

Validasi Skor MSOFA dan Nilai Tambah Kadar Glukosa Darah sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Penyakit Kritis Tanpa Riwayat Diabetes Melitus

Angga P Pudianto¹, Ceva W Pitoyo², Dante Saksono³, Murdani Abdullah⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

³Divisi Metabolik Endokrinologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

⁴Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: Modified Sequential Organ Failure Assessment (MSOFA) scoring system has been developed as critical care triage in centers with limited resources. Previous studies evaluated the performance of MSOFA only in critically ill surgical patients and showed low precision in predicting mortality. Addition of another variable to improve MSOFA's performance merits further investigation. Hyperglycemia in critically ill patients without previous history of diabetes (stress hyperglycemia) has been shown as an independent risk factor of mortality.

Objective: To evaluate the performance of MSOFA and to assess the addition of admission blood glucose to predict mortality in critically ill patient without previous history of diabetes.

Methods: A validation study with prospective cohort design recruited critically ill medical and surgical patients admitted to Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta during August to December 2013. History taking, physical examination, peripheral oxygen saturation, Glasgow coma scale, creatinine, blood glucose and HbA1C were obtained within 24 hour of admission. Assessed outcome was mortality within 28 days. Performance of MSOFA was evaluated with Hosmer-Lemeshow goodness of fit test and measurement of area under the curve (AUC).

Results: A total of 150 patients completed the study protocols. Mortality was observed in 52 (34.67%) subjects with sepsis as the most prevalent diagnosis. Calibration of MSOFA is shown by Hosmer-Lemeshow test $\chi^2=13.748$ ($p=0.05$). Receiver Operating Curve (ROC) of MSOFA shows an AUC of 0.83 (CI95% 0.76-0.89). Stress hyperglycemia was evident in 79 (52.67%) subjects. Addition of blood glucose to MSOFA scoring system does not improve its performance.

Conclusion: MSOFA shows good calibration and discrimination in both critically ill medical and surgical patients. Addition of blood glucose to MSOFA scoring system does not improve its performance.

Key words: MSOFA, blood glucose, mortality, critically ill.

ABSTRAK

Latar belakang: Skor MSOFA telah dikembangkan sebagai triase perawatan penyakit kritis pada rumah sakit dengan sumber daya terbatas. Di Indonesia performa MSOFA telah diteliti sebagai prediktor mortalitas terhadap pasien kritis bedah dengan hasil kemampuan prediksi mortalitas rendah. Penambahan variabel lain pada skor MSOFA untuk meningkatkan prediksi mortalitas perlu diteliti lebih lanjut. Hiperglikemia pada penyakit kritis tanpa riwayat diabetes melitus (hiperglikemia akibat stres) berdasarkan penelitian merupakan faktor risiko independen terhadap mortalitas.

Tujuan: Melakukan validasi MSOFA serta menguji nilai tambah kadar glukosa darah sebagai prediktor mortalitas pasien penyakit kritis tanpa riwayat diabetes melitus.

Metode: Uji validasi berdesain kohort prospektif dilakukan pada pasien penyakit kritis medis maupun bedah di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta selama Agustus-Desember 2013. Pada pasien dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, saturasi oksigen perifer, penilaian *Glasgow coma scale*, pemeriksaan laboratorium kadar kreatinin, pemeriksaan glukosa darah sewaktu, serta HbA1C dalam 24 jam pertama perawatan. Luaran penelitian adalah mortalitas dalam 28 hari. Analisis statistik dilakukan dengan tes Hosmer-Lemeshow, plot kalibrasi, serta area di bawah kurva *receiver operating characteristic* (ROC).

Hasil: Subjek penelitian berjumlah 150. Mortalitas terjadi pada 52 (34,67%) subjek dengan sepsis sebagai masalah terbanyak. Kalibrasi MSOFA menunjukkan Hosmer-Lemeshow $\chi^2=13,748$ ($p=0,05$). Diskriminasi MSOFA menunjukkan AUC 0,83 (IK95% 0,76-0,89). Hiperglikemia terjadi pada 79 (52,67%) subjek. Penambahan kadar glukosa darah pada MSOFA tidak menunjukkan peningkatan AUC.

Korespondensi:
dr. Angga Pramudita
Pudianto, Sp.PD
E-mail:
angga_pudianto@yahoo.com

Indonesian Journal of
CHEST

Critical and Emergency Medicine

Vol. 1, No. 4
October-Dec 2014

Kesimpulan: Validasi MSOFA menunjukkan kalibrasi dan diskriminasi yang baik pada pasien penyakit kritis baik medis maupun bedah. Penambahan kadar glukosa darah pada skor MSOFA tidak meningkatkan kemampuan prediksi mortalitas.

