

LAPORAN PENELITIAN

Pengaruh Vitamin C 3 Gram Intravena terhadap Penurunan Nilai CRP dan Skor SOFA sebagai Terapi Tambahan pada Pasien Sepsis di Ruang Perawatan P1, HCU, GICU RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang

Rizal Zainal,¹ Yusni Puspita,¹ Syarif Husin,² Merdasari,¹

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

Abstrak

Saat terjadi infeksi bakteri atau inflamasi maka sel-sel hati akan memproduksi C-Reactive Protein (CRP). Pada keadaan sepsis terjadi disfungsi mikrovaskular yang merupakan prediktor kuat kematian pada pasien sepsis. Vitamin C dikenal sebagai kofaktor enzim fisiologis yang mempunyai efek memperbaiki fungsi mikrovaskular. Skor SOFA digunakan untuk melihat adanya disfungsi organ. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vitamin C terhadap penurunan nilai CRP dan skor SOFA sebagai terapi tambahan pada pasien sepsis di ruang perawatan P1, HCU, GICU. Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis berpembandingan dalam bentuk buta ganda (*randomized controlled trial double blind*). Penelitian dilakukan di ruang perawatan P1, HCU, GICU Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Mohammad Hoesin Palembang, sejak Juni 2016–Agustus 2016. Didapatkan sampel sebanyak 36 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Perbandingan efektivitas kedua kelompok dianalisa dengan uji t. Analisa data menggunakan SPSS versi 22.0. Dari 36 responden didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan jenis kelamin ($p=0,305$), usia ($p=0,324$), kelompok usia ($p=0,082$) dan pendidikan ($p=0,653$) antara kedua kelompok. Dengan analisa statistika didapatkan hasil terdapat perbedaan CRP ($p=0,008$) dan Skor SOFA ($p=0,000$) antara kedua kelompok dimana kadar CRP dan skor SOFA setelah pemberian vitamin C lebih rendah dibanding dengan setelah pemberian NaCl 0,9%. Pemberian vitamin C lebih efektif dibanding dengan NaCl 0,9% dalam menurunkan nilai Hs-CRP dan memperbaiki kondisi klinis pasien berdasarkan nilai skor SOFA.

Kata Kunci: RCT, Sepsis, CRP, skor SOFA, vitamin C, NaCl 0,9%

Effect of 3 Gram Intravenous Vitamin C on Impairment of CRP and Sofa Score as an Additional Therapy in the Treatment of Sepsis Patients in P1, HCU, and GICU of Dr Mohammad Hoesin Hospital Palembang

Abstract

In the event of a bacterial infection or inflammation of the liver cells to produce C - Reactive Protein (CRP). In the state of sepsis, microvascular dysfunction is a strong predictor of death in patients with sepsis. Vitamin C is known as an enzyme cofactor that have physiologic effects to improve microvascular function. SOFA scores are used to determined organ dysfunction. This study aims to determine the effect of vitamin C against the decline in value of CRP and SOFA score as adjunctive therapy in septic patients in the treatment room P1, HCU, Gicu of RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. This study is a double blind randomized controlled trial. The study was conducted in the treatment room P1, HCU, GICU periode June 2016 to August 2016. Obtained a sample of 36 patients with sepsis who meet the inclusion and exclusion criteria. Comparison of the effectiveness of both groups were analyzed by t-test. Data were analyzed using SPSS version 22.0. Of the 36 respondents showed there was no difference between the sexes ($p=0.305$), age ($p=0.324$), age groups ($p=0.082$) and education ($p=0.653$) between the two groups. With statistical analysis showed there are differences in CRP ($p=0.008$) and SOFA scores ($p=0.000$) between the two groups where the levels of CRP and SOFA score after administration of vitamin C lower than after administration of 0.9% NaCl. It was concluded that administration of vitamin C is more effective than NaCl 0.9% in reducing the value of CRP and improve the patient's clinical condition based on the value of the SOFA score.

Key Words: RCT, Sepsis, CRP, SOFA score, vitamin C, NaCl 0.9%

Pendahuluan

Sepsis didefinisikan sebagai infeksi yang disertai dengan respons inflamasi sistemik/*systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Keadaan ini berasal dari interaksi antara mikroorganisme patogen dan sistem kekebalan tubuh yang memicu respons peradangan/inflamasi yang berlebihan dan tidak teratur yang bersifat merusak. Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan luas yang dapat menyebabkan kegagalan multi organ, kondisi ini dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.¹

Sepsis adalah suatu sindrom fisiologis, patologis, dan kelainan biokimia yang disebabkan oleh infeksi yang merupakan masalah utama kesehatan masyarakat, sekitar lebih dari \$20 miliar (5,2%) dari total biaya rumah sakit Amerika Serikat (AS) pada tahun 2011 dikeluarkan karena sepsis. Angka kematian akibat sepsis di Amerika Serikat (AS) 175.000/700.000 penderita pertahunnya. Angka ini cenderung meningkat menjadi 100% bila terjadi renjatan dan kegagalan multi organ. Penanganan resusitasi yang cepat dan agresif pada sepsis berat dan syok sepsis dapat menurunkan angka mortalitas 35%–65%. Angka mortalitas sepsis di Yogyakarta (2002) 56,83%, Palembang (2003) 54,11%, dan Solo (2004) 83,1%. Sebuah penelitian di Palembang didapatkan 12 (40%) dari 30 pasien sepsis meninggal. Angka kejadian sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang tahun 2010 dan 2011 adalah sebanyak 151 dan 147 kasus.

Hasil laporan menyatakan bahwa kejadian sepsis semakin meningkat yang tercermin pada populasi dengan komorbiditas dan di beberapa negara terjadi peningkatan kejadian sepsis. Insidensi sepsis meningkat 1,5% pertahunnya dikarenakan meningkatnya populasi lansia, resistensi antibiotik, penggunaan immunosupresif dan tindakan-tindakan invasif. Kondisi ini meningkatkan biaya pengobatan dan perawatan.¹⁻³

Pada sepsis terjadi disfungsi mikrovaskular karena aktivasi transkripsi gen-gen proinflamasi yang menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan

Interleukin (IL-1 β). Sel endotel mikrovaskular pada sepsis merupakan sumber dari radikal bebas yaitu *radical oxygen species* (ROS) dan *radical nitric species* (RNS). Disfungsi mikrovaskular selanjutnya berkembang menjadi hipoksia jaringan karena jarak difusi oksigen dari pembuluh darah ke jaringan meningkat dan menyebabkan gagal organ. Dengan kata lain, disfungsi mikrovaskular merupakan *prediktor* kuat kematian pada pasien sepsis. Kondisi ini memberikan tempat bagi terapi obat-obatan ataupun suplemen mikronutrient seperti vitamin C, vitamin D, vitamin E dan selenium yang berefek memperbaiki fungsi mikrovaskular dan anti radikal bebas (antioksidan).⁵⁻¹⁰

