyperglycemia, ROS, bacterial endotoxin, and sepsis. Endothelial dysfunction in neonatal sepsis results from the shedding of materials that make up the endothelial glycocalyx layer. The layer is composed of proteoglycans, glycoproteins, and glycosaminoglycans. The circulating glycocalyx components such as syndecan-1, hyaluronan, heparan sulfate, and chondroitin sulfate can be found in plasma/serum and urine, which are expected to be used as biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis. **Sari Pediatri** 2024;26(4):257-62

Keyword: sepsis, neonatus, endotel, glycocalix, heparan, sulfate

Alamat korespondensi: Lydia Aswati. Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi, Sumatera Barat. Jalan Dr. A. Rivai No.1, Bukit Apit Puhun, Kecamatan Guguk Panjang, Kota Bukittinggi, Email: lydia.aswati@yahoo.co.id

Sepsis neonatorum sampai saat ini masih merupakan masalah utama di bidang pelayanan dan perawatan neonatus. Terdapat sekitar tiga juta bayi di seluruh dunia mengalami sepsis (22 tiap 1000 kelahiran hidup) dengan mortalitas 11-19% serta terdapatnya defek neuro-developmental jangka panjang.¹

Sepsis neonatus menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Berdasarkan penelitian pada populasi pada dua dekade terakhir, diperkirakan insiden sepsis neonatus secara global adalah 2202 per 100.000 kelahiran hidup, dengan mortalitas antara 11-19%.^{1,2} Sepsis neonatus memberikan kontribusi yang penting pada kematian neonatus di seluruh dunia. Berdasarkan data pada empat penelitian di negara miskin dan negara berkembang pada tahun 2009-2018, ditemukan insiden 3930 kasus sepsis neonatus per 100.000 kelahiran hidup.¹

Penelitian dan perawatan pada neonatus sudah meningkat, tetapi di negara berkembang didapatkan empat dari setiap 10 neonatus dengan sepsis meninggal atau mengalami gangguan neuro-developmental yang permanen.³ Kerentanan sepsis pada neonatus karena imaturitas perkembangan respon imun maupun akibat faktor risiko maternal dan lingkungan yang dapat menimbulkan infeksi, serta bayi yang sangat prematur (<32 minggu usia gestasi) juga berisiko terkena infeksi akibat rawat inap rumah sakit yang berkepanjangan maupun akibat regulasi imun yang imatur. Pada saat lahir, sistem imun neonatus belum berkembang secara optimal sehingga menyebabkan kondisi imunokompromis relatif yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.³

Beberapa indikator untuk dapat mendeteksi sepsis lebih awal sudah didapatkan, seperti *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin (PCT), *pancreatic glyco-protein* (PSP), fibronectin, haptoglobin, laktoferin, neopterin, dan *oromucocide*.⁴ Kultur darah masih menjadi *gold standar* untuk konfirmasi diagnosis sepsis neonatus, tetapi masih terbatas dengan durasi waktu sebelum kultur ditemukan positif (sering sekitar 24-72 jam). Sensitivitas pemeriksaan kultur darah akan berkurang, karena dapat dipengaruhi oleh organisme, pemakaian antibiotik pada ibu dan jumlah darah dengan sampel yang sedikit. Jumlah minimal darah adalah 0,5 ml.⁵ Oleh karena itu, diperlukan biomarker dengan spesifisitas dan sensitivitas tinggi yang mampu memberikan hasil diagnosis sepsis neonatus secara cepat.

Definisi dan Etiologi Sepsis Neonatus

Sepsis neonatus adalah diagnosis pada bayi yang berumur

kurang dari 28 hari dan terdiri dari sindrom klinik, syok sirkulasi dan kegagalan organ multisistem.⁶ Sepsis neonatus dibagi dalam dua tipe, yaitu *early-onset neonatal sepsis* (EONS) dan *late-onset neonatal sepsis* (LONS). EONS digambarkan sebagai gejala infeksi dan sepsis yang muncul < umur 72 jam dan LONS terjadi > umur 72 jam.⁶

Sepsis neonatus ditandai dengan adanya bakteremia dan berhubungan dengan gejala klinis yang terjadi pada bulan pertama kehidupan. Pada tahun 2016, dilakukan reevaluasi definisi sepsis yaitu disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.²

