

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN SEPSIS
DENGAN *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH***

*CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF SEPSIS WITH RED CELL
DISTRIBUTION WIDTH*

Disusun dan Diajukan oleh

**NURFATHANAH
C015181013**



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN SEPSIS
DENGAN *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH***

*CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF SEPSIS WITH RED CELL
DISTRIBUTION WIDTH*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh

**NURFATHANAH
C015181013**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN SEPSIS DENGAN
RED CELL DISTRIBUTION WIDTH**

CORRELATION OF SEVERITY OF SEPSIS WITH RED CELL DISTRIBUTION WIDTH

Disusun dan diajukan oleh :

NURFATHANAH

Nomor Pokok : C015181013

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Dr. dr. Risna, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197505172008122002

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001

dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD, K-HOM
NIP. 19680218199032002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Nurfathanah

NIM : C015181013

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan antara Derajat Keparahan Sepsis dengan Red Cell Distribution Width” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2023

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a 10,000 Indonesian postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METERAI TEMPEL', and 'B.C. DOFAKX112901119'.

dr. Nurfathanah

Kata Pengantar

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan peneltiandan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasehat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu melaksanakan pendidikan saya selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrn, SpPK(K), PhD.** Mantan Koordinator PPDS-I dan **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, KPTI** dan **dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D.** Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.
8. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Para penguji:** Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM., Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Ph.D, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MPH.
10. Dr. dr. Nu'man AS Daud, SP.PD, K-GEH, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. A. M Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya yang senantiasa membantu, membimbing, memotivasi mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat dan laporan kasus saya selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat hormati dan membanggakan. Tanpa bimbingan para Guru dan Orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RSUD Mamuju Tengah, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr. Resti, dr. Erza, dr. Ummy Sp.PD, dr. Fatma Sp.PD, dr. Henny Sp.PD, dr. Rina Sp.PD, dr. Eci Sp.PD, dr. Restu Sp.PD, dr. Ivo Sp.PD, dr. Adeh, Sp.PD, dr. Jimmi, dr. Vandi, dr. Yusuf, dr. Faizal, dr. Khalif dan dr. Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami dan anak saya yang saya cintai dan sayangi dr. Nur Hidayatullah Sp.B dan Naila Salsabila, orang tua saya yang sangat saya kasihi dan sayangi Hj. Nurhayati, S.E, M.Si dan H. Mahfud HAR, S.E, M.Si, mertua yang sangat saya kasihi dan sayangi Hj. Siti Aisyah Djafar, S.Pd dan Drs. H. Syafruddin H.M. Udjin, serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan, memberikan motivasi untuk menjadi manusia yang berguna bagi banyak orang.

Penulis menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, Februari 2023

Nurfathanah

Abstrak

Nurfathanah : Hubungan derajat keparahan sepsis dengan *Red Cell Distribution Width* (dibimbing oleh **Risna Halim dan Rahmawati Minhajat**).

Pendahuluan: Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi. Insidensi sepsis bervariasi dari berbagai penelitian dengan rentang antara 300-1000 kasus per 100.000 orang per tahun. *Red cell distribution width* (RDW) adalah indeks dari variasi volume eritrosit, merupakan alat yang hemat biaya dan mudah untuk memprediksi prognosis pasien kritis. Nilai RDW dapat digunakan sebagai indikator independen kematian pada pasien sepsis. Sepsis dapat meningkatkan RDW melalui berbagai mekanisme seperti peran dari mediator inflamasi yang secara langsung menginduksi kerusakan sel darah merah, peningkatan kadar *nitric oxide* (NO) yang berperan dalam mengganggu deformability membran eritrosit, dan stress oksidatif yang dapat mengganggu erythropoiesis sehingga meningkatkan produksi dari eritrosit yang prematur, menurunkan survival dari eritrosit, mengganggu deformability membran eritrosit dan waktu paruh eritrosit.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan rancangan penelitian *cross-sectional*, data diambil dari rekam medis pasien sepsis yang dirawat dari bulan Januari 2018 sampai dengan Desember 2019 di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo. Subjek penelitian adalah pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi. Derajat keparahan sepsis dinilai dengan skor SOFA dan nilai RDW diambil dari data darah rutin. Analisis data menggunakan SPSS versi 22 dan uji korelasi *Pearson*. **Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan nilai signifikansi 0,000 ($< 0,05$), sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara skor SOFA dan nilai RDW. Koefisien yang dihasilkan sebesar +0,510 (positif), artinya bahwa terdapat hubungan yang linear dengan kekuatan hubungan yang sedang antara skor SOFA dengan nilai RDW. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keparahan sepsis yang dinilai dengan skor SOFA dengan nilai RDW.

Kata kunci: Sepsis, SOFA Score, RDW

Abstract

Nurfathanah : Correlation between Severity of Sepsis with *Red Cell Distribution Width*, (Supervised by **Risna Halim and Rahmawati Minhajat**).

