

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah kondisi medis yang serius dan memerlukan penanganan segera karena timbul sebagai respons imun tubuh yang berlebihan terhadap infeksi, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kegagalan organ dan meningkatkan risiko kematian. Meskipun telah terjadi perkembangan signifikan dalam pemahaman mengenai patofisiologi sepsis, serta kemajuan dalam metode pemantauan hemodinamik dan prosedur resusitasi, kondisi ini masih menjadi salah satu penyebab utama tingginya angka kesakitan dan kematian pada pasien dalam kondisi kritis. Secara global, diperkirakan lebih dari 30 juta orang mengalami sepsis setiap tahunnya, dengan angka kematian yang dapat mencapai hingga 6 juta jiwa akibat komplikasi yang ditimbulkannya.¹ Berdasarkan data yang diperoleh, tingkat kematian akibat sepsis di seluruh dunia diperkirakan sekitar 26%. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat mortalitas dapat bervariasi, tergantung pada tingkat keparahan sepsis.² Pada pasien dengan sepsis tanpa syok, angka kematian berkisar sekitar 15%, sedangkan pada pasien yang mengalami sepsis disertai syok, angka kematian dapat meningkat drastis hingga mencapai 56%.³

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengidentifikasi faktor prognostik yang dapat membantu prediksi kematian pada pasien sepsis, salah satunya adalah dengan mengembangkan sistem skoring untuk menilai prognosis pasien. Sistem skoring yang paling banyak digunakan adalah *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) dan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).^{2,3} Meskipun kedua sistem ini memberikan informasi yang berguna dalam penilaian prognosis, mereka memerlukan sejumlah besar parameter klinis dan laboratorium yang mungkin tidak selalu tersedia atau sulit diakses dengan cepat di fasilitas kesehatan tertentu, terutama di daerah dengan keterbatasan sumber daya.

Oleh karena itu, terdapat kebutuhan untuk menemukan parameter prognostik yang lebih sederhana, cepat, dan akurat dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis, tanpa mengorbankan ketepatan hasil.

Systemic Immune-Inflammation Index (SII) merupakan parameter yang muncul sebagai alternatif dalam memprediksi prognosis pasien sepsis. SII dihitung berdasarkan jumlah limfosit, neutrofil, dan trombosit, yang mencerminkan kondisi inflamasi dan respons imun pasien.⁴ Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa SII dapat menjadi prediktor yang efektif untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko kematian dalam 28 hari yang lebih tinggi. Peningkatan SII berhubungan dengan respons inflamasi berlebihan yang dapat menyebabkan disfungsi organ dan memperburuk prognosis pasien sepsis. Selain itu, SII memiliki keunggulan sebagai parameter yang mudah diukur dan dapat diterapkan di berbagai fasilitas medis.⁵

Red Blood Cell Distribution Width (RDW) adalah indikator lain yang semakin diakui dalam dunia klinis sebagai parameter prognostik penting untuk pasien sepsis. RDW mengukur variabilitas ukuran eritrosit yang sering kali terkait dengan peradangan sistemik dan gangguan mikrosirkulasi yang merupakan faktor yang berkontribusi pada perkembangan sepsis dan disfungsi organ. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa pada pasien sepsis, peningkatan RDW sering kali berhubungan dengan tingkat peradangan yang lebih tinggi, yang pada gilirannya dapat memperburuk prognosis. Pasien dengan nilai RDW yang lebih tinggi biasanya memiliki kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dan laktat yang lebih tinggi, serta skor pada sistem penilaian keparahan penyakit yang lebih tinggi, seperti SAPS 3. Sebaliknya, pasien yang memiliki nilai RDW lebih rendah cenderung menunjukkan kadar hemoglobin yang lebih baik, jumlah trombosit yang lebih tinggi, dan kadar bikarbonat yang lebih stabil.⁶

Beberapa studi juga menunjukkan bahwa RDW yang lebih tinggi pada minggu pertama setelah masuk ICU berhubungan dengan angka kematian yang lebih tinggi. Di samping itu, analisis lebih lanjut mengungkapkan

bahwa hanya skor SOFA dan RDW yang berhubungan secara independen dengan mortalitas pasien setelah disesuaikan dengan berbagai faktor risiko, seperti imunosupresi, infeksi nosokomial, dan syok sepsis. Penggunaan RDW pada saat masuk ICU dan setelah 24 jam juga terbukti meningkatkan kemampuan diskriminasi dalam memprediksi mortalitas, melebihi kemampuan sistem skoring lainnya, seperti SOFA, SAPS-II, dan APACHE-II. Kombinasi RDW dengan SOFA menunjukkan kemampuan terbaik dalam memprediksi mortalitas pasien.⁷

Oleh karena itu, penelitian yang membandingkan dua parameter prognostik ini, SII dan RDW, dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif sangatlah penting. Perbandingan ini dapat membantu menentukan parameter yang lebih akurat dan mudah diakses dalam memprediksi hasil jangka pendek pada pasien sepsis, yang pada gilirannya dapat memperbaiki strategi manajemen klinis di rumah sakit dan mengurangi angka kematian akibat sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbandingan antara *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) dan *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis dalam 28 hari di Unit Perawatan Intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, sehingga dapat memberikan kontribusi dalam peningkatan akurasi prognosis dan pengelolaan pasien sepsis yang lebih baik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut: Bagaimana perbandingan antara *systemic immune-inflammation index* dan *red blood cell distribution width* dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan *systemic immune-inflammation index* dan *red blood cell distribution width* terhadap

angka mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan *Systemic Immune-Inflammation Index* terhadap angka mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Menilai hubungan *Red Blood Cell Distribution Width* terhadap angka mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Menilai hubungan APACHE II terhadap angka mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Mengukur nilai AUC, cut-off, sensitifitas dan spesifisitas dari *Systemic Immune-Inflammation Index* dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
5. Mengukur nilai AUC, cut-off, sensitifitas dan spesifisitas dari *Red Blood Cell Distribution Width* dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Mengukur nilai AUC, cut-off, sensitifitas dan spesifisitas dari APACHE II dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
7. Membandingkan akurasi antara *Systemic Immune-Inflammation Index* Dan *Red Blood Cell Distribution Width* dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu *systemic immune-inflammation index index* dan *red blood cell distribution width* mempunyai akurasi yang tinggi dalam

memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai perbandingan antara *systemic immune-inflammation index index* dan *red blood cell distribution width* dengan mortalitas 28 hari pasien sepsis di unit perawatan intensif.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Mengetahui sistem skoring dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis yang di rawat di ICU yang lebih sederhana, cepat dan mudah diimplementasikan.
2. Mengetahui akurasi penilaian dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis di instalasi perawatan intensif sehingga dapat meningkatkan strategi perawatan pasien sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi sepsis

Sepsis adalah suatu kondisi medis yang serius dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas, terutama pada pasien yang berada dalam kondisi kritis. Meskipun terapi antibiotik modern dan resusitasi cairan telah berkembang pesat, sepsis tetap menjadi tantangan besar dalam dunia kedokteran, terutama di unit perawatan intensif (ICU). Hal ini disebabkan oleh kompleksitas dalam diagnosis dan heterogenitas gejala yang ditunjukkan oleh pasien. Pada awalnya, sepsis didefinisikan pada tahun 1991 oleh konferensi konsensus yang menyatakan bahwa sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) yang terjadi akibat infeksi dianggap sebagai sepsis. Definisi ini berfokus pada reaksi tubuh terhadap infeksi yang memicu inflamasi sistemik, berpotensi merusak organ tubuh.⁸

Namun, seiring berjalannya waktu, pemahaman tentang sepsis berkembang. Pada tahun 2001, definisi sepsis dan syok sepsis direvisi untuk memasukkan parameter kerusakan organ sebagai bagian penting dalam diagnosis. Hal ini memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai sepsis yang tidak hanya mengarah pada inflamasi tetapi juga disfungsi organ yang disebabkan oleh respons tubuh yang tidak terkendali. Perubahan penting terjadi pada awal tahun 2016, dengan diperkenalkannya definisi baru dalam pedoman yang dikenal dengan sepsis-3. Dalam definisi ini, sepsis kini dipahami sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Disfungsi organ ini menjadi penanda utama bahwa kondisi pasien telah berkembang lebih jauh dan memerlukan penanganan yang lebih intensif.¹

