

PENELITIAN

Hubungan Antara Mikroalbuminuria dan Skor SOFA pada Pasien Sepsis yang Dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito

Antonius Catur Sulistiyantoro, Untung Widodo, Akhmad Yun Jufan

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Sepsis menyebabkan keluarnya mediator inflamasi ke dalam sirkulasi. Akibat adanya mediator inflamasi dan stres oksidatif terjadi peningkatan permeabilitas kapiler termasuk glomerulus renalis. Manifestasi pada glomerulus akibat disfungsi endotelium adalah meningkatnya ekskresi albumin dalam urin. Mikroalbuminuria menggambarkan peningkatan permeabilitas mikrosirkulasi. Mikroalbuminuria didefinisikan ekskresi albumin pada urin 30-300 mg/24 jam, terjadi secara cepat setelah inflamasi dan berhubungan dengan tingkat keparahan pada sepsis. Skor SOFA merupakan salah satu parameter untuk menilai tingkat keparahan disfungsi organ.

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara mikroalbuminuria dan skor SOFA sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito.

Metode: Penelitian ini merupakan studi korelasi observasional. Penelitian akan dilakukan di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito yang berumur lebih dari 18 tahun, kriteria eksklusi: pasien diabetes mellitus, anuria, gagal ginjal kronis (CKD), hamil, trauma urologi, sindrom nefrotik, infeksi saluran kencing. Kriteria drop out: subyek ingin berhenti dari penelitian ketika penelitian berlangsung, subyek meninggal kurang dari 48 jam sehingga data tidak lengkap. Urin dikumpulkan pada 24 jam pertama (H-0), 48 jam pertama (H-1), dan 72 jam pertama (H-3). Mikroalbuminuria diperiksa di laboratorium. Skor SOFA diperiksa dan dilakukan studi korelasi untuk mengetahui hubungan dengan mikroalbuminuria.

Hasil: Jumlah subyek yang memenuhi kriteria inklusi 35 sampel, 20 subyek dieksklusi, 1 sampel drop out. Pada penelitian ini didapatkan subyek 57,1% laki laki dan 42,9% perempuan, rata-rata skor SOFA $9,4 \pm 3,4$, rata-rata mikroalbuminuria $132 \pm 75,2$ mg/l. Subyek dengan syok sepsis 42,9% dan semua subyek memerlukan ventilator. Mortalitas 50%, infeksi terutama dari sistem respirasi (42,9%), dan bakteri utama *Acinebacter baumannii*. Rata-rata skor SOFA subyek yang hidup $6,43 \pm 2,80$ dan yang meninggal $10,34 \pm 3,00$, mikroalbuminuria subyek yang hidup rata-rata $82,10 \pm 70,73$ mg/l dan subyek meninggal $167,71 \pm 46,81$ mg/l. Terdapat korelasi antara mikroalbuminuria dan skor SOFA dengan kekuatan $r: 0,627$ dan $p: 0,016$. Skor SOFA >7 memiliki risiko kematian 16 kali dan mikroalbuminuria $>156,35$ memiliki risiko kematian 36 kali.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara mikroalbuminuria dan skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito Yogyakarta.

Kata kunci: mikroalbuminuria; skor SOFA; sepsis

ABSTRACT

Background: Sepsis causes release of inflammatory mediator to circulation. The inflammatory molecules and oxidative stress increase the capilar permeability include the glomerular renalis. An early event is the loss of barrier integrity leading to systemic capillary leakage. The glomerular manifestation of this increased permeability is increased excretion of albumin in the urine. Microalbuminuria, defined as 30–300 mg/day of albumin excretion in the urine, occurs rapidly after an acute inflammatory insult such as sepsis. SOFA score is one of parameter to asses the degree of organ dysfunction severity.

Purpose: The purpose of this study was to determine the correlation between microalbuminuria and SOFA score in patient with sepsis in ICU Dr. Sardjito Government General Hospital.