Introduction: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Incidence of sepsis ranges between 300-1000 cases per 100,000 people per year. *Red cell distribution width* (RDW) is an index of the variation in RBC volume, which is a cost-effective and easy tool for predicting the prognosis of critically ill patients. RDW value can be used as an independent indicator of mortality in septic patients. Sepsis can increase RDW through various mechanisms, such as the role of inflammatory mediators, which directly induce red blood cell damage, increased *nitric oxide* (NO) levels, which play a role in interfering with the deformability of erythrocyte membranes, and oxidative stress, which can interfere with erythropoiesis, thereby increasing the production of premature erythrocytes, reduce the survival of erythrocytes, interfere with the deformability of the erythrocyte membrane, and erythrocyte half-life. **Methods:** Retrospective with a cross-sectional study design. Data were taken from the medical records. The severity of sepsis was assessed by the SOFA score, and RDW was taken from routine blood data. Data analysis used SPSS version 22 and Pearson's correlation test. **Results:** There is a significant correlation between the SOFA score and RDW with p value 0.000 ($p < 0.05$). The resulting coefficient is +0.510, there is a linear correlation of moderate strength between the SOFA score and RDW. **Conclusion:** There is a significant correlation between severity of sepsis as assessed by the SOFA score and RDW.

Keywords: Sepsis, SOFA Score, RDW

Daftar Isi

Halaman Judul	iv
Lembar Pengesahan	iv
Pernyataan Keaslian Tesis	iv
Kata Pengantar	iv
Abstrak	x
Abstract	xi
Daftar Isi	xii
Daftar Tabel	xiv
Daftar Gambar	xv
Daftar Singkatan	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
I. 1. Latar Belakang	1
I. 2. Rumusan Masalah	3
I. 3. Tujuan Penelitian	3
I. 3. 1 Tujuan Umum.....	3
I. 3. 2 Tujuan Khusus.....	3
I. 4. Manfaat Penelitian	3
I. 4. 1. Manfaat Akademis.....	3
I. 4. 2. Manfaat Klinis.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II. 1. Sepsis	4
II. 2. Patofisiologi Sepsis	6
II. 3. RDW	10
II. 4. RDW dan Sepsis	11
BAB III. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	16
III. 1. Kerangka Teori	16

III. 2. Kerangka Konsep	17
III. 3. Variabel Penelitian	17
III. 4. Hipotesis Penelitian	17
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	18
IV. 1. Desain Penelitian	18
IV. 2. Waktu dan Tempat Penelitian	18
IV. 3. Populasi Penelitian	18
IV. 4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	18
IV. 5. Jumlah Sampel Penelitian	19
IV. 6. Metode Pengambilan Sampel	19
IV. 7. Analisis Data	19
IV. 8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	20
IV. 9. Izin dan Etik Penelitian	22
IV. 10. Alur Penelitian	23
BAB V. HASIL PENELITIAN	24
V. 1. Karakteristik Umum Responden	24
V. 2. Analisa Deskriptif Variabel Penelitian	25
V. 3. Analisis Bivariat Hubungan Skor SOFA dengan nilai RDW	26
BAB VI. PEMBAHASAN PENELITIAN	28
BAB VII. PENUTUP	31
VII. 1. Ringkasan	31
VII. 2. Kesimpulan	31
VII. 3. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN	32

Daftar Tabel

Table 1. Skor <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA) -----	5
Table 2. Karakteristik Umum Responden -----	25
Tabel 3. Analisis Deskriptif Variabel Penelitian -----	26
Tabel 4. Hasil Analisis Korelasi <i>Pearson</i> -----	26

Daftar Gambar

Gambar 1. Skema definisi Sepsis dan Syok sepsis-----	4
Gambar 2. Kriteria klinis identifikasi pasien sepsis dan syok sepsis -----	6
Gambar 3. Kurva distribusi volume eritrosit normal dan variasi relatif RDW-----	11
Gambar 4. Perubahan morfologi eritrosit pada sepsis -----	12
Gambar 5. Interaksi antara eritrosit, faktor virulensi bakteri, fagosit dan sel endotel dan sumber paparan eritrosit terhadap ROS-----	14
Gambar 6. Kerangka teori hubungan antara sepsis dengan RDW -----	16
Gambar 7. Kerangka Konsep-----	17
Gambar 8. Bagan alur penelitian -----	23
Gambar 9. Grafik hubungan skor SOFA dan nilai RDW -----	27

