

Korelasi Skor *Modified Sequential Organ Failure Assesment* dengan Kadar Superoksida Dismutase dan Vitamin D Serum pada Pasien Sepsis

Cut Meliza Zainumi, Raka Jati Prasetya

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Abstrak

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi antara respons tubuh dan infeksi. Penilaian tingkat keparahan sepsis berdasar atas derajat disfungsi organ dapat digunakan skor *modified sequential organ failure assesment* (MSOFA). Beberapa penelitian terdahulu menemukan hubungan rendahnya kadar vitamin D dan peningkatan kadar *superoxide dismutase* (SOD) pada sepsis. Tujuan penelitian ini mengetahui korelasi skor MSOFA dengan kadar SOD dan vitamin D serum pada sepsis. Penelitian ini adalah penelitian potong lintang pada 61 pasien sepsis yang dirawat di ruang terapi intensif pada bulan Juli sampai Oktober 2017. Penilaian Skor MSOFA dan pengambilan sampel darah dilakukan saat pasien masuk ruang intensif dengan metode *enzim linked immunosorbent assay* (ELISA). Analisis statistik menggunakan korelasi Spearman dengan $p < 0,05$, hasil yang diperoleh terdapat korelasi skor MSOFA dengan kadar vitamin D serum ($p = 0,169$ dan nilai $r = 0,179$). Korelasi skor MSOFA dengan kadar SOD tidak bermakna dan kekuatan korelasinya juga sangat lemah ($p = 0,793$; $r = 0,034$). Simpulan penelitian ini adalah pada pasien sepsis skor MSOFA tidak mempunyai korelasi dengan kadar SOD dan vitamin D serum sehingga kadar vitamin D dan SOD tidak dapat digunakan sebagai prediksi morbiditas dan mortalitas sepsis.

Kata kunci: Sepsis, skor MSOFA, superoksida dismutase, vitamin D

Correlation between MSOFA Score with, Serum Superoxide Dismutase, and Serum Vitamin D Serum in Septic Patients

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection. Modified sequential organ failure assessment (MSOFA) score can be used to assess organ dysfunction severity in sepsis. A correlation between low vitamin D and high superoxide dismutase (SOD) in sepsis was found in previous studies. This study aimed to explore the correlation between MSOFA score, serum superoxide dismutase, and serum vitamin D in sepsis. This was a cross-sectional study on 61 septic patients in an intensive care unit during the period of July to October 2017. The MSOFA and blood sample were assessed on patient admission to the intensive care unit in which the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used for assessing vitamin D and SOD levels. Statistical analysis using Spearman Correlation with $p < 0.05$ was performed to assess the correlation between MSOFA score, serum Vitamin D, and serum SOD. Correlations were found between MSOFA score and serum Vitamin D ($p = 0.169$ and $r = 0.179$) and between MSOFA score and serum SOD ($p = 0.79$ and $r = -0.034$), showing that both correlations are not significant and that they are weak. Hence, no significant correlation was found between MSOFA score, serum vitamin D, and serum SOD in septic patients. Vitamin D and SOD cannot predict morbidity and mortality in sepsis.

Key words: MSOFA score, sepsis, superoxide dismutase, vitamin D

Korespondensi: Cut Meliza Zainumi, dr. M. Ked, SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Jl. dr. T. Mansur No. 5 Kampus USU Medan 20155, Tlpn 061-8211015, 8210555, Email zainumi.8@gmail.com/cut.meliza@usu.ac.id

Pendahuluan

Sepsis merupakan kondisi umum di unit perawatan intensif (UPI) yang berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan tahun 2011, 12 juta penduduk Indonesia menderita penyakit kritis akibat sepsis dengan mortalitas pada usia 15–60 tahun. Di Indonesia tahun 2011 mencapai 366/1.000 populasi dengan jumlah laki-laki sebesar 200 orang dan perempuan sebesar 166 orang.²

Penelitian terdahulu menemukan hubungan kadar vitamin D yang rendah dengan kejadian sepsis. Kadar vitamin D yang rendah pada fase akut penyakit kritis dapat dipengaruhi oleh perubahan metabolisme, reaksi inflamasi, dan ekstrasvasasi transkapiler. Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan derajat keparahan penyakit, bakteremia, dan mortalitas yang tinggi pada penderita sakit kritis dan kondisi sepsis. Kemungkinan akibat defisiensi vitamin D menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi akibat peningkatan spesies oksigen reaktif (SOR).^{3,4}

Peningkatan SOR atau oksidan akan terjadi pada kondisi sepsis khususnya oleh leukosit polimorfonuklear (PMN) sebagai respons terhadap endotoksin kuman. Peningkatan SOR terus menerus melebihi kemampuan toleransi sel menyebabkan deplesi antioksidan endogen yang merupakan faktor risiko mortalitas pada sepsis.⁵ Salah satu antioksidan endogen adalah superoksida dismutase (SOD). Penelitian oleh Paludo dkk.⁶ menunjukkan peningkatan kejadian sepsis yang berhubungan dengan defisiensi SOD dengan polimorfisme gen *47C* alel SOD.