Methods: This observational study was conducted in ICU Dr. Sardjito Government General Hospital between January-July 2019. Inclusion criteria were all patients with sepsis admitted to ICU (≥ 18 years old), exclusion

criteria were patient with diabetic mellitus, anuria, chronic kidney disease, pregnant, urological trauma, nephrotic syndrome, urinary tract infection. urine samples were collected per 24 hour (Day-1st), 48 hour (Day-2nd) and 72 hour (Day-3rd). The microalbuminuria was measured in hospital laboratory. The SOFA score evaluated every day. The correlation between SOFA score with microalbuminuria was analyzed with SPSS.

Result: Total 35 subject included, 20 subject excluded, 1 subject dropout. The study included 57,1% male and 42,9% female, mean of SOFA score were $9,4 \pm 3,4$, mean of microalbuminuria were $132 \pm 75,2$ mg/l. Subject with septic shock were 42,9% and all of subject required mechanical ventilation. Mortality rate were 50%, the major infection sourced was respiratory tract (42,9%), and the major bacteria was *Acinebacter baumannii*. The mean of SOFA score in survivor subject were $6,43 \pm 2,80$ and not survivor were $10,34 \pm 3,00$, the microalbuminuria in survivor subject were $82,10 \pm 70,73$ mg/l and not survivor were $167,71 \pm 46,81$ mg/l. There was positive correlation between microalbuminuria and SOFA score with strength correlation $r: 0,627$, $p: 0,016$. SOFA score >7 had risk 16 times to die, and microalbuminuria $>156,35$ had prognostic risk 36 times to die.

Conclusion: There was positive correlation between microalbuminuria level and SOFA score in septic patients in ICU Dr. Sardjito Government General Hospital.

Keywords: microalbuminuria, sepsis; SOFA score

PENDAHULUAN

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi respon pejamu terhadap infeksi. Sepsis merupakan sindrom yang meliputi abnormalitas fisiologis, patologis dan biokimiawi yang disebabkan infeksi dan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menghabiskan dana kesehatan senilai lebih dari 20 juta USD (5,2%) di Amerika Serikat pada tahun 2011.¹

Sepsis menjadi penyebab utama kematian di unit perawat intensif (ICU).² Angka kejadian sepsis di negara industri dilaporkan mencapai 50-100 kasus/10.000 orang.³ Mortalitas sepsis mencapai 29%, dan mortalitas pasien dari severe sepsis yang mengalami syok sepsis 40-70%.⁴

Saat ini belum ada cara pengukuran secara klinik yang menggambarkan konsep gangguan regulasi penjamu terhadap infeksi.¹ Sistem skor merupakan salah satu cara untuk menggambarkan tingkat keparahan (semakin tinggi skor semakin tinggi tingkat keparahan) dan memprediksi tingkat mortalitas. Terdapat beberapa penilaian dengan sistem skor antara lain *Acute Physiology and Clinical Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS), *Mortality Prediction Model* (MPM), *Glasgow Coma Scale* (GCS), *Logistic Organ Dysfunction Scoring* (LODS), *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS) dan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Skor SOFA

digunakan oleh *European Society of Intensive Care Medicine* untuk menggambarkan kerusakan organ akibat sepsis. Skor SOFA sangat berguna untuk memprediksi mortalitas di *Intensive Care Unit* (ICU). Skor SOFA lebih sensitif dan spesifik dibandingkan MODS dan LODS dalam memprediksi tingkat mortalitas di ICU.⁵ Konsensus sepsis-3 tahun 2016 menggunakan skor SOFA untuk penilaian sepsis.¹

Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan secara akut pada skor SOFA ≥ 2 poin. Skor SOFA ≥ 2 memberikan prediksi risiko kematian 10% pada populasi umum pasien di rumah sakit yang dicurigai mengalami infeksi. Skor SOFA dikenal secara luas dan telah divalidasi memiliki keterkaitan dengan resiko kematian.¹

Diagnosis sepsis sejak awal merupakan hal penting untuk manajemen terapi yang memberikan luaran yang baik. Kultur dan uji sensitivitas bakteri merupakan standar baku, namun memerlukan waktu lebih dari 24 jam yang mungkin akan terlambat dalam memberikan terapi.⁶