Daftar Singkatan

<i>APACHE II</i>	: <i>Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II</i>
<i>SOFA</i>	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<i>MEDS</i>	: <i>Mortality in Emergency Department Score</i>
<i>RDW</i>	: <i>Red Cell Distribution Width</i>
<i>NO</i>	: <i>Nitrite Oxide</i>
<i>LPS</i>	: <i>Lipopolisakarida</i>
<i>TLR4</i>	: <i>Toll Like Receptors 4</i>
<i>PRRs</i>	: <i>Pattern Recognitions Receptors</i>
<i>PAMPs</i>	: <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
<i>NF-κB</i>	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
<i>iNOS</i>	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
<i>LPSab</i>	: <i>Lipo Poli Sakarida Antibodi</i>
<i>APC</i>	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
<i>MHC</i>	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
<i>Th</i>	: <i>T helper th</i>
<i>TCR</i>	: <i>T Cell Receptor</i>
<i>IFN-γ</i>	: <i>Interferon gamma</i>
<i>IL</i>	: <i>Interleukin</i>
<i>TNF</i>	: <i>Tumor necrosis factor</i>
<i>IL-1ra</i>	: <i>Interleukin 1 reseptor antagonis</i>
<i>TGF-β</i>	: <i>Transforming growth factor-β</i>
<i>MCP-1</i>	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
<i>MPO</i>	: <i>Myeloperoxidase</i>
<i>ROS</i>	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
<i>SOD</i>	: <i>Superoxide Dismutase</i>
<i>C-IAS</i>	: <i>Community-acquired Intra-Abdominal Sepsis</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon *host* terhadap infeksi. Sepsis dan syok septik adalah permasalahan utama kesehatan masyarakat, berdampak pada jutaan manusia di seluruh dunia setiap tahun. Insidensi sepsis bervariasi dari berbagai penelitian dengan rentang antara 300 sampai 1000 kasus per 100.000 orang per tahun. Angka kematian di rumah sakit 17 % untuk sepsis dan 26 % untuk sepsis berat.^{1,2,3}

Indikator prognostik yang umum digunakan untuk sepsis seperti *Acute Physiological and chronic health evaluation II* (APACHE II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), dan *Mortality in Emergency Department Score* (MEDS) membutuhkan banyak waktu dan biaya untuk menghitungnya, sehingga pada negara berkembang yang terbatas sumber dayanya membutuhkan indikator prognosis lain yang lebih efektif.⁴

Red cell distribution width (RDW) adalah indeks dari variasi volume eritrosit, merupakan alat yang hemat biaya dan mudah untuk memprediksi prognosis pasien kritis. Nilai RDW dapat digunakan sebagai indikator independen kematian pada pasien sepsis yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif, pneumonia yang didapat dari komunitas, sepsis berat, dan syok septik, dimana setiap 1 % peningkatan nilai RDW, akan meningkatkan risiko kematian total sebesar 14 %.⁴

Sepsis dapat meningkatkan RDW melalui berbagai mekanisme, diantaranya yaitu peran dari kaskade inflamasi melalui berbagai jenis sitokin dapat secara langsung menginduksi kerusakan sel darah merah melalui *erythrophagocytosis* atau *apoptosis*, mengganggu homeostasis besi, menghambat eritropoiesis dan menurunkan regulasi ekspresi reseptor *erythropoietin*. Peningkatan kadar *Nitric oxide* (NO) pada sepsis juga dapat mengganggu *deformability* membran eritrosit dan berkontribusi pada penurunan perfusi mikrovaskular. Stress oksidatif juga dapat mengganggu *erythropoiesis* sehingga meningkatkan produksi dari eritrosit yang prematur, menurunkan survival dari eritrosit, mengganggu *deformability* membran eritrosit dan waktu paruh eritrosit.
5,6,7,8

Pada penelitian dari Zhang, dkk (2020) menunjukkan bahwa nilai RDW dapat digunakan sebagai prediktor kematian pada pasien sepsis, pasien dengan nilai RDW yang meningkat lebih cenderung memiliki angka kematian yang lebih tinggi. Penelitian Shaikh MA, dkk (2017) menunjukkan hal yang sama dimana RDW dapat digunakan sebagai penanda prognostik pada pasien sepsis berat dan syok sepsis. Hasil penelitian Jo YH, dkk (2013) menemukan hubungan antara nilai RDW dengan angka kematian dalam 28 hari pada pasien sepsis berat dan syok sepsis.^{9,10,7}

Penelitian ini masih jarang dilaporkan di Indonesia dan berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara derajat keparahan sepsis dengan nilai RDW pada populasi pasien sepsis di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo.

I. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

- Apakah ada hubungan antara derajat keparahan sepsis dengan nilai RDW.

I. 3. Tujuan Penelitian

I. 3. 1 Tujuan Umum

- Mengetahui hubungan antara derajat keparahan sepsis dengan nilai RDW di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo.

I. 3. 2 Tujuan Khusus

- Mengetahui nilai RDW pasien sepsis di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo.
- Mengetahui derajat keparahan pasien sepsis di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo.
- Mengetahui hubungan antara derajat keparahan sepsis dengan nilai RDW di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo.

