

Faktor-Faktor Prognostik Mortalitas Pasien Sepsis Berat Fase Lanjut di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Arif Sejati,¹ Ceva W Pitoyo,² Suhendro,³ Murdani Abdullah⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM

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

³Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM

⁴Unit Epidemiologi Klinis FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: Initial phase of sepsis is marked by hyperinflammation, while later phase is related to immunosuppression. Cumulative deaths are more common during late phase. To date there has been no specific study to determine prognostic factors and develop a prediction model to predict mortality in late-phase sepsis.

Objective: To discover prognostic factors of mortality in late-phase sepsis patients in intensive care units and to develop a mortality prediction model.

Methods: A retrospective cohort was performed on adult patients with severe sepsis who survived for more than 72 hours in Intensive Care Unit of Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta during October 2011 to November 2012. Independent predictors were identified using Cox's proportional hazard. Statistically significant predictors were quantified in a prediction model. Calibration model was evaluated using Hosmer-Lemeshow test, while discrimination ability was assessed by area under the curve of receiver operating curve.

Results: A total of 220 subjects were recruited. The 28-day mortality in late-phase severe sepsis was 40%. Statistically significant prognostic factors include the reason of ICU admission (medical HR 2,75; CI95% 1,56-4,84 or emergent surgery HR 1,96; CI95% 0,99-3,90), Charlson's comorbidity index >2 (HR 2,07; CI95% 1,32-3,23), and MSOFA score >4 (HR 2,84; CI95% 1,54-5,24). Prediction model has good ability in discrimination (AUC 0,844) and calibration (Hosmer-Lemeshow test p=0,674). Based on the model, mortality risk was classified into low risk (score 0, mortality 5,4%), moderate risk (score 1-2,5, mortality 20,6%), and high risk (score >2,5, mortality 73,6%).

Conclusion: Medical and emergent surgery as reasons of ICU admission, Charlson's comorbidity index >2 and MSOFA score >4 are prognostic factors of mortality in late-phase severe sepsis patients in ICU of Cipto Mangunkusumo Hospital. A model was developed to predict and classify risk of mortality. Risk of mortality was classified into low (score 0), moderate (score 1-2.5) and high (score >2.5).

Key words: Prognostic factors, prediction model, mortality, late-phase severe sepsis.

ABSTRAK

Latar belakang: Fase awal sepsis ditandai dengan hiperinflamasi, sedangkan fase lanjut ditandai dengan immunosupresi. Kematian kumulatif lebih banyak terjadi pada fase lanjut. Saat ini belum terdapat penelitian yang secara khusus meneliti faktor prognostik mortalitas sepsis fase lanjut dan mengembangkan model prediksi mortalitasnya.

Tujuan: Mengetahui faktor prognostik mortalitas sepsis berat fase lanjut di unit perawatan intensif (UPI) dan mengembangkan sistem skor untuk memprediksi mortalitas.

Metode: Penelitian kohort retrospektif dilakukan pada pasien dewasa yang mengalami sepsis berat di UPI Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta pada periode Oktober 2011-November 2012 dan masih bertahan setelah

>72 jam diagnosis sepsis ditegakkan di UPI. Prediktor independen diidentifikasi dengan analisis Cox's proportional

hazard. Prediktor yang bermakna secara statistik dikuantifikasi dalam model prediksi. Kalibrasi model dinilai dengan

uji Hosmer-Lemeshow dan kemampuan diskriminasi dinilai dari area under curve (AUC) dari receiver operating curve.

