

Nilai RBC dan RDW Tikus Model Sepsis yang Diterapi dengan Ekstrak Kecoa *Periplaneta americana*

(Values of RBC and RDW in Sepsis Rats Treated with Extract of Cockroach *Periplaneta americana*)

Erfan Andrianto Arintonang^{1*}, Gunanti², Rini Madyastuti Purwono³, Supriyono⁴

¹ Program Studi Ilmu Biomedis Hewan, Sekolah Pascasarjana, IPB University Bogor, Indonesia

² Divisi Bedah dan Radiologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University Bogor, Indonesia

³ Subdivisi Farmasi Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University Bogor, Indonesia

⁴ Divisi Parasitologi dan Entomologi Kesehatan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University Bogor, Indonesia

Diterima: 06/02/2024, Disetujui: 28/03/2024, Terbit Online: 30/09/2024

*Penulis untuk korespondensi: erfanarintonang@gmail.com

ABSTRAK

Red Blood Cell (RBC) dan *Red blood cell Distribution Width* (RDW) merupakan variabel hematologi yang banyak dikaji sebagai biomarker sepsis dan prediktor mortalitas pasien sepsis yang dirawat secara intensif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi EKP sebagai terapi sepsis tikus model melalui variabel nilai RBC dan RDW. Ekstraksi kecoa *P. americana* menggunakan metode maserasi dengan etanol 70%. Induksi sepsis pada tikus model menggunakan metode bedah *cecal ligation and puncture*. Tikus model sepsis dibagi menjadi empat kelompok terapi yaitu NaCl 0,9%, deksametason 0,75 mg/kg, EKP 50 mg/kg, dan EKP 100 mg/kg. Terapi dilakukan secara per oral 24 dan 36 jam setelah bedah CLP. Rataan nilai RBC setelah induksi sepsis dan diterapi masing-masing sebesar 6,76; 7,82; 8,01; dan 6,80. Persentase nilai RDW setelah induksi sepsis dan diterapi masing-masing sebesar 14,7; 13,75; 13,88; dan 14,26. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan antara setiap kelompok ($P > 0,05$), namun nilai RBC dan RDW lebih baik pada kelompok yang diterapi dengan deksametason dan EKP 50 mg/kg. Kesimpulan dari penelitian ini adalah EKP 50 mg/kg berpotensi sebagai terapi sepsis berdasarkan nilai RBC dan RDW tikus model sepsis.

Kata kunci: *Cecal ligation and puncture*, deksametason, kecoa *Periplaneta americana*, RBC, RDW, sepsis

ABSTRACT

Red Blood Cell (RBC) and Red blood cell Distribution Width (RDW) are hematological variables that are widely studied as biomarkers of sepsis and predictors of mortality in intensively treated sepsis patients. This study aims to analyze the potential of EKP as a sepsis therapy in rats model through the variable values of RBC and RDW. Extraction of cockroach *P. americana* using maceration with 70% ethanol. Induction of sepsis in rats model using *cecal ligation and puncture* method. The rats' models were divided into four therapy groups NaCl 0,9%, dexamethasone 0,75 mg/kg, EKP 50 mg/kg, and 100 mg/kg. Therapy was performed orally 24 and 36 hours after CLP. The mean values of RBC after sepsis induction and treatment were respectively 6,76; 7,82; 8,01; and 6,80. The percentage value of RDW after sepsis induction and treatment were respectively 14,7; 13,75; 13,88; 14,26. The results showed no significant difference between each group ($P > 0,05$), but the values of RBC and RDW were better in the group treated with dexamethasone and EKP 50 mg/kg. The study concludes that EKP 50 mg/kg has the potential as sepsis therapy based on the values of RBC and RDW in sepsis rats model.

Keywords: *Cecal ligation and puncture*, cockroach *Periplaneta americana*, dexamethasone, RBC, RDW, sepsis

1. Pendahuluan

Sepsis merupakan sebuah sindrom yang terjadi akibat regulasi infeksi dan memicu respon hiperinflasi sistemik yang akan menyebabkan penurunan kondisi pasien^[1]. Sepsis dapat terjadi pada manusia ataupun hewan. Kejadian sepsis akan meregulasi disfungsi multi organ yang berdampak pada peningkatan angka mortalitas pasien^[2].