I. 4. Manfaat Penelitian

I. 4. 1. Manfaat Akademis

Untuk memberikan informasi tentang hubungan antara derajat keparahan sepsis dengan nilai RDW, dimana data ini dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian berikutnya.

I. 4. 2. Manfaat Klinis

Untuk mengetahui apakah keparahan pasien sepsis berhubungan dengan nilai RDW.

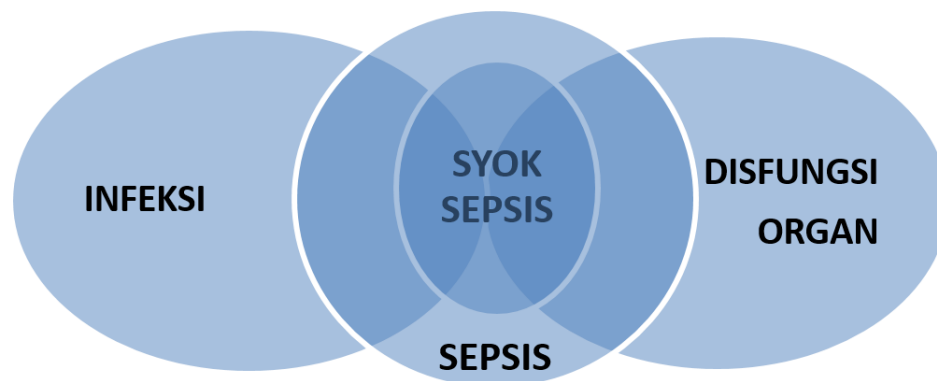
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. Sepsis

Sepsis dan syok septik adalah permasalahan utama kesehatan di masyarakat. Angka kejadian sekitar 300 sampai 1000 kasus / 100.000 orang per tahun, sedangkan angka kematian di rumah sakit 17 % untuk sepsis dan 26% untuk sepsis berat. Di Amerika Serikat, sepsis merupakan penyebab yang paling umum kematian di rumah sakit dan menelan biaya lebih dari 24 miliar dolar amerika setiap tahun.^{1,2,3,11}

Berdasarkan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* tahun 2016, mendefinisikan sepsis sebagai suatu keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon *host* terhadap infeksi (Gambar 1). Disfungsi organ didefinisikan sebagai peningkatan dua poin atau lebih dalam skor SOFA (Tabel 1), yang dihubungkan dengan angka mortalitas di rumah sakit > 10 %.^{1,12}