Vitamin C telah dikenal sebagai kofaktor enzim fisiologis. Telah banyak dilakukan penelitian yang menunjukkan bahwa vitamin C merupakan antioksidan (*free radical scavenging*) dan ikut berperan mencegah dan memperbaiki aliran darah kapiler dan fungsi endotel mikrovaskular. Seorang peneliti melakukan penelitian dari hewan yang mengalami sepsis dan diberikan vitamin C intravena menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup dan dapat melindungi beberapa fungsi mikrovaskular, termasuk aliran darah kapiler, permeabilitas mikrovaskular, vasokonstriktor arterioler, dan vasodilator.^{11,12}

Seorang peneliti membandingkan efek pemberian vitamin C secara parenteral dan oral dengan dosis 500 mg perhari selama 30 hari menunjukkan bahwa hanya pemberian vitamin C intravena yang meningkatkan fungsi sel endotel arterioler. Pemberian vitamin C parenteral memberikan konsentrasi asam askorbat plasma yang lebih tinggi dalam waktu lebih singkat yang tidak mungkin dicapai oleh pemberian peroral, terutama pada sepsis, di mana kebutuhan asam askorbat lebih tinggi. Hal ini mendukung pemberian vitamin C intravena dosis tinggi pada sepsis. Pemberian vitamin C parenteral juga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien sakit kritis dengan sepsis atau yang berisiko mengalami sepsis.¹³⁻¹⁵

Seorang peneliti juga mengamati penurunan morbiditas pada pasien luka bakar berat yang diberikan vitamin C dosis sangat tinggi intravena sebesar 1.584 mg/kgBB/hari. Pemberian

askorbat menunjukkan penurunan nyata dalam pembentukan *edema*, volume resusitasi cairan dan disfungsi respirasi. Penelitian ini mendukung efek positif pemberian vitamin C dosis tinggi intravena terhadap sel endotel mikrovaskular.¹⁶

Konsentrasi plasma normal vitamin C akan didapatkan pada orang sehat dibanding dengan pada pasien sepsis. Seorang peneliti melaporkan vitamin C intravena dosis tinggi, 3000 sampai 6000 mg perhari dibutuhkan untuk mengembalikan konsentrasi plasma vitamin C ke konsentrasi normal pada pasien *critically ill*. Beberapa penelitian melaporkan manfaat dari pemberian vitamin C intravena atau kombinasi vitamin C, vitamin E, selenium, zinc dan vitamin B dalam menurunkan kejadian *multiple organ failure* (MOF), mempersingkat lama penggunaan ventilator dan lama rawat di *Intensive Care Unit* (ICU).¹⁷

Sebuah penelitian melaporkan efek antikoagulasi vitamin C dimana pemberian vitamin C 2 gram intravena meningkatkan inhibisi agregasi platelet oleh *nitric oxide* (NO) pada pasien protrombotik karena gagal jantung kronis. Kejadian ini menjelaskan kemungkinan keterlibatan vitamin C dalam menghambat aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidasi sehingga mencegah kelangkaan NO lokal. Tampaknya vitamin C memiliki efek antiagregasi serupa pada pasien protrombotik akibat sepsis.¹⁸

Seorang peneliti, melakukan penelitian pada 4.294 pasien trauma di ICU pemberian antioksidan dosis tinggi (200ug selenium, 3 gram α -tocopherol dan 3 gram asam askorbat/hari) akan menurunkan lama penggunaan ventilator dan kejadian gagal napas, komplikasi dinding abdomen, sindrom abdomen kompartemen. Penelitian lain kombinasi dari 3 gram α -tocopherol dan 3 gram asam askorbat/hari akan menurunkan risiko gagal organ, memperpendek penggunaan ventilator serta lama rawat di ICU. Pemberiaan intravena vitamin C dengan dosis sampai 3 gr/hari selama 2–6 hari dibutuhkan untuk memperbaiki plasma konsentrasi dan *outcome* klinis pada pasien.¹⁹

European Society of Intensive Care Medicine mengembangkan suatu sistem penilaian yang menilai enam sistem organ yang dikenal dengan

sequential organ failure assessment score (skor SOFA). Parameter yang dihitung dalam skor SOFA meliputi organ pernapasan, ginjal, hepar, kardiovaskular, hematologi, dan *Glasgow Coma Scale* (GCS). Skor SOFA dapat membantu untuk melihat disfungsi organ atau gagal organ selama perawatan dan dapat digunakan untuk memprediksi tingkat mortalitas dari pasien yang dirawat di ICU. Walaupun sistem nilai ini hanya dapat memberikan gambaran dan kualitas dari fungsi organ dan bukan untuk memberikan gambaran mortalitas pasien di ICU, ada hubungan yang nyata antara disfungsi organ dan angka mortalitas.^{20–22}

Saat terjadi infeksi bakteri atau inflamasi, leukosit akan teraktivasi kemudian melepaskan sitokin-sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , Interleukin (IL)-1, IL-6 ke aliran darah. Sitokin-sitokin tersebut akan merangsang sel-sel hati (hepatosit) untuk memproduksi *C-Reactive Protein* (CRP). Kadar CRP akan meningkat dalam 4–6 jam setelah rangsangan inflamasi dan mencapai puncaknya sekitar 36–48 jam serta terus meningkat sampai proses inflamasi teratasi. Pada kondisi terinfeksi aktif, kadar CRP di dalam tubuh dapat meningkat hingga 100x kadar CRP pada orang normal.^{23–25}

Sebuah penelitian, meneliti sebanyak 891 pasien ICU dengan *Community Acquired Sepsis*, menemukan hubungan antara penurunan tingkat CRP dan peningkatan angka harapan hidup.²⁶ Sebuah penelitian melaporkan kadar serum CRP menurun secara perlahan dalam 24 jam setelah pemberian vitamin C di banding dengan plasebo.²⁷

Dari uraian di atas dapat diperoleh gambaran latar belakang situasi dan kondisi dalam penggunaan vitamin C intravena 3 gram untuk memperbaiki fungsi endotel mikrovaskular dengan melihat perubahan kadar CRP dan skor SOFA pada pasien sepsis sehingga dapat dirumuskan tema sentral penelitian ini sebagai berikut, disfungsi endotel mikrovaskular merupakan salah satu persoalan utama pada pasien sepsis, yang terjadi karena adanya reaksi radikal bebas dengan selendotel mikrovaskular dan menyebabkan tingkat morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi pada pasien sepsis, walaupun terapi optimal telah dilakukan. Salah