Sejumlah patogen dihubungkan dengan etiologi sepsis pada periode neonatus. Penyebab utamanya adalah bakteri, virus dan jamur. Infeksi jamur sering terjadi pada bayi dengan berat lahir sangat rendah. Organisme penyebab infeksi dan pola kepekaan terhadap infeksi sering kali berubah dan berbeda antara negara dan negara lainnya. Di negara maju pada umumnya group *B. Streptococcus* (GBS) dan *E. Coli* sebagai penyebab EONS, sedangkan penyebab LONS yaitu *coagulase negative Staphylococci* (CONS) disusul dengan GBS dan *Staphylococci aureus*.⁵

Sepsis merupakan sindrom klinis sebagai respon sistemik terhadap infeksi mikroba. Patofisiologi berhubungan dengan beberapa faktor, yaitu respon pejamu, monosit dan sel endotel yang berperan utama dalam memicu respons pejamu, dan aktivasi inflamasi dan kaskade koagulasi.⁵

Disfungsi endotel pada sepsis

Endotelium berperan penting pada patogenesis gangguan koagulasi pada penyakit infeksi, baik yang disebabkan oleh infeksi bakteri maupun non bakteri, yaitu dalam proses inisiasi dan pengaturan hemostasis.⁷

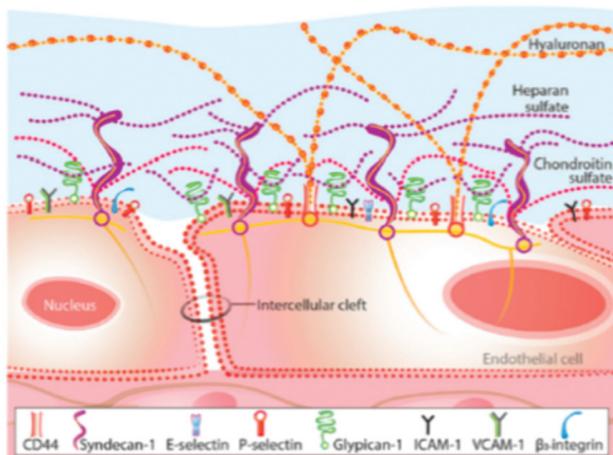
Penelitian pada orang dewasa menunjukkan bahwa endotelium pembuluh darah memiliki peran penting dalam patofisiologi sepsis dan kegagalan organ yang terkait sepsis. Peran ini terjadi melalui interaksi langsung dengan patogen, leukosit, trombosit, serta pengaruh mediator yang larut dalam sirkulasi, di mana sebagian mediator tersebut dihasilkan oleh sel endotel itu sendiri. Namun, penelitian serupa pada neonatus masih terbatas dan belum berkembang dengan baik.⁸

Sistem vaskuler terdiri dari arteri, kapiler dan vena melalui jantung yang memompa darah ke

seluruh tubuh. Peranan dari sistem vaskuler ini adalah untuk proses transportasi darah serta berpindahnya zat dari pembuluh ke jaringan dan sebaliknya. Pada mikrosirkulasi, kapiler berperan penting sebagai tempat yang ideal untuk pertukaran.⁹

Endotel vaskuler adalah lapisan *monolayer*, mendasari seluler bagian dalam dari arteri, vena, kapiler dan berkontak langsung dengan komponen dan sel darah. Endotel tidak hanya sebagai barier antara darah dan jaringan, tetapi juga merupakan organ endokrin. Endotel secara aktif mengontrol tingkat relaksasi dan konstiksi vaskuler, ekstrasvasi zat terlarut, cairan, makromolekul dan hormon, seperti trombosit dan sel darah. Lapisan sel endotel (LSE) adalah vaskuler dengan sistem seluler yang unik, yang menyelimuti bagian dalam pembuluh darah dan membentuk *interface* antara sirkulasi darah dan sel parenkim yang bertanggung jawab terhadap fungsi organ.¹⁰

Sel endotel mengatur aliran darah regional melalui pengontrolan tonus vaskuler dan secara langsung mengatur sel-sel inflamasi terhadap material asing. Sel endotel juga memegang peranan penting dalam mengontrol aliran darah, adhesi dan agregasi trombosit, aktivasi, adhesi serta transmigrasi leukosit. Juga menjaga keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis serta memainkan peran yang penting pada pengaturan respon imun, inflamasi dan angiogenesis.¹¹