Kata kunci: MSOFA, glukosa darah, mortalitas, pasien penyakit kritis.

PENDAHULUAN

Mortalitas pada pasien penyakit kritis masih merupakan masalah kesehatan terutama di negara berkembang.¹ Penilaian prognosis pasien penyakit kritis sangat penting karena berpengaruh terhadap tata laksana yang akan diberikan. Sistem skor telah dikembangkan untuk memprediksi mortalitas pada pasien penyakit kritis, seperti *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS), *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), *Cellular Injury Score* (CIS), dan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).² Penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk membandingkan performa berbagai sistem skor tersebut.³⁻⁶

Skor SOFA merupakan hasil diskusi *European Society of Intensive Care Medicine* yang awalnya dimaksudkan untuk menilai derajat disfungsi organ terkait sepsis. Meskipun demikian, saat ini SOFA telah tervalidasi untuk menilai derajat disfungsi organ pada kelompok pasien penyakit kritis tanpa sepsis. Terdapat enam sistem organ yang dinilai pada skor SOFA, yaitu sistem respirasi, kardiovaskular, saraf pusat, ginjal, koagulasi, dan hepar. Masing-masing variabel diberi nilai 1 sampai 4 untuk menghasilkan skor total maksimum 24.⁷

Skor SOFA telah direkomendasikan untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis. Usaha untuk menyederhanakan skor SOFA menghasilkan *Modified SOFA* (MSOFA) yang telah direkomendasikan sebagai triase perawatan penyakit kritis pada kondisi sumber daya terbatas.⁸⁻⁹ Modifikasi yang dilakukan antara lain dengan mengganti variabel rasio $\text{PaO}_2/\text{Fraksi O}_2$ (FiO_2) dengan rasio saturasi O_2 (SpO_2)/ FiO_2 dan variabel kadar bilirubin dengan pemeriksaan fisik *jaundice*. Variabel kadar trombosit tidak lagi dimasukkan dalam sistem skor.⁸ Skor MSOFA memiliki nilai maksimal 19.

Penelitian sebelumnya telah menilai kemampuan MSOFA dalam memprediksi mortalitas pada hari pertama perawatan. Sebuah penelitian tahun 2008

menemukan, 1440 pasien dengan skor 0-7 memiliki mortalitas sebesar 4%, 259 pasien dengan skor 8-11 memiliki mortalitas sebesar 31%, dan 71 pasien dengan skor lebih dari 11 memiliki mortalitas sebesar 58%. Kemampuan skor MSOFA sebanding dengan SOFA dalam memprediksi mortalitas pada perawatan hari pertama pasien penyakit kritis medis maupun bedah, dengan AUC masing-masing 0,78 (IK95% 0,74-0,82) dan 0,77 (IK95% 0,73-0,82).⁸ Di Indonesia, Halim dkk. juga telah membandingkan performa MSOFA dengan SOFA pada pasien penyakit kritis bedah dengan hasil AUC masing-masing sebesar 0,75 ($p \leq 0,001$) dan 0,73 ($p \leq 0,001$).¹⁰

Instrumen model prognostik seperti MSOFA perlu divalidasi secara internal maupun eksternal sebelum dapat diterapkan. Seiring dengan perkembangan ilmu kedokteran, telah didapatkan informasi baru mengenai faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap mortalitas sehingga perlu dilakukan pembaharuan model prognostik agar kemampuan prediksinya meningkat.¹¹⁻¹²

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa hiperglikemia pada pasien penyakit kritis, terutama pada pasien tanpa riwayat diabetes melitus (DM), berhubungan dengan luaran yang buruk.¹² Tubuh pasien penyakit kritis berada dalam stres tinggi sehingga menyebabkan perubahan metabolisme glukosa. Peningkatan kadar glukosa darah akibat proses ini dikenal dengan istilah *stress hyperglycemia*.¹³

Hiperglikemia akibat stres sering ditemukan pada penyakit kritis tanpa riwayat DM.¹⁴ Penelitian Rattanataweeboon, dkk. pada pasien sepsis tanpa riwayat DM menunjukkan prevalensi hiperglikemia sebesar 42,3%.¹⁵ Sebuah metaanalisis mengenai *new onset hyperglycemia* pada pasien sindrom koroner akut tanpa riwayat DM menunjukkan prevalensi antara 30-71%.¹⁶

Hiperglikemia merupakan faktor risiko mortalitas pada pasien berbagai penyakit kritis. Leonidau dkk.¹⁷ menunjukkan bahwa proporsi pasien yang meninggal lebih besar pada pasien sepsis berat dengan hiperglikemia akibat stres

