

LAPORAN PENELITIAN

Korelasi Kadar Hyaluronan dan Syndecan-1 dengan Angka Mortalitas Pasien Sepsis yang Dirawat di ICU

Mayang Indah Lestari¹, Ferriansyah Gunawan¹, Erwin Syukri¹, Irsan Saleh²

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya /
RS dr. Muhammad Hoesin ²Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Abstrak

Penyebab utama kematian pada sepsis adalah gagal multipel organ yang berhubungan dengan kerusakan glikokaliks endotel. Hyaluronan dan syndecan-1 merupakan komponen glikokaliks yang dapat dijadikan *marker* kerusakan pada glikokaliks. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi kadar hyaluronan dan syndecan-1 dengan angka mortalitas pada pasien sepsis di ICU. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional observational analitik* pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel darah dari 22 pasien diambil dan dilakukan pemeriksaan hyaluronan dan syndecan-1 pada hari perawatan pertama dan ketiga. Data ditampilkan secara deskriptif lalu dilakukan analisis uji statistik variabel kontinu menggunakan uji T tidak berpasangan, data dikotomi dengan uji *chi square* untuk menilai korelasi kadar hyaluronan dan syndecan-1 dengan angka mortalitas. Didapatkan rerata kadar hyaluronan dan syndecan-1 pada hari pertama dan ketiga perawatan pasien yang meninggal dalam perawatan 28 hari lebih tinggi dari pasien yang hidup. Namun, secara statistik hanya kadar syndecan-1 hari pertama yang didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,002$) dengan korelasi yang sangat kuat ($r=0,818$) dengan mortalitas. Ada korelasi antara kadar syndecan-1 pada hari pertama perawatan dengan angka mortalitas pada pasien sepsis di ICU.

Kata kunci: Gagal organ, glikokaliks, hyaluronan, sepsis, syndecan

Correlation Hyaluronan and Syndecan-1 Levels with Mortality of Sepsis Patients in Intensive Care Unit

Abstract

The main causes of death in sepsis patients is multiple organ failure that correlated with endothelial glycocalyx degradation. Hyaluronan and syndecan-1 is a glycocalyx component that can be used as marker of glycocalyx degradation. Aim of this study is to determine the correlation of hyaluronan and syndecan-1 levels with mortality of sepsis patients in ICU. This study is observational analytic cross sectional study in sepsis patients in ICU Dr. Mohammad Hoesin general hospital Palembang. Blood samples from 22 patients were collected from the median cubital vein or a central venous catheter and then hyaluronan and syndecan-1 at first and third days of admission was examined. Data is presented in descriptive and statistical tests to analyze continuous variables using unpaired T test, data is a dichotomy with chi-square test to determine the correlation of hyaluronan and syndecan-1 levels with mortality. The mean value of syndecan-1 levels at first and third days in patients who died is higher than in patients who lived within 28 days. However, statistically only syndecan-1 at first day results that significantly difference ($p=0,002$) and very strong correlation ($r=0,818$) with mortality. There is a correlation between syndecan-1 levels at first day with mortality in sepsis patients in Intensive Care Unit.

Key words: Glycocalyx, hyaluronan, organ failure, sepsis, syndecan

Korespondensi: Mayang Indah Lestari, dr., SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin Palembang, Sumatera Selatan, Jl. Nusa Raya Blok A4 No 27 Palembang, *Mobile* 081367360111/081532836011, *Email* indahmayang03@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis masih menjadi penyebab mortalitas terbesar pada pasien kritis.¹ Hipotensi refrakter dan gagal organ menjadi perhatian pada pasien sepsis, dimana dilaporkan sebagai penyebab utama tingginya angka mortalitas. Seorang peneliti mengobservasi penyebab kematian pada pasien sepsis, dimana didapatkan penyebab utama kematian diantaranya: gagal multipel organ (43,1%), syok septik refrakter (22,6%) dan gagal napas (13,0%).² Disfungsi endotel merupakan kontibutor terjadinya gagal multipel organ dan mortalitas pada pasien sepsis.³