satu alternatif untuk memperbaiki fungsi endotel mikrovaskular adalah dengan pemberian vitamin C yang memiliki kemampuan sebagai *free radical scavenging*. Hal ini mendorong dilakukannya penelitian untuk mengetahui, apakah pemberian vitamin C 3 gram intravena berpengaruh pada fungsi endotel mikrovaskular pasien sepsis yang dilihat melalui perubahan kadar CRP dan skor SOFA. Dengan demikian, penulis ingin mengetahui pengaruh pemberian terapi tambahan vitamin C 3 gram intravena terhadap perubahan kadar CRP dan skor SOFA pada pasien sepsis di ruang perawatan *Priority 1 (P1), High Care Unit (HCU), General Intensive Care Unit (GICU)* RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis berpembanding dalam bentuk buta ganda (*randomized controlled trial double blind*). Penelitian dilakukan di ruang perawatan P1, HCU, GICU Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Mohammad Hoesin Palembang, sejak bulan Juni 2016 sampai sampel terpenuhi. Populasi penelitian adalah semua pasien yang dirawat di P1, HCU, GICU Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi meliputi, usia 17–60 tahun, menunjukkan 2 atau lebih dan gejala-gejala sebagai berikut: suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$ laju jantung >90 x/menit laju napas >20 x/menit atau didapatkan tanda-tanda hiperventilasi di mana $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg hitung leukosit $>12.000/\text{mm}^3$ atau $<4000/\text{mm}^3$ atau didapatkan sel-sel netrofil muda $>10\%$. Disfungsi organ atau didapatkan skor $\text{SOFA} \geq 2$, dengan gejala-gejala seperti: *arterial hypoxemia* $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$, *urine output* $<0,5$ mL/kgBB/jam, trombosit <100.000 , laktat >2 mMol/L, INR $>1,5$, bilirubin >2 mg/dL, perubahan status mental, tekanan darah sistol ≤ 100 mmHg. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu, Pasien yang menggunakan obat-obatan imunosupresif, pasien dengan status *do not resuscitate* (DNR) kriteria *drop out* yaitu, pasien meninggal dunia dalam

7 hari pertama perawatan. Kriteria *withdrawal* yaitu pasien yang sebelumnya bersedia untuk ikut dalam penelitian kemudian mengundurkan diri.

Hasil

Telah dilakukan uji klinis acak berpembanding tersamar ganda (*randomized controlled trial double blind*) di ruang perawatan P1, HCU, GICU Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Mohammad Hoesin Palembang, sejak bulan Juni 2016 sampai Agustus 2016. Populasi penelitian ini sebanyak 36 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, 18 pasien di kelompok pemberian vitamin C 1 gram intravena dan 18 pasien pada kelompok pemberian NaCl 0,9%. Setelah di *follow up*, tidak ada subjek penelitian yang memenuhi kriteria *drop out* dan *withdrawal*.

Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian sebanyak 36 pasien. Karakteristik umum subjek penelitian diperlihatkan pada tabel 1. Kelompok subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki sebanyak 22 orang dan perempuan sebanyak 14 orang dengan sebaran subjek penelitian yaitu pada kelompok yang mendapatkan vitamin C berjenis kelamin laki-laki sebanyak 9 orang (50%) sedangkan pada kelompok NaCl 0,9% sebanyak 13 orang (72,2%) dan berjenis kelamin perempuan pada kelompok vitamin c sebanyak 9 orang (50%) serta kelompok NaCl 0,9 % sebanyak 5 orang (27,8%). Dengan uji *Chi Square* didapatkan *p value* 0,305 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan jenis kelamin antar kedua kelompok secara signifikan.

Berdasarkan usia didapatkan rata-rata usia kelompok vitamin C adalah $48,5 \pm 12,88$ tahun dan rata-rata usia kelompok NaCl 0,9% adalah $43,78 \pm 15,33$ tahun. Dengan uji *t independent* didapatkan *p value* 0,324 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan usia antar kedua kelompok secara signifikan.

Pendidikan terbanyak baik pada kelompok vitamin C maupun NaCl 0,9% adalah SLTA masing-masing sebanyak 12 orang (66,7%) dan 11 orang (61,1%). Dengan uji *Chi Square* didapatkan *p value* 0,082 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan pendidikan antar kedua

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok		Nilai P
	Vit C n(%)	NaCl 0,9%	
Jenis kelamin			
Laki-laki	9 (50)	13 (72,2)	0,305**
Perempuan	9 (50)	5 (27,8)	0,324*
Usia dalam tahun (rata-rata±SD)	48,5±12,88	43,78±15,33	
Kelompok usia (n%)			
17–25 tahun	2 (11,1)	4 (22,2)	0,082**
26–45 tahun	2 (11,1)	7 (38,9)	
46–59 tahun	11 (61,1)	4 (22,2)	
≥ 60 tahun	3 (16,7)	3 (16,7)	
Pendidikan, n(%)			
SD	2 (11,1)	4 (22,2)	0,653**
SLTP	0 (0)	0 (0)	
SLTA	12 (66,7)	11 (61,1)	
D3/S1	4 (22,2)	3 (16,7)	
BMI, rata-rata ±SD	25,28±1,60	25,28±1,83	0,923*

kelompok secara signifikan. Berdasarkan BMI didapatkan rata-rata BMI kelompok vitamin C adalah 25,28±1,61 dan rata-rata BMI kelompok NaCl 0,9% adalah 25,22±1,83. Dengan uji *t independent* didapatkan *p value* 0,923 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan BMI antar kedua kelompok secara signifikan.

Hasil penelitian mengenai karakteristik umum seperti usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh sesuai dengan penelitian yang dilakukan tahun 2009 dan tahun 2014 dimana rentang usia subjek penelitian untuk kelompok vitamin C 48,5±12,88 dan plasebo 43,78±15,33 sedangkan indeks massa tubuh untuk kelompok vitamin C 25,28±1,60 dan plasebo 25,22±1,83.^{27,67}

Karena karakteristik umum kedua kelompok yang diteliti secara statistik tidak

menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka dapat disimpulkan bahwa efek yang ditimbulkan dikarenakan adanya pengaruh atau intervensi obat, bukan karena perbedaan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh dan status pendidikan. Walaupun dalam penelitian yang dilakukan tahun (2009) menemukan adanya hubungan antara kadar CRP yang tinggi dengan obesitas ($BMI \geq 30$), dimana kadar CRP $\geq 1,0$ mg/l berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular sehingga peningkatan CRP pada grup ini yang diakibatkan adanya reaksi inflamasi akan sulit dibedakan.⁶⁷

Karakteristik Laboratorium Subjek Penelitian Sebelum melakukan analisa statistik untuk

Tabel 2 Karakteristik Laboratorium Subjek Penelitian Sebelum diberi Perlakuan

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Vitamin C	NaCl 0,9%	
APACHE rata-rata±SD	16,0±3,82	17,44±5,33	0,356
Skor SOFA rata-rata±SD	5,89±1,94	5,94±1,66	0,927
CRP rata-rata±SD	204,56±100,81	138,67±110,44	0,070

Tabel 3 Efektivitas Pemberian Vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap Nilai CRP pada Pasien Sepsis

CRP**	Vitamin C		p*	NaCl 0,9%		p*
	Sebelum	Sesudah		Sebelum	Sesudah	
Hari Ke-1 dan 3	204,56±100,81	168,442±74,99	0,008	138,67±110,44	116,61±75,04	0,183
Hari ke-1 dan 5	204,56±100,81	139,06±69,04	0,000	138,67±110,44	169,56±85,53	0,135
Hari ke-1 dan 7	204,56±100,81	112,61±67,06	0,000	138,67±110,44	198,94±110,78	0,027

Keterangan: * Uji t berpasangan

** rata-rata±SD

melihat perbandingan antara kedua kelompok sebelum diberi perlakuan maka terlebih dahulu dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-smirnov*. Didapatkan nilai probabilitas Skor SOFA, CRP Skor dan APACHE didapatkan nilai probabilitas >0,05 sehingga uji statistik yang digunakan adalah uji T tidak berpasangan.