Gambar 1. Komponen lapisan glikokaliks endotel¹²

Lapisan sel endotel juga memegang peranan yang sangat penting untuk pengaturan hemostasis, kontrol vasomotor dan fungsi imunologik, dengan bereaksi melalui sekresi molekul, yang dimulai dengan signal transseluler dan intra seluler. Endotel adalah barier

vaskuler yang esensial untuk transportasi zat terlarut dan keseimbangan osmotik.¹⁰

Sepsis berhubungan dengan disfungsi sel endotel yang berat sehingga menyebabkan terjadi disregulasi hemostasis, reaktivitas vaskuler dan edema jaringan. Kegagalan dari fungsi sel endotel ini merupakan faktor utama dalam progresif kegagalan organ pada sepsis.¹⁰

Lapisan sel endotel berisi fenestrasi dan pori-pori, yang sifatnya heterogen antara organ dan generasi vaskuler yang berbeda. Integritas dari LSE sebagai *barier* dan transport dari zat terlarut sangat ditentukan oleh sitoskeleton endotel dan glikokaliks (GCX), yang sangat teregulasi dengan ketat.¹⁰

Pada keadaan sehat, lapisan glikokaliks endotel mempunyai dinamik yang tinggi, tetapi mempunyai struktur yang stabil, yang terpelihara dengan adanya keseimbangan antara degradasi yang normal dengan biosintesis baru. Meskipun demikian, lapisan ini sangat rapuh dan mudah terganggu sehingga visualisasi perubahan dari lapisan glikokaliks endotel terlihat dari komposisi dan ketebalannya.¹²

Glikokaliks (GCX) adalah sebuah lapisan seperti gel dengan ketebalan 0,2-0,5 μm , yang meliputi membran luminal dari LSE, yang meliputi sekitar 20% dari volume intravaskuler. Lapisan GCX bersifat multikomponen, yang terdiri dari proteoglikan (sekitar 50-90%-nya adalah *heparan sulfat*) dan glikoprotein, serta glikosaminoglikan yang menempel kepada LSE. Kerusakan atau penumpahan dari komposisi GCX terjadi karena adanya oksidan, hiperglikemia, sitokin, endotoksin bakteri dan berhubungan dengan banyak penyakit termasuk sepsis. Secara *in vivo*, GCX memengaruhi permeabilitas endotel, dan proses ini sangat relevan dengan patofisiologi sepsis.¹²

Lapisan glikokaliks endotel mengandung bermacam proteoglikan, glikoprotein, komponen-komponen terlarut yang menempel serta *glycosaminoglycan* (GAG). GAG terdiri dari *heparan sulfat* (HS), *chondroitin sulfat*, dan *hyaluronic acid* (HA). *Heparan sulfat* merupakan komposisi yang terbanyak, mencakup 60-90%. Kehilangan lapisan glikokaliks endotel adalah awal dari respon inflamasi.¹³

Proteoglikan adalah protein inti yang terikat pada membran apikal dari sel endotel. Proteoglikan mempunyai banyak tipe, tetapi syndecan-1 (subtipe dari *family syndecan* dari 1-4) adalah target utama dari penelitian GCX. Rantai GAG berikatan dengan proteoglikan, yaitu *heparan sulfat* (HS), *chondroitin sulphate* (CS), *dermatan sulfates* dan *keratin sulfates*.¹²

Protein seperti albumin, fibrinogen, *fibronectin*, thrombomodulin, antitrombin III, *superoxide dismutase* dan molekul sel adhesi juga berinteraksi dengan GAG.¹³

Glikoprotein terdapat pada permukaan sel endotel dan menutupi sel endotel dalam keadaan sehat. Tidak seperti proteoglikan, glikoprotein tidak berikatan dengan rantai glikosaminoglikan, tetapi membawa unit oligosakarida. Glikoprotein berikatan dengan molekul sel adhesi dan dibagi atas tiga *family* berbeda berdasarkan struktur dan karakteristik fungsional, yaitu selektin, immunoglobulin, dan integrin. Glikoprotein endotel dibutuhkan untuk kaskade rekrutmen dari fungsi leukosit normal, yaitu *rolling*, adhesi, dan transmigrasi.⁸