Dalam pendekatan sepsis-3, diagnosis klinis didasarkan pada adanya infeksi yang terdokumentasi atau yang dicurigai, ditambah dengan peningkatan skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) sebanyak

dua poin atau lebih. Peningkatan SOFA ini menjadi indikator penting untuk menilai tingkat keparahan kondisi pasien. Selain itu, kriteria qSOFA (SOFA cepat) diperkenalkan sebagai alat bantu diagnostik untuk mengenali pasien yang berisiko tinggi mengalami sepsis meskipun tanpa pemeriksaan laboratorium lengkap. qSOFA terdiri dari tiga parameter utama: perubahan status mental (Glasgow Coma Scale <15), tekanan darah sistolik <100 mmHg, dan frekuensi pernapasan >22 napas per menit. Kriteria ini lebih memfokuskan pada tanda-tanda klinis yang mudah dikenali di lapangan, memungkinkan diagnosis yang lebih cepat, terutama pada pasien yang belum terdiagnosis infeksi.¹

Sementara itu, syok sepsis dipandang sebagai bentuk lanjutan dari sepsis yang melibatkan gangguan sirkulasi darah dan metabolisme yang sangat parah. Syok sepsis dapat dikenali melalui hipotensi yang menetap, yang tidak dapat diatasi hanya dengan resusitasi cairan, dan memerlukan terapi vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah rata-rata (MAP) ≥ 65 mm Hg. Selain itu, kadar laktat yang lebih dari 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah diberikan cairan juga menjadi tanda utama untuk mendiagnosis syok sepsis. Keadaan ini memperburuk prognosis pasien, karena syok sepsis berisiko tinggi menyebabkan kegagalan organ yang lebih luas, berkontribusi pada peningkatan angka kematian.¹

Sepsis merupakan kondisi yang sangat dinamis dan dapat berkembang dengan cepat. Meskipun infeksi menjadi penyebab utama, banyak faktor lain yang berkontribusi terhadap risiko terjadinya sepsis, seperti usia lanjut, penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, gangguan imun, dan penggunaan prosedur medis yang melibatkan kateterisasi atau pembedahan besar. Kecepatan dalam diagnosis dan penanganan menjadi kunci utama dalam mencegah kondisi ini berkembang menjadi syok sepsis, yang dapat berakibat fatal.

Penyadaran akan pentingnya deteksi dini sepsis semakin meningkat, tidak hanya di kalangan tenaga medis tetapi juga masyarakat umum. Pengetahuan tentang gejala awal sepsis dapat membantu dalam

meminimalkan risiko kematian yang disebabkan oleh infeksi yang tidak segera tertangani dengan baik. Oleh karena itu, program pendidikan tentang sepsis untuk tenaga medis serta peningkatan kesadaran akan pentingnya pengenalan gejala-gejala awal sangat diperlukan.

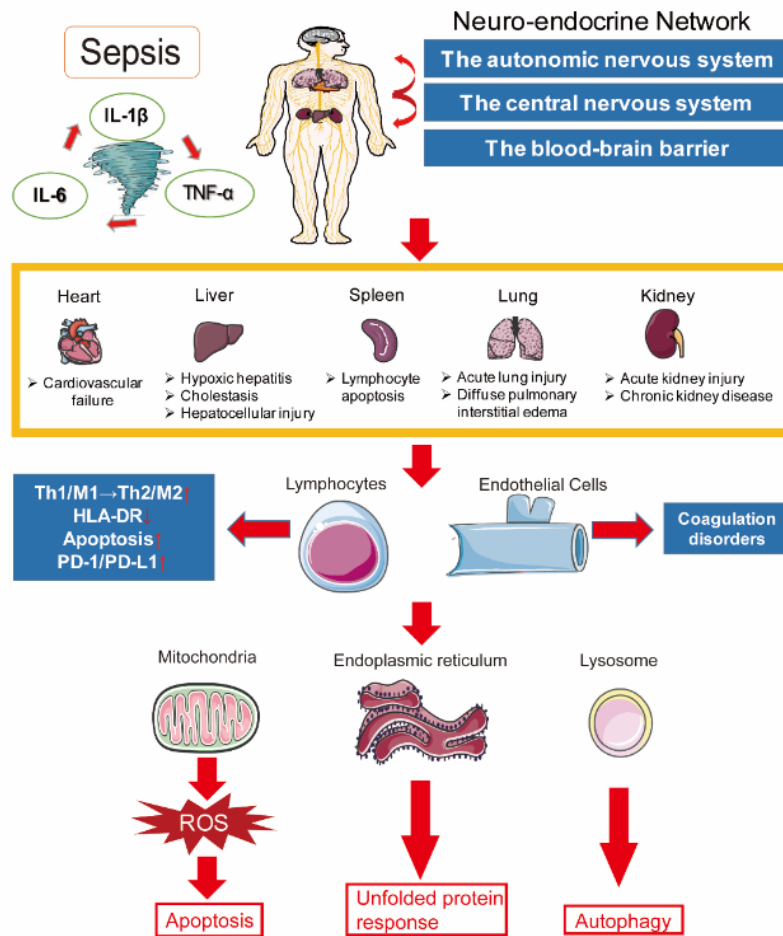
Selain itu, perkembangan teknologi diagnostik yang lebih cepat dan akurat, seperti penggunaan alat pemantauan hemodinamik otomatis, dapat membantu dalam deteksi sepsis sejak dini. Alat ini memungkinkan pengukuran parameter seperti tekanan darah, frekuensi pernapasan, dan aliran darah secara real-time, yang sangat penting untuk memberikan informasi yang akurat dalam menentukan langkah pengobatan yang tepat.

2.1.2 Diagnosis sepsis

Sepsis dapat didiagnosis berdasarkan gejala klinis yang muncul, yang kemudian didukung oleh uji konfirmasi mikrobiologi untuk menentukan penyebab infeksi. Uji mikrobiologi ini meliputi kultur darah dan spesimen lainnya seperti cairan serebrospinal, urin, serta cairan dari abses atau lesi kulit. Kultur mikroorganisme dari sampel darah pada kasus sepsis biasanya menunjukkan hasil positif sekitar 20-40%, sementara pada kasus syok sepsis angka ini bisa mencapai 40-70%. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hyde et al kultur mikroorganisme dari sampel darah menggunakan media MacConkey Agar (MCA) menunjukkan hasil sebesar $1,55 \times 10^{10}$ CFU/ml.⁸ Selain itu, pemeriksaan hitung sel darah serta profil fungsi ginjal dan hati dapat dilakukan untuk mendukung diagnosis sepsis.⁹ Pemeriksaan tambahan yang juga dapat digunakan untuk memastikan diagnosis sepsis adalah pengukuran kadar *Procalcitonin* (PCT) dalam serum. Procalcitonin, yang merupakan prohormon calcitonin, akan meningkat secara signifikan pada kasus sepsis berat.

