

Kadar C-Peptida dan Skor PELOD-2 Sebagai Prediksi Prognosis Pasien Sepsis dengan Hiperglikemia

Rismala Dewi,* Tuty Rahayu**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**SMF Anak Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Rebo, Jakarta

Abstrak

Pendahuluan: Pada sepsis terjadi hiperglikemia akibat resistensi insulin dan disfungsi sel β pancreas, yang menyebabkan produksi insulin dan kadar C-peptida yang rendah. Hal ini berhubungan dengan hasil yang buruk termasuk kematian. Skor PELOD-2 dapat memprediksi beratnya disfungsi organ. Skor PELOD-2 ≥ 11 mempunyai prognosis yang buruk. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat kadar C-peptida dan skor PELOD-2 dalam memprediksi prognosis pasien sepsis dengan hiperglikemia.

Metodologi: Subjek usia 1 bulan - 18 tahun di PICU RSUD Pasar Rebo, kriteria sepsis, kadar gula darah >180 mg/dL, tidak diabetes atau menggunakan kortikosteroid. Waktu 1 Maret - 30 Agustus 2015. Subjek dilakukan pemeriksaan gula darah, C-peptida, dan skor PELOD-2. Hasil dianalisis secara deskriptif dan menggunakan uji Fisher.

Hasil: Subjek penelitian 23 dengan laki-laki: perempuan (1:1). Median usia 14 bulan. Kadar gula darah 202 mg/dL, median kadar C-peptida 0,75 ng/mL (normal 0,8-3,86 ng/mL). Didapatkan 12 (52,2%) subjek dengan kadar C-peptida rendah, PELOD-2 ≥ 11 10 (56,5%) subjek. Kadar C-peptida rendah mempunyai risiko kematian lima kali dibanding kadar normal, sedangkan skor PELOD-2 ≥ 11 mempunyai risiko kematian sebesar delapan kali dibanding skor PELOD-2 < 11 , yang bermakna secara statistik.

Kesimpulan: Kadar C-peptida rendah dan Skor PELOD-2 ≥ 11 dapat dipakai sebagai prediksi prognosis kematian pada anak sepsis dengan hiperglikemia.

Kata kunci: sepsis, hiperglikemia, C-peptida, skor PELOD-2

C-peptide Level and PELOD-2 Score as a Prognostic Prediction in Sepsis Patient with Hyperqlikemia

Rismala Dewi,* Tuty Rahayu**

*Child Health Department Faculty of Medicine Universitas Indonesia,
Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta

**Pediatric Staff Pasar Rebo Hospital, Jakarta

Abstract

Introduction: Hyperqlikemia may occur in sepsis as a result of insulin resistance and dysfunction of β -cell pancreas, which causes low production of insulin and C-peptide level. It is associated with poor outcomes, including death. PELOD-2 score can predict the severity of organ dysfunction and score ≥ 11 will have a poor prognosis. The purpose of this study is to determine the levels of C-peptide and PELOD-2 score in predicting prognosis in sepsis children with hyperqlikemia.

Method: Subjects aged 1 month to 18 years in PICU Pasar Rebo hospital, criteria of sepsis, blood glucose levels >180 mg/dL, no history of diabetes or corticosteroid use. From March 1 until August 30 2015. Each subject performed blood sugar tests, C-peptide, and PELOD-2. The results were analyzed descriptively and auditocely using Fisher's exact test.

Results: There were 23 subjects, male: female ratio (1:1). Median age was 14 months. Blood sugar is 202 mg/dL, the median levels of C-peptide is 0.75 ng/mL (normal 0.8 to 3.86 ng/mL). Obtained 12 (52.2%) subjects with low levels of C-peptide, and 10 (56.5%) subjects with PELOD-2 score ≥ 11 . Low levels of C-peptide had five times the risk of death compared to normal levels, a score PELOD-2 ≥ 11 had a risk of death by eight times compared with a score of PELOD-2 < 11 , and both statistically significant.

Conclusion: Low levels of C-peptide and PELOD scores ≥ 11 can be used as predictors of prognosis in sepsis children with hyperqlikemia.