(42,5%) dibandingkan pasien sepsis berat dengan normoglikemia (13,7%). Hiperglikemia tanpa riwayat DM saat masuk perawatan pada pasien pneumonia komunitas merupakan prediktor mortalitas dalam 28 dan 90 hari dengan *hazard ratio* (HR) 2,11.¹⁸ Penelitian

oleh Kerby dkk. tahun 2012 pada 5116 pasien trauma bedah juga menunjukkan bahwa hiperglikemia nondiabetik saat awal perawatan merupakan prediktor independen terhadap mortalitas.¹⁹ Pada pasien sindrom koroner akut tanpa riwayat DM, Monteiro dkk. mendapati hiperglikemia sebagai prediktor independen mortalitas selama perawatan rumah sakit.²⁰ Pada *non-ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI), Takada dkk. menunjukkan hiperglikemia saat masuk perawatan merupakan prediktor mortalitas dengan AUC sebesar 0,82.²¹ Yang dkk. melaporkan bahwa penambahan variabel glukosa darah dapat meningkatkan AUC skor *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) dari 0,615 (IK95% 0,561-0,662) menjadi 0,685 (IK95% 0,639-0,720) dan skor *Global Registry for Acute Coronary Events* (GRACE) dari 0,652 (IK95% 0,604-0,695) menjadi 0,708 (IK95% 0,664-0,742).²²

Sejauh penelusuran peneliti, studi mengenai hiperglikemia pada pasien penyakit kritis tanpa riwayat DM serta skor MSOFA sebagai prediktor mortalitas pada pasien medis dan bedah di Indonesia belum ada. Oleh karena itu, uji validasi ini bertujuan menilai kemampuan MSOFA dalam memprediksi mortalitas dalam 28 hari perawatan dan mengevaluasi nilai tambah kadar glukosa darah pada skor MSOFA untuk meningkatkan kemampuan prediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis tanpa riwayat DM.

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat, Waktu, dan Populasi

Penelitian ini merupakan uji validasi dengan desain kohort prospektif. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien dewasa dengan penyakit kritis tanpa riwayat DM yang dirawat di unit perawatan intensif (UPI). Populasi terjangkau adalah pasien dewasa dengan penyakit kritis baik pasien medis maupun bedah tanpa riwayat DM yang memerlukan perawatan di UPI, Instalasi Gawat Darurat (IGD), Pusat Jantung Terpadu (PJT), Unit Rawat Koroner Intensif, serta *High Care Unit* (HCU) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria

penelitian. Penelitian dilakukan dalam kurun Agustus sampai Desember 2013.

Data awal yang dikumpulkan mencakup karakteristik sampel (usia, jenis kelamin, tempat tinggal), pemeriksaan fisik (kesadaran, tekanan darah, kondisi ikterik, rasio SpO₂/FiO₂), dan pemeriksaan laboratorium (kreatinin serum, kadar glukosa darah, HbA1c). Data *follow up* yang dikumpulkan mencakup observasi terjadinya kematian dalam 28 hari sejak awal perawatan. Kadar HbA1c diperiksa dengan *high performance liquid chromatography* (HPLC) yang merupakan metode standar pada *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT).

Pengolahan dan Analisis Data

Data hasil penelitian dicatat dalam formulir penelitian. Pengolahan data penelitian dilakukan dengan perangkat *Statistical Product for Social Science* (SPSS) 20.2. Data kategorik disajikan dalam bentuk persentase, sedangkan data numerik disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku. Performa sistem skor dinilai dengan kalibrasi dan diskriminasi. Kalibrasi dilakukan dengan menggunakan plot kalibrasi dan uji Hosmer-Lemeshow. Kemampuan diskriminasi diuji secara statistik dengan mendapatkan nilai *area under the receiver-operator curve* (AUC).

HASIL PENELITIAN

Dari 209 pasien yang memenuhi syarat populasi terjangkau dalam kurun yang ditentukan, sebanyak 59 pasien tidak diikutsertakan sebagai subjek penelitian dengan rincian: 16 pasien pulang atas permintaan sendiri, 3 pasien melanjutkan perawatan di rumah sakit lain, 10 pasien memiliki nilai HbA1C $\geq 6,5\%$, 10 pasien mengalami hipoglikemia, 20 pasien memiliki data tidak lengkap (tidak ada hasil pemeriksaan gula darah atau kreatinin serum dalam 24 jam pertama perawatan). Dengan demikian, pasien yang diikutsertakan menjadi subjek penelitian ini berjumlah 150 orang dengan *participation rate* sebesar 72 persen. Tabel 1 memperlihatkan karakteristik subjek.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=150)