2.1.3 Patofisiologi sepsis

Sepsis Sepsis bukan hanya melibatkan respons inflamasi sistemik atau gangguan imun, tetapi juga perubahan fungsi berbagai organ dalam tubuh.¹⁰ Secara detail dapat dilihat pada Gambar 1 berikut:



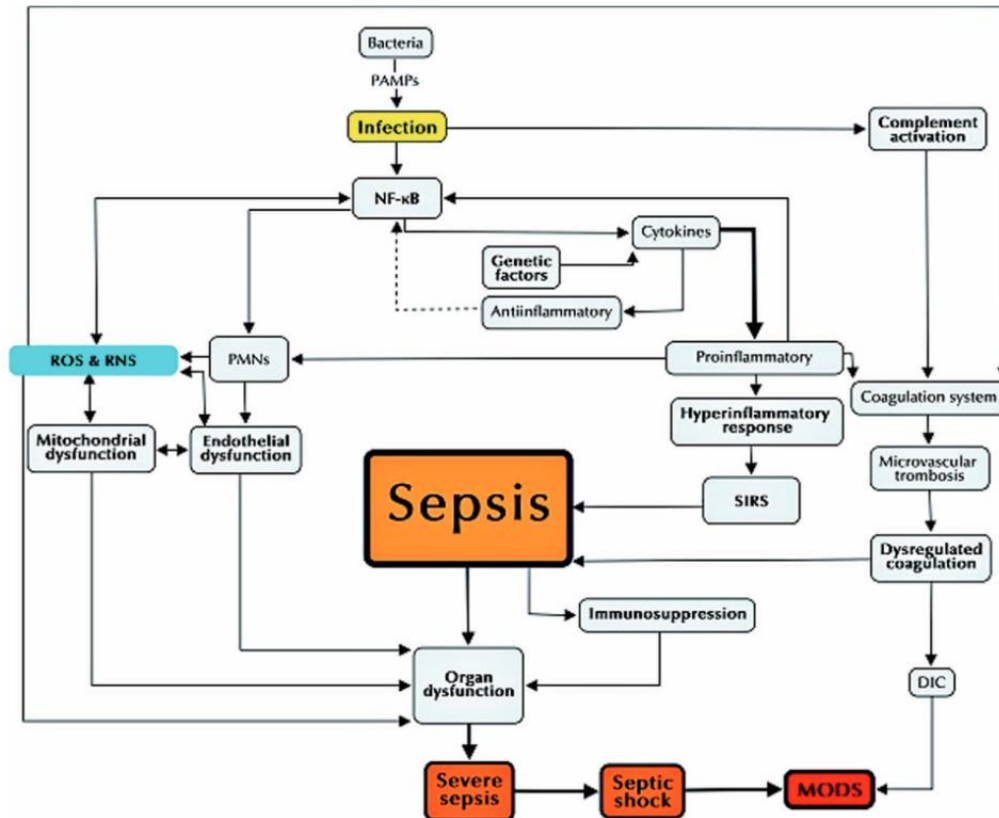
Gambar 1. Patogenesis Komplex Sepsis¹⁰

Patogenesis sepsis, yang terjadi pada tingkat seluler dan molekuler, sangat kompleks dan melibatkan ketidakseimbangan dalam respons inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, gangguan koagulasi, serta kelainan pada jaringan imun neuroendokrin, stres pada retikulum endoplasma, autophagy, dan proses patofisiologis lainnya, yang akhirnya mengarah pada disfungsi organ. Proses awal patofisiologi sepsis dimulai dengan peradangan lokal yang intens untuk menanggulangi dan membersihkan mikroba penyebab infeksi. Pola molekuler terkait patogen (PAMPs), seperti lipopolisakarida (LPS) dan eksotoksin, memicu infeksi, yang kemudian mengaktifkan makrofag, sel dendritik, dan leukosit polimorfonuklear (PMNs) melalui pemicu faktor nuklir sitosol- κ B (NF- κ B). Aktivasi NF- κ B ini dipicu oleh reseptor toll (TLR) yang mengenali PAMPs

dan merangsang produksi berbagai mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, molekul adhesi, serta oksida nitrat (NO). Ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamasi (TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , PAF) dan anti-inflamasi (IL-6, IL-10) memengaruhi aktivasi NF- κ B. Jika keseimbangan ini terganggu, pelepasan mediator pro-inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan dapat menyebabkan respons hiperinflamasi. Jika respons ini berlanjut melebihi batas normal, dapat berkembang menjadi sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) yang berujung pada sepsis. Selain itu, sitokin pro-inflamasi dapat menghambat apoptosis pada makrofag dan neutrofil yang teraktivasi, memperpanjang atau memperburuk respons inflamasi, dan berkontribusi pada kegagalan organ multipel.¹¹

Faktor genetik, seperti polimorfisme gen yang mengkode sitokin, juga memengaruhi apakah seseorang cenderung memiliki respons pro-inflamasi atau anti-inflamasi terhadap infeksi. Infeksi juga dapat mengaktifkan sistem komplemen secara sistemik. Produk-produk komplemen, seperti C5a, yang bergabung dengan sitokin dan oksidan, dapat merangsang sistem koagulasi melalui induksi faktor jaringan dari sel endotel dan monosit, yang akhirnya menyebabkan trombosis mikrovaskular akibat pengendapan fibrin dan berujung pada Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), suatu kondisi yang sering terjadi pada pasien sepsis. Selama sepsis, sel endotel merupakan sasaran utama dari respons inflamasi, yang diaktifkan oleh sitokin pro-inflamasi untuk meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1.¹¹ Ketika patogen menyerang jaringan, sel endotel dilepaskan untuk menghasilkan mediator inflamasi, merekrut leukosit, dan mendorong pembekuan sebagai respons terhadap infeksi. Proses ini dapat menyebabkan apoptosis atau nekrosis pada sel endotel, dan sel-sel endotel yang rusak mempengaruhi proses perbaikan jaringan. Leukosit yang direkrut oleh kemokin dan molekul adhesi kemudian melakukan ekstrasvasasi ke jaringan sekitarnya, menghasilkan protease, enzim sitotoksik, serta spesies oksigen dan nitrogen reaktif (ROS

dan RNS), termasuk NO. Aktivasi leukosit yang berlebihan ini mengarah pada stres oksidatif, yang menyebabkan kerusakan pada sel endotel dan pembuluh darah.¹¹



Gambar 2. Patofisiologi Sepsis¹¹

Peradangan berlebihan yang terjadi pada sepsis dapat diikuti oleh imunosupresi, yang akhirnya menyebabkan disfungsi organ. Stres oksidatif juga turut memperburuk disfungsi organ, yang membuat kondisi penyakit semakin parah. Mekanisme utama di balik disfungsi jaringan dan organ pada sepsis adalah penurunan pasokan dan pemanfaatan oksigen oleh sel akibat hipoperfusi. Hipoperfusi ini disebabkan oleh disfungsi kardiovaskular yang sering terlihat pada pasien sepsis. Sitokin yang beredar dalam tubuh, seperti $\text{TNF}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$, dapat menurunkan fungsi miosit jantung dan merusak mitokondria, memperburuk kondisi sepsis.¹

2.2 Mortalitas sepsis

2.2.1 Prevalensi mortalitas sepsis

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ yang serius akibat respons tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi, yang dapat berujung pada kematian. Berdasarkan data dari Global Burden of Disease (GBD) tahun 2017, jumlah kasus sepsis yang tercatat di seluruh dunia mencapai 48,9 juta, dengan angka kematian akibat sepsis mencapai 11 juta jiwa. Angka tersebut mencerminkan sekitar 19,7% dari total kematian global. Beban mortalitas akibat sepsis tidak merata di seluruh dunia dan cenderung lebih tinggi di beberapa wilayah tertentu, seperti Afrika sub-Sahara, Oseania, Asia Selatan, Asia Timur, serta Asia Tenggara.¹²

Penelitian kohort yang dilakukan di Amerika Serikat terhadap 2.566.689 pasien sepsis dengan usia rata-rata 65 tahun (50,8% di antaranya perempuan) menunjukkan bahwa tingkat kematian keseluruhan akibat sepsis mencapai 12,5%. Namun, angka ini bervariasi tergantung pada tingkat keparahan sepsis yang dialami pasien. Pada pasien dengan sepsis tanpa disfungsi organ, tingkat kematian relatif lebih rendah, yaitu sekitar 5,6%. Sementara itu, pada pasien yang mengalami sepsis berat, angka kematian meningkat menjadi 14,9%. Yang paling tinggi terjadi pada pasien dengan syok sepsis, di mana tingkat mortalitasnya mencapai 34,2%.¹³