Karakteristik laboratorium subjek penelitian diperlihatkan pada tabel 2. Rata-rata Skor APACHE kelompok vitamin C sebesar 16,0±3,82 sedangkan kelompok NaCl 0,9% sebesar 17,44±5,33. Dengan uji *t independent* didapatkan *p value* 0,356 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan Skor APACHE antar kedua kelompok secara signifikan.

Rata-rata skor SOFA kelompok vitamin C adalah 5,89±1,94 sedangkan pada kelompok NaCl 0,9% adalah 5,94±1,66. Dengan uji *t independent* didapatkan *p value* 0,927 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan Skor SOFA antar kedua kelompok secara signifikan. Rata-rata CRP kelompok vitamin C adalah 204,56±100,81 sedangkan pada kelompok NaCl 0,9% adalah 138,67±110,44. Dengan uji *t independent* didapatkan *p value* 0,070 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan CRP antar kedua kelompok secara signifikan. Efektivitas Pemberian Vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap Skor SOFA dan Nilai CRP pada pasien sepsis.

Sebelum melakukan analisa statistik untuk melihat perbedaan skor SOFA dan nilai CRP pada saat sebelum dan sesudah perlakuan maka terlebih dahulu dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-smirnov*. Setelah dilakukan uji normalitas tersebut, didapatkan nilai probabilitas skor SOFA dan CRP >0,05 sehingga uji statistik yang digunakan untuk menilai efektivitas pemberian vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap skor SOFA dan nilai CRP adalah uji *t* berpasangan

Skor SOFA

Skor SOFA kedua kelompok diperiksa pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7 kemudian dilakukan uji statistik untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan. Dari uji statistik didapatkan hasil, terdapat perbedaan skor SOFA hari ke-1 dan ke-3 ($p=0,001$), skor SOFA hari ke-1 dan ke-5 ($p=0,000$) dan skor SOFA hari ke-1 dan ke-7 ($p=0,000$) pada kelompok vitamin C dimana dari hari ke hari terdapat penurunan skor SOFA setelah pemberian vitamin C. Sedangkan pada kelompok NaCl didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan skor SOFA hari ke-1 dan ke-3 ($p=0,826$), terdapat perbedaan skor SOFA hari ke-1 dan ke-5 ($p=0,027$) dan juga terdapat perbedaan skor SOFA hari ke-1 dan ke-7 ($p=0,010$) dimana terjadi peningkatan skor SOFA pada pasien yang hanya diberikan NaCl 0,9%.

Tabel 4 Perbandingan Efektivitas Pemberian Vitamin C dan NaCl terhadap Skor SOFA dan nilai CRP pada Pasien Sepsis

Karakteristik	Kelompok		Nilai P
	Vitamin C	NaCl 0,9%	
Skor SOFA Rata-rata±SD	2,89±1,53	7,55±2,99	0,000
CRP Rata-rata±SD	112,61±67,06	198,94±110,78	0,008

Tabel 5 Perbandingan Efektivitas Pemberian Vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap skor SOFA dan Nilai CRP pada Pasien Sepsis

Rata-rata	Hari ke-			
	1	3	5	7
Skor SOFA				
Vitamin C	5,8889	4,5556	3,6667	2,8889
NaCl 0,9%	5,9444	6	6,9444	7,5556
Nilai CRP				
Vitamin C	204,5556	168,4444	139,0556	112,6111
NaCl 0,9%	138,6667	116,6111	169,5556	198,9444

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan tahun 2015, pemberian intravena asam askorbat dengan dosis sampai 3 gr/hari selama 2–6 hari dibutuhkan untuk memperbaiki plasma konsentrasi dan *outcome* klinis pada pasien.¹⁹ Penelitian tahun 2002 kombinasi asam askorbat 3000 mg/hari selama 28 hari dan vitamin E menurunkan insiden *organ failure* dan memperpendek lama rawat pasien di ICU.⁵³ Hal ini dievaluasi dengan penurunan skor SOFA selama 4 hari setelah pemberian vitamin C sedangkan kelompok kontrol yang mendapatkan plasebo, nilai SOFA nya meningkat secara perlahan.

CRP

CRP kedua kelompok diperiksa pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7 kemudian dilakukan uji statistik untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil uji statistik terdapat perbedaan CRP hari ke-1 dan ke-3 ($p=0,008$), CRP hari ke-1 dan ke-5 ($p=0,000$) dan CRP hari ke-1 dan ke-7 ($p=0,000$) pada kelompok vitamin C dimana dari hari ke hari terdapat penurunan nilai CRP setelah pemberian vitamin C. Sedangkan pada kelompok NaCl didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan CRP hari ke-1 dan ke-3 ($p=0,183$), tidak terdapat perbedaan CRP hari ke-1 dan ke-5 ($p=0,135$) dan juga terdapat perbedaan CRP hari ke-1 dan ke-7 ($p=0,027$) dimana terjadi peningkatan CRP pada pasien yang diberikan NaCl 0,9%. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan tahun 2014 asam askorbat intravena lebih signifikan menurunkan nilai CRP sebagai biomarker inflamasi bila dibanding

dengan pada pasien yang menerima plasebo.⁴⁹

Hasil penelitian ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian tahun 2003 dimana pada penelitian ini terjadi penurunan kadar CRP yang cukup signifikan setelah pemberian vitamin C sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan kadar CRP yang cukup signifikan pada awal pemberian yang diikuti penurunan kadar CRP setelah 48 jam pemberian plasebo.⁴ Perbandingan efektivitas pemberian vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap Skor SOFA dan nilai CRP pada Pasien Sepsis

Sebelum melakukan analisa statistik untuk perbandingan efektivitas pemberian vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap skor SOFA dan nilai CRP pada hari ke-1 dan ke-7 maka terlebih dahulu dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-smirnov*. Setelah dilakukan uji normalitas tersebut, didapatkan nilai probabilitas skor SOFA dan CRP $> 0,05$ sehingga uji statistik yang digunakan untuk menilai perbandingan efektivitas pemberian vitamin C dan NaCl 0,9% terhadap skor SOFA dan nilai CRP adalah uji *t* tidak berpasangan.