Sepsis ditandai dengan adanya respon pejamu terhadap adanya proses inflamasi akibat lepasnya molekul inflamasi dalam sirkulasi. Terjadi disfungsi endotelium akibat molekul inflamasi dan stres oksidasi. Pada fase awal akan terjadi kehilangan integritas *barrier* yang menyebabkan kebocoran sistem kapiler. Manifestasi pada sistem glomerular akibat meningkatnya permeabilitas kapiler adalah meningkatnya ekskresi albumin dalam urin.⁶

Pada kondisi normal celah *podocyte* pada kapiler glomerulus cukup sempit dan rapat untuk dilewati protein dengan berat molekul besar seperti globulin. Glomerular dapat dilewati molekul dengan ukuran kecil seperti β -2 microglobulin dan imunoglobulin dan sejumlah kecil albumin⁷

Mikroalbuminuria dikenal sebagai penanda yang sensitif untuk menggambarkan peningkatan permeabilitas mikrosirkulasi. Mikroalbuminuria didefinisikan ekskresi albumin di urin 30-300 mg/24 jam terjadi setelah proses inflamasi. Beberapa studi menunjukkan mikroalbuminuria dapat secara signifikan menjadi penanda prognostik morbiditas dan mortalitas di ICU.⁶ Penelitian Routray, *et al.* menunjukkan mikroalbuminuria meningkat secara signifikan akibat disfungsi organ. Tidak adanya mikroalbuminuria pada pasien sepsis pada saat pasien masuk rumah sakit dapat memprediksi mortalitas ekuivalen dengan SAPS II.⁸

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara mikroalbuminuria dengan skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional prospektif dengan metode *cross sectional* dengan analisis korelasi. Jumlah sampel yang diperlukan adalah 15 sampel. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: pasien yang berumur lebih dari 18 tahun, pasien dengan diagnosis sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito. Kriteria eksklusi: Pasien DM, anuria, gagal ginjal kronik, hamil, trauma urologi, sindrom nefrotik, dan infeksi saluran kencing. Kriteria *drop out* bila pasien berhenti dari penelitian atau meninggal dalam 48 jam.

HASIL

Sampel yang diperoleh sebanyak 15 sampel dan terdapat 1 sampel *dropout* karena pasien meninggal pada hari ke-1. Sampel sebagian besar berjenis kelamin laki-laki dengan jumlah 57,1% sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 42,9%, dengan rata-rata umur 51,6 tahun. Rata-rata pasien masuk ke ICU dengan skor SOFA $9,4 \pm 3,4$ dan dengan mikroalbuminuria sebesar $132 \pm 75,2$ mg/l.

Tabel 1. Data demografi pasien sepsis di ICU

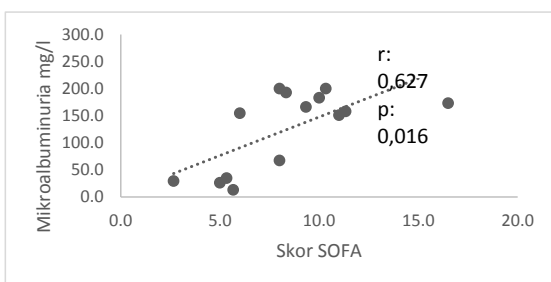
		n	%	Mean	Standard Deviation
Jenis kelamin	Laki-laki	8	57,1%		
	Perempuan	6	42,9%		
Umur (th)				51,6	17,7
SOFA				9,4	3,4
Mikroalbuminuria (mg/l)				132,0	75,2
Syok	Tanpa syok	8	57,1%		
	Dengan syok	6	42,9%		
Penggunaan ventilator	Dengan ventilator	14	100%		
	Tanpa ventilator	0	0%		
Luaran	Meninggal	7		50,0%	
	Hidup	7		50,0%	
Sumber infeksi	Respirasi	6		42,9%	
	Gastrointestinal	3		21,4%	
	Muskuloskeletal	3		21,4%	
	Darah	1		7,1%	
Kultur bakteri	Kulit	1		7,1%	
	<i>Acinebacter baumannii</i>	4		28,6%	
	<i>Candida albica</i>	2		14,3%	
	<i>Cornicobacterium propingium</i>	1		7,1%	
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	3		21,4%	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		7,1%	
	<i>Staphylococcus homonis</i>	1		7,1%	
	Tidak tumbuh	2		14,3%	