Red Blood Cell (RBC) dan *Red blood cell Distribution Width* (RDW) merupakan pemeriksaan hematologi rutin yang dapat dilakukan dengan cepat dan mudah pada pasien^[3]. Nilai RBC mencerminkan jumlah RBC dalam sirkulasi, sedangkan RDW menggambarkan variasi ukuran RBC yang bersirkulasi. Interval nilai normal RBC dan RDW pada tikus Sprague Dawley jantan masing-masing sebesar $7,90-9,91 \times 10^6$ sel μL^{-1} dan 13,03–16,57 %^{[4][5]}. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa RBC dapat digunakan sebagai deteksi dini pada pasien sepsis, sedangkan RDW dapat digunakan sebagai biomarker dan prediktor mortalitas pasien sepsis, peningkatan angka RDW merupakan indikator peningkatan angka mortalitas pasien sepsis^{[6][7]}.

Diagnosa cepat dan penanganan tepat merupakan sebagian faktor yang dapat menurunkan angka kematian akibat sepsis^[8]. Antiinflamasi adalah salah satu terapi yang digunakan dalam serangkaian terapi pada pasien sepsis. Glukokortikoid, termasuk deksametason adalah antiinflamasi yang banyak digunakan sebagai antiinflamasi kasus sepsis karena dapat menurunkan angka mortalitas pasien^[9]. Walaupun penggunaan glukokortikoid sebagai antiinflamasi kasus sepsis memberikan hasil yang cukup baik, namun penggunaannya masih menjadi kontroversi hingga saat ini, sehingga kajian dan pengembangan obat untuk kasus sepsis potensial dikembangkan^[10].

Kecoa *Periplaneta americana* merupakan jenis serangga yang belum pernah dikaji manfaatnya sebagai bahan baku obat di Indonesia. Penelitian terkait kecoa *P. americana* sebagai kandidat bahan baku obat mulai banyak dilakukan oleh peneliti di luar negeri, termasuk sebagai kandidat antiinflamasi. Cina merupakan negara yang telah mengembangkan kecoa *P. americana* sebagai bahan baku obat dan beberapa obat telah diakui oleh *China Food and Drug Administration* (CFDA)^[11]. Penelitian ini bertujuan mengkaji potensi ekstrak kecoa *P. americana* sebagai antiinflamasi kasus sepsis pada tikus model. Hasil penelitian ini dapat menjadi

referensi baru terkait pengembangan obat berbahan dasar kecoa *P. americana* sebagai terapi sepsis pada manusia dan juga hewan.

2. Materi dan Metode

2.1. Ekstraksi Kecoa *P. americana*

Ekstraksi kecoa menggunakan metode maserasi dengan perendaman etanol 70% selama tiga ulangan masing-masing selama 24 jam lalu ditampung menjadi satu. Hasil tampungan ekstrak ditambahkan maltodextrin untuk menambah volume ekstrak dengan perbandingan 1:3. Pemisahan ekstrak kecoa dengan pelarut etanol menggunakan metode *vacuum dryer* selama 2 jam dengan suhu 60°C, dan didapatkan serbuk ekstrak kecoa *P. americana* (EKP). Serbuk ekstrak dibuat menjadi sediaan suspensi dengan dua dosis berbeda, yaitu 50 mg/kg (3,15% (w/v) atau 31,5 mg/ml) dan 100/kg (6,3% (w/v) atau 63 mg/ml)^[11].

2.2. Pengujian pada Tikus Model

Hewan model yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih galur Sprague Dawley Jantan umur 10 minggu dengan bobot 100–180 gram. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat layak etik SKHB IPB dengan nomor 042/KEH/SKE/V/2023. Penelitian dilakukan dari bulan Mei – Juli 2023 di Laboratorium Farmasi dan RSHP SKHB IPB.

Antimikroba, anti ektoparasit, anti endoparasit diberikan pada tikus model selama aklimatisasi sebelum induksi sepsis. Antimikroba menggunakan kombinasi amoxicillin 15 mg/kg dan metronidazole 10 mg/kg dua kali sehari selama 5 hari. Anti Ektoparasit menggunakan fipronil *spot on* dan anti endoparasit menggunakan fenbendazole 50 mg/kg secara per oral satu kali^{[12][13]}.

