

Hubungan antara *Red Cell Distribution Width* dan Kejadian Sepsis Neonatorum Bayi Prematur

Raymond Warouw, Susi Susanah, Tetty Yuniati

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Sepsis neonatorum merupakan penyebab utama kematian bayi. Perjalanan awal neonatus sepsis sulit dikenali sehingga diperlukan penilaian klinis dan laboratorium menyeluruh. *Red cell distribution width* (RDW) sebagai parameter karakteristik eritrosit telah digunakan pada pasien dewasa, anak, dan neonatus cukup bulan sepsis. Belum banyak studi dilakukan pada bayi prematur.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara RDW dan kejadian sepsis neonatorum bayi prematur.

Metode. Penelitian observasional potong lintang pada bayi prematur gestasi 28- $<$ 37 minggu dengan risiko infeksi yang dirawat di Bagian Neonatologi Rumah Sakit Hasan Sadikin bulan Desember 2018. Subjek memenuhi kriteria inklusi dilakukan penilaian kejadian sepsis dengan skor modifikasi Tollner dan pemeriksaan RDW. Analisis data menggunakan uji chi-kuadrat dan uji Kruskal-Wallis.

Hasil. Dari 39 subjek ditemukan 7 bayi (17,9%) sepsis neonatorum, 11 bayi (28,2%) diduga sepsis dan 21 bayi (53,8%) tidak sepsis. Seluruh subjek memiliki rerata berat badan lahir 1732 gram dan median gestasi 34 minggu. Bayi prematur sepsis memiliki median RDW lebih besar (17,8%) dibandingkan bayi diduga (16,5%) dan tidak sepsis (16,7%). RDW normal didapati pada 55% bayi tidak sepsis, 33% bayi diduga sepsis dan 12% bayi sepsis. Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan RDW dan kejadian sepsis neonatorum dengan $p=0,006$ ($p<0,05$).

Kesimpulan. Peningkatan RDW berhubungan dengan neonatus prematur sepsis. **Sari Pediatri** 2020;22(2):104-8

Kata kunci: sepsis neonatorum, *red cell distribution width*, prematur

Association between Red Cell Distribution Width and Neonatal Sepsis in Premature Infants

Raymond Warouw, Susi Susanah, Tetty Yuniati

Background. Sepsis is a major cause of mortality among newborns. Early diagnosis of sepsis is challenging hence comprehensive clinical and laboratory evaluation are necessary. Red cell distribution width (RDW) as erythrocyte indices has been used in adult, children, and term neonates with sepsis. There is still limited study in preterm neonates.

Objective. To evaluate the association between RDW and sepsis in preterm neonates.

Methods. An observational cross-sectional study was performed in preterm neonates 28- $<$ 37 weeks gestation at risk of infection in neonatology unit Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung in December 2018. Modified Tollner score and RDW examination were done at initial evaluation. The χ^2 test and Kruskal-Wallis test were used in the statistical analysis.

Results. Among 39 subjects, there were 7 neonates (17.9%) with sepsis, 11 (28.2%) with suspected sepsis and 21 (53.8%) without sepsis. The subjects had a mean birth weight of 1732 grams and a median gestation of 34 weeks. Neonates with sepsis had higher RDW (17.8%) compared with neonates with suspected sepsis (16.5%) and neonates without sepsis (16.7%). Normal RDW was observed in 55% neonates with sepsis, 33% neonates with suspected sepsis and 12% neonates without sepsis. There was a significant association between increased RDW and neonatal sepsis $p=0,006$ ($p < 0.05$).

Conclusion. Elevated RDW is associated with sepsis in preterm neonates. **Sari Pediatri** 2020;22(2):104-8

Keywords: neonatal sepsis, red cell distribution width, preterm

Alamat korespondensi: Tetty Yuniati. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Jalan Pasteur No.38 Bandung 40161, Jawa Barat, Indonesia. Email: tettyyusuf61@gmail.com

Bayi prematur rentan terhadap berbagai paparan organisme patogen sehingga mengalami infeksi dan sepsis. Keadaan ini disebabkan oleh fungsi imun neonatus masih rendah. Fungsi imun janin berkembang mulai usia gestasi 24 minggu hingga janin mencapai usia gestasi cukup bulan.¹ Sepsis neonatorum menunjukkan kondisi sistemik, berupa perubahan hemodinamik dan manifestasi klinis diakibatkan oleh infeksi bakteri, virus, atau jamur yang terjadi dalam 28 hari pertama kehidupan. Gejala dan tanda awal klinis sepsis neonatorum sering kali tidak khas, tetapi dapat cepat berkembang menjadi sepsis berat, syok, koagulasi intravaskular diseminata (KID), dan bahkan kematian.²