Lapisan pelindung di permukaan endotel vaskular, glikokaliks merupakan lapisan multikomponen proteoglikan dan glikoprotein, yang berperan penting dalam fisiologi mikrovaskular dan endotel.^{4,5} Endotel vaskular merupakan salah satu target awal kerusakan pada keadaan inflamasi. Pada keadaan sepsis, reaksi inflamasi yang disebabkan oleh endotoksin menyebabkan kerusakan pada endotel vaskular.^{4,6}

Perubahan struktur dan fisiologi glikokaliks memberikan kontribusi pada perubahan tonus vasomotor dan distribusi perifer aliran darah/oksigen ke jaringan. Gangguan pada mikrosirkulasi meningkatkan jarak difusi oksigen dan perfusi mikrosirkulasi yang heterogen menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan yang berhubungan dengan disfungsi organ.^{5,7}

Terdapat beberapa marker degradasi glikokaliks diantaranya syndecan, hyaluronan, heparan sulfat, trombomodulin, protein C, *intracellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), dan angiopoetin.^{5,8} Hyaluronan (glikosaminoglikan) dan syndecan (proteoglikan) penting dalam menjaga integritas glikokaliks endotel.

Hyaluronan merupakan komponen di permukaan glikokaliks, sedangkan syndecan-1 merupakan protein inti yang berikatan kuat dengan membran sel endotel. Studi observasi yang dilakukan oleh seorang peneliti didapatkan kadar hyaluronan dan syndecan semakin meningkat pada sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis, dan secara signifikan berhubungan dengan mortalitas.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar hyaluronan

dan syndecan-1 dengan angka mortalitas pasien sepsis di ICU.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan suatu penelitian *cross sectional* observasional analitik. Penelitian ini dilaksanakan di ruang *intensive care unit* (ICU) dan *high care unit* (HCU) RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Februari 2017 sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi penelitian ini adalah semua pasien sepsis yang dirawat di ICU yang telah memenuhi kriteria penelitian dan telah diberikan penjelasan mengenai penelitian dan kesediaan ikut serta dalam penelitian (*informed consent*). Kriteria inklusi yaitu pasien yang didiagnosis sepsis/syok septik (berdasarkan Sepsis-3), usia 18–65 tahun dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan oleh pasien atau keluarga yang bersangkutan.

Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan penyakit imunokompromais, keganasan, infeksi jamur, penyakit tropikal (seperti malaria, *dengue*, leptospira dan rickettsia). Sedangkan kriteria pengeluran yaitu pasien yang meninggal sebelum pengambilan sampel hari ketiga perawatan dan pasien atau keluarga yang menolak meneruskan protokol penelitian.

Sampel diambil dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*. Besar sampel ditentukan sesuai dengan rumus besar sampel analisis numerik-numerik dengan standar deviasi didapatkan dari penelitian sebelumnya, sehingga didapatkan jumlah subjek penelitian 22 sampel.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian FK UNSRI/RSMH, penelitian dimulai. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak masuk kriteria eksklusi dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak dua kali yaitu pada hari pertama dan ketiga perawatan di ICU. Pengambilan sampel darah dilakukan dari vena mediana cubiti atau dari *central venous catheter* dan terlebih dahulu dilakukan tindakan anti septik dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering. Pengambilan darah sebanyak 1 mL dilakukan dengan menggunakan spuit 3 mL yang kemudian dimasukkan ke dalam tabung eppendorf. Sampel kemudian dilakukan

pemeriksaan kadar hyaluronan dan syndecan-1 di laboratorium biologi molekuler FK UNSRI. Kemudian dilakukan observasi pasien selama 28 hari untuk melihat *outcome* pasien.