Induksi sepsis dilakukan dengan metode *cecal ligation and puncture* (CLP)^[14]. Metode ini dilakukan dengan meligasi katup ileosekal dan area antara sekum dan kolon. Area ventral sekum ditusuk menggunakan jarum 21-G untuk menciptakan menciptakan perforasi yang memicu keluarnya feces menuju rongga abdomen yang akan meregulasi sepsis^[15]. Anestesi general menggunakan kombinasi xylazine HCl 5 mg/kg dan ketamine HCl 40 mg/kg secara intramuskular diberikan sebelum bedah CLP^[12]. Resusitasi diberikan pada tikus model setelah bedah CLP menggunakan NaCl 0,9% 1 ml/100 gram secara subkutan^[16].

Tikus model dibagi kedalam empat kelompok perlakuan, yaitu masing-masing kelompok diterapi menggunakan NaCl 0,9%) 0,2 ml/ekor (kontrol negatif, dexametason 0,75 mg/kg (kontrol positif), EKP 50 mg/kg dan 100 mg/kg. Terapi dilakukan pada 24 dan 36 jam setelah bedah CLP sebanyak satu kali sehari. Euthanasia dilakukan pada semua tikus model pada 72 jam setelah bedah CLP dan pemberian terapi. Sampel darah dikoleksi dari vena coccygea pada sebelum bedah CLP dan 72 jam setelah bedah CLP dan terapi. Sampel darah dianalisis menggunakan *hematology analyzer*.

2.3. Analisis Statistik

Analisis statistik nilai RBC dan RDW diolah menggunakan SPSS metode *one way ANOVA* dengan selang kepercayaan 95%, apabila data berbeda signifikan ($P < 0,05$) dilanjutkan dengan uji *post hoc* Duncan.

3. Hasil

3.1. Nilai *Red Blood Cell* (RBC)

Hasil analisis nilai RBC tidak terdapat perbedaan signifikan antara setiap kelompok pada 72 jam setelah bedah CLP dan terapi ($P > 0,05$). Rataan nilai RBC teramati berada pada interval normal pada semua kelompok terapi. Hasil pengukuran tersaji dalam **Tabel 1**. Kelompok terapi dengan NaCl 0,9% dan EKP 100 mg/kg mengalami penurunan nilai RBC pada 72 jam setelah bedah CLP dan terapi, dibandingkan dengan sebelum bedah CLP dan terapi. Kelompok terapi dengan deksametason dan EKP 50 mg/kg mengalami peningkatan nilai RBC pada 72 jam setelah bedah CLP dan terapi, dibandingkan dengan sebelum bedah CLP dan terapi.

Tabel 1. Nilai rata-ran RBC tikus model sebelum dan sesudah bedah CLP dan Terapi

Kelompok	Sebelum	Sesudah
NaCl 0,9 %	7,85±0,26 ^a	6,76±0,57 ^a
Dexametason	6,79±1,08 ^a	7,82±0,95 ^a
EKP 50 mg/kg	7,41±0,70 ^a	8,01±0,96 ^a
EKP 100 mg/kg	7,67±1,03 ^a	6,80±2,57 ^a

3.2. Nilai *Red blood cell Distribution Width* (RDW)

Hasil analisis nilai RDW tidak terdapat perbedaan signifikan antara setiap kelompok pada 72 jam setelah bedah CLP dan terapi ($P > 0,05$). Rataan nilai RDW teramati berada pada interval normal pada semua kelompok terapi. Hasil

pengukuran tersaji dalam **Tabel 2**. Kelompok terapi dengan NaCl 0,9% dan EKP 100 mg/kg mengalami peningkatan nilai RDW pada 72 jam setelah bedah CLP dan terapi, dibandingkan dengan sebelum bedah CLP dan terapi. Kelompok terapi dengan deksametason dan EKP 50 mg/kg mengalami penurunan nilai RDW pada 72 jam setelah bedah CLP dan terapi, dibandingkan dengan sebelum bedah CLP dan terapi.