Skor SOFA

Skor SOFA kedua kelompok diperiksa pada hari ke-7 kemudian dilakukan uji statistik untuk melihat perbedaan antara kedua perlakuan. Dari uji statistik didapatkan hasil terdapat perbedaan skor SOFA ($p=0,000$) antara kedua kelompok dimana skor SOFA setelah pemberian vitamin C lebih kecil dibanding dengan skor SOFA setelah pemberian NaCl 0,9%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian meta analisis tahun 2011 dimana pemberian profilaksis vitamin C pada pasien *post coronary artery bypass graft*

surgery yang dirawat di ICU dapat menurunkan lama perawatan ICU dan *hospital stay*.⁸⁶ Penelitian tahun 2015, pemberian injeksi intravena asam askorbat 1000 mg 3x/hari dan vitamin E 1000 IU 3x/hari melalui pipa naso atau orogastrik yang dimulai dalam 24 jam setelah trauma atau pembedahan mayor, akan menurunkan risiko terjadinya *edema* paru dan MOF.¹⁹

CRP kedua kelompok diperiksa pada hari ke-7 kemudian dilakukan uji statistik untuk melihat perbedaan antara kedua perlakuan. Dari uji statistik didapatkan hasil terdapat perbedaan nilai CRP ($p=0,008$) antara kedua kelompok dimana nilai CRP setelah pemberian vitamin C lebih kecil dibanding dengan nilai CRP setelah pemberian NaCl 0,9%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan tahun 2003 dimana kadar CRP lebih rendah dan mengalami penurunan yang signifikan setelah pemberian vitamin C dibanding dengan kelompok plasebo. Penurunan kadar CRP setelah 48 jam pemberian vitamin C berhubungan dengan penurunan *mortality rate* sebanyak 15,4%.²⁷

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan tahun 2014 dan tahun 2015 dimana pemberian vitamin C dapat menurunkan secara signifikan kadar biomarker proinflamasi seperti CRP dibanding dengan kelompok plasebo. Walaupun penurunan kadar CRP juga terjadi pada kelompok plasebo mulai hari ke 2.^{19,27} Seorang peneliti, meneliti sebanyak 891 pasien ICU dengan *cominity acquired* sepsis, menemukan hubungan antara penurunan tingkat CRP dan peningkatan angka harapan hidup.²⁶

Sepsis didefinisikan sebagai infeksi yang disertai dengan respons inflamasi sistemik / *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Keadaan ini berasal dari interaksi antara mikroorganisme patogen dan sistem kekebalan tubuh yang memicu respons peradangan/inflamasi yang berlebihan dan tidak teratur yang bersifat merusak. Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan luas yang dapat menyebabkan kegagalan multi organ, kondisi ini dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.¹⁻⁴ Pada sepsis terjadi disfungsi mikrovaskular karena aktivasi transkripsi gen

proinflamasi yang menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan Interleukin (IL-1 β).

Sel endotel mikrovaskular pada sepsis merupakan sumber dari radikal bebas yaitu *radical oxygen species* (ROS) dan *radical nitric species* (RNS). Disfungsi mikrovaskular selanjutnya berkembang menjadi hipoksia jaringan karena jarak difusi oksigen dari pembuluh darah ke jaringan meningkat dan menyebabkan gagal organ. Dengan kata lain, disfungsi mikrovaskular merupakan *prediktor* kuat kematian pada pasien sepsis. Kondisi ini memberikan tempat bagi terapi obat-obatan ataupun suplemen mikronutrient seperti vitamin C, yang berefek memperbaiki fungsi mikrovaskular dan anti radikal bebas (antioksidan).⁵⁻¹⁰

Vitamin C telah dikenal sebagai kofaktor enzim fisiologis. Telah banyak dilakukan penelitian yang menunjukkan bahwa vitamin C merupakan antioksidan (*free radical scavenging*) dan ikut berperan mencegah dan memperbaiki aliran darah kapiler dan fungsi endotel mikrovaskular.¹⁷ CRP dalam plasma diproduksi oleh sel hepatosit hati terutama dipengaruhi oleh Interleukin 6 (IL-6) yang terjadi saat infeksi bakteri atau inflamasi. Pada penelitian ini diberikan 3 gram vitamin C pada pasien sepsis dengan hasil terjadinya penurunan kadar CRP yang cukup signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan NaCl 0,9%.⁶⁸

CRP merupakan protein darah yang terikat dengan C-polisakarida, pentamer 120 kDa. Kadarnya dapat meningkat 100–200 kali atau lebih tinggi pada inflamasi sistemik yang menyebabkan kerusakan endotel.^{64,65} Berdasarkan rekomendasi dari *centers for disease control and prevention (CDC)*, *cut offs point* kadar CRP 3mg/L digunakan untuk membedakan kelompok penderita risiko rendah dan risiko tinggi terjadinya penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar CRP sebagai konsekuensi dari proses inflamasi kronis didapatkan pada kondisi seperti individu perokok, diabetes melitus, stroke, hipertensi, dislipidemia, gagal ginjal kronik.⁶³

Obesitas memainkan peran penting dalam pengembangan resistensi insulin yang memicu penyakit penyerta terkait sindrom metabolik,

seperti aterosklerosis, dislipidemia, hipertensi dan hiperglikemi. Hubungan antara obesitas dan inflamasi dibuktikan dengan adanya kemunculan yang berlebihan pada sitokin proinflamasi tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan interleukin 6 (IL-6) pada obesitas. Peningkatan kadar serum IL-6 merangsang hati untuk mensintesis dan mensekresi C-reaktif protein (CRP). Kadar sitokin dan IL-6 yang tinggi secara umum berhubungan dengan penurunan oksida nitrat dan peningkatan spesies oksigen reaktif, yang menyebabkan endotelial dan disfungsi mikrovaskular.⁶³ Sebuah penelitian tahun 2015 menyimpulkan bahwa pemberian vitamin C (500 mg dua kali sehari) memiliki potensi dalam mengurangi status peradangan dengan mengurangi hs-CRP, IL-6, GDP dan trigliserida pada pasien obesitas, hipertensi dan / atau diabetes.⁸⁷

Hasil yang kontradiktif didapatkan oleh sebuah penelitian tahun 2005, pemberian vitamin C 2 gram/hari selama 4 minggu secara signifikan dapat meningkatkan respons vasodilatasi terhadap hiperemia reaktif pada pasien DM dengan PJK namun tidak mempunyai efek terhadap kadar sVCAM-1, IL-6, TNF- α . Penelitian lain meneliti efek vitamin C terhadap mikrosirkulasi pasien DM Type II. Setelah pemberian vitamin C 1 gram/hari selama 2 minggu didapatkan hasil tidak ada perubahan signifikan reaktivitas mikrovaskular, demikian pula dengan kadar IL-6, hsCRP dan LDL teroksidasi. Penelitian lainnya tahun 2005 terjadi peningkatan risiko 3,9 kali lebih tinggi untuk terjadinya komplikasi kardiovaskular pada kelompok dengan total vitamin C plasma <60umol/L. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran kadar vitamin C plasma karena keterbatasan fasilitas sehingga tidak diketahui status vitamin C penderita yang sesungguhnya.⁸⁷