Untuk menilai tingkat keparahan penyakit pada kondisi sepsis berdasar atas derajat disfungsi organ secara serial setiap waktu digunakan skor, yaitu *sepsis-related organ failure assessment* yang kemudian dikenal dengan *sequential organ failure assessment* (SOFA). Keterbatasan penggunaan sistem skoring SOFA adalah diperlukan data laboratorium yang tidak rutin diperiksa di *triage* antara lain analisis gas darah untuk menilai rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PF ratio) dan

kadar bilirubin. Dilakukan *Modified* SOFA (MSOFA) dengan menghilangkan parameter laboratorium koagulasi dan mensubstitusi parameter rasio PF dengan rasio $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$.⁷ Mortalitas akan tinggi pada skor SOFA dan MSOFA >11.

Berdasar atas latar belakang yang disampaikan di atas penelitian ini bertujuan mengetahui apakah ada korelasi skor MSOFA dengan kadar superoksida dismutase dan vitamin D serum pada kondisi sepsis. Hasil penelitian diharapkan dapat dipakai sebagai masukan dalam memperkirakan kaitan kadar biomarker oksidan dan vitamin D dengan disfungsi organ pasien sepsis sebagai faktor risiko morbiditas dan mortalitas.

Subjek dan Metode

Setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, penelitian dilakukan mulai bulan Juli sampai Oktober 2017. Subjek penelitian adalah pasien diagnosis sepsis berusia >18 tahun yang dirawat di unit perawatan intensif (UPI) dan pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang, bersifat studi deskriptif analitik melihat bagaimana korelasi skor MSOFA dengan kadar superoksida dismutase dan vitamin D serum penderita sepsis. Skor MSOFA dihitung pada saat pasien masuk UPI, lalu sampel darah vena diambil untuk pemeriksaan laboratorium. Darah disimpan di tabung EDTA dan dibawa ke laboratorium dengan suhu penyimpanan 2–8°C, Darah tersebut disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1.500 x g (atau 5.000 rpm). Serum darah disimpan pada suhu -20°C sampai seluruh sampel penelitian terkumpul. Pemeriksaan SOD dan vitamin D (25-OH D) serum dilakukan dengan teknik ELISA. Uji normalitas data statistik numerik dinilai dengan uji Kolmogorov-Smirnov, bila sebaran normal maka digunakan uji korelasi Pearson, bila tidak normal maka menggunakan uji korelasi Spearman.

Tabel 1 Skor *Modified Sequential Organ Failure Assesment* (MSOFA)

Sistem Organ	0	1	2	3	4
Respirasi SpO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤315	≤235	≤150
Pemeriksaan organ hati	Tidak dijumpai ikterus di sklera atau <i>jaundice</i>			Dijumpai ikterus di sklera atau <i>jaundice</i>	
Pemeriksaan kardiovaskular, hipotensi	Tidak dijumpai hipotensi	Nilai arteri rata-rata <70 mmHg	Penggunaan dopamin ≤5 atau dobutamin pada semua dosis	Penggunaan dopamin >5 epinefrin ≤0,1 norepinefrin ≤0,1	Penggunaan dopamin >15 epinefrin >0,1 norepinefrin >0,1
Pemeriksaan sistem saraf pusat (SSP), <i>Glasgow coma score</i>	15	13–14	10–12	6–9	<6
Pemeriksaan organ ginjal, kreatinin mg/dL	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	>5,0

Keterangan: dosis dopamin, dobutamin, epinefrin, dan norepinefrin dalam mikrogram per kilogram berat badan per menit

Hasil

Jumlah pasien pada penelitian ini adalah 61 orang. Karakteristik subjek penelitian berdasar atas jenis kelamin, usia, skor MSOFA, kadar SOD serum, dan kadar vitamin D serum (Tabel 2).