Tabel 2. Nilai rata-ran RDW tikus model sebelum dan sesudah bedah CLP dan Terapi

Kelompok	Sebelum	Sesudah
NaCl 0,9 %	14,4±1,54 ^a	14,70±0,26 ^a
Deksametason	15,16±2,238 ^a	13,75±2,28 ^a
EKP 50 mg/kg	15,40±1,21 ^a	13,88±1,15 ^a
EKP 100 mg/kg	14,0±1,87 ^a	14,26±2,13 ^a

4. Pembahasan

Obat antiinflamasi merupakan salah satu penelitian terkait serangkaian terapi sepsis yang saat ini terus dikembangkan guna menemukan formulasi yang tepat dalam menangani kasus sepsis dalam unit perawatan intensif^[17]. Manajemen kontrol sitokin proinflamasi merupakan tujuan pengembangan obat antiinflamasi sebagai serangkaian terapi sepsis. Sitokin proinflamasi yang tidak terkontrol akan meregulasi kejadian badai sitokin yang akan memicu timbulnya sindrom disfungsi multi organ yang akan berdampak pada penurunan keadaan pasien yang mengakibatkan kematian^[18]. Beberapa sitokin proinflamasi yang terlibat dalam kasus sepsis termasuk TNF- α , IL-1b, dan IL-6^[19].

Penelitian sepsis dengan menggunakan hewan model dapat diperoleh salah satunya melalui metode *cecal ligation and puncture*. Ligasi dan perforasi yang diciptakan disekum akan memicu distribusi feses kedalam rongga abdomen. Inflamasi dan infeksi area sekum serta distribusi feses pada rongga abdomen akan memicu respon imunokompeten hewan model sehingga akan meregulasi terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* dan berkembang menjadi sepsis^[15].

Kondisi sepsis akan meregulasi peningkatan destruksi RBC dalam tubuh. Peningkatan destruksi RBC akan direspon oleh tubuh melalui peningkatan produksi dalam tubuh, guna menjaga keseimbangan sirkulasi RBC darah tepi. Peningkatan produksi RBC berdampak pada beragamnya usia RBC yang bersirkulasi, sehingga akan terjadi peningkatan variasi ukuran RBC, yang akan berdampak pada

peningkatan nilai RDW^[20]. Kondisi badai sitokin pada kasus hiperinflasi sepsis juga akan meregulasi penurunan aktivitas sel-sel progenitor sumsum tulang, sehingga maturasi RBC akan terhambat. Kondisi terhambatnya maturasi RBC akan meningkatkan nilai RDW darah tepi. Data RBC dan RDW hasil penelitian ini menunjukkan hal yang sejalan dengan teori tersebut. Dalam penelitian ini kelompok yang mengalami pola penurunan nilai RBC diikuti dengan peningkatan nilai RDW, dan sebaliknya^[19].

Peningkatan destruksi RBC yang dipicu oleh keadaan sepsis akibat bedah CLP serta pengobatan yang kurang efektif mengakibatkan tikus model yang diterapi dengan NaCl 0,9% (kontrol negatif) dan EKP 100 mg/kg tidak dapat mengimbangi penurunan jumlah RBC darah tepi dengan peningkatan produksi RBC secara baik, sehingga teramati penurunan nilai RBC darah tepi saat pemeriksaan. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa aktivitas sitokin proinflamasi yang meningkat juga akan menekan sintesis eritropoietin dan hemoglobin yang akan memicu terjadinya anemia kronis. Kelompok yang diterapi dengan deksametason (kontrol positif) dan EKP 50 mg/kg peningkatan destruksi RBC dapat diimbangi oleh tikus model melalui peningkatan produksi RBC dengan lebih baik, sehingga teramati peningkatan nilai RBC darah tepi saat pemeriksaan^[21].

Penurunan kinerja sel-sel progenitor sumsum tulang dalam kondisi hiperinflamasi akibat sepsis mengakibatkan RBC yang belum matang dipaksa untuk tetap beredar dalam sirkulasi darah tepi sebagai kompensasi tubuh untuk menjaga stabilitas RBC sirkulasi, sehingga variasi RBC akan tinggi yang akan tercermin dari peningkatan nilai RDW. Kondisi ini terjadi pada kelompok yang diterapi menggunakan NaCl 0,9% dan EKP 100 mg/kg. Sedangkan aktivitas sitokin proinflamasi penyebab kondisi badai sitokin yang dapat ditekan jumlahnya berdampak pada kinerja sel-sel progenitor sumsum tulang yang optimal dalam proses maturasi RBC, sehingga variasi RBC tidak begitu tinggi. Kondisi ini terjadi pada kelompok yang diterapi menggunakan deksametason dan EKP 50 mg/kg^[21].