Pemeriksaan kultur darah untuk mengidentifikasi organisme merupakan sarana optimal diagnosis definitif sepsis. Namun demikian, isolasi patogen pada bayi sepsis tidak selalu didapatkan. Penggunaan antibiotik intrapartum dapat menyebabkan kultur darah steril. Selain ini, bukti infeksi berupa fragmen bakteri dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction*.³ Sepsis dapat terjadi pada neonatus walaupun tidak didapatkan isolasi patogen dengan kultur sehingga anamnesis penyakit, faktor risiko, dan uji diagnostik diperlukan untuk mengenali neonatus berisiko tinggi sepsis.¹ Skor sepsis modifikasi Tollner digunakan secara klinis dan pada beberapa penelitian untuk diagnosis sepsis neonatorum. Penggunaan skor ini membantu deteksi awal sepsis sebelum kultur darah menunjukkan hasil positif.

Kondisi klinis yang dinilai skor sepsis modifikasi Tollner, antara lain, perubahan warna kulit, mikrosirkulasi, tonus otot, denyut jantung, serangan apnea, distres pernapasan, pembesaran hati, dan munculnya gejala gastrointestinal. Parameter laboratorium dinilai, antara lain, *C-reactive protein* (CRP) kuantitatif, jumlah leukosit, jumlah neutrofil batang, dan trombosit.⁴ Pemeriksaan CRP untuk diagnostik dan pemantauan serial banyak digunakan pada keadaan sepsis.⁵ Penanda infeksi ini sering kali terkendala sarana laboratorium maupun biaya pemeriksaan, khususnya pada beberapa rumah sakit daerah di Indonesia. Parameter laboratorium yang mudah, cepat, dan murah diperlukan dalam membantu klinisi dalam evaluasi kejadian sepsis pada neonatus.⁵

Red cell distribution width (RDW) merupakan parameter hematologi yang menunjukkan heterogenitas ukuran atau volume eritrosit perifer yang nilainya dapat diperoleh melalui histogram eritrosit. Parameter

RDW diukur melalui pengukuran darah lengkap dan dinyatakan sebagai *RDW-standard deviation* (RDW-SD), yaitu deviasi standar volume eritrosit atau dinyatakan sebagai *RDW-coefficient of variation* (RDW-CV).^{6,7} Setiap proses yang mengakibatkan destruksi sel darah merah, seperti *immune hemolytic anemia*, *hereditary spherocytosis/xerocytosis*, *sickle cell disease*, *hemoglobin H disease* dan sepsis dapat menyebabkan peningkatan RDW pada neonatus.⁸ Pemberian transfusi darah dapat meningkatkan heterogenitas eritrosit sehingga RDW meningkat pada neonatus.⁷

Peningkatan RDW pada sepsis telah banyak diteliti pada populasi dewasa.⁹ Penelitian lebih lanjut menunjukkan hasil yang sama pada populasi anak dan neonatus cukup bulan dengan sepsis.¹⁰⁻¹¹ Penelitian RDW pada bayi prematur sepsis belum banyak dilakukan. Hal ini dapat memberikan informasi ilmiah dalam bidang kedokteran mengenai RDW dan hubungannya dengan kejadian sepsis neonatorum bayi prematur.

Metode

Penelitian observasional dengan metode potong lintang dilakukan secara *consecutive sampling* pada bayi prematur gestasi 28–<37 minggu yang berusia hingga 28 hari dengan risiko infeksi dan dirawat di bagian Ilmu Kesehatan Anak RSHS bulan Desember 2018. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Unpad-RSHS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Ukuran sampel ditentukan berdasarkan tingkat kepercayaan 95% dan kekuatan uji 80%.

Pada subjek yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan *informed consent* kepada orangtua, kemudian dilakukan penilaian sepsis menggunakan skor modifikasi Tollner melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan laboratorium. Hasil penilaian skor sepsis modifikasi Tollner dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu bayi tidak sepsis bila skor <5, diduga sepsis bila skor 5–10, dan sepsis bila skor >10. Kriteria eksklusi adalah bayi dengan kelainan kongenital mayor, bayi asfiksia berat, bayi mengalami anemia hemolitik, dan bayi yang mendapat transfusi darah.