Hasil: Subjek penelitian terdiri atas 220 pasien. Mortalitas 28 hari sepsis berat fase lanjut adalah 40%. Faktor prognostik yang bermakna adalah alasan masuk UPI (medis HR 2,75; IK95% 1,56-4,84 atau bedah emergensi HR 1,96; IK95% 0,99-3,90), indeks komorbiditas Charlson >2 (HR 2,07; IK95% 1,32-3,23), dan skor MSOFA > 4 (HR 2,84; IK95% 1,54-5,24). Model prediksi memiliki kemampuan diskriminasi yang baik (AUC 0,844) dan kalibrasi yang baik (uji Hosmer-Lemeshow $p=0,674$). Berdasarkan model tersebut risiko mortalitas dapat dibagi menjadi rendah (skor 0, mortalitas 5,4%), sedang (skor 1-2,5, mortalitas 20,6%), dan tinggi (skor >2,5, mortalitas 73,6%). **Kesimpulan:** Kasus medis dan bedah emergensi sebagai alasan rawat UPI, indeks komorbiditas Charlson >2, dan skor MSOFA >4 merupakan faktor prognostik mortalitas sepsis berat fase lanjut di UPI RSCM. Sebuah model telah dikembangkan untuk memprediksi dan mengklasifikasikan risiko mortalitas. Risiko mortalitas dikategorikan ringan jika skor 0, sedang jika skor 1-2,5, dan berat jika skor >2,5.

Kata kunci: Faktor prognostik, model prediksi, mortalitas, sepsis berat fase lanjut.

PENDAHULUAN

Sepsis didefinisikan sebagai infeksi yang ditambah dengan manifestasi sistemik.¹ Sepsis merupakan kondisi yang cukup banyak ditemukan pada pasien di unit perawatan intensif (UPI). Di Amerika Serikat insidens sepsis berkisar antara 73,6-175,9 per 100 000 pasien yang cenderung meningkat tiap dekade dan didapatkan pada 2-11% pasien yang masuk ke UPI. Mortalitasnya mencapai 80% pada tahun 1960-an dan menurun menjadi sekitar 40% pada tahun 1990-an.² Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta angka kematian sepsis mencapai 84,5% pada tahun 2000.³

Dalam perjalanan klinisnya, terdapat perbedaan karakteristik sepsis fase awal dengan fase lanjut. Fase awal ditandai dengan peningkatan respons inflamasi ("badai sitokin"), sedangkan fase lanjut didominasi immunosupresi.⁴ Fase lanjut ditandai dengan penurunan ekspresi HLA-DR pada monosit menjadi kurang dari 30% dan penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 oleh monosit.⁵

Karena sepsis fase lanjut didominasi immunosupresi, faktor-faktor prediktor mortalitas pada fase tersebut dapat berbeda dari faktor prediktor mortalitas pada fase dini. Kondisi-kondisi yang berkaitan dengan penurunan imunitas seperti usia tua, hiperglikemia, hipoalbuminemia, dan komorbiditas seperti keganasan, penyakit ginjal kronik, atau sirosis hati mungkin lebih berperan. Kondisi-kondisi demikian melemahkan kemampuan pasien dalam mengatasi infeksi primer, bahkan meningkatkan risiko infeksi sekunder yang makin memperburuk kondisinya.⁶

Dalam memprediksi mortalitas pasien UPI secara umum, telah terdapat banyak sistem skor seperti *Acute*

Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS), dan *Sepsis-related Failure Assessment* (SOFA). Namun, berbagai sistem skor tersebut tidak dikembangkan secara khusus

untuk pasien sepsis, lebih spesifik lagi sepsis fase lanjut.⁷ Pada beberapa penelitian didapatkan asosiasi yang lemah antara SAPS dengan mortalitas, sedangkan APACHE gagal memprediksi mortalitas pasien sepsis dengan temuan kultur Gram negatif.² Skor SOFA pada awalnya dikembangkan untuk mendeskripsikan morbiditas, bukan untuk memprediksi mortalitas.⁸

Skor *modified* SOFA (MSOFA) dikembangkan oleh Grissom dkk.⁹ untuk mengurangi kebutuhan pemeriksaan penunjang pada skor SOFA. Skor MSOFA lebih mudah

dinilai dan memiliki kemampuan diskriminasi yang tidak jauh berbeda dengan skor SOFA.