Jumlah tikus model yang bertahan hingga akhir penelitian (72 jam setelah bedah CLP dan terapi) memiliki perbedaan. Kelompok yang diterapi dengan NaCl 0,9% dan EKP 100 mg/kg hanya bertahan 3 ekor. Kelompok yang diterapi dengan deksametason bertahan 4 ekor, sedangkan

kelompok yang diterapi dengan EKP 50 mg/kg bertahan 5 ekor atau tidak terdapat kematian. Hasil penelitian serupa dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa peningkatan RDW pada pasien sepsis akan meningkatkan angka mortalitasnya^[22].

Mekanisme antiinflamasi EKP adalah melalui inhibisi reseptor TNF- α *converting enzyme* (TACE) yang telah dibuktikan melalui kajian *molecular docking*^[23]. Mekanisme kerja antiinflamasi EKP memiliki potensial efek yang serupa dengan deksametason. Reseptor TACE merupakan bagian dari adisintegrin dan metalloproteinase (ADAM) sebuah protein yang terlibat dalam peluruhan membran protein dalam proses inflamasi, yang memicu aktivasi sitokin TNF- α satu dan dua. Inhibisi reseptor TACE akan berdampak pada menurunnya aktivasi TNF- α [24]. Penurunan aktivasi TNF- α akan berdampak pada berkurangnya respon hiperinflamasi. Hal ini tercermin dari nilai RBC dan RDW kelompok yang diterapi menggunakan deksametason dan EKP 50 mg/kg lebih baik dibandingkan dengan NaCl 0,9% dan EKP 100 mg/kg. Pemberian EKP 100 mg/kg tidak memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan EKP 50 mg/kg, hal ini karena EKP diduga memiliki potensi kerja seperti antiinflamasi *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) non spesifik yang menghambat siklooksigenase (COX) satu dan dua. Inhibisi COX-1 akan memberikan efek yang kurang baik pada pasien apabila diberikan dalam dosis yang besar, hal ini karena COX-1 memiliki peranan dalam kondisi fisiologis tubuh seperti sebagai regulator fungsi trombosit, proteksi mukosa gastrointestinal, serta proteksi fungsi ginjal^{[23][25]}.

5. Kesimpulan

Nilai RBC dan RDW tikus model yang diterapi dengan EKP 50 mg/kg menunjukkan nilai yang sebanding dengan deksametason, walaupun tidak berbeda signifikan dengan NaCl 0,9% atau EKP 100 mg/kg ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa EKP 50 mg/kg memiliki potensi sebagai terapi sepsis berdasarkan analisis nilai RBC dan RDW tikus model sepsis.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kami sampaikan kepada semua tim penelitian dari laboratorium Farmasi dan Rumah Sakit Hewan dan Pendidikan, serta Kemendikbud Ristekdikti sebagai pemberi beasiswa studi.