Keterangan	Jumlah
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-laki	83 (55,33)
Perempuan	67 (44,67)
Usia, n (%)	
<40 tahun	37 (24,67)
40-60 tahun	73 (48,67)
>60 tahun	40 (26,67)

Lanjutan tabel 1

Keterangan	Jumlah
Rerata usia subjek penelitian dalam tahun, rerata (SB)	50,5 (14,7)
Ventilasi mekanik (saat masuk perawatan), n (%)	
Ya	37 (24,67)
Tidak	113 (75,33)
Diagnosis, n (%)	
Sepsis	36 (24)
Sepsis berat	22 (14,67)
Syok sepsis	14 (9,33)
Gangguan jantung	35 (23,33)
Gagal jantung	16 (10,67)
UAP	12 (8,00)
NSTEMI	4 (2,67)
STEMI	3 (2,00)
Gangguan neurologis	19 (12,67)
Stroke	14 (9,33)
Status epileptikus	2 (1,33)
Kejang kompleks	2 (1,33)
Meningoensefalitis	1 (0,67)
Gagal napas	16 (10,67)
Trauma kepala	15 (10)
Gangguan ginjal	10 (6,67)
Keganasan	8 (5,33)
Intoksikasi	4 (2,67)
Trauma dada	3 (2)
Trauma abdomen	3 (2)
Ileus obstruktif	1 (0,67)
Luaran (pengamatan 28 hari), n (%)	
Meninggal	52 (34,67)
Hidup	98 (65,33)
Total skor MSOFA, n (%)	
0-7	109 (72,67)
8-11	35 (23,33)
>11	6 (0,04)
Mortalitas berdasarkan kategori skor MSOFA (n=52), n (%)	
0-7	25 (22,94)
8-11	23 (65,72)
>11	4 (66,67)
HbA1c (%), median (min-maks)	5,7 (4,8-6,4)

Subjek kemudian dibagi ke dalam 3 kelompok menurut kadar glukosa darahnya. Tabel 2 memperlihatkan bagaimana skor MSOFA meningkat seiring peningkatan kadar glukosa darah.

Tabel 2. Median Skor MSOFA Berdasarkan Kelompok Glukosa Darah

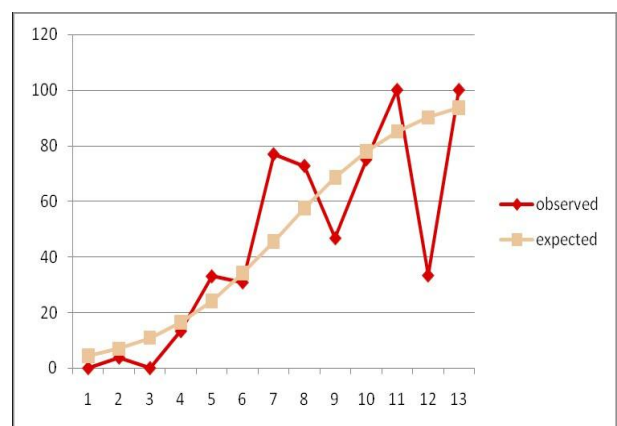
Kadar Glukosa Darah (mg/dl)	Skor MSOFA (median)
<140	5
141-200	5
>200	7,5

Performa Kalibrasi (Akurasi) MSOFA

Pada penelitian ini didapatkan bahwa mortalitas 28 hari pasien penyakit kritis akan semakin meningkat seiring dengan peningkatan total skor MSOFA. Kalibrasi MSOFA sebagai prediktor mortalitas dapat dinilai dengan membandingkan kedua kelompok mortalitas, yaitu *expected* maupun *observed*. Hal ini ditunjukkan pada Tabel 3 dan Gambar 1.

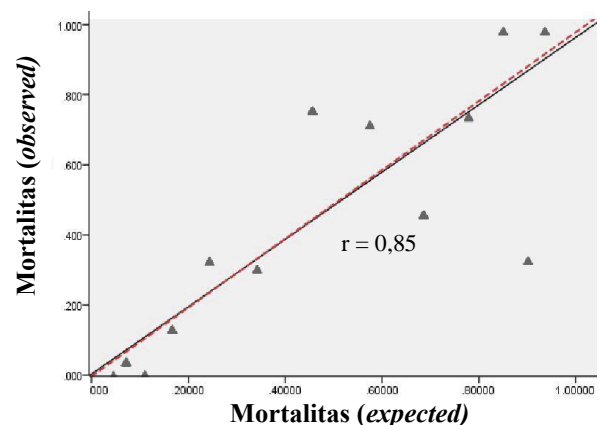
Tabel 3. Kalibrasi MSOFA pada Kelompok *Expected* dan *Observed* (n=150)