Data demografi dan klinis bayi diambil bersamaan dengan pemeriksaan laboratorium dan RDW pada saat evaluasi subjek. Pemeriksaan RDW termasuk ke dalam pemeriksaan hematologi rutin 22 parameter

dengan 0,5 ml darah vena ke dalam tabung K₂ EDTA. Pemeriksaan darah dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSHS. Parameter RDW dikategorikan sebagai RDW normal dan RDW meningkat sesuai dengan nilai normal RDW berdasarkan usia gestasi. Rerata RDW-CV pada usia gestasi <30 minggu adalah 17,67%±2,28, 31–32 minggu sebesar 16,97%±1,98, 32–34 minggu sebesar 17,86%±2,23, 35–36 minggu sebesar 16,81%±1,82 dan gestasi 37–42 minggu sebesar 16,65%±1,81.¹²

Seluruh data yang terkumpul dilakukan analisis untuk melihat hubungan antara RDW dengan kejadian sepsis neonatorum bayi prematur. Untuk pengolahan deskriptif akan menghitung ukuran statistik rerata, standar deviasi dan rentang pada data berdistribusi normal atau nilai median dan rentang jika data tidak berdistribusi normal. Uji chi-kuadrat (χ^2) digunakan untuk mencari hubungan dua variabel data kategorik antara karakteristik subjek dan RDW. Uji *Kruskal-Wallis*

digunakan pada analisis lebih dari dua kelompok variabel kontinyu parametrik dan non-parametrik. Analisis data dilakukan menggunakan program *statistical package for social sciences (SPSS) for windows* versi 20.0 dengan nilai $p \leq 0,05$ bermakna secara statistik.

Hasil

Selama penelitian, 39 bayi memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 7 (17,9%) sepsis neonatorum, 11 (28,2%) diduga sepsis, dan 21 (53,8%) tidak sepsis. Berdasarkan jenis kelamin, terdapat 22 (56%) bayi laki-laki dan 17 (43%) bayi perempuan. Dari keseluruhan subjek, berat badan lahir berkisar antara 1010 sampai 2250 gram dengan rerata 1732 gram dan usia gestasi antara 28 sampai 36 minggu dengan median 34 minggu. Tabel 1 menunjukkan karakteristik setiap kelompok subjek penelitian berdasarkan kejadian sepsis.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kejadian sepsis (n=39)

Karakteristik	Kejadian sepsis		
	Tidak sepsis (n= 21)	Diduga sepsis (n= 11)	Sepsis (n= 7)
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	12 (54,4)	7 (31,8)	3 (13,6)
Perempuan	9 (52,9)	4 (23,5)	4 (23,3)
Berat badan, gram			
Rerata (SD)	1857 (385)	1572 (333)	1607 (473)
Rentang	1200–2500	1010–2180	1200–2320
Usia gestasi, minggu			
Median	34	32	32
Rentang	28-36	28-35	28-36

Keterangan : *) Untuk jenis kelamin dengan uji chi-kuadrat (χ^2); sedangkan untuk berat badan dan usia gestasi dengan uji *Kruskal-Wallis*.

Tabel 2. Karakteristik RDW berdasarkan kejadian sepsis

Karakteristik	Kejadian sepsis			Nilai p ^{*)}
	Tidak sepsis (n= 21)	Diduga sepsis (n= 11)	Sepsis (n= 7)	
RDW, %				0,006
Median	16,7	16,5	17,8	
Rentang	14,1–22,4	15,0–17,3	16,0–19,8	
Kategori RDW, n (%)				0,048
Normal	18 (55)	11 (33)	4 (12)	
Meningkat	3 (50)	0 (0)	3 (50)	

Keterangan : *) Untuk RDW dengan uji *Kruskal-Wallis*; sedangkan untuk kategori RDW dengan uji chi-kuadrat (χ^2)

Berat badan lahir bayi sepsis memiliki rerata lebih rendah, yaitu 1607 gram dibandingkan dengan tidak sepsis 1857 gram. Bayi sepsis dan diduga sepsis memiliki median usia gestasi yang lebih rendah, yaitu 32 minggu jika dibandingkan dengan usia gestasi bayi tidak sepsis 34 minggu. Data karakteristik berdasarkan jenis kelamin, berat badan bayi secara statistik tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p>0,05$), sedangkan usia gestasi menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,031$, $p<0,05$).