Keywords: sepsis, hyperqlikemia, C-peptide, PELOD-2 score

Pendahuluan

Hiperqlikemia merupakan merupakan salah satu respons stres pada pasien anak sakit kritis. Dalam kondisi stres akut, hiperqlikemia dianggap adaptif sebagai penyedia kebutuhan substrat energi untuk organ yang tergantung glukosa dan menjaga volume intravaskular dengan meningkatkan osmolaritas serum.¹ Kejadian hiperqlikemia pada anak yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) berkisar antara 16,7-75,0%, sedangkan peneliti lain mendapatkan angka 35,2%-86,7%.^{2,3} Penyebab hiperqlikemia pada anak bersifat multifaktorial dan belum diketahui dengan pasti, diduga akibat resistensi perifer insulin, defisiensi insulin relatif, gangguan metabolisme glukosa, dan efek tambahan dari obat-obatan seperti katekolamin, glukokortikoid serta pemberian dekstrosa eksogen.^{1,4}

Disfungsi sel beta merupakan salah satu mekanisme patofisiologis terjadinya hiperqlikemia pada anak.⁵ Beberapa penelitian menggunakan C-peptida sebagai petanda untuk menggambarkan produksi insulin dalam tubuh dan menilai fungsi sel beta pankreas. Kadar C-peptida yang rendah berhubungan dengan beratnya penyakit.^{6,7} Meskipun sejumlah besar studi mengungkapkan hubungan yang

signifikan antara hiperqlikemia dan hasil yang buruk pada orang dewasa sakit kritis, tetapi hanya sedikit pengetahuan tentang hiperqlikemia dan efeknya pada anak di PICU.^{8,9}

Skor *pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD) merupakan sistem skoring yang digunakan untuk mengetahui beratnya disfungsi organ pada seorang anak dengan sakit kritis termasuk sepsis.¹⁰ Skor yang diberikan pada tiap organ akan meningkat sesuai dengan beratnya disfungsi organ. Skor PELOD ≥ 20 memiliki risiko mortalitas sebesar 50%; dan semakin tinggi skor PELOD, probabilitas terjadinya kematian pada anak akan semakin meningkat (sensitivitas 54,5%; spesifisitas 80,9%; $p < 0,5$).^{11,12} Hal ini berarti semakin besar efek akumulasi disfungsi organ dan beratnya sepsis, risiko mortalitas akan semakin meningkat. Sistem skoring ini tidak secara langsung memprediksi mortalitas tetapi bertujuan menggambarkan dan menilai kuantitas derajat beratnya penyakit secara akurat dan objektif berdasarkan perubahan disfungsi organ secara klinis sebagai prediktor hasil pada anak yang dirawat di PICU.^{13,14}

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat gambaran kadar C-peptida dan sistem skor PELOD-2 sebagai faktor prog-

nosis kematian pada pasien anak sepsis dengan hiperglikemia.

Metodologi

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional untuk mendapatkan gambaran kadar C-peptida dan skor PELOD-2 dalam menentukan prediksi mortalitas pada anak dengan sepsis yang mengalami hiperglikemia. Penelitian dilakukan di PICU Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Rebo, Jakarta selama 1 Maret 2015 sampai 30 Agustus 2015. Subjek adalah semua anak usia >1 bulan - ≤18 tahun yang dirawat di PICU IKA RSUD Pasar Rebo, Jakarta secara konsekutif dengan indikasi rawat selama kurun waktu penelitian. Kriteria inklusi adalah usia 1 bulan sampai dengan 18 tahun, diagnosis sepsis, dan kadar gula darah >150 mg/dL. Kriteria eksklusi adalah anak dengan penggunaan kortikosteroid lama, menderita diabetes, dan tidak bersedia mengikuti penelitian. Pada subjek dilakukan penilaian kadar C-peptida dan PELOD-2 dan diikuti sampai pasien keluar dari PICU atau meninggal. Skor PELOD-2 dinilai dari 10 variabel klinis dengan menilai 5 disfungsi organ dengan nilai maksimal 34. Prediksi kematian dihitung dengan menggunakan metode regresi logistik dan diolah dengan komputerisasi. Hasil pengolahan data berupa skor yang selanjutnya dikonversikan menjadi persentase perkiraan angka kematian. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian FKUI-RSCM dan RSUD Pasar Rebo.