Glikosaminoglikan (GAG) adalah polisakarida yang terdiri dari 20-200 unit disakarida. Terdapat lima komponen utama dari GAG, yaitu HS, CS, *dermatan sulfate* (DS), *keratin sulfate* dan *hyaluronan* (HA). HS adalah komponen yang terbanyak dari GAG (50-90%) dengan rasio 4:1 terhadap CS.¹²

Degradasi Glikokaliks (GCX) pada sepsis

Pada sepsis, lapisan GCX endotel menjadi lebih tipis dan lebih jarang sehingga protein plasma (seperti albumin) dan cairan dapat berpindah melalui dinding vaskuler sehingga terjadi edema.¹⁴ Degradasi ini melepaskan komponen GCX (seperti *syndecan-1*, *heparan sulfate*, *hyaluronan*, *chondroitin sulfates*) ke dalam plasma.¹⁴

Degradasi ini dimediasi oleh beberapa enzim. Heparanase secara langsung memecah rantai *heparan*

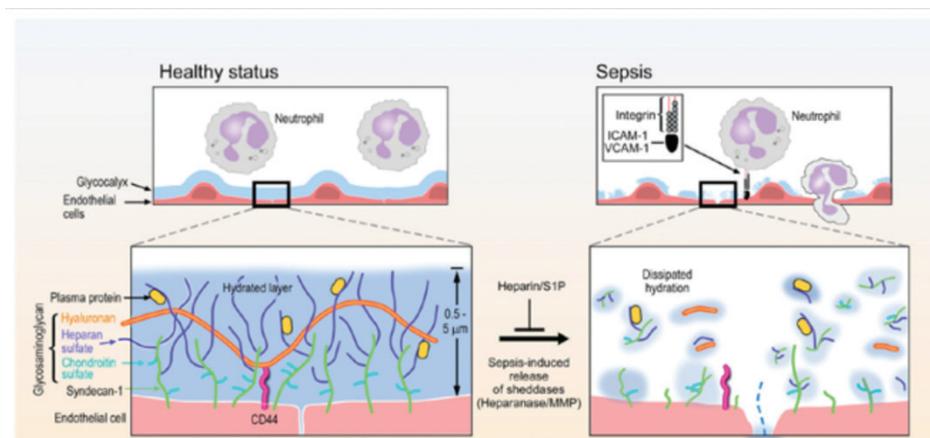
sulfate yang berikatan dengan inti proteoglikan. Metalloproteinases (MMPs) diketahui juga memecah proteoglikan (seperti *syndecan -1*) secara langsung dari membran sel endotel.¹⁴ Enzim-enzim yang spesifik ini diaktifkan pada kondisi inflamasi oleh *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin-1 beta (IL-1 β).¹⁵

Metalloproteinase adalah *family* dari proteases sel permukaan yang bertanggung jawab terhadap matriks ekstraseluler. *Syndecan-1*, HS, CS adalah penanda yang tepat untuk mengidentifikasi terjadinya penumpahan dari lapisan endotel glikokaliks.¹²

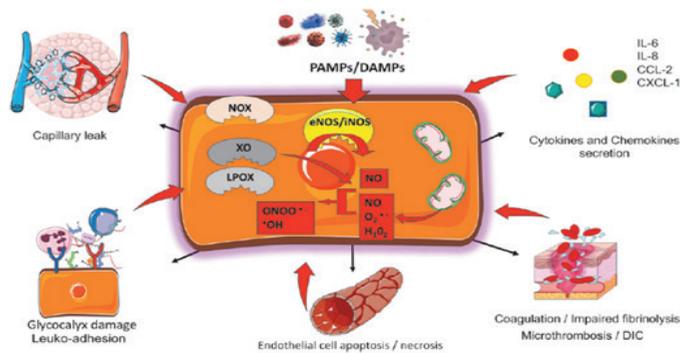
Langkah awal yang penting pada sepsis adalah adhesi leukosit pada endotel. Lapisan glikokaliks endotel (EGL) berhubungan dengan adhesi neutrofil dan disfungsi barier. Inflamasi menyebabkan kerusakan struktur glikokaliks sehingga terjadi peningkatan adhesi leukosit dan disfungsi dari barier endotel.¹³