Selain itu, sebuah penelitian meta-analisis memperkirakan bahwa angka kematian akibat sepsis secara global berada di kisaran 26,7%. Kejadian sepsis yang memerlukan perawatan di unit perawatan intensif (ICU) diperkirakan mencapai 58 kasus per 100.000 orang per tahun. Dari jumlah tersebut, sekitar 41,9% pasien meninggal sebelum mereka diperbolehkan pulang dari rumah sakit.¹⁴

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) juga melaporkan bahwa insiden sepsis secara global mencapai 189 kasus per 100.000 penduduk per tahun, dengan angka kematian keseluruhan yang mencapai 26,7%. Sepsis yang membutuhkan perawatan intensif di ICU memiliki angka kematian yang

lebih tinggi, yaitu sekitar 42,0%. Angka-angka ini menunjukkan bahwa sepsis masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, terutama dalam hal pengelolaan kasus yang parah dan pencegahan kematian akibat kondisi ini.¹⁵

2.2.2 Skoring APACHE II

Terdapat berbagai sistem skoring yang dapat digunakan untuk menilai risiko mortalitas pada pasien sepsis. Beberapa di antaranya *adalah Acute Physiological Chronic Health Evaluation (APACHE), Simplified Acute Physiology Score (SAPS), Mortality Prediction Model (MPM), Organ System Failure (OSF), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Organ Dysfunction and Infection System (ODIN),* serta *Logistic Organ Dysfunction (LOD)*. Dari berbagai sistem yang tersedia, APACHE menjadi metode yang paling terkenal dan sering digunakan dalam penilaian kondisi pasien sepsis, terutama di unit perawatan intensif (ICU).¹⁶

Sistem APACHE terus mengalami perkembangan sejak pertama kali diperkenalkan. Mulai dari versi awal APACHE, kemudian dikembangkan menjadi APACHE II, APACHE III, hingga versi terbaru yaitu APACHE IV. APACHE II, yang merupakan salah satu varian yang banyak diterapkan, digunakan untuk menilai kondisi pasien pada hari pertama setelah dirawat di ICU. Penilaian dalam sistem ini mencakup 12 variabel fisiologis, yang mencerminkan kondisi klinis pasien secara menyeluruh. Selain itu, skor APACHE II juga dipengaruhi oleh faktor usia serta adanya penyakit penyerta (komorbiditas) yang dapat memperburuk prognosis pasien.¹⁶

Meskipun memiliki tingkat akurasi yang tinggi dalam memprediksi risiko kematian pada pasien sepsis, APACHE II memiliki beberapa kelemahan. Salah satu tantangan utama dalam penerapannya adalah dari sisi biaya, karena membutuhkan sumber daya yang cukup besar dalam proses perhitungan dan analisis data. Selain itu, penggunaan APACHE II juga dianggap kurang praktis, terutama karena banyaknya variabel yang harus diperhitungkan, sehingga memerlukan waktu serta tenaga medis

yang lebih untuk memperoleh hasil yang akurat. Meskipun demikian, sistem skoring ini tetap menjadi pilihan utama di berbagai fasilitas kesehatan, terutama dalam lingkungan ICU, untuk membantu dalam pengambilan keputusan klinis dan menentukan strategi perawatan pasien secara lebih efektif.¹⁶

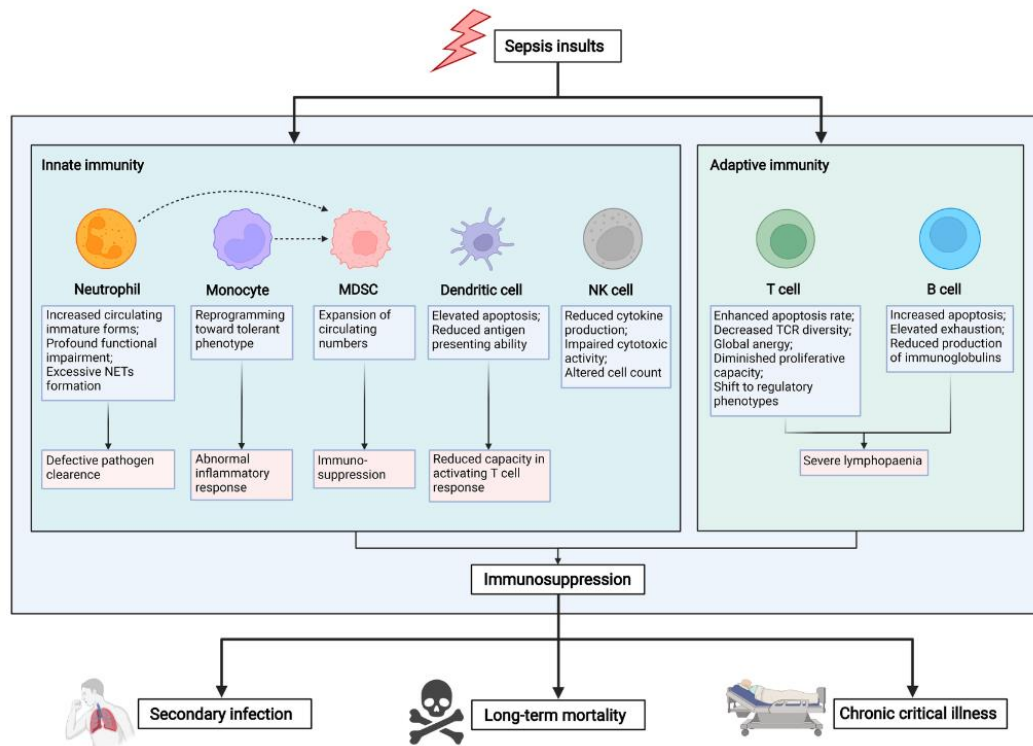
2.2.3 Imunosupresi akibat sepsis dan mortalitas

Respon Selama sepsis, sistem imun host mengalami respons yang sangat kompleks, di mana terjadi aktivasi simultan dari respons pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Namun, ketidakseimbangan dalam mekanisme ini dapat mengganggu homeostasis tubuh, yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan berlebihan dan bahkan berujung pada gagal organ. Salah satu konsekuensi utama dari kondisi ini adalah imunosupresi, yang ditandai dengan meningkatnya kerentanan pasien terhadap infeksi sekunder maupun infeksi nosokomial, sehingga secara signifikan meningkatkan risiko mortalitas.

Terdapat berbagai mekanisme yang berperan dalam terjadinya disregulasi sistem imun pada sepsis, di antaranya apoptosis seluler, autofagi, toleransi endotoksin, pemrograman ulang metabolik, serta regulasi epigenetik. Sepsis juga berdampak besar pada perubahan respons imun bawaan dan adaptif. Dalam sistem imun bawaan, sepsis memicu apoptosis yang lebih tinggi pada beberapa jenis sel imun seperti neutrofil, monosit, sel dendritik, dan sel natural killer (NK). Sebaliknya, jumlah sel penekan turunan mieloid monositik dan granulositik mengalami peningkatan yang cukup signifikan, sebagaimana terlihat dari jumlahnya yang lebih banyak dalam sirkulasi pasien sepsis.