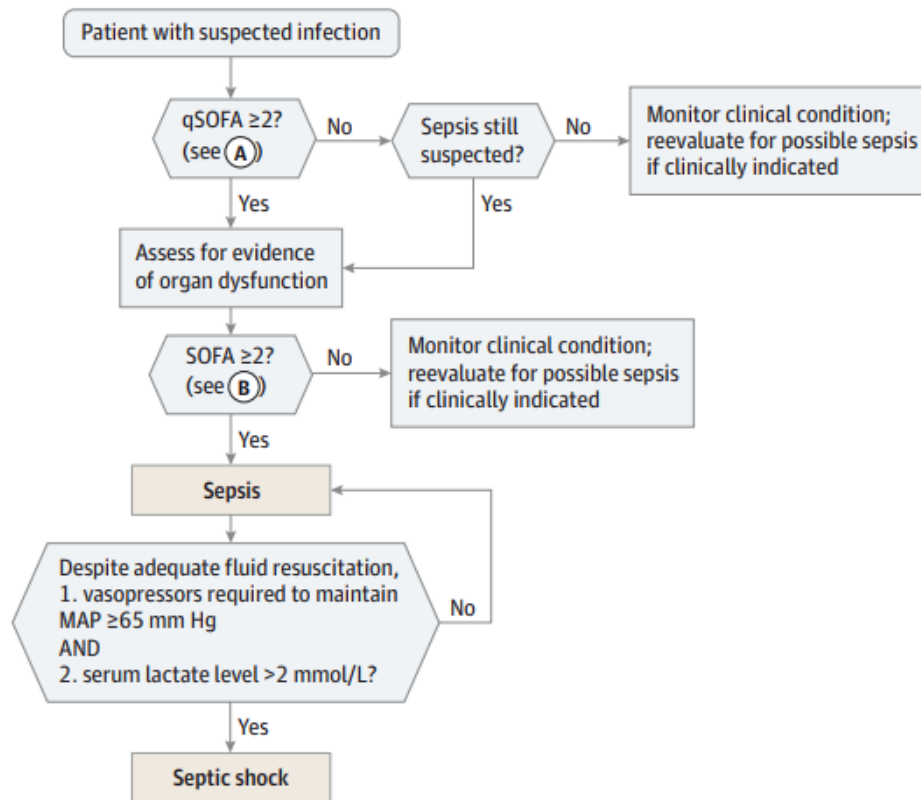


Gambar 1. Skema definisi Sepsis dan Syok sepsis.¹³

Tabel 1. Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ¹²

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Pasien yang akan mendapatkan perawatan ICU dapat segera diidentifikasi dengan qSOFA dengan nilai dua atau lebih dari: hipotensi (SBP ≤ 100 mmHg), perubahan status mental (GCS < 15), dan takipnea (frekuensi napas ≥ 22). Syok septik adalah bagian dari sepsis di mana kelainan sirkulasi dan seluler / metabolik yang mendasarinya cukup dalam untuk secara substansial meningkatkan mortalitas lebih dari 50 %. Kriteria klinik syok sepsis adalah sepsis (walaupun dengan resusitasi cairan adekuat) disertai dengan hipotensi persisten yang memerlukan vasopressor untuk mempertahankan Mean Arterial Pressure (MAP) ≥ 65 mmHg dan laktat ≥ 2 mmol/l (gambar 2).¹²



Gambar 2. Kriteria klinis identifikasi pasien sepsis dan syok sepsis.¹²

II. 2. Patofisiologi Sepsis

Inflamasi merupakan respon imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk berbagai sitokin. Mediator inflamasi sangat kompleks karena melibatkan banyak sel dan mempengaruhi satu sama lain. Respons imun berlebihan yang dimediasi oleh pelepasan berbagai mediator inflamasi dapat menyebabkan syok, kerusakan organ multiple, dan bahkan kematian.¹⁴

Sepsis Gram negatif fokus primernya dapat berasal dari saluran genitourinarium, saluran empedu dan saluran gastrointestinal. Sepsis Gram positif biasanya timbul dari infeksi kulit, saluran respirasi dan juga bisa berasal dari luka terbuka, misalnya pada luka bakar. *Endotoksin / lipopolisakarida (LPS)*, berasal dari bakteri gram negatif, telah dikenal luas sebagai penyebab utama pada sepsis. LPS dapat langsung mengaktifkan sistem imun selular dan humoral, yang dapat menimbulkan perkembangan gejala septikemia. LPS sendiri tidak mempunyai sifat toksik, tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis. Aktivasi berkepanjangan jalur LPS / TLR4 (*Toll Like Receptors*) mengarah ke patofisiologi yang tidak terkontrol pada sepsis. Penyebab sepsis lainnya dapat berasal dari bakteri gram positif yang akan menghasilkan eksotoksin, sedangkan gram negatif menghasilkan endotoksin, yang akan mengaktifkan sistem imun setelah berikatan dengan *pattern recognitions receptors (PRRs)*. Interaksi antara PRR dan *Pathogen-associated molecular pattern (PAMPs)* menyebabkan aktivasi *nuclear factor kappa B (NF-κB)*, suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. TLR berfungsi sebagai PRRs, mengenali PAMPs yang unik pada mikroba dan penting dalam pertahanan diri mikroba. TLR mengaktifasi NF-κB yang menginduksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor α (TNFα)*, IL-1, IL-6, IL-12 dan IL-8. TLR4 menjadi mediator respons host terhadap LPS bakteri Gram negatif. TLR2 menjadi mediator respons terhadap peptidoglikan bakteri gram-positif. Pengaktifan TLR4 oleh LPS juga mengarah ke produksi dari

interferon tipe 1, yang dapat menghasilkan produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada sel imun dan vaskular, yang mengarah ke produksi NO.¹⁴

Endotoksin dapat secara langsung dengan LPS dan bersama-sama dengan antibodi serum darah penderita membentuk LPSab (*Lipo Poli Sakarida Antibodi*). LPSab yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui TLRs4 sebagai reseptor transmembran dengan perantaraan reseptor CD 14+ dan makrofag mengekspresikan imuno modulator, hal ini hanya dapat terjadi pada bakteri gram negatif yang mempunyai LPS dalam dindingnya. Pada bakteri gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung terhadap makrofag dengan melalui TLRs2 tetapi ada juga eksotoksin sebagai superantigen.¹⁵

Endotoksin, eksotoksin, virus, dan parasite yang berperan sebagai superantigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai Antigen Processing Cell dan kemudian ditampilkan dalam *Antigen Presenting Cell* (APC), dengan fagosit memproses, dan mempresentasikan patogen ke sel T dan meningkatkan aktivasi dan diferensiasi mereka. Sel dendritik imatur berubah menjadi matur saat berinteraksi dengan patogen juga bertindak sebagai APC yang mengaktifkan sistem imun adaptif dengan meningkatkan fungsi sel T melalui presentasi antigen. Antigen ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Protein MHC kelas II terdapat pada permukaan sel B, makrofag, sel dendritik, dan beberapa APC. Melalui protein MHC kelas II inilah, APC dapat mempresentasikan antigen ke sel-*T helper* (Th) atau respon antibodi Antigen yang bermuatan peptide MHC kelas II akan berkaitan dengan CD4+ (limfosit Th1 dan Th2)

dengan perantaraan TCR (*T Cell Receptor*). Sel T yang teraktivasi kemudian akan berdiferensiasi menjadi profil sitokin yang berbeda, yaitu Th1: *interleukin-2* (IL-2), TNF- α , and *interferon gamma* (IFN- γ); Th2: IL-4, IL-5, dan IL-10; dan Th17: IL-17 yang masing-masing mendukung imunitas seluler dan humoral. ^{15,16}