Bayi prematur sepsis memiliki median RDW lebih besar, yaitu 17,8% dibandingkan bayi diduga dan tidak sepsis, berturut turut 16,5% dan 16,7%. Terdapat perbedaan RDW bermakna pada ketiga kelompok subjek dengan nilai $p=0,006$. Kategori RDW sebagai normal atau meningkat berdasarkan nilai normal menurut usia gestasi masing-masing subjek. Didapatkan RDW normal lebih banyak pada bayi tidak sepsis (54,5%) dibandingkan bayi diduga sepsis (33,3%) dan bayi sepsis (12,1%). Hasil analisis statistik mendapatkan hubungan bermakna antara peningkatan RDW dan kejadian sepsis neonatorum dengan nilai $p=0,048$ ($p<0,05$).

Pembahasan

Persentase bayi sepsis pada penelitian kami adalah 17,9%. Hal tersebut sesuai dengan insiden sepsis neonatorum yang dilaporkan berkisar 1-35%.^{13,14} Pada penelitian kami, bayi prematur sepsis memiliki berat badan lahir dan usia gestasi lebih rendah dibandingkan bayi prematur diduga sepsis dan tidak sepsis. Bayi prematur sepsis memiliki rerata berat badan lahir 1607 gram dan median usia gestasi 32 minggu. Prematuritas, khususnya bayi sangat prematur gestasi 28-32 minggu dan berat badan lahir rendah dilaporkan berkaitan dengan risiko terjadinya sepsis.^{5,13} Penelitian National institute of child health and human development neonatal research network (NICHD) menunjukkan kejadian infeksi meningkat dengan semakin rendahnya berat badan lahir.¹⁵ Bayi prematur dengan berat badan lahir rendah memiliki risiko infeksi 3-10 kali dibandingkan bayi cukup bulan dengan berat badan lahir normal.¹ Berat badan lahir rendah dan prematuritas berhubungan dengan imaturitas sistem imun seluler dan humoral yang ditandai berkurangnya proliferasi limfosit dan produksi imunoglobulin.¹⁶

Subjek bayi prematur sepsis memiliki median RDW lebih besar, yaitu 17,8% dibandingkan bayi diduga sepsis dengan median RDW 16,5% dan bayi tidak sepsis dengan median RDW 16,7%. Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian subjek prematur dan cukup bulan di Mesir oleh Saleh dkk¹⁸ yang menunjukkan perbedaan bermakna neonatus sepsis dengan rerata RDW 18,35% jika dibandingkan kelompok kontrol. Pada sepsis, mediator inflamasi, seperti *interleukin-6* (IL-6), *tumour necrosis factor-alfa* (TNF- α), dan sitokin proinflamasi menyebabkan hemolisis eritrosit, menekan proses eritropoiesis, dan maturasi eritrosit pada jaringan eritroid. Keadaan ini menyebabkan peningkatan heterogenitas eritrosit dengan dihasilkannya eritrosit muda di darah perifer sehingga parameter RDW meningkat.¹³

Pada penelitian kami, RDW dikategorikan berdasarkan nilai normal menurut usia gestasi menjadi RDW normal dan RDW meningkat. *Red cell distribution width* dipengaruhi oleh usia gestasi, nilai normal RDW pada usia gestasi 32-34 minggu lebih tinggi daripada RDW pada bayi gestasi 35-36 minggu dan 37-42 minggu.¹² Nilai RDW normal didapati lebih banyak pada bayi tidak sepsis (55%) dibandingkan bayi diduga sepsis (33%) dan bayi sepsis (12%). Hasil analisis statistik mendapatkan hubungan bermakna antara peningkatan RDW dan kejadian sepsis neonatorum.

Beberapa penelitian mengenai RDW telah dilakukan pada bayi cukup bulan, seperti yang dilakukan di China oleh Chen dkk¹⁹ dan di Mesir oleh Ellahony dkk¹⁷ juga menunjukkan hubungan bermakna, terdapat sekitar 30% neonatus sepsis dengan peningkatan RDW. Penelitian di India oleh Martin dkk¹⁰ pada gabungan subjek neonatus cukup bulan dan prematur juga menunjukkan peningkatan RDW bermakna pada kelompok sepsis dibandingkan kelompok kontrol.