Hasil yang diperoleh dengan uji statistik

korelasi Spearman antara skor MSOFA dan kadar vitamin D serum adalah $p=0,169$ dan $r=0,179$. Korelasi skor MSOFA dengan kadar SOD adalah $p=0,793$ dan $r=0,034$ (Tabel 3). Dari hasil tersebut nilai $p>0,05$ maka korelasi tidak bermakna dan kekuatan korelasinya juga sangat lemah.

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n (%)	Rata-rata (SD)	Median
Jenis kelamin			
Laki-laki	36 (59)		
Perempuan	25 (41)		
Usia/tahun		53,14 (13,46)	
Skor MSOFA		5,44 (2,59)	5
Kadar vitamin D serum (ng/mL)		30,80 (22,76)	24,6
Kadar SOD serum (U/mL)		167,95 (185,06)	112,5

Keterangan MSOFA: *modified sequential organ failure assesment*, SOD: *superoxide dismutase*

Tabel 3 Korelasi Skor MSOFA dengan kadar Vitamin D serum dan SOD Serum Pasien Sepsis

Variabel	r	Nilai p
Korelasi skor MSOFA dengan vitamin D	0,179	0,169
Korelasi skor MSOFA dengan SOD	-0,034	0,793

Keterangan: nilai kemaknaan $p<0,05$ dan r adalah koefisien korelasi

Pembahasan

Dalam upaya memprediksi morbiditas dan mortalitas pasien diperlukan sistem skoring yang dapat membantu kita dengan cepat dan tepat, bahkan dapat dikerjakan di unit gawat darurat. Skor MSOFA dapat dihitung tanpa banyak melakukan pemeriksaan laboratorium bila dibanding dengan skor SOFA. Pada penelitian yang membandingkan skor MSOFA dengan skor SOFA hasilnya sama baiknya dalam memprediksi mortalitas pada hari pertama. Mortalitas tertinggi kedua skor adalah di atas 11. Pada penelitian ini median skor MSOFA adalah 5 dan angka mortalitasnya <10%.⁸

Nutrisi tambahan dapat memodulasi respon imunologi dan inflamasi pasien sepsis dalam studi klinis dan laboratorium. Nutrisi dapat menjadi suplementasi pada terapi sepsis namun aplikasinya tidak menurunkan angka mortalitas dan morbiditas.⁹ Vitamin D adalah salah satu nutrisi yang banyak berperan dalam regulasi pada gen manusia, optimalisasi sistem imun, dan kaskade terjadinya sepsis.¹⁰ Defisiensi vitamin D, yaitu kurang dari 15–20 ng/mL berhubungan dengan peningkatan kemungkinan terjadi sepsis.⁴ Kadar vitamin D yang rendah sering dijumpai pada pasien kritis dan kadarnya dapat terus menurun seiring lama rawatan di ruang rawat intensif.¹¹ Pada pasien dengan kadar vitamin D serum {25(OH)D} yang lebih rendah mempunyai hubungan yang signifikan dengan penyakit kritis termasuk sepsis bila dibanding dengan pasien kontrol yang sehat. Dijumpai juga hubungan kadar 25(OH)D serum dengan katelisinidin (LL-37) yang merupakan peptida antimikrob endogen yang aktif dalam melawan infeksi termasuk bakteri gram negatif, gram positif, jamur, dan mikobakteri. Diduga LL-37 sistemik diregulasi oleh vitamin D.¹²

Pada penelitian ini tidak dijumpai korelasi skor MSOFA dengan kadar vitamin D ($p=0,169$). Penelitian lain juga membuktikan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan lama perawatan pasien di ruang intensif, namun tidak dapat memprediksi mortalitas 28 hari.^{11,13}

Pada penelitian lainnya dijumpai pasien yang pulang dari rumah sakit memiliki kadar vitamin D lebih tinggi dibanding dengan pasien yang meninggal dan hubungan kadar vitamin D dengan skor APACHE II positif, namun lemah dan korelasinya tidak signifikan.¹⁴

Antioksidan dan enzimatis yang telah banyak perhatian di tahun-tahun terakhir adalah superoksida dismutase (SOD). SOD adalah komponen dari antioksidan yang merespons dan mengkatalisasi konversi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida. SOD ini dijumpai pada mamalia dan meregulasi konsentrasi superoksida: *copper/zinc* SOD (sitoplasma), mangan SOD (mitokondrial), dan SOD ekstraseluler (matriks ekstraseluler) yang lengket di permukaan sel dan matriks ekstraseluler.^{15,16}