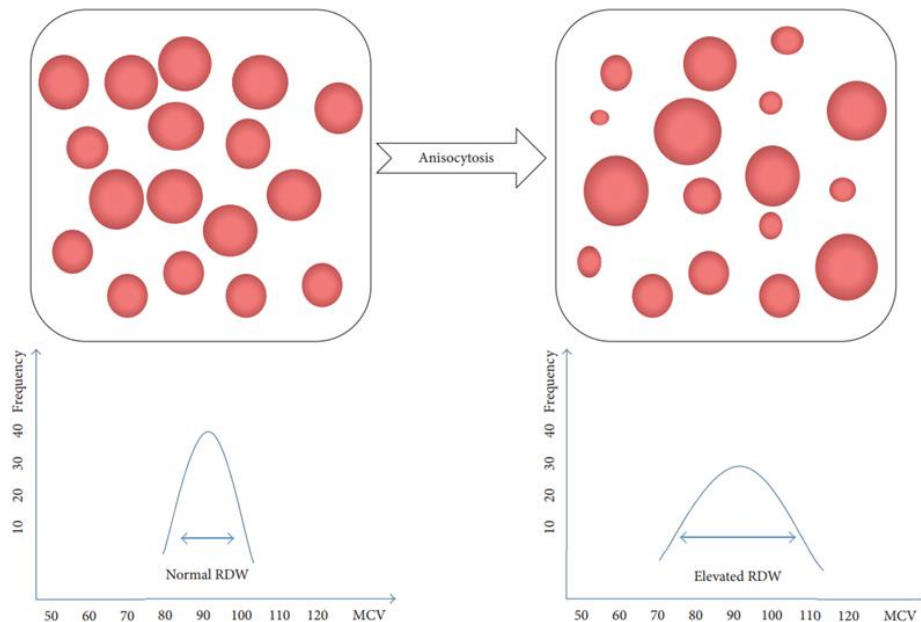
Pada keadaan sepsis, sitokin proinflamasi yang dilepaskan makrofag seperti TNF, IL-1, dan IL-6 yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi dan juga meningkatkan inflamasi sistemik dan disfungsi barrier epitel, sedangkan sitokin antiinflamasi seperti *interleukin 1 reseptor antagonis* (IL-1ra), IL-4, IL-10 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi dan mengimbangi respons imun yang berlebihan. Apabila keseimbangan kerja antara pro-inflamasi dan anti inflamasi mediator ini tidak tercapai dengan sempurna maka dapat memberikan kerugian pada tubuh. ¹⁶

Kemokin seperti IL-8 dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang dilepaskan makrofag, mengaktifkan dan meningkatkan migrasi neutrofil menuju lokasi inflamasi, serta organ-organ jauh. Infiltrasi neutrofil yang terlalu banyak akan menimbulkan inflamasi yang berlebihan dan cedera organ multipel yang berat dengan melepaskan mediator proinflamasi seperti *myeloperoxidase* (MPO), NO, *reactive oxygen species* (ROS), TNF, dan IL-6. Untuk mencegah terjadinya sepsis yang berkelanjutan Th-2 mengekspresikan IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi yang akan menghambat ekspresi IFN- γ , TNF- α dan fungsi APC. IL-10 mempunyai peran mengontrol produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan dan juga mengurangi

infiltrasi neutrofil dari berbagai organ sehingga mencegah cedera organ multipel. Apabila IL-10 meningkat lebih tinggi, kemungkinan kejadian syok septik dan sepsis dapat dicegah. Mekanisme pada infeksi lokal juga terjadi pada infeksi sistemik atau sepsis tapi bersifat meluas, yaitu vasodilatasi sistemik dan peningkatan permeabilitas vaskular yang mengarah ke syok septik, aktivasi neutrofil dan monosit yang menimbulkan cedera organ multipel, dan koagulopati sistemik yang menimbulkan koagulasi intravaskular diseminata dan akhirnya kematian.^{14,17}