Salah satu sistem nilai yang lebih sederhana yang di kembangkan oleh kelompok kerja dari *European Society of Intensive Care Medicine* yaitu *Sequential organ failure assessment score* (score SOFA) yang menilai enam sistem organ. Walaupun sistem nilai ini hanya dapat memberikan gambaran dan kualitas dari fungsi organ dan bukan untuk memberikan gambaran mortalitas pasien di ICU, namun banyak penelitian yang menunjukkan adanya hubungan yang nyata antara disfungsi organ dan angka

mortalitas.^{60-62,85}

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil penurunan skor SOFA yang cukup signifikan pada kelompok yang diberikan vitamin C sebanyak 3 gram dibanding dengan kelompok yang diberikan NaCl 0,9%. Pemberian vitamin C parenteral juga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien sakit kritis dengan sepsis atau yang berisiko mengalami sepsis.¹³⁻¹⁵ Pada penelitian ini ditemukan bahwa penurunan kadar CRP setelah pemberian vitamin C seiring juga dengan penurunan skor SOFA yang menjadi gambaran perbaikan kualitas dari fungsi organ yang berhubungan nyata dengan penurunan angka mortalitas pasien di ICU.

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang menyebutkan bahwa pasien ICU yang mengalami perbaikan dan berhasil hidup memiliki skor SOFA lebih rendah daripada pasien yang meninggal, baik skor SOFA awal, rata-rata dan skor tertinggi. Pasien dengan skor SOFA awal >11 memiliki perkiraan mortalitas sebesar 90%, skor SOFA rata-rata >7 memiliki perkiraan mortalitas sebesar 73,9% dan skor SOFA diatas 11 memiliki perkiraan mortalitas sebesar 87,5%.

Penelitian lain menunjukkan bahwa penilaian skor SOFA pada beberapa hari pertama di ICU merupakan indikator prognosis yang baik. Skor SOFA rata-rata dan tertinggi dapat berguna sebagai prediktor hasil keluaran. Selain itu juga disebutkan bahwa peningkatan skor SOFA selama 48 jam pertama di ICU berhubungan dengan prediksi angka mortalitas sebesar 50%.⁶⁰ Seorang peneliti, melakukan penelitian pemberian kombinasi antioksidan asam askorbat dosis tinggi 1000 mg, vitamin E 1000 IU dan selenium 200 mcg setiap 8 jam selama 7 hari dapat menurunkan ketergantungan ventilator dan gagal napas. Suatu penelitian acak, *double-blind*, yang dikontrol dengan plasebo, terhadap 216 pasien sakit kritis, ditemukan bahwa angka mortalitas menurun pada pasien yang menerima infus kombinasi asam askorbat dengan vitamin E.⁵⁴ Fibrilasi atrium merupakan aritmia yang paling umum terjadi setelah operasi jantung dengan angka kejadian 15%-50% hingga menyebabkan morbiditas dan perawatan lama di rumah sakit.

Pada beberapa kasus memerlukan antikoagulan untuk mencegah stroke. Adanya

stres oksidatif serta iskemia / reperfusi yang menyebabkan fibrilasi atrium pascaoperasi. Terjadi pemecahan membran sel, disfungsi mitokondria, kalsium yang berlebihan, apoptosis dan juga peradangan oleh sinyal aktivasi nuklir factor-kappa B dan aktivator faktor protein. Beberapa studi menunjukkan efek menguntungkan dari vitamin C pada pasien yang akan menjalani operasi bedah jantung, meskipun tidak semua studi yang positif dalam sebuah studi kontrol, penggunaan perioperatif vitamin C mengurangi kejadian fibrilasi atrium pascaoperasi pada pasien yang menjalani *bypass* arteri koroner.

Sebuah uji coba terkontrol secara acak berikutnya ditemukan penurunan atrial fibrilasi pascaoperasi saat menambahkan vitamin C ke β -blocker. Penelitian lain, vitamin C tidak mengurangi fibrilasi atrium, tetapi mengurangi waktu pada ventilasi mekanik. Uji klinis lain yang ditemukan pengurangan fibrilasi atrium, tapi insiden pada kelompok kontrol adalah sangat tinggi. Uji coba secara acak terkontrol terbaru menemukan penurunan pada fibrilasi atrium pascaoperasi membandingkan asam pra operasi ω -3 *poly-unsaturated fatty* dengan vitamin C dan suplemen vitamin E dengan plasebo. Sebuah penelitian di Cina yang lebih tua menggunakan dosis yang sangat tinggi dari intravena vitamin C (250 mg/kg) ditemukan kinerja jantung yang lebih baik dan perawatan intensif serta lama rawat di rumah sakit lebih singkat. Beberapa uji klinis pada pasien kritis dilaporkan bahwa dosis tinggi vitamin C sendiri atau kombinasi dengan vitamin E atau dengan selenium, seng dan vitamin B memiliki efek positif dalam hal pengurangan morbiditas paru dan kegagalan organ, penggunaan ventilator lebih pendek serta lama rawat ICU dan / atau di rumah sakit lebih singkat.¹⁷

Dua studi kecil pada pasien luka bakar diteliti dosis yang sangat tinggi dari vitamin C saja (66 mg/kg/jam) selama sekitar 24 jam ditemukan penurunan volume resusitasi, pertukaran gas yang lebih baik dan penurunan lama penggunaan ventilasi mekanik. Tidak ada tanda-tanda asidosis atau insufisiensi ginjal yang ditemukan dengan dosis tinggi ini. Namun, meskipun vitamin C terbukti menurunkan morbiditas dalam beberapa

studi, tetapi pengurangan angka kematian tidak ditemukan. Kami berhipotesis bahwa efek dari vitamin C dapat ditingkatkan dengan pemberian awal dari dosis intravena tinggi sebagai bagian dari bundel resusitasi pada pasien dengan syok.