Skor	n	Mortalitas (%)	
		<i>Observed</i>	<i>Expected</i>
1	1	0,0	4,5
2	26	3,8	7,1
3	17	0,0	11,0
4	15	13,3	16,6
5	24	33,0	24,3
6	13	30,8	34,2
7	13	76,9	45,6
8	11	72,7	57,5
9	15	46,7	68,6
10	4	75,0	77,9
11	5	100,0	85,0
12	3	33,3	90,1
13	3	100,0	93,6



Gambar 1. Grafik kalibrasi MSOFA pada kelompok *expected* dan *observed*

Uji Hosmer-Lemeshow menunjukkan nilai $\chi^2=13,75$ ($p=0,05$) serta plot kalibrasi menunjukkan koefisien korelasi $r=0,85$ ($p=0,001$), seperti ditunjukkan oleh Gambar 2.



Gambar 2. Grafik Plot Kalibrasi MSOFA

Performa Diskriminasi (Presisi) MSOFA

Kemampuan diskriminasi MSOFA memiliki nilai AUC 0,83 (IK95%; 0,76-0,89) pada kurva ROC. Kadar

glukosa darah memiliki nilai AUC 0,62 (IK95% 0,53-0,72). Penambahan kadar glukosa darah terhadap skor MSOFA tidak menunjukkan adanya peningkatan diskriminasi skor MSOFA dengan AUC 0,83 (IK95% 0,76-0,89), seperti ditunjukkan Gambar 3.

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian dan Kaitannya dengan Mortalitas

Penelitian ini mengikutsertakan pasien dewasa medis maupun bedah dengan batasan usia di atas 18 tahun dengan diagnosis penyakit kritis yang memerlukan perawatan di RSCM. Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien dengan jenis kelamin laki-laki (55,3%) lebih banyak dibandingkan pasien perempuan (44,6%). Penelitian yang dilakukan di berbagai pusat perawatan penyakit kritis juga menunjukkan bahwa subjek laki-laki lebih banyak dari perempuan, seperti penelitian oleh Laupland dkk.²³ (64,1%) dan Garland dkk. (72%).²⁴

Kondisi klinis terbanyak pada penelitian ini adalah sepsis, yaitu sebanyak 24%. Penelitian di berbagai belahan dunia baik di negara berkembang maupun negara maju telah menunjukkan bahwa sepsis masih merupakan masalah utama pada penyakit kritis. Diperkirakan 20 hingga 30 juta individu menderita sepsis setiap tahunnya di seluruh dunia.²⁵ Hal ini menjelaskan tingginya jumlah pasien dengan diagnosis sepsis saat masuk perawatan pada penelitian ini.

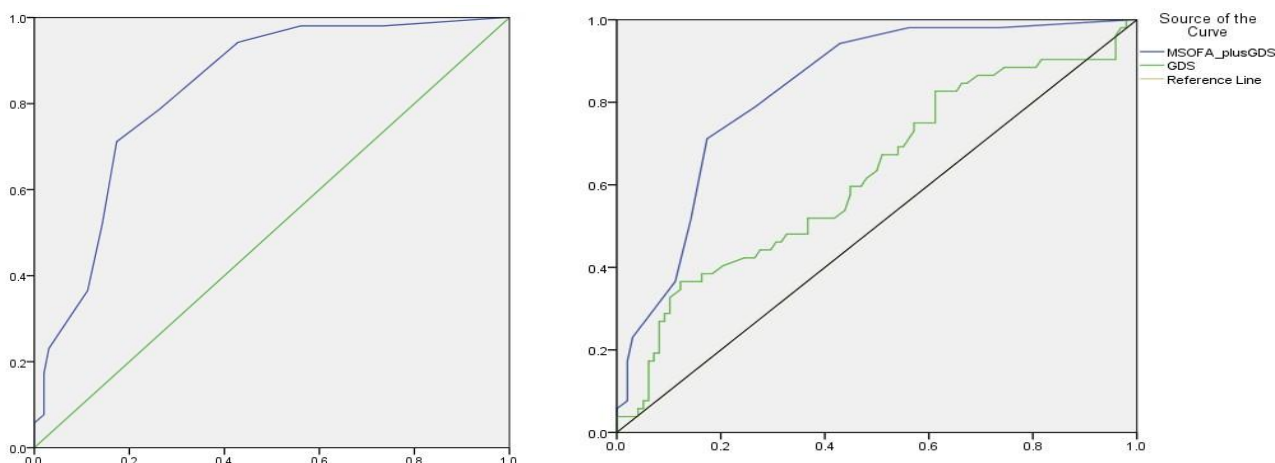
Sebagian besar subjek penelitian (72,67%) memiliki skor MSOFA kurang dari 7 dengan angka mortalitas sebesar 22,94%. Subjek penelitian dengan