Daftar Rujukan

- [1] Agnello, L., Giglio, R.V. Bivona, G. Scazzone, C. Gambino, C.M. Iacona, A. et al. 2021. The value of a complete blood count (Cbc) for sepsis diagnosis and prognosis. *Diagnostics*. 11(10):1–19.
- [2] Montealegre, F., & Lyons, B.M. 2021. Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. *Front Vet Sci*. 8:1–12.
- [3] Wu, H., Liao, B. Cao, T., Ji, T., Huang, J., & Ma, K. 2022. Diagnostic value of RDW for the prediction of mortality in adult sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 13(October):1–12.
- [4] Rosidah, I., Ningsih, S. Novita. Renggani, T. Agustini, K. & Efendi. 2020. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus*) galur sprague-dawley jantan umur 7 dan 10 minggu. *J Bioteknologi Biosains Indones*. 7(1):136–45.
- [5] He, Q., Su, G. Liu, K. Zhang, F. Jiang, Y. Gao, J. et al. 2017. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. *PLoS One*. 12(12):1–18.
- [6] Bateman, R.M., Sharpe, M.D. Singer, M., & Ellis, C.G. 2017. The effect of sepsis on the erythrocyte. *Int J Mol Sci*. 18(9):2–23.
- [7] Zhang, L., Yu, C., Hua, Guo, K., Peng, Huang, C., Zhi, Mo, L., & Ya. 2020. Prognostic role of red blood cell distribution width in patients with sepsis : a systematic review and meta-analysis. *Immunology*. 21(40):1–8.
- [8] Rhee, C. & Klompas, M. 2020. Sepsis trends: Increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator. *J Thorac Dis*. 2(Suppl 1):S89–100.
- [9] Fratoni, E., Nascimento, M.V.P., Dos, S., Mohr, E.T.B., Fontoura, E., da S. Trindade, E.B.S. de, M. & Dalmarco, M. 2020. Effect of dexamethasone on mortality in adult and elderly patients with sepsis: systematic review. *SN Comprehensive Clin Med*. 2:886–92.
- [10] Rochwerg, B., Oczkowski, S., Siemieniuk, R.A., Menon, K., Szczeklik, W., English, S. et al. 2017. Corticosteroids in sepsis: An updated systematic review and meta-analysis (protocol). *BMJ Open*. 7(6):1–6.
- [11] Lu, S., Xu, S. Chen, L. Deng, Y. & Feng, J. 2022. Periplaneta americana extract pretreatment alleviates oxidative stress and inflammation and increases the abundance of gut Akkermansia muciniphila in diquat-induced mice. *Antioxidants*. 11(9):2–16.
- [12] Purba, M. 2021. Profil radiogram, hemogram, dan kimia darah implantasi titanium Ti-6Al-7Nb pada tulang femur tikus. Institut Pertanian Bogor.
- [13] Plumb, C. 2011. Plumb's Veterinary Drug Handbook 7th edition. Wincosin: Pharma Vet Inc.
- [14] Li, L.J., Wang, M.Z., Yuan, T.J., Xu, X.H., Dad, H.A., Yu, C.L. et al. 2019. The crude ethanol extract of *Periplaneta americana* L. stimulates wound healing in vitro & in vivo. *Chin Med*. 14(1):1–9.
- [15] Alverdy, J.C., Keskey, R. & Thewissen, R. 2020. Can the cecal ligation and puncture model be repurposed to better inform therapy in human sepsis. *Infect Immun*. 88(9):1–10.
- [16] Aliomrani, M., Sepand, M.R., Mirzaei, H.R., Kazemi, A.R., Nekonam, S. & Sabzevari, O. 2016. Effects of phloretin on oxidative and inflammatory reaction in rat model of cecal ligation and puncture induced sepsis. *DARU, J Pharm Sci*. 24(1):1–8.
- [17] Nedeva, C., Menassa, J. & Puthalakath, H. 2019. Sepsis: Inflammation is a necessary evil. *Front Cell Dev Biol*. 7:1–12.
- [18] Margraf, A., Ludwig, N., Zarbock, A. & Rossaint, J. 2020. Systemic inflammatory response syndrome after surgery : mechanisms and protection. *Anesth Analg*. 131(6):1693–707.
- [19] Putra, B.F.K. & Bintoro, U.Y. 2019. Red cell Distribution Width sebagai Prediktor Penyakit Kardiovaskuler. *Cermin Dunia Kedokt*. 46(11):692–6.
- [20] Hakiem, F., Yuniati, T. & Susanah, S. 2019. Hubungan antara nilai C-reactive protein, immature to total neutrophil ratio, dan red cell distribution width dengan kejadian sepsis neonatorum bayi prematur. *Sari Pediatr*. 21(38):218–25.
- [21] Melgar-Lesmes, P., Garcia-Polite, F., Del-Rey-Puech, P., Rosas, E., Dreyfuss, J.L., Montell, E., et al. 2016. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 245:82–7.
- [22] Krishna, V. Pillai G. & Velickakathu Sukumaran S. 2021. Red cell distribution width as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Cureus*. 13(1):1–7.
- [23] Aritonang E.A, Gunanti, Purwono R.M. & Supriyono. 2024. Aktivitas antiinflamasi sistemik ekstrak kecoa *Periplaneta americana* pada tikus model: studi in silico dan gambaran klinis. IPB University.
- [24] Ramana, K. 2010. Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme: implications for ocular inflammatory diseases. *J Biochem Cell Biol*. 4(7):1076–7.
- [25] Zahra, A.P. & Carolia N. 2017. Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS): gastroprotektif vs kardioprotektif. *Majority*. 6:153–8.