Peran vitamin C dalam mengurangi ROS-diinduksi penurunan *microcirculatory* dan kegagalan organ terkait dalam iskemia /reperfusi atau sepsis. Studi praklinis menunjukkan bahwa dosis tinggi vitamin C dapat mencegah atau mengembalikan penurunan aliran *microcirculatory*, mencegah atau mengembalikan respon vaskular untuk vasokonstriktor, melestarikan penghalang endotel dan meningkatkan pertahanan antibakteri. Efek protektif terhadap stres oksidatif tampaknya untuk mengurangi cedera organ dan disfungsi organ. Sebagai catatan masih banyak pertanyaan yang tetap harus dipecahkan, termasuk dosis optimal, waktu, kombinasi vitamin C dengan antioksidan lain dan efek menghambat vitamin C tentang perlindungan pengkondisian iskemik. Namun, vitamin C dosis tinggi menyediakan antioksidan yang murah, kuat dan beragam. Sehingga perlu di lakukan penelitian kedepannya yang dapat menjawab pertanyaan apakah jangka pendek dosis tinggi vitamin C intravena dapat mengurangi oksidan sehingga dapat meningkatkan resusitasi dari makrosirkulasi dan mikrosirkulasi dan membatasi cedera selular pada pasien sakit kritis.¹⁷

Simpulan

Karakteristik umum kedua kelompok yang diteliti secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka dapat disimpulkan bahwa efek yang ditimbulkan dikarenakan adanya pengaruh atau intervensi obat, bukan karena perbedaan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh dan status pendidikan. Setelah dilakukan uji statistik didapatkan hasil tidak ada perbedaan skor SOFA, APACHE dan nilai CRP yang signifikan antara kedua kelompok sebelum diberi perlakuan.

Setelah dilakukan analisa statistik untuk melihat perbedaan nilai CRP pada saat sebelum dan sesudah perlakuan, didapatkan penurunan nilai CRP setelah pemberian vitamin C

sedangkan pada kelompok NaCl 0,9% terjadi peningkatan CRP. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C lebih efektif dalam menurunkan nilai CRP dibanding dengan pemberian NaCl 0,9%.

Setelah dilakukan analisa statistik untuk melihat perbedaan skor SOFA pada saat sebelum dan sesudah perlakuan, didapatkan penurunan skor SOFA setelah pemberian vitamin C sedangkan pada kelompok NaCl 0,9% didapatkan peningkatan skor SOFA. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C lebih efektif dibandingkan pemberian NaCl 0,9% dalam perbaikan kondisi klinis pasien berdasarkan nilai skor SOFA.

Daftar Pustaka

1. Nasronudin. Imunopatogenesis sepsis dan prinsip penatalaksanaan. Dalam : Penyakit Infeksi di Indonesia, solusi kini dan mendatang. Airlangga university Press. 2007; 238–45.
2. Guntur A.H. Sepsis. Dalam : Setiadi S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam AF, penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Interna Publishing, Jakarta, FK UI. 2014;3(6) :hlm. 692–9.
3. Meryn Singer; Clifford S, Deutschman. The Third International Consensus. Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016; 315(8):801–10.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
5. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17:R70-R70
6. The ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–93.
7. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496–506.
8. The ProCESS/ARISE/ProMISe Methodology Writing Committee. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. *Intensive Care Med*. 2013;39:1760–75.
9. Power GS, Harrison DA, Mouncey PR, Osborn TM, Harvey SE, Rowan KM. The Protocolised Management in Sepsis (ProMISe) trial statistical analysis plan. *Crit Care Resusc*. 2013;15:311–7.
10. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015;43:3–12.
11. Wilson JX, Wu F. Vitamin C in sepsis: In *Water Soluble Vitamins*. University at Buffalo, Department of Exercise and Nutrition Sciences. Buffalo. 2012; 5: 67–83.
12. Ewer et al. Intravenous vitamin c and the treatment of infections. *The journal of the Australian college of nutritional and environmental medicine*. 2011; 30:1–3
13. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, et al. Total vitamin C, ascorbic acid and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 760–5.
14. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 3704–9.
15. Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol*. 2004; 556: 315–24.
16. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg*. 2000; 135: 326–31.
17. Oudemans HM, Angelique ME. Vitamin C Revisited. *Critical Care*. 2014; 18: 460.
18. Ellis GR, Anderson RA, Chirkov YY, Morris-Thurgood J, Jackson SK, Lewis MJ,

- et al. Acute effects of vitamin C on platelet responsiveness to nitric oxide donors and endothelial function in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 37: 564–70.
19. Berger MM, Oudemans-van Straaten H. Vitamin c supplementation in the critically ill patient. *Clinical nutrition and the intensive care unit*. 2015; vol 18 (2): 193–201.
 20. Vincent JL, Moreno R, Takala J. SOFA score to describe organ dysfunction /failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707–10.
 21. Jones A E, Trzeciak S, Kline J A. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care Med*. 2009; 37(5) :1649–54.
 22. Kharbada M, Ramasubban S. Septic Shock. Dalam: Chawla R, Todi S, editor. *Icu Protocols, A Stepwise Approach*. New Delhi: Springer. 2012; h. 395–400.
 23. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC. Prognostic value of mortality in Emergency department sepsis score, procalcitonin and c-reactive protein inpatients with sepsis at the emergency department. *Shock*. 2008; 29: 322–7.
 24. Henry EW, Nathan IS, Monika MS. High-sensitivity C-Reactive Protein and risk of sepsis. Presented at Society for Critical Care Medicine Annual Congress. Puerto Rico. 2013; 8(7): 1–5
 25. Castelli GP, Pognani C, Meisner M. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care*. 2004; 8: 234–42.
 26. Povoas P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*. 2011; 15: 1–11.
 27. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase 1 safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of Translational Medicine*. 2014; 12: 2–10.
 28. Singer M, Deutschman CD, Seymour CW, Annane D, Shankar-Hari M, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). American Medical Association, *JAMA*. 2016; 315(8):801–10.
 29. Lewis J Kaplan. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Medscape*. 2015; 1–5.
 30. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand. *JAMA*. 2014; 311: 1308–16.
 31. Trihartini Tini M. Epidemiologi dan predisposisi sepsis. Dalam: *Penatalaksanaan sepsis dan surviving sepsis campaign bundle*, ed ke-1. Jakarta: Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia (PERDICI). 2014; 1–3.
 32. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637.
 33. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R70.
 34. Cepinskas G, Wilson JX. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: Role of oxidants. *J Clin Biochem Nutr*. 2008; 42: 175–84.
 35. Ploppa A, Schmidt V, Hientz A, Reutershan J, Haeberle HA, Nohe B. Mechanisms of leukocyte distribution during sepsis: an experimental study on the interdependence of cell activation, shear stress and endothelial injury. *Critical care*. 2010; 14 :1–13.
 36. Wu F, Tyml K, Wilson JX. Inos expression requires NADPH oxidase-dependent redox signaling in microvascular endothelial cells. *J Cell Physiol*. 2008; 217(1): 207–14.
 37. Power GS, Harrison DA, Mouncey PR, Osborn TM, Harvey SE, Rowan KM. The Protocolised Management in Sepsis (ProMISe) trial statistical analysis plan. *Crit Care Resusc*. 2013; 15:311–17.
 38. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS. Surviving Sepsis Campaign: association between

- performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015; 43:3–12.
39. Donnellan K, Dernoski N. Inflammatory shock syndromes. In: Marino PL. *The ICU Book*. Philadelphia: WoltersKluwers Health/LippincottWilliams& Wilkins; 2014. hlm.263–77.
 40. Pham-Huy, He LA, Huo P, Chuong. Free Radicals Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci* 4.2008 ;(2): 89–96.
 41. Kumalaningsih, Sri. *Anti oksidan Alami Penangkal Radikal Bebas*. Surabaya: Trubus Agrisarana. 2006; 7–86.
 42. Droge W. Free Radicals In The Physiological Control Of Cell Function. *Physiol Rev.* 2002; 82: 47–95.
 43. Allen RG, Tressini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radical Biol Med.*2000; 28: 463–99.
 44. Inoue M. Protective mechanism againts reactive oxygen species. In: Arias IM *The Liver biology and pathobiology* Lippincott Williams and Wilkins 4th ed. Philadelphia. 2001; 281–90.
 45. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors.* 2009; 35(1)c: 5–13.
 46. Lehr HA, Germann G, McGregor GP, Migeod F, Roesen P, Tanaka H. Consensus meeting on “relevance of parenteral vitamin c in acute endothelialdependent
 47. Pathophysiological conditions (EDPC)”. *Eur J Med Res.*2006; 11: 516–24.
 48. May JM, Qu ZC, Qiao H. Transfer of ascorbic acid a cross the vascular endothelium: mechanism and self-regulation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 297: C169–78.
 49. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, Bodenham A. Total Vitamin C, ascorbic acid and dehydro ascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63(5): 760–5.
 50. Natarajan R, Fisher BJ, Syed AA, Fowler AA. Impact of intravenous ascorbic acid infusion on novel biomarkers in patients with severe sepsis. *Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine.* 2014; 4: 6.
 51. Bark BP, Grände PO. The effect of vitamin C on plasma volume in the early stage of sepsis in the rat. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2014; 6: 2(1):11.
 52. Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med.* 2010; 48(1): 1–21.
 53. Victor VM, Rocha M, Dela-Fuent M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *International immunopharmacology.* 2004; 31: 4(3):327–47.
 54. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 814–22.
 55. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Bontempo P, Pignalosa O, Vietri MT, Molinari AM, Sica V, Della Corte F, Napoli C. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth. Analg* 2004; 99: 857–63.
 56. Zhou G, Kamenos G, Pendem S, Wilson JX, Wu F. Ascorbate protects against vascular leakage in cecal ligation and puncture-induced septic peritonitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302: R 409–16.
 57. Sharma P, Raghavan SA, Saini R, Dikshit M. Ascorbate-mediated enhancement to free reactive oxygen species generation from polymorphonuclear leukocytes: modulatory effect of nitric oxide. *J Leukoc Biol.* 2004; 75: 1070–8.
 58. Connelly L, Madhani M, Hobbs AJ. Resistance to endotoxic shock in endothelial nitric-oxide synthase (Enos) knock-out mice. *JBC.* 2005; 280(11): 10040–6.
 59. Wu F, Wilson JX. Peroxynitrate-dependent activation of protein phosphatase type 2A mediates microvascular endothelial barrier dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2009; 81: 38–45.
 60. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S.

- Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg.* 2000; 135: 326–31.
61. Shrestha GS, Anattya R. Comparison of acute physiology, age, chronic health evaluation II score with initial SOFA score to predict ICU mortality. *Nepal Med Coll J.* 2011;13(1):50–54.
 62. Vincent JL, Moreno R, Takala J. SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–10.
 63. Desai SL. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural setup MICU. *J Assoc Physicians India.* 2013;61:608-11.
 64. Pearson T A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for health care professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *AHA Journal.* 2003;499–511.
 65. Ling Chan Y, Liao H C, Tsay P K, Chang SS, Chen JC, Liaw S J. C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department. *Chang Gung Med J.* 2002; 25(7):437–44.
 66. Francisco, Aquilar, Ferreira M. C-Reactive Protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(1):85–92.
 67. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin and c-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock.* 2008; 29: 322–7.
 68. Block G, Jensen CD, Dalvi TB, Norkus EP, Hudes M. Vitamin C treatment reduced elevated C-Reactive Protein. *Freed radical biology and medicine.* 2009;46:70–7.
 69. Castelli GP, Pognani C, Meisner M. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care.* 2004; 8: 234–42.
 70. Pova P. C - reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28; hlm. 235–43.
 71. Ploppa A, Schmidt V, Hientz A, Reutershan J, Haeberle HA, Nohe B. Mechanisms of leukocyte distribution during sepsis: an experimental study on the interdependence of cell activation, shear stress and endothelial injury. *Critical care.* 2010; 14(R201): 1–13.
 72. Kulper C, Molenaar IGM, Dachs GU, Currie MJ, Sykes PH, Vissers MCM, et al. Low ascorbate levels are associated with increased Hypoxia-Inducible Factor-1 activity and an aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Re.* 2010; 70: 5749–58.
 73. Pearson T A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *AHA Journal.* 2003: 499–511.
 74. Ling Chan Y, Liao HC, Tsay PK, Chang SS, Chen JC, Liaw S J. C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department. *Chang Gung Med J.* 2002 ;25(7): 437–44.
 75. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis- Associated Disseminated Intravascular Coagulation and Thromboembolic Disease. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Disease.* 2010; 2 :1–22.
 76. Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287:1014–30.
 77. Abiles J, Cruz AP, Castano J, Elvira MR, Aguayo E, Torres RM, et al. Oxidative stress in increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. *Critical Care.* 2006; 10(R146): 1–9.
 78. Chuang CC, Shieh SC, Chi CH, Tu YF, Hor LI, Shieh CC, et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Critical Care.* 2006; 10(R36): 1–7.

79. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, et al. Total vitamin C, ascorbic acid and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 760–5.
80. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 3704–9.
81. Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol.* 2004; 556: 315–24.
82. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F: The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 42: 276–8.
83. Anitra C. Carr. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock. *Critical Care.* 2015;19:418.
84. Ellis GR, Anderson RA, Chirkov YY, Morris-Thurgood J, Jackson SK, Lewis MJ, et al. Acute effects of vitamin C on platelet responsiveness to nitric oxide donors and endothelial function in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 37: 564–70.
85. Wilson JX. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsistherapy. Department of Exercise and Nutrition Sciences University at Buffalo, New York. 2013; 14214–8028.
86. Kharbanda M, Ramasubban S. Septic Shock. Dalam: Chawla R, Todi S, editor. *Icu Protocols, A Stepwise Approach.* New Delhi: Springer. 2012;395–400.
87. Harling L, Rasoli S, Vecht JA. Do antioxidant vitamin have an antiarrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2011;97: 1636–42
88. Ellulu MS, Rahmad A, Fatimah I. Effect of Vitamin C on Inflammation and Metabolic Markers in Hypertensive and / or Diabetic Obese Adults : arandomized controlled trial. *Dovepress.* 2015; 9: 3405–12