Tabel 2. Perbedaan skor SOFA dan mikroalbuminuria antara luaran hidup dan meninggal

	Luaran		p
	Hidup	Meninggal	
	Mean	Mean	
Skor SOFA H0	7,7 ± 2,3	11,1 ± 3,7	0,058
Skor SOFA H1	6,4 ± 2,7	9,3 ± 2,4	0,059
Skor SOFA H2	5,1 ± 3,8	9,7 ± 2,4	0,031*
Skor SOFA_rerata	6,43 ± 2,80	10,34 ± 3,00	0,025*
Mikroalbuminuria H0(mg/l)	7,7 ± 2,3	11,9 ± 3,6	0,078
Mikroalbuminuria H1(mg/l)	95,9 ± 87,0	168,1 ± 40,4	0,022*
Mikroalbuminuria H2(mg/l)	70,7 ± 67,7	168,9 ± 51,8	0,067
Mikroalbuminuria rerata(mg/l)	79,7 ± 75,3	166,1 ± 66,2	0,009*
Mikroalbuminuria max(mg/l)	82,10 ± 70,73	167,71 ± 46,81	0,048*
	101,3 ± 85,5	187,1 ± 30,6	

Skor SOFA dengan uji Independent T test, Mikroalbuminuria dengan uji Mann Whitney

*Perbedaan bermakna bila $p < 0,05$



Hasil analisa korelasi Spearman menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara mikroalbuminuria dan skor SOFA ($r: 0,627$; dan $p: 0,016$).

Gambar 1. Grafik hubungan antara mikroalbuminuria dan skor SOFA

Tabel 3. Nilai prognostik skor SOFA dan mikroalbuminuria

Keterangan		Luaran				p	OR	CI 95%
		Hidup		Meninggal				
		n	%	n	%			
Skor SOFA	>7	2	22,2%	7	77,8%	0,020	16,0	1,32-194,6
	<7	5	100%	0	0 %			
Mikroalbuminuria (mg/l)	>156,35	1	14,3%	6	85,7%	0,029	36,0	1,80-718,7
	<156,35	6	85,7%	1	14,3%			

Odds ratio (OR) untuk Skor SOFA >7 adalah 16 (CI: 1,32-194,6) dan *odds ratio* untuk mikroalbuminuria >156,35 adalah 36 (CI: 1,8-718,7), artinya pasien sepsis dengan skor SOFA >7 memiliki risiko meninggal 16 kali dan pasien sepsis dengan mikroalbuminuria >156,35 memiliki risiko 36 kali untuk meninggal.

DISKUSI

Angka Skor SOFA pasien sepsis yang masuk ke ICU RSUP Dr. Sardjito juga cukup tinggi dengan rata-rata $9,4 \pm 3,4$. Mortalitas pasien sepsis pada sampel mencapai 50%, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa semakin tinggi skor SOFA semakin tinggi risiko kematian. Kenaikan angka skor SOFA lebih dari 2 meningkatkan mortalitas 10%.¹

Pada pengamatan didapatkan mikroalbuminuria pada sampel yang memiliki luaran hidup (82,10 mg/l) lebih rendah daripada sampel yang memiliki luaran meninggal (167,71 mg/l). Pada pengamatan sampel yang meninggal mikroalbuminuria relatif tetap dan cenderung tinggi dengan nilai rata-rata H-0: 168,1 mg/l kemudian pada H-1: 168,9 mg/l dan pada H-2: 166,1 mg/l. Rata-rata mikroalbuminuria memiliki korelasi positif dengan luaran kematian dengan $p: 0,009$ ($p < 0,05$). Tayeh meneliti mikroalbuminuria pada pasien sepsis dan didapatkan hasil peningkatan mikroalbuminuria pada pasien sepsis berhubungan positif dengan lama perawatan, mortalitas, dan memiliki nilai prediktif yang sama dengan APACHE IV dan Skor SOFA. Penilaian dengan skor SOFA didapatkan korelasi dengan kekuatan nilai $p: 0,03$ dan $r: 0,4$.²⁰

Hasil analisa korelasi dengan Spearman didapatkan $r: 0,627$; dan $p: 0,016$, sehingga terdapat hubungan yang kuat antara mikroalbuminuria dan skor SOFA pada pasien sepsis yang di rawat di ICU RSUP Dr. Sardjito.