skor MSOFA 8-11 sebanyak 23,33% menunjukkan angka mortalitas sebesar 65,72%, sedangkan subjek penelitian dengan skor MSOFA 11 (4%) memiliki angka mortalitas sebesar 66,67%. Hal ini sesuai dengan penelitian tentang MSOFA oleh Grissom dkk. yang juga menunjukkan bahwa meningkatnya skor MSOFA berbanding lurus dengan angka mortalitas.⁸⁻⁹

Mortalitas 28 hari pasien pada penelitian ini adalah sebesar 34,67%. Angka ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan mortalitas di UPI berkisar antara 6,4 hingga 40 persen.² Hal serupa juga didapatkan dari penelitian di Bandung oleh Halim dkk.¹⁰ pada pasien unit perawatan intensif bedah yang menemukan angka mortalitas sebesar 39,8%. Angka mortalitas penelitian ini berbeda cukup jauh dengan mortalitas 30 hari dalam penelitian Grissom dkk. di Utah, Amerika Serikat, yang hanya sebesar 10,5%.⁹ Perbedaan ini diduga timbul karena sumber daya yang terbatas pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju.

Validasi Skor MSOFA sebagai Prediktor Mortalitas

Pada penelitian ini didapatkan kalibrasi sistem skor MSOFA berdasarkan uji Hosmer-Lemeshow memiliki nilai $\chi^2=13,75$ dengan $p=0,05$ yang menunjukkan derajat korespondensi baik ($p>0,05$) antara prediksi kematian atau *expected death* dengan hasil *observed*. Pada uji Hosmer-Lemeshow, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p>0,05$) antara hasil prediksi mortalitas skor MSOFA dengan hasil observasi aktual yang didapatkan dari penelitian ini. Koefisien korelasi yang didapatkan $r=0,85$ yang menunjukkan terdapat hubungan linier



Gambar 3. Kurva ROC Skor MSOFA Tanpa Penambahan dan dengan Penambahan Kadar Glukosa Darah

yang kuat antara prediksi kematian dari MSOFA dengan hasil observasi aktual.²⁹

Rentang nilai AUC adalah 0,50-1,00. Nilai 0,50 menunjukkan tes tidak memiliki kemampuan diskriminasi karena hasil tes yang didapatkan terjadi akibat faktor peluang secara acak.³⁰ AUC dengan nilai 1,00 menunjukkan nilai tes yang sempurna, sedangkan nilai $AUC \leq 0,75$ dianggap tidak bermanfaat secara klinis.³¹ Pada penelitian ini didapatkan kurva ROC skor MSOFA memiliki nilai AUC 0,83 (IK95%, 0,76-0,89). Interpretasi dari hasil penelitian ini adalah bahwa pada pasien yang memiliki *outcome* sistem skor MSOFA dengan AUC 0,83 (IK95%, 0,76-0,89) memiliki probabilitas sebesar 83% untuk memberikan probabilitas lebih tinggi terhadap *outcome* dibandingkan pasien tanpa *outcome* yang dipilih secara acak.²⁹ Hasil evaluasi kemampuan diskriminasi skor MSOFA pada penelitian ini menunjukkan bahwa sistem skor MSOFA bermanfaat sebagai instrumen prediktor mortalitas pada pasien penyakit kritis. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa skor MSOFA dapat memprediksi mortalitas 28 hari dengan akurat.

Mortalitas Berdasarkan Kadar Glukosa Darah

Hiperglikemia (kadar glukosa darah >140 mg/dl) pada pasien penyakit kritis di penelitian ini terjadi pada 52,67% pasien dengan 14% pasien memiliki kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa prevalensi hiperglikemia pada penyakit kritis adalah antara 3-71% tergantung dari batasan hiperglikemia yang digunakan.³²

Nilai tengah HbA1c pasien dengan hiperglikemia yang menjadi subjek penelitian ini adalah 5,7%. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhang dkk. serta Leonidau dkk. yaitu rerata HbA1C pasien kritis tanpa riwayat DM adalah masing-masing 5,82% dan 5,7%.^{17,33}

Median skor MSOFA pasien normoglikemia dan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah >200 mg/dl masing-masing adalah 5 dan 7,5. Penelitian yang dilakukan oleh Leonidau dkk.¹⁷ di Yunani juga menunjukkan bahwa rerata skor SOFA pada pasien sepsis berat tanpa riwayat DM (HbA1c $<6,5\%$) dengan hiperglikemia (GDS ≥ 200 mg/dl) lebih tinggi (4,9) dibandingkan dengan pasien normoglikemia (3,5).