II. 3. RDW

Red cell distribution width (RDW) adalah indeks dari variasi volume eritrosit. Peningkatan RDW menandakan bahwa semakin tinggi variasi ukuran dari eritrosi. Secara konvensional RDW dapat dilihat dalam perhitungan standar darah rutin, dimana hasilnya akan meningkat parallel dengan *anisocytosis*. Nilai RDW dapat digunakan untuk memprediksi kematian pasien kritis, dimana nilainya akan meningkat pada pasien kritis. Nilai RDW juga meningkat pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, *cancer*, penyakit paru kronis, defisiensi nutrisi dan anemia (defisiensi besi, defisiensi asam/vitamin B12, pasien dengan kelainan *autoimmune*, *myelodysplastic syndrome*, anemia hemolitik, gangguan hati, *sickle cell disease*, dan pada pasien yang mendapat transfusi darah). Rentang nilai normal RDW adalah 11.5% sampai 14.5%.^{4,10,18,19}

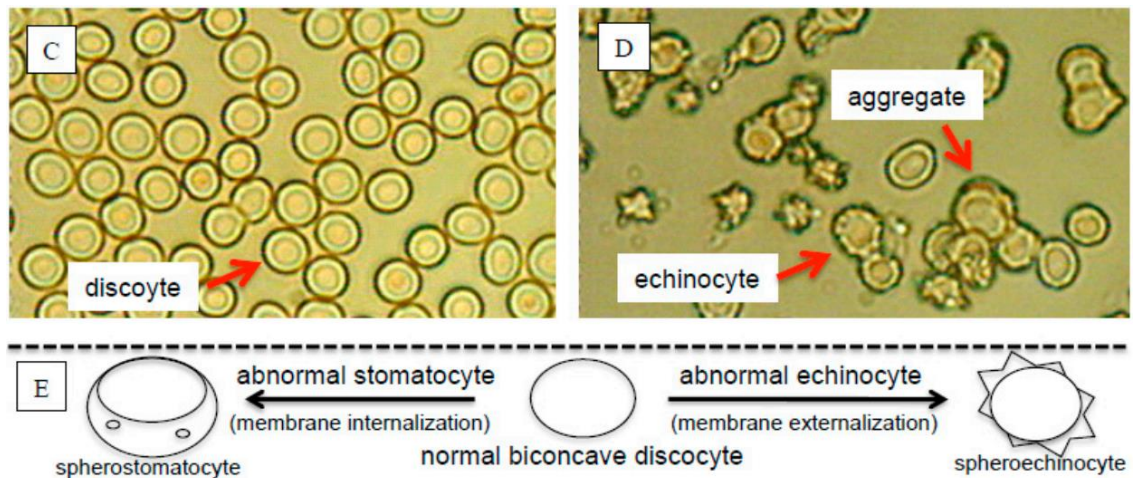


Gambar 3. Kurva distribusi volume eritrosit normal dan variasi relatif dalam RDW.²⁰

Pada penyakit kronis, peningkatan RDW dikaitkan dengan semua penyebab kematian pada pasien kritis dan pasien dengan penyakit kardiovaskular, stroke, gagal jantung, dan pasien dialisis kronis. Pada kondisi akut, RDW juga dapat digunakan sebagai prediktor kematian pada pasien dengan pankreatitis akut, perdarahan subarachnoid, dispnea akut, henti jantung di luar rumah sakit, henti jantung di ICU, dan penyakit kritis di ICU seperti sepsis.⁴

II. 4. RDW dan Sepsis

Sepsis dapat menginduksi berbagai efek terhadap eritrosit, diantaranya seperti menurunkan deformabilitas eritrosit, redistribusi membrane fosfolipid, dan mempengaruhi faktor *clearance* dari eritrosit. Antioksidan melindungi eritrosit dari hilangnya deformabilitas.⁵