Hasil

Tabel 1 menunjukkan karakteristik subjek penelitian. Sebaran data berdasarkan tabel tersebut hampir sama sehingga kelompok pasien yang meninggal dan hidup dapat dibandingkan. Dari tabel 2, rata-rata kadar hyaluronan dan syndecan-1 baik pada hari pertama maupun hari ketiga lebih tinggi pada pasien yang meninggal

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Meninggal (%)	Hidup (%)	
Usia			
18 – 26 tahun	2 (40%)	3 (60%)	0,791
27 – 35 tahun	2 (50%)	2 (50%)	
36 – 44 tahun	0 (0%)	1 (100%)	
45 – 53 tahun	2 (50%)	2 (50%)	
54 – 65 tahun	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,149
Perempuan	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
Sumber Infeksi			
Infeksi intra abdomen	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0,444
CAP	3 (50%)	3 (50%)	
Luka/jaringan ikat	1 (20%)	4 (80%)	

Tabel 2 Kadar Hyaluronan dan Syndecan-1 terhadap Mortalitas

Kadar Syndecan-1	Rata-rata ± Standar Deviasi (pg/mL)		Nilai P
	Meninggal (n=11)	Hidup (n=11)	
Kadar Syndecan-1 hari ke-1	29,00 ± 20,20	12,44 ± 3,83	0,002
Kadar Syndecan-1 hari ke-3	27,59 ± 33,10	15,51 ± 3,96	0,748
Kadar Hyaluronan hari ke-1	1,258 ± 0,514	1,047 ± 0,083	0,478
Kadar Hyaluronan hari ke-1	1,237 ± 0,595	1,037 ± 0,036	0,365

Keterangan: Uji Mann Whitney

dalam 28 hari perawatan dibanding dengan pasien yang hidup. Namun, hanya kadar syndecan-1 pada hari pertama yang terdapat perbedaan bermakna terhadap angka mortalitas dengan nilai $p=0,002$ ($p<\alpha$).

Kadar hyaluronan dan syndecan-1 dibagi menjadi 2 kategori yang dianalisis menggunakan *statistical product for service solution* (SPSS) untuk mendapatkan nilai *cut of point* seperti tertera pada tabel 3. Hasil uji statistik didapatkan korelasi sangat lemah antara kadar hyaluronan

hari pertama dengan mortalitas ($r=0,000$) dan korelasi lemah antara kadar kadar hyaluronan hari ketiga dengan mortalitas ($r=0,273$). Sedangkan uji statistik pada syndecan-1 didapatkan korelasi sangat kuat antara kadar syndecan-1 pada hari pertama dengan mortalitas ($r=0,818$) dan korelasi sangat lemah antara kadar syndecan-1 pada hari ketiga dengan mortalitas ($r=0,091$). Uji Mann Whitney U

Tabel 3 Hubungan Kadar Hyaluronan dan Syndecan-1 pada Hari Pertama dan Ketiga terhadap Mortalitas

Hyaluronan	Mortalitas		Nilai P	r
	Meninggal (%)	Hidup (%)		
Hyaluronan hari pertama				
> <i>cut off point</i> (1.04)	5 (50%)	5 (50%)	1,000	0,000
< <i>cut off point</i> (1.04)	6 (50%)	6 (50%)		
Hyaluronan hari ketiga				
> <i>cut off point</i> (1.045)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0,394	0,273
< <i>cut off point</i> (1.045)	4 (36,4%)	7 (63,6%)		
Syndecan-1 hari pertama				
> <i>cut off point</i> (15.5)	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0,000	0,818
< <i>cut off point</i> (15.5)	1 (9,1%)	10 (90,9%)		
Syndecan-1 hari ketiga				
> <i>cut off point</i> (15.915)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	1,000	0,091
< <i>cut off point</i> (15.915)	6 (54,5%)	5 (45,5%)		

Pembahasan

Sebanyak 22 pasien yang termasuk dalam penelitian ini memiliki karakteristik yang cukup homogen (tabel 1). Pada penelitian ini rentang usia 18–65 tahun digunakan sebagai kriteria inklusi untuk menghindari bias karena pada usia diatas 65 tahun angka mortalitas akibat sepsis semakin meningkat. Pasien lanjut usia dengan sepsis lebih banyak memiliki penyakit komorbid dibanding dengan pasien muda yang berpengaruh terhadap kelangsungan hidup.¹⁰