Sementara itu, dalam sistem imun adaptif, terjadi penurunan jumlah limfosit T dan B, yang tidak hanya mengalami apoptosis, tetapi juga mengalami disfungsi imun. Selain itu, pergeseran dari sub tipe efektor ke sub tipe regulator sering diamati pada pasien sepsis. Akumulasi dari limfopenia berat ini semakin memperburuk imunosupresi, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terkena infeksi nosokomial, memperpanjang

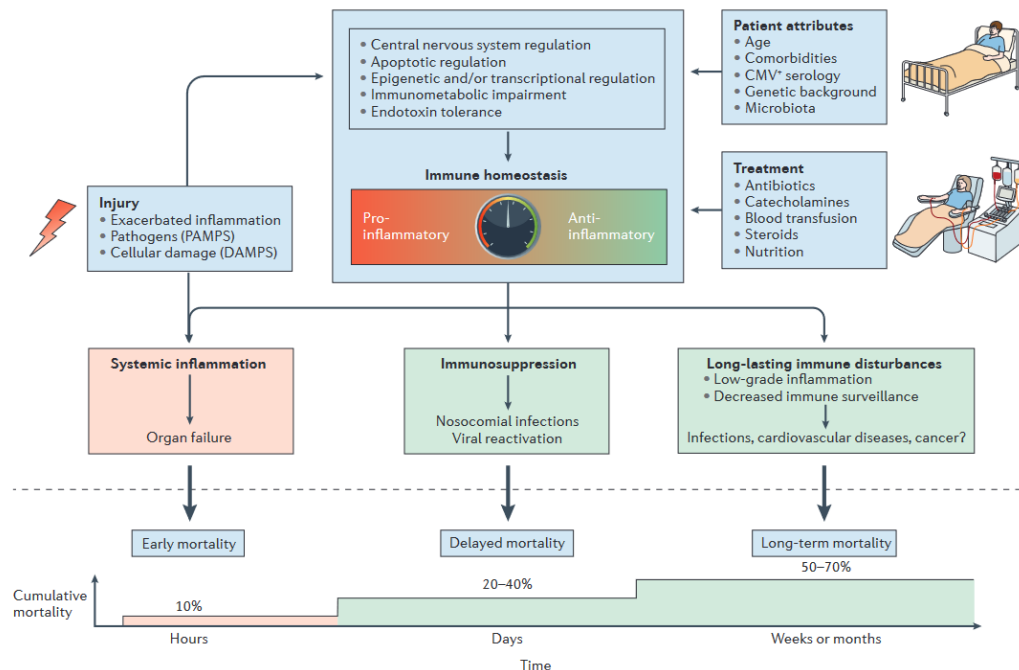
kondisi penyakit kritis kronis, serta meningkatkan kematian jangka panjang.¹⁷



Gambar 1. Mekanisme dan ciri immunosupresi akibat sepsis¹⁷

Penelitian lain melaporkan hal serupa bahwa sepsis mengawali respon imun kompleks yang bervariasi dari waktu ke waktu, bersamaan dengan terjadinya mekanisme pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Mekanisme yang mengatur homeostasis imun selama sepsis meliputi sistem saraf pusat, regulasi apoptosis, epigenetik dan/atau transkripsional selain gangguan imunometabolik dan toleransi endotoksin. Di luar mekanisme yang saling berhubungan ini, kombinasi parameter yang spesifik untuk setiap kasus sepsis (termasuk karakteristik spesifik pasien dan patogen spesifik, tingkat cedera seluler, dan jenis pengobatan yang diberikan) juga memengaruhi regulasi homeostasis imun setelah sepsis. Perubahan regulasi imun pada pasien dengan sepsis dapat menyebabkan respons pro-inflamasi yang berlebihan, immunosupresi, dan/atau gangguan imun yang bertahan lama. Homeostasis imun yang tidak teratur mempunyai

konsekuensi klinis yang merugikan, seperti kegagalan organ, peningkatan kerentanan terhadap infeksi nosokomial dan/atau sekunder, reaktivasi virus dan/atau peningkatan mortalitas.¹⁸



Gambar 2. Mortalitas akibat sepsis¹⁸

2.2.4 Faktor yang berhubungan dengan mortalitas sepsis

Mortalitas akibat sepsis di rumah sakit meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada tahun 2019, angka mortalitas pada pasien berusia di atas 30 tahun berada di bawah 10%, namun mencapai 33,9% pada pasien di atas 85 tahun. Angka mortalitas juga lebih tinggi pada pasien dengan syok sepsis (49,5% dengan syok sepsis, 16,8% tanpa syok sepsis). Mortalitas pasien sepsis yang dipindahkan ke ICU sebesar 26,2% yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak dipindahkan ke ICU yaitu sebesar 20,4%. Proporsi mortalitas tertinggi terjadi pada pasien dengan sumber infeksi yang tidak diketahui (33,0%) dan pasien dengan banyak lokasi infeksi (23,7%) meliputi lokasi infeksi unik, kulit dan jaringan lunak sebesar 31,8%, saluran pernapasan bagian bawah sebesar 28,3%, serta infeksi saluran pencernaan dan perut sebesar 21,1% berkaitan dengan angka mortalitas yang tertinggi.³

Di negara berpendapatan menengah Amerika Latin, infeksi aliran darah dan jaringan lunak/tempat bedah serta disfungsi lebih dari 2 organ merupakan faktor risiko independen terhadap mortalitas di ICU akibat sepsis atau syok sepsis, sementara keberhasilan resusitasi dini, keberhasilan empiris terapi antibiotik, dan de-eskalasi antibiotik merupakan faktor protektif mortalitas akibat sepsis. Sepsis terkait aliran darah dan diagnosis bedah berhubungan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi. Pemberian dukungan vasopresor yang sangat dini dalam satu jam pertama atau bahkan sebelum resusitasi cairan dikaitkan dengan volume cairan resusitasi yang lebih rendah dan penurunan risiko kematian dibandingkan dengan pemberian dukungan vasopresor yang tertunda lebih dari 1 jam setelahnya. resusitasi cairan. Selain itu, kelebihan cairan dan keseimbangan cairan kumulatif positif berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sakit kritis, termasuk pasien dengan sepsis. Kegagalan mencapai bolus kristaloid 30 mL/kg dalam waktu 3 jam setelah timbulnya sepsis berhubungan dengan peningkatan kemungkinan mortalitas di rumah sakit. Terapi antimikroba yang tepat dan pengurangan antibiotik berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien.¹⁹

2.3 Systemic Immune-Inflammation index

Systemic Immune-Inflammation Index (SII) adalah parameter baru yang dihitung berdasarkan jumlah limfosit, neutrofil, dan trombosit. SII memiliki keunggulan dari segi ekonomi, kemudahan penggunaan, serta kemampuannya dalam mencerminkan status inflamasi dan sistem imun pasien secara bersamaan. Indeks ini berperan dalam memprediksi kelangsungan hidup pasien dengan penyakit kardiovaskular, kanker, serta cedera ginjal akut. Selain itu, SII juga dikaitkan dengan prognosis pasien kritis yang mengalami sepsis dan berpotensi menjadi alat skrining dini. Namun, masih terbatasnya penelitian yang meneliti efek prognostik SII pada pasien sakit kritis dengan sepsis.²⁰

Systemic Inflammation Index (SII) dikembangkan sebagai alat untuk memprediksi prognosis pada pasien kanker. Indeks ini dikenal sebagai alat yang dapat menggambarkan ketidakseimbangan antara sistem imun dan peradangan secara akurat, dan kini diusulkan untuk digunakan dalam mengelola pasien sepsis. Sebagai indikator prediktif mortalitas, SII terbukti memiliki kemampuan prognostik yang lebih unggul dibandingkan dengan sistem respons inflamasi sistemik (SIRS) pada pasien dengan empiema toraks. Berdasarkan ambang batas optimal lebih dari $3269 \times 10^9/L$, SII menunjukkan sensitivitas sebesar 71,4% dan spesifisitas 78,7%. Oleh karena itu, SII dapat digunakan secara rutin sebagai indikator yang sederhana dan murah untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi terhadap hasil yang buruk, seperti kematian, pada kasus empiema toraks. Selain itu, SII juga memiliki korelasi yang kuat dengan tingkat keparahan dan prognosis pasien sepsis, di mana semakin tinggi kadar SII, semakin buruk perkembangan penyakit dan prognosis pasien. Penelitian oleh Jiang et al. mengungkapkan hubungan berbentuk J antara kadar SII dan risiko kematian, dengan kadar terendah pada $774,46 \times 10^9/L$ yang berhubungan dengan risiko kematian terendah. Pada kuartil tertinggi dan ketiga, angka kematian pada hari ke-28 lebih tinggi jika dibandingkan dengan kuartil kedua (kelompok referensi). Hal ini menunjukkan bahwa pentingnya identifikasi cepat pasien yang sakit kritis dalam konteks sepsis. Temuan ini memiliki signifikansi klinis yang besar dan menggarisbawahi bahwa SII berpotensi berkontribusi dalam deteksi dini serta stratifikasi prognostik pasien. SII, yang mengintegrasikan nilai prediktif dari tiga indikator utama, mencerminkan keseimbangan jalur inflamasi, imun, dan trombotik yang dapat memberikan gambaran menyeluruh tentang kondisi pasien. Oleh karena itu, SII tidak hanya berguna untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis, tetapi juga membantu meningkatkan akurasi diagnosis dengan memadukan skor keparahan klinis lainnya.²¹