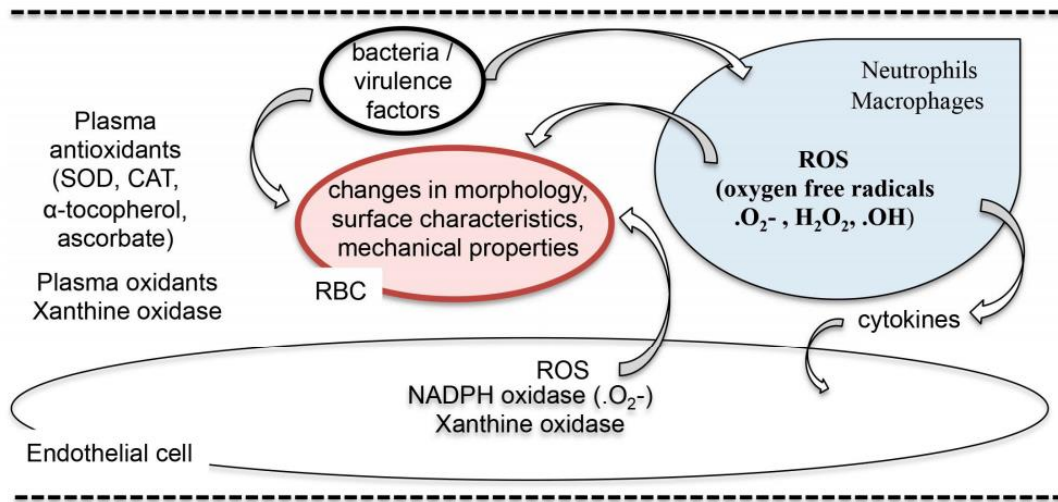


Gambar 4. Perubahan morfologi eritrosit pada sepsis. ⁵

Nilai RDW dapat digunakan sebagai indikator independen kematian pada pasien sepsis yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif, pneumonia yang didapat dari komunitas, sepsis berat, dan syok septik, dimana setiap 1% peningkatan nilai RDW, akan meningkatkan risiko kematian total sebesar 14%. Ketika pasien terinfeksi mikroba, akan dilepaskan bermacam-macam *toxins/lipopolysaccharides* yang mengaktifkan kaskade inflamasi melalui berbagai jenis sitokin. Sitokin bertanggung jawab secara klinis terhadap efek yang ditimbulkan oleh bakteremia di tubuh *host*. Sitokin secara langsung menginduksi kerusakan sel darah merah dengan cara *erythrophagocytosis* atau *apoptosis*, mengganggu homeostasis besi, menghambat eritropoiesis dengan melakukan *myelosuppression* dan menurunkan regulasi ekspresi reseptor *erythropoietin*. Mekanisme ini diduga menyebabkan *anisocytosis* sehingga nilai RDW meningkat. ^{4,6}

Pro-inflamasi juga memiliki peranan yang penting dalam menurunkan *erythropoiesis* yang menyebabkan terjadi perubahan struktur dan fungsi dari eritrosit. Sitokin seperti TNF- α , IFN- γ , IL1 dan IL6 dapat menurunkan produksi dan kelangsungan hidup eritrosit, sehingga dapat menyebabkan peningkatan RDW. Menurut Bion, RDW juga mencerminkan tingkat cadangan fisiologis pasien, dimana cadangan fisiologis ini mewakili respon seluler terhadap stress akut dan hipoksia jaringan. Pada kondisi iskemik akan diaktifkan sistem seluler yang berfungsi untuk mengurangi kebutuhan oksigen dan meningkatkan suplai oksigen, akibatnya merangsang sistem *erythropoiesis reaktif* dan melepaskan eritrosit yang belum matang (dengan kapasitas pengikat oksigen yang buruk) ke dalam sirkulasi, sehingga terjadi peningkatan RDW.^{10,7,18,6}

Stress oksidatif yang terjadi pada sepsis juga dapat meningkatkan nilai RDW, dimana stress oksidatif terbukti meningkatkan *anisocytosis* dengan mengganggu *erythropoiesis* sehingga meningkatkan produksi eritrosit yang prematur, menurunkan survival dari eritrosit, mengganggu *deformability* membran eritrosit dan waktu paruh eritrosit, sehingga akhirnya akan meningkatkan RDW. Tingginya stress oksidatif pada sepsis disebabkan oleh ROS yang diaktivasi oleh leukosit.^{7,8}



Gambar 5. Interaksi antara eritrosit, faktor virulensi bakteri, fagosit dan sel endotel dan sumber paparan eritrosit terhadap ROS.⁵

Skema diatas menggambarkan interaksi antara bakteri dan faktor virulensi dengan eritrosit dan fagosit. Fagosit menghasilkan oksigen radikal bebas, melepaskan ROS dan mengaktifkan sel endotel yang juga melepaskan ROS, mengekspos sel darah merah ke sumber eksogen ROS. Plasma mengandung enzim penghasil oksidan dan berbagai antioksidan yang bertindak untuk mengurangi ROS. Selain paparan dari ROS eksogen, sel darah merah juga terpapar sumber endogen ROS melalui autoksidasi hemoglobin.⁵

Nitric oxide (NO) terlibat dalam modulasi deformabilitas eritrosit, deformabilitas eritrosit mempengaruhi perfusi mikrovaskular. Pada sepsis terjadi peningkatan kadar NO, sehingga terjadi penurunan deformabilitas eritrosit yang berkontribusi pada penurunan perfusi mikrovaskular. Penurunan pH plasma, peningkatan laktat darah, dan NO juga dapat menurunkan fungsi dari eritrosit.^{5,21}

Pada kondisi darurat seperti sepsis, dibutuhkan alat yang dapat memprediksi prognosis untuk menentukan modalitas pengobatan seperti vasopresor, kebutuhan ventilator, antibiotik empiris atau kelompok antibiotik yang lebih tinggi. Di negara berkembang yang terbatas sumber dayanya, untuk menghitung indikator prognostik seperti APACHE II, MEDS, SOFA akan memakan banyak biaya dan waktu, sehingga RDW dapat digunakan sebagai alat yang murah dan mudah untuk memprediksi prognosis pasien kritis termasuk sepsis.⁴