Hasil

Subjek pada penelitian ini adalah 39 subjek dengan rincian 23 subjek menderita hiperglikemia dan 16 subjek kadar gula normal sehingga analisis dilakukan pada 23 subjek. Pada

penelitian ini didapatkan rasio lelaki:perempuan sebesar 1,1:1. Median usia subjek penelitian adalah 14 bulan (rentang 1-32 bulan). Kelompok usia terbesar adalah di bawah lima tahun (83%). Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar gula darah adalah 202 mg/dL. Median kadar C-Peptida adalah 0,75 (0,04-3,86) ng/mL. Karakteristik subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Nilai C-Peptida dan PELOD-2

Pada Tabel 2 dan Tabel 3 terlihat hasil prediksi me-ninggal atau hidup menggunakan masing-masing Kadar C-Peptida dan PELOD-2

Tabel 2. Hubungan Antara Kadar C- Peptida dengan Risiko Kematian pada Pasien dengan Sepsis

Kadar C-Peptida	Program akhir		OR (IK95%)	p
	Hidup (n)	Meninggal (n)		
C-Peptida Rendah	8	4	5 (1,96-10,7)	<0,05
C-Peptida Normal	10	1		

Uji Fisher, OR=*odds ratio*/rasio odds, IK95%=interval kepercayaan 95%

Tabel 3. Hubungan Antara Skor PELOD-2 dengan Risiko Kematian pada Pasien Sepsis

Skor PELOD-2	Program akhir		OR (IK95%)	p
	Hidup (n)	Meninggal (n)		
PELOD ≥11	6	4	8 (2,4-9,0)	<0,05
PELOD <11	12	1		

Uji Fisher, OR=*odds ratio*/rasio odds, IK95%=interval kepercayaan 95%

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=23)

Karakteristik	Frekuensi (%)
Jenis kelamin	
Lelaki	12 (52,2%)
Perempuan	11 (47,8%)
Kelompok umur	
<12 bulan	10 (43,5)
12-60 bulan	9 (39,1)
>60 bulan	4 (17,4)
Indikasi masuk ICU	
Sistim saraf pusat	9 (39,1)
Respirasi	8 (34,8)
Gastroenterologi	6 (26,1)
NILAI	
C-Peptida rendah	12 (52,2)
C-Peptida normal	11 (47,8)
PELOD-2 Skor <11	13 (56,5)
PELOD-2 Skor ≥11	10 (43,5)
Luaran	
Hidup	18 (78,7)
Meninggal	5 (21,3)
Rerata lama rawat	3 hari

Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok subjek dengan nilai C-Peptida rendah memiliki risiko kematian lima kali lebih besar dibandingkan dengan nilai C-Peptida normal, dan hasil ini bermakna secara statistik. Sedangkan skor PELOD-2 ≥11 memiliki risiko kematian delapan kali lebih besar dibandingkan dengan skor PELOD-2 <11 dengan perbedaaan yang bermakna secara statistik.

Diskusi

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang sedikit karenanya diperlukan waktu yang lebih lama untuk memenuhi jumlah sampel yang diinginkan.

Pada penelitian ini didapatkan 23 subjek dengan perbandingan lelaki lebih tinggi dibandingkan perempuan (1,1:1). Hal ini sesuai dengan beberapa studi yang menyatakan bahwa anak lelaki sebanding mengalami sepsis dibandingkan dengan anak perempuan.^{15,16} Namun, hal ini tidak sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan hubungan bermakna secara statistik antara jenis kelamin lelaki dan perempuan (0,6 banding 0,52 per 1000 penduduk, dengan p

<0,0001) pada insidens syok septik pada anak.¹⁷

Penelitian ini mendapatkan kelompok usia terbanyak yang dirawat dengan sepsis adalah di bawah 5 tahun sebanyak 83% subjek dan diikuti >5 tahun sebanyak 17% subjek (Tabel 1). Nilai median usia subjek adalah 14 bulan. Hal ini sesuai dengan studi yang mendapatkan kelompok usia terbanyak dengan sepsis adalah usia 1-4 tahun, diikuti usia 5-9 tahun.¹⁶ Dua fokus infeksi tersering yaitu susunan saraf pusat dan respiratorik, masing-masing pada 39,1% dan 34,8 % subjek.