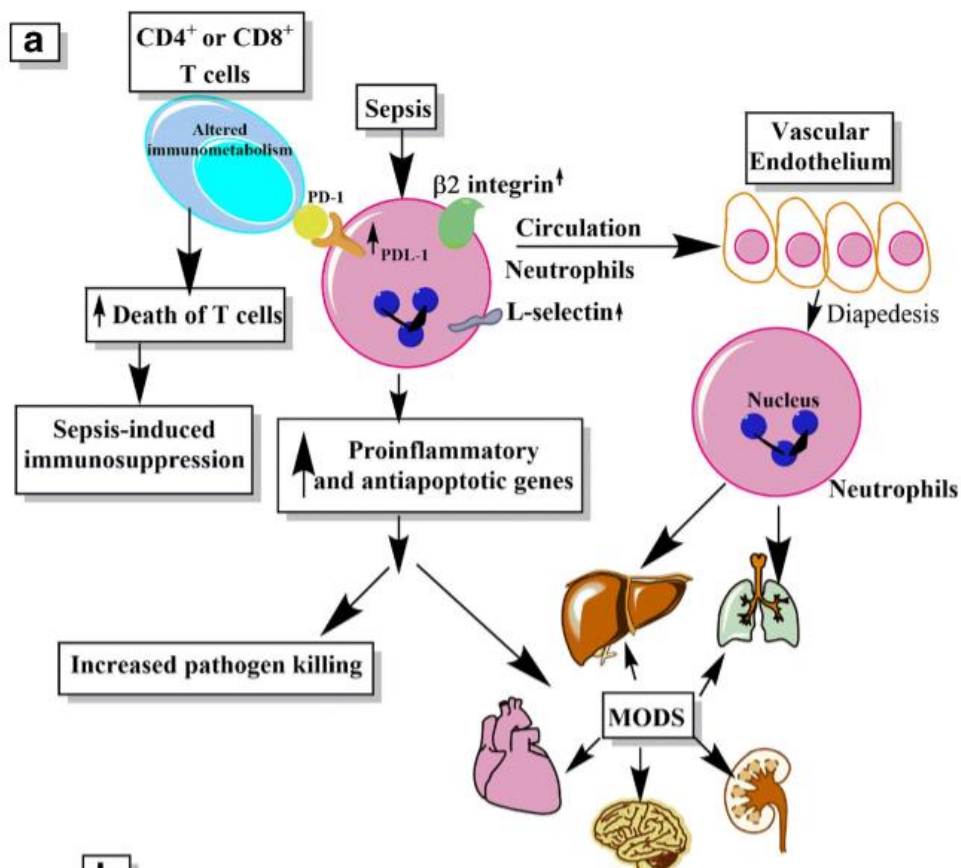
SII dihitung dengan cara mengalikan jumlah neutrofil dan trombosit, kemudian membaginya dengan jumlah limfosit ($N * P / L$). Peningkatan SII

berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, penyakit autoinflamasi, kanker, dan sepsis. Hal ini dikarenakan perubahan jumlah trombosit yang sering ditemukan pada pasien di ICU, terutama pada mereka yang menderita sepsis, dimana trombositopenia sering terjadi selama kondisi tersebut. Trombosit memainkan peran penting dalam proses koagulasi dan dapat berkontribusi pada terjadinya koagulasi intravaskular diseminata (DIC).²² Selain itu, trombosit juga merupakan elemen kunci dalam sistem imun, berperan dalam merespons infeksi, serta membantu pembunuhan patogen dan perbaikan jaringan. Trombositopenia yang tidak teratasi biasanya berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Dalam kasus sepsis, neutrofil dan limfosit merespons infeksi dengan cepat. Walaupun jumlah neutrofil meningkat pesat, jumlah limfosit justru menurun akibat immunosupresi yang terjadi pada fase akhir sepsis. Oleh karena itu, penurunan kadar SII dapat menjadi indikator yang kuat terkait dengan meningkatnya risiko kematian pada pasien yang mengalami syok sepsis.²³

Aktivasi neutrofil juga memiliki peran penting dalam patogenesis sepsis, dimana aksi sitokin menyebabkan aktivasi neutrofil yang berlebihan. Aktivasi ini cenderung membentuk agregat dan meningkatkan adhesinya pada sel endotel, yang menyebabkan disfungsi endotel dan kerusakan. Akibatnya, difusi oksigen ke jaringan berkurang dan metabolisme oksigen terganggu. Selain itu, aktivasi neutrofil juga menghasilkan radikal oksigen bebas yang memperburuk kerusakan endotel. Proses ini didorong oleh ekspresi berlebihan molekul adhesi neutrofil seperti CD11 dan CD18. Kerusakan endotel ini berkontribusi pada cedera mikrovaskulatur dan iskemia, yang semakin parah saat organ dan jaringan mengalami reperfusi setelah iskemia. Radikal oksigen yang dihasilkan selama proses ini memperburuk kerusakan endotel lebih lanjut. Selain itu, pada pasien sepsis, peningkatan kadar oksida nitrat dan produk-produknya dapat menyebabkan hipotensi, yang menjadi salah satu gejala dari kegagalan multiorgan. Gangguan hemodinamik sekunder ini merupakan indikator

adanya kerusakan pada pembuluh darah mikro, yang mendasari perkembangan mortalitas pada pasien sepsis.²⁴

Trombositopenia pada pasien sepsis terjadi sebagai akibat dari berbagai mekanisme. Trombosit teraktivasi selama sepsis dan melekat pada sel endotel, yang menyebabkan sekuestrasi dan penghancuran trombosit. Selain itu, mekanisme imun yang dimediasi oleh antibodi nonspesifik terhadap trombosit dan hemofagositosis trombosit yang dipicu oleh sitokin juga berkontribusi pada terjadinya trombositopenia yang disebabkan oleh sepsis. Trombositopenia yang terjadi pada pasien sepsis sering kali berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dan peningkatan mortalitas.²⁵



Gambar 3. Representasi skematis neutrofil pada sepsis²⁵

Rangsangan proinflamasi, termasuk patogen dan faktor proinflamasi lainnya yang dihasilkan selama sepsis, memainkan peran penting dalam mengaktivasi neutrofil dalam sirkulasi sistemik. Aktivasi neutrofil yang

terjadi selama sepsis ini menyebabkan peningkatan regulasi gen yang terkait dengan kaskade inflamasi serta aktivitas anti-apoptotik yang memungkinkan kelangsungan hidup neutrofil dalam waktu yang lebih lama. Akibatnya, neutrofil ini meningkatkan kemampuan mereka dalam melawan mikroba melalui peningkatan proses fagositosis dan pembunuhan patogen yang lebih efektif, yang sebagian besar dicapai dengan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam jumlah yang lebih tinggi. Namun, jika proses ini tidak terkendali, seperti yang sering terjadi selama sepsis, maka akan terjadi peningkatan migrasi neutrofil melalui endotel vaskular menuju berbagai organ target. Proses migrasi ini, yang dikenal dengan diapedesis neutrofil, akhirnya mengarah pada perkembangan disfungsi multi-organ, akibat dari kerusakan jaringan yang disebabkan oleh aksi langsung neutrofil tersebut.²⁶