Odds ratio untuk untuk Skor SOFA >7 adalah 16 (CI: 1,32-194,6) dan *odds ratio* untuk mikroalbuminuria >156,35 adalah 36 (CI: 1,80-718,7), artinya pasien sepsis dengan skor SOFA >7 memiliki risiko meninggal 16 kali dan pasien sepsis dengan mikroalbuminuria >156,35 memiliki risiko 36 kali untuk meninggal. Penelitian Basu *et al.*, menyimpulkan peningkatan mikroalbuminuria pada 24 jam pertama meningkatkan angka mortalitas.

Nilai skor SOFA dan mikroalbuminuria bermakna untuk prognostik pasien sepsis.²¹

Keterbatasan penelitian ini antara lain di sebabkan sampel hanya diambil pada satu rumah sakit, waktu dimulainya pengamatan tidak selalu menunjukkan onset sepsis karena pasien sepsis di RSUP Dr. Sardjito sebagian dirawat di bangsal.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan antara mikroalbuminuria dan skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan kekuatan korelasi $r: 0,627$ dan $p: 0,016$.

Penelitian lebih lanjut diharapkan menggunakan sampel *multicenter* dan pengamatan sampai dengan pasien keluar dari rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singer M., Deutschman CS., Seymour CW., Shankar, HM., Annane D., Bauer M., et al, *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. Pp. 801-8010.
2. Zanon, F., Caovilla, J., Michel, R., Cabeda, E., Cerreta, D., Luckemeyer, G, Beltrame, C., Posenatto, N, *Sepsis in the Intensive Care Unit: Etiologies, Prognostic Factors and Mortality*, Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Vol. 20 No 2, 2008, Pp.128-134.
3. Kontra, J., *Evidence-Based Management of Severe Sepsis and Septic Shock*, The Journal of Lancaster General Hospital, Vol. 1, 2006, Pp. 39-46.
4. Gauer, R.L., *Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours*, American Family Physician, Womack Army Medical Center, Fort Bragg, North Carolina, 2013, Pp.44-53.
5. Johnson, S., Saranya, AVR., *Comparison of Different Scoring Systems Used in the Intensive Care Unit*, J Pulm Respir Med, Volume 55, 2015, Pp. 1-4.
6. Mulgund, S., Dhat, V., *Indicators of sepsis: Microalbuminuria and serum Nitric oxide*, Indian Journal of Basic and Applied Medical Research, Volume 2, 2016, Pp. 437-441.

7. Venkat, KK., *Proteinuria and Microalbuminuria in Adults; Significance, Evaluation, and Treatment*, Southern Medical Journal, Volume 97, 2004, Pp. 969-979.
 8. Routray, S., Mohanty, D., Dash, L., Mishra, D., Prusty, A., *Microalbuminuria as a Marker of sepsis - A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital*, Indian Journal of Clinical Anaesthesia, 2016, Pp. 27-32.
 9. Sileem, A.E, Said, A.M, Meleha, M.S, *Acinebacter baumannii in ICU patients: A prospective study highlighting their incidence, antibiotic sensitivity pattern and impact on ICU stay and mortality*, Egyptian Journal of chest Disease and Tuberculosis, 2017, Pp 693-698.
 10. Tayeh, Osama., Taema, Khaled., Eldesouky, Mohamed., Omara, Adel., *Urinary albumin/creatinine ratio as an early predictor of outcome in critically-ill septic patients*, The Egyptian Journal of Critical Care Medicine, 2016, Pp. 47-55.
 11. Basu, S., bhattacharya, M., Catterjee.K., Chaudhuri, S., todi, S.K., Majumdar, a., *Microalbuminuria: a Novel biomarker of sepsis*, Indian Journal of critical Care Medicine, Jaypee Brother Medical Publising(P) Ltd, 2010, Pp. 22-28.
-