Dari data jenis kelamin didapatkan jumlah sampel lebih banyak laki-laki dari pada perempuan, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap mortalitas. Beberapa penelitian sebelumnya mendapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena sepsis. Perempuan diketahui lebih protektif terhadap sepsis, sedangkan laki-laki lebih rentan karena berkurangnya *cell-mediated immune response* dan fungsi kardiovaskular. Hormon seks laki-laki, yaitu androgen mempunyai efek supresi terhadap *cell-mediated immune response*, sedangkan hormon seks perempuan mempunyai efek protektif yang memberikan keuntungan pada perempuan terhadap sepsis.¹¹

Berdasarkan data diatas penyebab sepsis terbanyak adalah infeksi intra-abdomen sebanyak 11 pasien (50%) diikuti pneumonia sebanyak 6 pasien (27,3%). Secara epidemiologi, infeksi saluran napas terutama pneumonia merupakan lokasi sumber infeksi yang paling sering pada sepsis dan berhubungan dengan meningkatnya mortalitas pada pasien sepsis.¹² Sedangkan pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara lokasi sumber infeksi penyebab sepsis dengan mortalitas. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan seorang peneliti yang mengevaluasi hubungan lokasi sumber infeksi dengan *outcome* pada pasien sepsis dimana didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lokasi sumber infeksi dengan mortalitas, dan disimpulkan bahwa terapi antimikrobal yang sesuai secara konsisten berhubungan dengan *survival* dan tidak dipengaruhi oleh lokasi sumber infeksi.¹³

Pada penelitian ini, hanya kadar syndecan-1 hari pertama yang secara statistik didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,002$) dan korelasi yang sangat kuat ($r=0,818$) terhadap mortalitas. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian lain, didapatkan kadar hyaluronan dan syndecan-1 secara signifikan berhubungan dengan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU hari perawatan

pertama dan ketiga.

Sepsis ditandai dengan aktivasi respons pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Walaupun kedua respons ini mengalami aktivasi pada awal sepsis, respons pro-inflamasi lebih dominan.

Dalam perjalanan sepsis, respons anti-inflamasi kemudian menjadi lebih dominan. Kematian dini biasanya terjadi pada fase awal akibat respons pro-inflamasi karena pelepasan sitokin, sedangkan kematian lanjut pada fase anti-inflamasi karena kegagalan dalam mengontrol patogen.^{14,15} Seorang peneliti pada penelitian *in vivo*, mendapatkan bahwa kadar mediator pro-inflamasi (IL-6 dan TNF α) tertinggi pada 24 jam setelah onset sepsis kemudian mengalami penurunan pada 48 dan 72 jam setelah onset sepsis.¹⁶ Kerusakan glikokaliks terjadi akibat aktivasi respons pro-inflamasi. Hal ini mungkin menjelaskan kadar syndecan-1 pada hari ketiga tidak terdapat perbedaan bermakna pada pasien yang hidup maupun meninggal karena pada hari ketiga sudah terjadi penurunan respons pro-inflamasi sehingga tidak dapat dijadikan prediktor mortalitas pada pasien sepsis.

Hyaluronan merupakan lapisan terluar dari struktur glikokaliks. Pada keadaan inflamasi, kerusakan glikokaliks dapat hanya berupa terganggunya komposisi lapisan paling luar sampai kerusakan yang menyebabkan hilangnya seluruh lapisan glikokaliks. Namun pada keadaan sepsis, terjadi kerusakan glikokaliks yang lebih substansial.⁵ Seorang peneliti membandingkan antara kadar komponen glikokaliks pada lapisan luar (heparan sulfat) dan lapisan inti glikokaliks (syndecan) pada pasien sepsis dan pembedahan abdomen. Sebuah penelitian mendapatkan kadar heparan sulfat lebih tinggi pada pasien sepsis dibanding dengan pasien operasi abdomen namun perbedaannya tidak signifikan, berbeda dengan syndecan yang merupakan lapisan inti, didapatkan peningkatan kadar syndecan yang lebih tinggi pada pasien sepsis dan berbeda secara signifikan dibanding dengan pasien operasi abdomen.¹⁷

Pada penelitian ini digunakan kriteria diagnosa sepsis yang berbeda dari penelitian sebelumnya. Diagnosis sepsis ditegakkan menggunakan kriteria sepsis-3 (2016) dimana kriteria ini dibuat lebih sederhana dan lebih mudah diperiksa sehingga diagnosa sepsis dapat ditegakkan lebih

dini daripada menggunakan kriteria sebelumnya. Perbedaan waktu saat diagnosa sepsis ditegakkan memengaruhi hasil kadar hyaluronan dan syndecan-1.