Angka mortalitas pasien dengan hiperglikemia (GDS >140 mg/dl) lebih besar dibandingkan dengan pasien normoglikemia (berturut-turut 40,5% dan 28,2%) dan cenderung meningkat seiring dengan

meningkatnya kadar glukosa darah (63,6% pada GDS >200 mg/dl). Leonidau¹⁷ juga menunjukkan bahwa mortalitas lebih tinggi pada kelompok hiperglikemia akut tanpa riwayat DM (42,5%) dibandingkan dengan kelompok normoglikemia (13,7%) dan kelompok DM (24,6%). Hingga saat ini terdapat dua pendapat mengenai hubungan hiperglikemia akibat stres dengan mortalitas, yaitu sebagai penyebab peningkatan angka mortalitas atau sebagai pertanda peningkatan risiko mortalitas pada pasien penyakit kritis. Patofisiologi terjadinya hiperglikemia pada penyakit kritis telah banyak diteliti, di antaranya peran pelepasan hormon stres (kortisol, adrenalin, dan glukagon) yang menyebabkan peningkatan glikogenolisis, lipolisis, dan proteolisis.³⁴ Sitokin proinflamasi (TNF, IL-1 dan IL-6) juga telah diketahui berperan terhadap terjadinya hiperglikemia pada penyakit kritis, khususnya pada sepsis dan pasien trauma.³⁴⁻³⁵ Banyak penelitian menunjukkan bahwa terdapat kaitan antara hiperglikemia dengan gangguan respons inflamasi, penurunan respons imun, gangguan respons vaskular, gangguan penyembuhan luka, serta penurunan respons sel-sel otak. Hiperglikemia juga telah dikaitkan dengan kondisi hiperkoagulasi dan peningkatan aktivasi, adhesi, dan agregasi *platelet* sehingga meningkatkan kejadian trombosis dan *cardiovascular event*.^{32,35}

Penambahan Kadar Glukosa Darah Sebagai Variabel Skor MSOFA

Kurva ROC penambahan kadar glukosa darah terhadap mortalitas pada penelitian ini memiliki nilai AUC 0,62 (IK95%, 0,53-0,72). Kurva ROC dari skor MSOFA sendiri memiliki nilai AUC 0,83 (IK95%, 0,76-0,89). Penambahan variabel kadar glukosa darah pada kurva ROC skor MSOFA tidak menghasilkan perubahan nilai AUC sehingga disimpulkan bahwa kadar glukosa darah pada skor MSOFA tidak meningkatkan kemampuan diskriminasi atau prediksi mortalitas.

Meskipun berbagai penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa darah saat masuk perawatan memiliki nilai prediktif yang kuat terhadap mortalitas, namun hasil penelitian ini menunjukkan kadar glukosa darah memiliki kemampuan prediksi mortalitas yang rendah. Hasil ini serupa dengan penelitian oleh Rezvanfar³⁶ yang menemukan, nilai prediktif dari kadar glukosa darah saat masuk perawatan terhadap mortalitas pada pasien penyakit kritis medis maupun bedah menunjukkan AUC 0,57 (IK95% 0,53-0,61).

Hal ini diduga karena hiperglikemia memiliki risiko yang bervariasi terhadap mortalitas sesuai dengan diagnosis penyakit yang mendasarinya. Penelitian oleh Falciglia dkk.³⁷ menunjukkan, meskipun terdapat hubungan bermakna antara hiperglikemia dengan mortalitas pada pasien penyakit kritis seperti infark miokard, gagal jantung kongestif, stroke iskemik maupun perdarahan, perdarahan gastrointestinal, gagal ginjal akut, pneumonia, emboli paru, dan sepsis, namun besar risiko mortalitas pada masing-masing penyakit tersebut.

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah selain penilaian kemampuan prediksi mortalitas dari skor MSOFA pada kasus penyakit kritis tanpa riwayat DM baik pasien medis maupun bedah juga mengevaluasi nilai tambah kadar glukosa darah terhadap sistem skor tersebut. Penelitian ini sebelumnya tidak pernah dilakukan di RSCM. Desain kohort prospektif memungkinkan kualitas data yang baik karena didapatkan melalui pemantauan pasien secara langsung. Keterbatasan penelitian ini adalah subjek penelitian yang diikutsertakan adalah pasien gawat darurat medis maupun bedah tanpa riwayat DM sehingga tidak dapat digeneralisasikan pada pasien penyakit kritis dengan DM serta pasien pascabedah elektif.