Pada tempat dengan karakteristik pasien, sistem pelayanan kesehatan, atau modalitas terapi yang berbeda, kemampuan prediksi sistem skor dapat berbeda pula. Oleh karena itu dibutuhkan suatu penelitian untuk mengetahui faktor-faktor prognostik mortalitas pasien, tidak hanya berdasar sistem skor yang telah ada.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini didesain sebagai penelitian kohort retrospektif. Sampel penelitian adalah pasien sepsis berat fase lanjut yang dirawat di UPI RSCM selama satu tahun (November 2011-Oktober 2012). Pengambilan data rekam medis dilakukan pada Juli 2013. Kriteria penerimaan meliputi usia 18 tahun atau lebih, memenuhi kriteria sepsis berat, dan masih hidup setelah 72 jam kriteria sepsis berat terpenuhi.

Sepsis didefinisikan menurut *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) sebagai infeksi yang ditambah dengan minimal dua dari: (1) suhu $>38,5$ °C atau <35 °C, (2) frekuensi denyut jantung >90 kali/menit, (3) frekuensi napas >20 kali/menit atau PaCO₂ <32 mmHg, (4) leukosit >12.000 sel/mm³, <4000 sel/mm³, atau $>10\%$ bentuk imatur (*band*).¹⁰ Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis dengan hipoperfusi jaringan atau disfungsi organ yang ditandai dengan minimal satu dari: (1) hipotensi akibat sepsis (tekanan darah sistolik <90 mmHg, *mean arterial pressure* <70 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik >40 mmHg), (2) kadar laktat melebihi batas atas nilai normal, (3) produksi urine $<0,5$ ml/kg/jam selama >2 jam setelah resusitasi cairan adekuat, (4) PaO₂/FiO₂ <250 tanpa pneumonia atau <200 jika terdapat pneumonia, (5) kreatinin $>2,0$ mg/dl, (6) bilirubin >2 mg/dl, (7) trombosit $<100 000$, atau (8) INR $>1,5$.¹

Dalam studi ini terdapat tujuh prediktor yang diteliti, yakni usia ≥ 65 tahun, alasan masuk UPI (medis dan pembedahan emergensi), lama perawatan sebelum masuk UPI ≥ 7 hari, indeks komorbiditas Charlson >2 , hiperglikemia (glukosa darah tertinggi dalam 24 jam pertama sepsis berat di UPI >180 mg/dl), hipoalbuminemia (albumin terendah dalam 24 jam pertama sepsis berat di UPI $<2,5$ g/dl), dan skor *Modified Sequential Organ Failure Assessment* saat awal sepsis berat di UPI >4 (Tabel 1).

Tabel 1. Skor Modified Sequential Organ Failure Assessment

Parameter	0	1	2	3	4
SpO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤315	≤235	≤150
Ikterus	Sklera tidak ikterik			Sklera ikterik	
Hipotensi	Tidak hipotensi	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5, atau dobutamin dosis berapa pun	Dopamin >5, epinefrin ≤0,1, norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15, epinefrin >0,1, norepinefrin >0,1
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin serum (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0

Keterangan: MAP=mean arterial pressure

Nilai indeks komorbiditas Charlson didapat dari penjumlahan tiap komorbiditas dengan bobot sebagai berikut: 1 poin untuk infark miokard, gagal jantung kongestif, penyakit vaskular perifer, penyakit serebrovaskular, demensia, penyakit paru kronik, penyakit jaringan ikat, tukak peptik, diabetes, penyakit hati ringan; 2 poin untuk hemiplegia, penyakit ginjal sedang sampai berat, diabetes dengan kerusakan organ, tumor, leukemia, limfoma; 3 poin untuk penyakit hati sedang-berat; 6 poin untuk tumor padat metastatik atau sindrom imunodefisiensi akuisita (SIDA).¹¹

Perhitungan besar sampel dilakukan dengan metode *rule of thumb*. Didapatkan kebutuhan subjek sebanyak 200 orang. Sampel penelitian diambil secara konsekutif dengan melihat rekam medis seluruh pasien yang dirawat di UPI RSCM selama periode November 2011-Oktober 2012 dan memenuhi kriteria inklusi penelitian. Yang disebut luaran adalah pasien yang meninggal dalam 28 hari perawatan. Pembatasan 28 hari dilakukan karena sebagian besar kematian akibat sepsis terjadi pada periode ini.¹²