Keterbatasan penelitian ini adalah onset sepsis sampel tidak seragam. Tidak semua sampel yang diambil pada hari pertama perawatan di ICU merupakan hari pertama onset sepsis. Idealnya pasien yang baru didiagnosa sepsis pada hari pertama langsung dirawat di ICU dan diambil sebagai sampel penelitian.

Simpulan

Ada korelasi antara kadar syndecan-1 pada hari pertama perawatan dengan angka mortalitas pada pasien sepsis di ICU.

Daftar Pustaka

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(3):259–72.
2. Vincent JL, Nelson DR, Williams MD. Is Worsening Multiple Organ Failure The Cause of Death in Patients with Severe Sepsis? *Crit Care Med*. 2011; 39(5): 1050–5.
3. Coletta C, Módos K, Oláh G, Brunyánszki A, Herzig DS, Sherwood ER, et al. Endothelial Dysfunction is a Potential Contributor to Multiple Organ Failure and Mortality in Aged Mice Subjected to Septic Shock: Preclinical Studies in a Murine Model of Cecal Ligation and Puncture. *Crit Care*. 2014; 18(5): 511.
4. Kolálová H, Ambrozová B, Šindlerová LS, Klinka A, Kubala L. Modulation of Endothelial Glycocalyx Structure Under Inflammatory Conditions. *Mediator of Inflammation*. 2014 Apr: 1–17.
5. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, Gaudio R, Adembri C. Glycocalyx and Sepsis-Induced Alteration in Vascular Permeability. *Critical Care*. 2015; 19(26): 1–7.
6. Wiesinger A, Peters W, Chappell D, Kentrup D, Reuter S, Pavenstädt H,

- dkk. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx in Experimental Sepsis. *Plos One*. 2013; 8(11):1–14.
7. Backer DD, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of Microcirculatory Dysfunction and The Pathogenesis of Septic Shock. *Virulence*. 2014; 5(1): 73–9.
 8. Ortowski SR, Haase N, Muller RB, Hylander M, Pott FC, Perner A, et al. Association Between Biomarkers of Endothelial Injury and Hypocoagulability in Patients with Severe Sepsis: a Prospective Study. *Crit Care*. 2015; 19(1): 191.
 9. Anand D, Ray S, Srivastava LM, Bhargava S. Evolution Serum Hyaluronan and Syndecan Levels in Prognosis of Sepsis Patients. *Clinical Biochemistry*. 2016 Feb; 1–9.
 10. Novosad SA, Sapiiano M, Grigg C, Lake J, Robyn M, Dumyati G, et al. Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *Morbidity and Mortality*. 2016;65(33):864–9.
 11. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. *Virulence*. Gender Differences in Sepsis. 2014;5(1):12–9.
 12. Mayr FB, Yende S, Angus DC. *Epidemiology of Severe Sepsis*. *Virulence*. 2014; 5(1): 4–11.
 13. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Francais A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in Severe Sepsis and Patients with Septic Shock: Pathogen Species and Infection Sites are not Associated with Mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1886–95.
 14. Mervyn S, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
 15. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The Sepsis Seesaw: Tilting Toward Immunosuppression. *Nature Medicine*. 2009; 15: 496–7.
 16. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating Cytokine/Inhibitor Profiles Reshape the Understanding of the SIRS/CARS Continuum in Sepsis and Predict Mortality. *J Immunol*. 2006; 177(3): 1967–74.
 17. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Maritn E, et al. Sepsis and Major Abdominal Surgery Lead to Flaking of The Endothelial Glycocalix. *J Surg Res*. 2011; 165(1): 136–41.