Degradasi glikokaliks dapat disebabkan beberapa rangsangan, seperti *radical oxygen species* (ROS), *radical nitrogen species* (RNS), endotoxin bakteri (LPS), hiperglikemia, hipovolume, sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β .^{14,15}

Proses ini dimediasi secara langsung oleh aksi enzim proteolitik dan glikolitik, seperti heparanase-I dan metalloproteinases (MMPs). Enzim heparanase-I dilepaskan jika sel endotel mendapat stimulasi dari sitokin atau endotoksin. Selama sepsis, *pathogen-associated molecular pattern molecules* (PAMPs), *damage-associated molecular pattern molecules* (DAMPs), dan ROS menyebabkan penumpahan komponen penyusun GCX.^{15,16}



Gambar 2. Struktur glikokaliks endotel pada kondisi sehat dan sepsis¹⁴



Gambar 3. Kerusakan lapisan glikokaliks endotel akibat stres oksidatif⁶

Gangguan pada lapisan glikokaliks endotel mempunyai empat konsekuensi pada endotel vaskuler:

- Peningkatan permeabilitas endotel terhadap protein, termasuk albumin sehingga terjadi *free water*.
- Ekspose molekul adhesi pada permukaan sel endotel sehingga mendukung terjadinya aktivasi dan terperangkapnya sel imun, aktivasi netrofil, juga memberikan kontribusi pada trombotik mikrovaskuler difus.
- Peningkatan diameter pembuluh secara mikroskopik pada area GCX banyak yang rusak sehingga menyebabkan perfusi yang tidak homogen pada lapisan kapiler.
- Hilangnya signal dan monitoring dari struktur GCX pada sel endotel, berkontribusi pada hilangnya reaktivitas vaskuler (Gambar 4).⁸

Hubungan antar sel pada endotel vaskuler terdiri atas *vascular endotel-cadherin* (VE-cadherin) yang membentuk *adherent junction* (AJs) dan *tight junctions* (TJs). *Cadherin* adalah glikoprotein adhesi permukaan yang membentuk struktur *zipper like* pada bagian dasar sel endotel dan dihubungkan dengan komponen sitoskeleton, seperti β -*catenin*.¹⁴

Endotel vaskuler *-cadherins* dan Tjs menutupi ruang interseluler diantara sel endotel dan mengatur aliran cairan paraseluler dan bahan terlarut, yang terjadi secara pasif sebagai hasil dari tekanan hidrostatis dan tekanan onkotik pada kedua sisi lapisan endotel, sesuai dengan prinsip Starling. Pada jalur paraseluler, molekul melalui melewati sel endotel secara proses aktif yang membutuhkan fenestrasi sel atau sistem transport melalui vesikel intraseluler.⁸

Integritas dari barrier endotel vaskuler ditentukan oleh *VE-cadherin* dan Tjs, serta protein adhesi juga

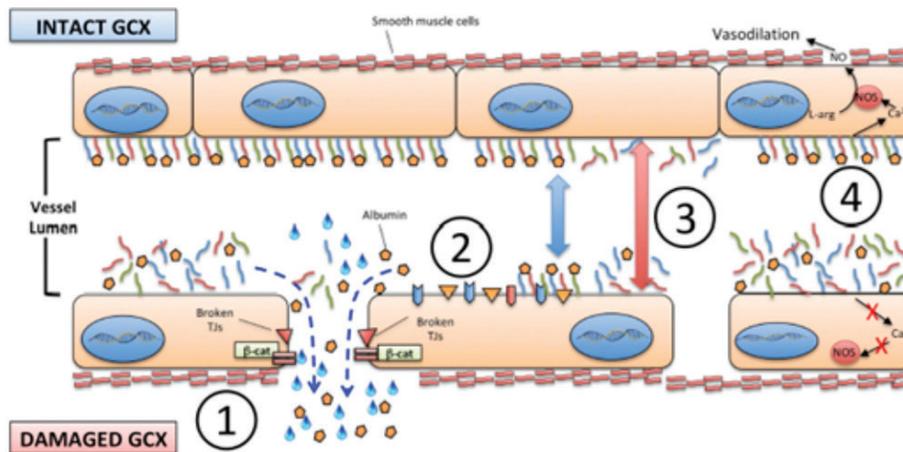
ikut berkontribusi. Sebagai molekul interseluler adalah adhesi-1 (ICAM1, CD54), iCAM-2, *platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM-1) (CD31), Cd34, dan endoglin. Pada permukaan apikal, yang berhadapan dengan lumen vaskuler, sel endotel mengekspresikan glikoprotein transmembran yang dimediasi oleh kontak pertama dan *rolling* dari leukosit, terutama P-selektin dan E-selektin, yang selanjutnya akan memediasi proses adhesi dan ekstravasasi (immunoglobulin seperti molekul ICAM-1, ICAM-2, PECAM-1 dan VCAM-1).⁸