Proses diapedesis neutrofil yang meningkat ini terjadi karena ekspresi berlebihan molekul adhesi, seperti β integrin dan L-selectin yang terdapat pada neutrofil, serta ekspresi molekul adhesi kognat seperti ICAM-1 dan VCAM-1 yang ditemukan pada sel endotel. Kedua mekanisme ini memungkinkan neutrofil untuk menempel dan bermigrasi lebih mudah melalui dinding pembuluh darah menuju jaringan yang terkena infeksi atau peradangan. Selain itu, pada pasien yang mengalami sepsis, ditemukan peningkatan ekspresi PDL-1 pada neutrofil yang diisolasi, yang menyebabkan kematian sel T CD4⁺ dan CD8⁺ melalui apoptosis. Proses ini terjadi ketika sel T yang mengekspresikan PD-1 berinteraksi dengan PDL-1 pada neutrofil, yang berkontribusi terhadap perkembangan immunosupresi yang diinduksi oleh sepsis, selain mekanisme immunosupresif lainnya yang terjadi secara bersamaan.²⁷

Interaksi antara PD-1 yang ada pada sel T dan PDL-1 yang ada pada neutrofil menyebabkan perubahan dalam tahap imunometabolisme pada sel T tersebut. Proses ini juga menghambat pensinyalan yang bergantung pada jalur mTOR yang dipengaruhi oleh PI3K/AKT, serta pensinyalan ZAP70-ERK. Selain itu, aktivitas protein kinase CK2 dan PTEN juga

terganggu, yang lebih lanjut memperburuk kemampuan sel T untuk merespons patogen dengan efektif. Neutrofil sendiri merupakan sel imun bawaan yang sangat penting dalam tubuh, berperan besar dalam fagositosis dan pembunuhan patogen secara intraseluler melalui produksi ROS yang sangat reaktif. Peningkatan regulasi gen proinflamasi dan anti-apoptotik pada neutrofil, seperti Bcl-xL, Mcl-1, A1, dan Bak, telah terbukti memberikan dampak yang merugikan terhadap patogen. Namun, selain itu, peningkatan ini juga menyebabkan reaksi inflamasi pada berbagai organ atau jaringan tempat neutrofil diinfiltrasi, yang akhirnya berkontribusi pada berkembangnya sindrom disfungsi multi-organ.²⁸

Dengan demikian, penekanan pada proses apoptosis neutrofil selama sepsis, yang berfungsi untuk mempertahankan kelangsungan hidup neutrofil dalam jangka panjang, justru dapat menjadi merugikan bagi tubuh. Sebab, peningkatan kelangsungan hidup neutrofil ini meningkatkan kerusakan jaringan yang mereka timbulkan, serta memperburuk kerusakan organ lain. Salah satu dampak dari peningkatan kelangsungan hidup neutrofil ini adalah melalui peningkatan defosforilasi caspase-8 pada sel epitel, yang berkontribusi pada apoptosis sel lain yang terkait dengan kerusakan jaringan. Dengan demikian, penghambatan apoptosis neutrofil dapat memperburuk dampak sepsis pada tubuh, menyebabkan kerusakan yang lebih luas dan meningkatkan risiko gagal organ yang lebih parah.²⁸

2.4 Red Blood Cell Distribution Width

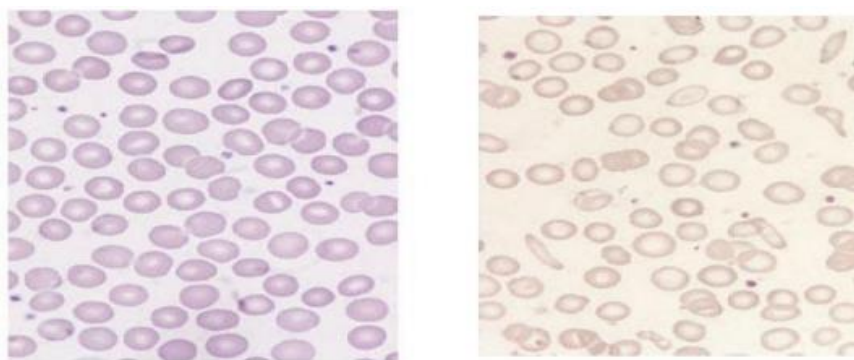
2.4.1 Pengertian Red Blood Cell Distribution Width

Red Cell Distribution Width (RDW) adalah pemeriksaan mikroskopis pada sedimen darah tepi yang mengukur variasi ukuran atau volume sel darah merah, yang sering disebut anisocytosis. Nilai RDW meningkat seiring dengan bertambahnya variasi ukuran sel darah merah. Secara umum, RDW merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap dan sering digunakan bersamaan dengan indeks eritrosit lainnya, terutama Mean Corpuscular Volume (MCV), untuk membantu menentukan penyebab anemia.²⁹ Dalam praktik klinis, RDW paling sering digunakan untuk

membedakan anemia mikrositik, seperti anemia defisiensi besi, di mana kadar RDW cenderung meningkat dibandingkan dengan thalasemia yang memiliki kadar RDW normal, serta untuk anemia makrositik, seperti anemia megaloblastik pada defisiensi asam folat, yang biasanya menunjukkan peningkatan RDW dibandingkan dengan penyebab anemia makrositik lainnya yang memiliki kadar RDW normal. Ada dua metode yang umum digunakan untuk mengukur nilai RDW, yaitu RDW-CV (*Coefficient of Variation*) dan RDW-SD (*Standard Deviation*).^{30,31} Nilai RDW-CV dapat dihitung menggunakan rumus³²:

$$RDW = \frac{\text{Standard Deviasi RBC (1SD)}}{\text{Mean MCV}} \times 100$$

Nilai normal RDW berkisar antara 11,5% hingga 14,5%. Sementara itu, RDW-SD mengacu pada nilai aritmatika lebar dari kurva distribusi yang diukur pada frekuensi 20%. Nilai normal RDW-SD adalah antara 39 hingga 48 fL. Semakin tinggi nilai RDW, semakin besar variasi ukuran sel darah merah. Pada gambar 2, di sisi kiri menunjukkan gambaran sel darah tepi normal, di mana hanya sedikit variasi ukuran eritrosit, sedangkan pada sisi kanan, yang menggambarkan kondisi defisiensi besi, terlihat anisocytosis (variasi ukuran eritrosit yang banyak), poikilocytosis, gambaran mikrositik (sel darah yang lebih kecil dari ukuran normal), serta hipokromasia (sel darah merah yang tampak lebih pucat di bagian tengahnya).³²



Gambar 6 Gambaran darah tepi variasi ukuran sel darah merah normal (kiri) dan gambaran defisiensi besi moderat (kanan)³²

Saat ini, RDW digunakan sebagai indikator diagnosis dan prognosis pada berbagai kondisi patologis dan penyakit. Sebelumnya, RDW diketahui digunakan sebagai penanda untuk penyakit inflamasi, malnutrisi, penyakit degeneratif, autoimun, keganasan, dan kelainan ginjal. Kenaikan level RDW ini sering dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas pada masing-masing kondisi tersebut. Belakangan ini, RDW juga digunakan sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular, terutama yang berkaitan dengan aterosklerosis.³³

2.4.2 Hubungan *Red Blood Cell Distribution Width* dan Sepsis

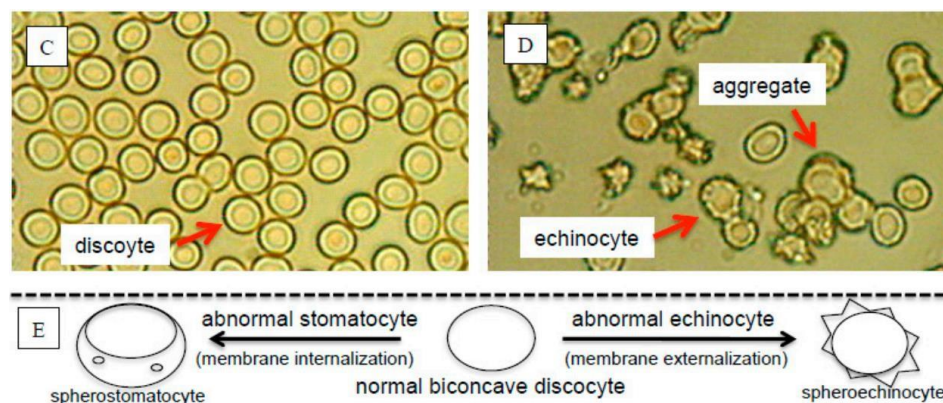
Sepsis merupakan respons imun sistemik yang tidak terkontrol terhadap infeksi oleh bakteri, virus, atau jamur. Proses ini dimulai dengan aktivasi sistem imun bawaan, yang memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β .⁴¹ Sitokin ini kemudian mempengaruhi berbagai sistem tubuh, termasuk sistem hematopoietik, vaskular, dan koagulasi.