Pemeriksaan gula darah pada penelitian ini dilakukan setiap 6 jam, bila ditemukan kadar gula darah >180 mg/dL selama dua kali pemeriksaan interval dua jam, maka subjek diberikan terapi insulin. Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar gula darah sudah terjadi pada 12 jam pertama pada kedua kelompok. Sesuai dengan panduan *Surviving Sepsis Campaign* untuk mengontrol gula darah ≤ 180 mg/dL pada pasien dengan sepsis, dilakukan pemeriksaan gula darah tiap 1-2 jam, bila terdapat kadar lebih tinggi dalam dua kali pemeriksaan, baru diberikan terapi insulin. Hal ini dapat mencegah terjadinya hipoglikemia pada pemberian insulin yang terlalu agresif pada anak.¹⁸ Berbeda pada pasien dewasa dengan kondisi resistensi insulin lebih besar sehingga kadar hiperglikemia dapat berlangsung lebih lama, bahkan lebih dari 48 jam masih diperlukan terapi insulin.¹⁹ Pada penelitian ini hanya didapatkan satu subyek dengan terapi insulin yang diketahui kemudian sebagai penderita baru DM tipe 1.

C-peptida, secara historis dianggap sebagai peptida biologis aktif untuk mengerahkan efek biologis insulin-independen pada sejumlah sel dan bersifat anti-inflamasi. C-peptida diproduksi dalam jumlah yang sama dengan insulin dan dapat dipakai untuk menilai sekresi insulin endogen, termasuk pasien yang mendapatkan terapi insulin. Insulin diproduksi di sel beta pankreas melalui pembelahan enzimatik dari prekursor prohormon proinsulin sehingga menghasilkan insulin dan C-peptida dalam jumlah sama. C-peptida didapatkan juga di hati dan aliran perifer dalam jumlah kecil. Masa paruh C-peptida 3-5 menit dan konsentrasinya lima kali lipat pada sirkulasi sistemik. Sedangkan, masa paruh insulin lebih pendek, yaitu 20-30 detik. C-peptida lebih disukai untuk mengetahui produksi insulin dan menilai fungsi sel beta pada klinis. Pada pasien yang menggunakan insulin, pemeriksaan C-peptida harus dilakukan bila terdapat insulin eksogen pada pemeriksaan pengukuran insulin.^{6,20}

Subjek dengan hiperglikemia pada penelitian ini, didapatkan 52,2% mempunyai kadar C-peptida rendah dan 47,8% mempunyai kadar C-peptida normal. Rerata kadar C-peptida 0,75 ng/L lebih rendah dari kadar normal (normal 0,8-3,86 ng/mL). Tidak didapatkan kadar C-peptida lebih tinggi dari kadar normal pada subyek dengan hiperglikemia. Pemeriksaan kadar C-peptida satu jam pertama pada kelompok dengan C-peptida rendah dan normal, didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), selanjutnya dalam

pemantauan selama 48 jam terdapat kenaikan nilai C-peptida menuju arah normal. Hal ini sesuai dengan satu penelitian yang memantau kadar C-peptida selama 72 jam, didapatkan fungsi sel beta pankreas dan sensitivitas insulin meningkat tajam setelah 24 jam pertama, kemudian menetap pada resisten insulin, serta kembali normal pada 72 jam pertama. Kadar glukosa darah akan mengalami penurunan mengikuti peningkatan C-peptida.²¹

Beberapa pengamatan yang konsisten di ICU, mendapatkan bahwa kematian berkorelasi dengan jumlah derajat disfungsi dan gagal sistim organ. Pasien anak yang dirawat di PICU biasanya datang dengan sindrom multipel disfungsi organ (MODS) dengan kisaran 10% sampai 90%.^{16,22} Sistim skor PELOD-2 menjadi salah satu alat yang dapat dipakai untuk menilai disfungsi organ dan memprediksi luaran disfungsi organ tersebut dan juga kematian.^{14,22} Penilaian skor PELOD-2 sebaiknya dilakukan secara berkesinambungan saat masuk, hari kedua, hari kelima, dan seterusnya sehingga dapat diketahui secara periodik perjalanan penyakitnya. Satu penelitian yang melakukan evaluasi beratnya disfungsi organ selama tujuh hari di PICU dengan menggunakan skor PELOD-2 mendapatkan nilai hari pertama 12 (8-18) pada anak yang meninggal.¹¹