Penelitian telah banyak mempublikasikan mengenai biomarker yang larut pada kerusakan endotel saat sepsis, seperti E-selektin, sICAM-1 dan sVCAM1, tetapi semuanya didapatkan keterbatasan jika digunakan sebagai marker tunggal.⁸

Oleh karena itu, pengukuran komponen sirkulasi glyocalix seperti *syndecan-1*, *hyaluronan*, *heparan sulfat* dan *chondroitin sulfat* di plasma/serum dan urin diharapkan dapat digunakan sebagai indikator penumpahan glikokaliks pada sepsis neonatus sekaligus dapat digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis sepsis neonatus.¹⁷

Kesimpulan

Sepsis neonatus masih merupakan masalah kesehatan di dunia. Pada sepsis neonatus dapat terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel dapat juga disebabkan oleh oksidan, hiperglikemia, ROS, endotoksin bakteri. Pada sepsis neonatorum terjadi penumpahan dari bahan-bahan yang menyusun lapisan glikokaliks endotel. Kehilangan lapisan glikokaliks endotel adalah akibat respon terhadap inflamasi. Lapisannya disusun oleh



Gambar 4. Konsekuensi dari degradasi glikokaliks⁸

proteoglikan, glikoprotein dan glikosaminoglikan. Glikosaminoglikan terdiri dari *heparan sulfate*, *chondroitin sulphate* dan *hyaluronic acid*. Komponen lapisan glikokaliks endotel yang berada di sirkulasi, seperti *syndecan-1*, *hyaluronan*, *heparan sulfate* dan *chondroitin sulfate* dapat ditemukan di plasma/serum dan urin, serta dapat digunakan sebagai indikator penumpahan lapisan glikokaliks endotel pada sepsis neonatus, sekaligus sebagai biomarker diagnosis sepsis neonatus.

Daftar pustaka

1. Struzek CF, Goldfarb DM, Schlattmann P dkk. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018;6:223-30 .
2. Singer M, FRCP, Deutschman CS, Seymour CW dkk. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-10. .
3. Wynn JL. Definig neonatal sepsis. *Curr Opin Paediatr* 2016;28:135-40.
4. Dima M, D, Lacob D, Lacob ER. New emerging biological markers of neonatal sepsis. *J Res Med Sci* 2017;24:1-2.
5. Ershad M, Mostafa A, Cruz MD, Vearrier D. Neonatal sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2019;7:83-90.
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll B J. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770-80 .
7. Hu Z, Cano I, D'Amore PA. Update on the role of the endothelial glycocalyx in angiogenesis and vascular inflammation. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:1-8 .
8. Pietrasanta C, Pugin L, Ronchi A dkk. Vascular endothelium in neonatal sepsis: Basic mechanisms and translational opportunities. *Front Pediatr* 2019;7:1-16.
9. Hall JE, Hall ME. Vascular distensibility and functions of the arterial and venous systems. Dalam : Hall JE, Editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Edisi ke-12. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.h.167-71.
10. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T dkk. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016; 45:259-70.
11. Genge AK, Blocki A, Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update. *Int J Mol Sci* 2019;20:1-22.
12. Gaudette S, Hughes D , Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. *J Vet Emerg Crit Care* 2020;30:117-34.
13. Delgadillo LF, Lomakina EB, Kuebel J, Waugh RE. Changes in endothelial glycocalyx layer protective ability after inflammatory stimulus. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320:C216-24.
14. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019;23:1-12.
15. Poggi C, Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev* 2018:1-14.
16. Joffre J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2021;35:1291-07.
17. Schwepcke AP, Boroviczény OG, Nussbaum C. The endothelial glycocalyx: physiology and pathology in neonates, infants and children. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:1-11.