KESIMPULAN

Skor MSOFA memiliki akurasi dan presisi yang baik untuk memprediksi mortalitas 28 hari pasien dengan penyakit kritis tanpa riwayat DM baik pasien medis maupun bedah yang memerlukan perawatan di unit perawatan intensif RSCM. Penambahan kadar glukosa darah pada skor MSOFA tidak meningkatkan kemampuan prediksi mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mayr VD, Dunser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10(6):1-13.
2. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; 14:207.
3. Peres BD, Melot C, Lopes FF, Nguyen BV, Vincent JL. The multiple organ dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002; 28(11):1619-24.
4. Oda S, Hirasawa H, Sugai T, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, et al. Comparison of sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score and CIS (cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Intensive Care Med* 2000; 26(12):1786-93.
5. Zygun DA, Laupland KB, Fick GH, Sandham JD, Doig CJ. Limited ability of SOFA and MOD scores to discriminate outcome: a prospective evaluation in 1436 patients. *Can J Anaesth* 2005; 52:302-8.
6. Minne L, Abu-Hanna, Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care* 2008; 12(6):R161.
7. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8(5):181-5.
8. Grissom CK, Orme JF, Jensen RL, Jephson AR. A modified sequential organ failure assessment (SOFA) score to predict mortality in critically-ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35:A9.
9. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep* 2010; 4(4):277-84.
10. Halim DA, Murni TW, Redjeki IS. Comparison of APACHE II, SOFA, and modified SOFA scores in predicting mortality of surgical patients in intensive care unit at dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Crit Care & Shock* 2009; 12:157-69.
11. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009; 338:b605.
12. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 2009; 338:b606.
13. Henderson WR, Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ. Hyperglycemia in acutely ill emergency patients--cause or effect? *CJEM* 2006; 8(5):339-43.
14. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373(9677):1798-807.
15. Rattanataweeboon P, Vilaichone W, Vannasaeng S. Stress hyperglycemia in patients with sepsis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(Suppl 2):S88-94.
16. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6(2):102-10.
17. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, Polyzogopoulou E, Fouka K, Gerolymos M, et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci* 2008; 336(6):467-71.
18. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, Von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3397.
19. Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, Rue LW. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, leads to worse outcomes in trauma. *Ann Surg* 2012; 256(3):446-52.
20. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(2):155-9.
21. Takada JY, Ramos RB, Avakian SD, dos Santos SM, Ramires JAF, de Padua Mansur A. BNP and admission glucose as in-hospital mortality predictors in non-ST elevation myocardial infarction. *Scientific World Journal* 2012; 2012:397915.
22. Yang JH, Song PS, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, et al. Prognostic value of admission blood glucose level in patients with and without diabetes mellitus who sustain ST segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Crit Care* 2013; 17(5):R218.
23. Laupland KB. Population-based epidemiology of intensive care: critical importance of ascertainment of residency status. *Crit Care* 2004; 8(6):R431-6.
24. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care* 2013; 17(5):R212.
25. Van Gestel AJ, Bakker C, Veraart PWM, Van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004; 8:R153-62.

26. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grund S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33:606-18.
27. Ponce de Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vazquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28:1316-21.
28. Shukri K. The burden of sepsis: a call to action in support of World Sepsis Day 2013. *Bull Emerg Trauma* 2013; 1(2):52-5.
29. Steyerberg EW. Evaluation of performance in clinical prediction models: a practical approach to development, validation and updating. Springer Science Business Media 2009. p.255-7917.
30. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Crit Care* 2004; 8(6):508-12.
31. Fan J, Upadhye S, Worster A. Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *Can J Emerg Med* 2006; 8(1):19-20.
32. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(5):813-24.
33. Zhang HY, Wu CJ, Li CS. Glycated hemoglobin A1C and diabetes mellitus in critically ill patient. *World J Emerg Med* 2013; 4(3):201-4.
34. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30:748-56.
35. Park BS, Yoon JS, Moon JS, Won KC, Lee HW. Predicting mortality of critically ill patients by blood glucose levels. *Diabetes Metab J* 2013; 37:385-90.
36. Rezvanfar MR, Dalvandy M, Emami AR, Rafiee M, Eshratee B. Hyperglycemia and mortality in critically ill patients. *Pak J Med Sci* 2009; 25(2):232-23.
37. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37(12):3001-9.