Skor PELOD-2 saat pertama kali datang didapatkan hasil lebih tinggi pada kelompok C-peptida rendah dengan median 11 (11-30) dibandingkan dengan dengan skor PELOD-2 pada kadar C-peptida normal median 1 (1-11). Penelitian lain pada pasien yang menggunakan ventilator di PICU, mendapatkan tidak didapatkan hubungan antara hiperglikemia dan PELOD score ≥ 10 (OR 3,41 (1,91 – 6,10) IK95%) dan meninggal (OR 3,31, (1,26 – 7,7) IK95%).²³ Subjek yang mengalami kematian pada penelitian ini sebanyak empat subjek (33%) mempunyai kadar C-peptida rendah. C-peptida rendah merupakan indikator beratnya penyakit, seperti yang telah dikemukakan pada penelitian sebelumnya yaitu kadar C-peptida lebih rendah pada anak dengan kondisi berat yang mengalami hiperglikemi.⁵

Pada penelitian ini didapatkan skor PELOD-2 ≥ 11 mempunyai risiko kematian delapan kali dibandingkan nilai PELOD-2 < 11 . Sedangkan, pada penilaian kadar C-peptida rendah mempunyai risiko kematian lima kali lebih besar dibandingkan kadar C-peptida normal dengan nilai $p < 0,05$. Risiko kematian akan meningkat seiring meningkatnya kegagalan fungsi organ. Kegagalan satu organ mempunyai risiko sekitar 7%, sedangkan pada kegagalan ≥ 4 organ meningkat menjadi 53,1% dan akan meningkat secara drastis apabila kegagalan multi organ, yaitu 80%.

Kesimpulan

Sebanyak 52,2 % anak sepsis dengan hiperglikemia mengalami penurunan kadar C-peptida di bawah normal, dan 33% anak dengan kadar C-peptida rendah mengalami kematian ($p < 0,05$; OR 5 (IK 95% 1,96-10,7). Nilai PELOD-2 ≥ 11 didapatkan pada 67% anak yang mengalami kematian

($p < 0,05$; OR 8 (IK95% 2,4-9,0). Kadar C-peptida yang rendah dan skor PELOD2 dapat dipakai sebagai prediksi prognosis pada pasien anak dengan sepsis yang mengalami hiperqlikemi.

Daftar Pustaka

1. Patki VK, Chougule SB. Hyperglycemia in critically ill children. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:8-13.
2. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr.* 2005;146:30-4.
3. Wintergers K.A, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006;118:173-7.
4. Clark L, Preissig C, Rigby MR, Bowyer F. Endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55:805-33.
5. Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycaemia results from betacell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Crit Care.* 2009;13:R27.
6. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem.* 1999;36:541-64.
7. Abe M, Okada K, Matsumoto K. Plasma insulin and C-peptide concentrations in diabetic patients undergoing hemodialysis: comparison with five types of high-flux dialyzer membranes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82:e17-9.
8. Finney SJ, Zekveid C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *J Am Med Assoc* 2003; 290:2041-7.
9. Verhoeven J, Brinker M, Hokken-Koelega A, Hazelzet JA, Joosten Koen. Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: a prospective, observational cohort study. *Critical care* 2011;15:R44
10. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:126-34
11. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, dkk. Validation of the pediatric logistic organ dysfunction score: prospective, observational, multicenter study. *Lancet.* 2003;362:192-7.
12. Makovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:270-4.
13. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med.* 2013;41:1761-73.
14. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, Lacroix J, Leclerc F. Daily estimation of the severity of the organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 Score. *Crit Care.* 2015;19:324-9
15. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5:4-11.
16. Plunkett A. Sepsis in children. *BMJ* 2015;350:3017.
17. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:S3-5.
18. Dellinger R, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
19. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A; Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(2):147-52.
20. Haidet J, Cifarelli V, Trucco M, Luppi P. Anti-Inflammatory Properties of C-Peptide. *Rev Diabet Stud.* 2009;6:168-79.
21. Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycaemia results from betacell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Crit Care.* 2009;13:R27.
22. Gaur A, Ambey R, Sharm A. Modified pediatric logistic organ dysfunction scoring system: A feasible tool in pediatric intensive care units. *Int J of Med Sci Res and Pract.* 2015;2:32-6.
23. Yung M, Norton WB, Slater A. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(2): 147-52.