Pada sistem hematopoietik, inflamasi menyebabkan penurunan produksi eritropoietin dan peningkatan kadar hepcidin, yang mengganggu eritropoiesis di sumsum tulang.⁴² Akibatnya, terjadi pelepasan eritrosit imatur berukuran besar (retikulosit) ke dalam sirkulasi. Di sisi lain, aktivasi sistem koagulasi—terutama melalui ekspresi tissue factor oleh endotel yang rusak—dapat menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata (DIC). DIC berujung pada hemolisis mikroangiopatik, menghasilkan fragmentasi eritrosit berukuran kecil (schistocytes).⁴³ Kombinasi antara retikulosit dan schistocytes ini menyebabkan anisocytosis, yang tercermin dalam peningkatan Red Cell Distribution Width (RDW).⁴⁴

Seiring perkembangan sepsis, disfungsi organ multipel dapat terjadi akibat hipoperfusi dan hipoksia jaringan. Organ-organ yang paling sering terdampak antara lain paru (ARDS), ginjal (AKI), hati (disfungsi hepatic), dan jantung (disfungsi miokard). Disfungsi ini dievaluasi secara kuantitatif melalui skor APACHE II, yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi luaran klinis.⁴⁵

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa peningkatan RDW maupun skor APACHE II yang tinggi secara independen berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis. Kombinasi keduanya dapat meningkatkan akurasi prediksi prognosis, sehingga memberikan nilai tambah dalam manajemen awal pasien kritis di ICU.⁴⁴

Sepsis dapat menyebabkan berbagai perubahan pada eritrosit, termasuk penurunan deformabilitas, perubahan distribusi fosfolipid pada membran, serta memengaruhi faktor pembersihan eritrosit. Antioksidan berperan dalam melindungi eritrosit agar tetap mempertahankan deformabilitasnya.³⁴

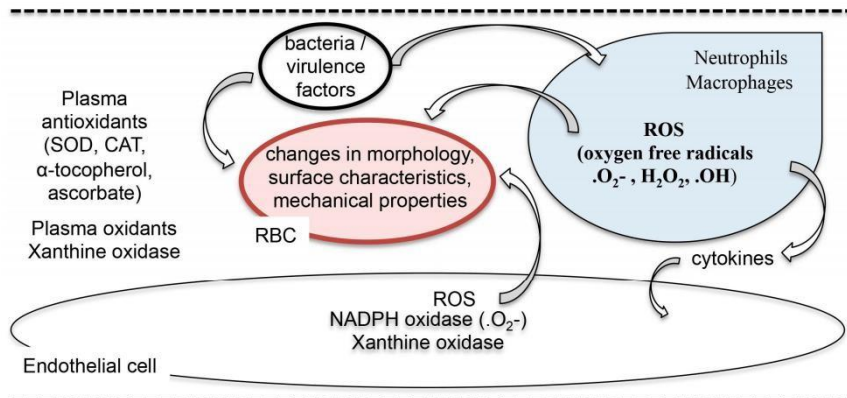


Gambar 7. Perubahan morfologi eritrosit pada sepsis³⁴

Nilai RDW dapat berfungsi sebagai indikator independen dalam memprediksi risiko kematian pada pasien sepsis akibat infeksi bakteri gram negatif, pneumonia komunitas, sepsis berat, dan syok septik. Setiap kenaikan 1% pada nilai RDW dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian total sebesar 14%. Saat tubuh terinfeksi mikroba, berbagai toksin atau lipopolisakarida dilepaskan, yang kemudian mengaktifkan kaskade inflamasi melalui beragam sitokin. Sitokin berperan dalam manifestasi klinis bakteremia pada tubuh inang, serta secara langsung menyebabkan kerusakan eritrosit melalui mekanisme eritrofagositosis atau apoptosis. Selain itu, sitokin juga mengganggu keseimbangan besi, menghambat

produksi eritrosit dengan menekan fungsi sumsum tulang, serta menurunkan ekspresi reseptor eritropoietin. Proses ini diduga berkontribusi terhadap anisocytosis, yang pada akhirnya meningkatkan nilai RDW.^{35,36}

Peradangan pro-inflamasi memainkan peran penting dalam menurunkan produksi eritrosit, yang mengakibatkan perubahan pada struktur dan fungsi eritrosit. Sitokin seperti TNF- α , IFN- γ , IL1, dan IL6 dapat mengurangi produksi serta kelangsungan hidup eritrosit, yang berkontribusi pada peningkatan nilai RDW. Menurut Bion, RDW juga menggambarkan tingkat cadangan fisiologis pasien, yang mencerminkan respons seluler terhadap stres akut dan hipoksia jaringan. Dalam kondisi iskemik, sistem seluler yang berfungsi untuk mengurangi kebutuhan oksigen dan meningkatkan pasokan oksigen diaktifkan, yang merangsang sistem eritropoiesis reaktif dan menyebabkan pelepasan eritrosit yang belum matang (dengan kapasitas pengikatan oksigen yang buruk) ke dalam sirkulasi, sehingga meningkatkan nilai RDW. Stres oksidatif yang terjadi pada sepsis juga dapat menyebabkan peningkatan RDW, karena stres oksidatif terbukti meningkatkan anisosit, mengganggu eritropoiesis, meningkatkan produksi eritrosit prematur, menurunkan kelangsungan hidup eritrosit, mengganggu deformabilitas membran eritrosit, serta memperpendek waktu paruh eritrosit, yang pada akhirnya meningkatkan RDW. Tingginya stres oksidatif pada sepsis dipicu oleh ROS yang diaktifkan oleh leukosit.^{37,38}



Gambar 8. Interaksi antara eritrosit, faktor virulensi bakteri, fagosit dan sel endotel dan sumber paparan eritrosit terhadap ROS³⁴

Skema di atas menunjukkan interaksi antara bakteri dan faktor virulensinya dengan eritrosit serta fagosit. Fagosit menghasilkan radikal oksigen bebas, melepaskan ROS, dan mengaktifkan sel endotel yang juga menghasilkan ROS, sehingga menyebabkan sel darah merah terpapar oleh sumber eksogen ROS. Plasma mengandung enzim penghasil oksidan dan berbagai antioksidan yang berfungsi untuk mengurangi ROS. Selain paparan ROS dari luar, sel darah merah juga terpapar sumber ROS endogen melalui autoksidasi hemoglobin. Nitric oxide (NO) berperan dalam modulasi deformabilitas eritrosit, yang memengaruhi perfusi mikrovaskular. Pada sepsis, kadar NO meningkat, yang menyebabkan penurunan deformabilitas eritrosit dan berkontribusi pada penurunan perfusi mikrovaskular. Penurunan pH plasma, peningkatan kadar laktat darah, dan NO juga dapat merusak fungsi eritrosit. Dalam kondisi darurat seperti sepsis, diperlukan alat untuk memprediksi prognosis guna menentukan pengobatan yang tepat, seperti penggunaan vasopresor, ventilator, antibiotik empiris, atau kelompok antibiotik yang lebih kuat.³⁹ Di negara berkembang dengan keterbatasan sumber daya, penggunaan indikator prognostik seperti APACHE II, MEDS, atau SOFA akan memakan biaya dan waktu yang cukup besar, sehingga RDW bisa menjadi alat yang murah dan mudah untuk memprediksi prognosis pasien kritis, termasuk pada sepsis.⁴⁰