Penelitian RDW pada bayi prematur sepsis masih terbatas. Penelitian observasi di Turki oleh Aksoy dkk,²⁰ pada 46 bayi berat badan lahir sangat rendah (BBLSR) dengan sepsis neonatorum awitan dini, tidak mendapati hubungan bermakna antara RDW dengan angka kematian bayi. Penelitian ini tidak melihat hubungan antara RDW dengan neonatus sepsis, seperti pada penelitian sebelumnya pada neonatus cukup bulan.

Hasil penelitian ini memperkuat hasil penelitian sebelumnya mengenai kegunaan parameter RDW pada

neonatus sepsis, khususnya pada neonatus prematur sepsis sehingga dapat membantu evaluasi pasien sesuai kejadian sepsis. Hal ini memudahkan klinisi melakukan intervensi dini dan pemantauan ketat bayi prematur sepsis.⁷ Pemeriksaan RDW merupakan cara sederhana, mudah, tepat, menggunakan teknologi modern, dan tanpa jumlah sampel tambahan. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan pada neonatus sakit kritis maupun bayi berat badan lahir sangat rendah (BBLSR) dengan volume darah relatif sedikit dan terbatas untuk pemeriksaan laboratorium.¹¹ Penelitian ini terbatas menilai hubungan parameter RDW dengan kejadian sepsis. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan nilai sensitivitas dan spesifisitas RDW sebagai parameter diagnostik pada sepsis.

Kesimpulan

Terdapat peningkatan RDW bermakna pada bayi prematur sepsis dibandingkan bayi prematur diduga sepsis dan bayi prematur tidak sepsis.

Daftar pustaka

1. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014;68:S24-32.
2. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;6736:1-11.
3. Dimitri A Christakis. Neonatal sepsis: looking beyond the blood culture. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:12-5.
4. Wakeel MA El, El-Kassas GM, Fathy GA, Wakkad AS El. Diagnostic and prognostic values of high sensitive C- reactive protein, tumor necrosis factor and interleukin-1 β in neonatal sepsis. *Aust J Basic Appl Sci* 2012;6:224-8.
5. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis. *Virulence.* 2014;5:163-71.
6. Silva Litao MK, Kamat D. Back to basics: red blood cell distribution width: clinical use beyond hematology. *Pediatr Rev* 2018;39:204-9.
7. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Learning more and spending less with neglected laboratory parameters: the paradigmatic case of red blood cell distribution width. *Acta Biomed* 2016;87:323-8.
8. Kaori M, Kamat D. Red blood cell distribution width : clinical use beyond hematology. *Pediatr Rev* 2018;39:204-9.
9. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. *Am J Med* 2012;125:283-91.
10. Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Mukherjee MB, Martin SL, dkk. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med* 2018;0:1-6.
11. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, Borghesi A, Angelini M, Bollani L, dkk. The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology* 2014;19:365-9.
12. Tonbul A, Tayman C, Catal F, Kara S, Tatli MM. Red cell distribution width (RDW) in the newborn : normative data. *J Clin Lab Anal* 2011;25:422-5.
13. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010;37:439-79.
14. Hermawan, Yuniati T, Primadi A. Hubungan antara hipokalsemia dan prognosis buruk pada sepsis neonatal. *Sari Pediatri* 2015;16:421-6.
15. Stoll BJ, Hansen NI, Watterberg KL, Bell EF, Michele C, Schibler K, dkk. Early onset neonatal sepsis : the burden of group B Streptococcal and E. Coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26.
16. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of sepsis. Dalam: Alan R, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, William W. Fox, penyunting. *Fetal and neonatal physiology.* Edisi kelima. Philadelphia: Elsevier Inc; 2017.h.1536-52.
17. Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A Study of red cell distribution width in neonatal sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2017;00:1-6.
18. Saleh MA, Kasem YT, Amin HH. Evaluation of neonatal sepsis and assessment of its severity by red cell distribution width indicator. *Egypt J Community Med* 2017;35:21-32.
19. Chen J, Jin L, Yang T. Clinical study of RDW and prognosis in sepsis new borns. *Biomed Res* 2015;25:576-9.
20. Aksoy HT, Eras Z, Canpolat E, Dilmen U. Does red cell distribution width predict mortality in newborns with early sepsis? *Am J Emerg Med* 2013;31:1150.