Kadar mangan SOD normal pada laki-laki dan perempuan adalah $99,8 \pm 24,8$ (*mean*±*SD*) dan $88 \pm 20,8$ (*mean*±*SD*).¹⁷ Berbeda dengan penelitian lain, didapatkan aktivitas SOD tidak berubah secara signifikan pada kontrol, pasien sepsis dan luka bakar, namun secara keseluruhan produksi antioksidan meningkat terutama pada hari ke-4 dan ke-5.¹⁸

Pada penelitian ini dijumpai korelasi negatif skor MSOFA dengan kadar SOD, namun tidak signifikan. Penelitian pada pasien peritonitis menggunakan skor APACHE II dijumpai korelasi negatif dengan SOD ($p<0,05$).¹⁹ Penelitian lain menunjukkan skor MSOFA dan SOFA lebih baik dibanding dengan APACHE II dalam memprediksi mortalitas pada pasien ruang rawat intensif bedah.²⁰

Dari pembahasan di atas, peneliti menyadari masih ada kekurangan dari penelitian ini. Pemeriksaan skor MSOFA dilakukan hanya pada saat pasien masuk unit rawat intensif. Kadar vitamin D dan SOD serum tidak diperiksa berkala dan belum dibandingkan dengan kontrol. Sebaiknya dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan diteliti mortalitas 28 hari.

Simpulan

Pada pasien sepsis skor MSOFA tidak mempunyai korelasi dengan kadar superoksida

dismutase dan vitamin D serum sehingga tidak dapat digunakan sebagai prediksi morbiditas dan mortalitas sepsis.

Daftar Pustaka

1. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007;335(7625):879–83.
2. Breu F, Guggenbichler S, Wollmann J. *World Health Statistics 2013*. Vasa. 2013;168:3.
3. Azim A, Ahmed A, Yadav S, Baronia AK, Gurjar M, Godbole MM, dkk. Prevalence of vitamin D deficiency in critically ill patients and its influence on outcome: experience from a tertiary care centre in North India (an observational study). *J Intens Care*. 2013;1(1):14.
4. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):84.
5. Lorente L, Martin MM, Almeida T, Abreu-Gonzalez P, Ferreres J, Sole-Violan J, dkk. Association between serum total antioxidant capacity and mortality in severe septic patients. *J Crit Care*. 2015;30(1):217.e7–217.e12.
6. Paludo FJO, Bristot IJ, Alho CS, Gelain DP, Moreira JCF. Effects of 47C allele (rs4880) of the SOD2 gene in the production of intracellular reactive species in peripheral blood mononuclear cells with and without lipopolysaccharides induction. *Free Radic Res*. 2014;48(2):190–9.
7. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, dkk. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med*. 1996;22(7):707–10.
8. Briassouli E, Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: The unsolved riddle of experimental and clinical studies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:749189.
9. Parekh D, Patel JM, Scott A, Lax S, Dancer RCA, D'Souza V, dkk. Vitamin D deficiency in human and murine sepsis. *Crit Care Med*. 2016;45(2):1.
10. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(6):713–20.
11. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, dkk. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7(1):28.
12. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Serum vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(4):193.
13. Vipul P, Shuchi C, Avinash A, Manish G, Sukriti K, Ved P. Correlation of serum vitamin d level with mortality in patients with sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(4):199–204.
14. Miller AF. Superoxide dismutases: active sites that save, but a protein that kills. *Curr Opin Chem Biol*. 2004;8(2):162–8.
15. Rosario AL, Azevedo LCP. Therapeutic use of antioxidants in sepsis. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2007;1:210–23.
16. Abreu IA, Cabelli DE. Superoxide dismutases-a review of the metal-associated mechanistic variations. *Biochim Biophys Acta-Proteins Proteomics*. 2010;1804(2):263–74.
17. Kawaguchi T, Suzuki K, Matsuda Y, Nishiura T, Uda T, Ono M, dkk. Serum-manganese-superoxide dismutase: normal values and increased levels in patients with acute myocardial infarction and several malignant diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using a monoclonal antibody. *J Immunol Methods*. 1990;127(2):249–54.
18. Mühl D, Woth G, Drenkovics L, Varga A, Ghosh S, Csontos C, dkk. Comparison of

- oxidative stress and leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury. *Indian J Med Res.* 2011;134(1):69–78.
19. Kumar Y, Singh G, Davidson BR. Free radical and antioxidant levels in patients with secondary peritonitis and their prognostic significance. *Dig Surg.* 2007;24(5):331–7.
20. Halim DA, Murni TW, Redjeki IS. Comparison of Apache II, SOFA, and modified SOFA scores in predicting mortality of surgical patients in intensive care unit at Dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Crit Care Shock.* 2009;12(4):157–69.