Data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan program komputer IBM SPSS versi 20. Analisis bivariat menggunakan *Cox's proportional hazard regression analysis*. Variabel dianggap bermakna jika memiliki $p < 0,05$. *Hazard ratio* (HR) dengan interval kepercayaan 95% ditampilkan pada variabel yang bermakna. Variabel yang memiliki $p < 0,20$ pada analisis bivariat dimasukkan ke dalam analisis multivariat menggunakan *Cox's proportional hazard regression analysis*. Variabel independen pada analisis multivariat akan dimasukkan dalam model prognostik dengan regresi logistik. Kalibrasi model diuji dengan tes Hosmer-Lemeshow. Diskriminasi model diuji dengan *area under receiver operating characteristic curve* (AUC). Sistem skor dibuat dengan melakukan pembobotan masing-masing variabel yang bermakna, dengan cara membagi koefisien regresi dengan *standard error*. Klasifikasi risiko mortalitas

berdasarkan sistem skor ditentukan dengan metode *eyeballing*.

HASIL PENELITIAN

Dalam periode 12 bulan didapatkan 978 pasien yang dirawat di UPI RSCM. Dari jumlah tersebut terdapat 270 (27,6%) pasien dewasa dengan sepsis berat. Sebanyak 220 (81,5%) pasien bertahan hidup lebih dari 72 jam. Karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 2. Dari segi jenis kelamin tidak banyak perbedaan jumlah pasien laki-laki dan perempuan. Pasien yang masuk UPI karena masalah medis seperti gagal napas, renjatan, dan penurunan kesadaran berjumlah 43,6%. Pasien pascabedah baik emergensi (trauma, akut abdomen, perdarahan intrakranial) maupun elektif mencapai 56,4%. Tidak banyak didapatkan pasien berusia tua (>65 tahun), yaitu hanya 15,9%. Lama perawatan sebelum masuk UPI berkisar 0-61 hari dengan median 4 hari.

Komorbiditas yang paling banyak ditemukan adalah keganasan (39,3%). Dari 85 pasien sepsis dengan keganasan, 58 (68,2%) orang merupakan pasien pascabedah elektif (biopsi, eksisi tumor, prosedur Whipple), sedangkan 5 (5,8%) orang adalah pasien pascabedah emergensi seperti laparotomi pada tumor gaster perforasi. Banyaknya pasien keganasan pascabedah elektif menunjukkan banyaknya pasien keganasan yang memerlukan tindakan operatif atau dapat juga menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi pada pasien dengan keganasan.

Komorbiditas kedua terbanyak adalah diabetes melitus (27,7%). Pada pasien dengan episode hiperglikemia, riwayat diabetes melitus didapatkan pada 49% pasien. Komorbiditas lain yang lebih jarang ditemukan antara lain *stroke*, gagal jantung, penyakit ginjal kronik, dan sirosis. Mayoritas pasien memiliki minimal satu komorbiditas. Pasien yang tidak memiliki komorbiditas hanya 20,9%. Median indeks komorbiditas Charlson adalah 2 dengan rentang 0-10.

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian (n=220)

Karakteristik	
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	109 (49,5)
Perempuan	111 (50,5)
Alasan masuk UPI, n (%)	
Medis	96 (43,6)
Pembedahan elektf	80 (36,4)
Pembedahan emergensi	44 (20,0)
Usia (tahun), median (min-maks)	49 (18-86)
Lama perawatan sebelum UPI (hari), median (min-maks)	4 (0-61)
Indeks komorbiditas Charlson, median (min-maks)	2 (0-10)
Jenis komorbiditas, n (%)	
Keganasan	85 (38,6)
Diabetes melitus	61 (27,7)
Gagal jantung	32 (14,5)
Stroke	27 (11,6)
Penyakit ginjal kronik	22 (10,0)
Tuberkulosis	14 (6,3)
Lain-lain	30 (12,9)
Glukosa darah tertnggi (mg/dl), rerata + SB	210 (SD 91,9)
Albumin (g/dL), rerata + SB	2,3 (SD 0,6)
Skor MSOFA, median (min-maks)	6 (1-17)
Jenis gagal organ, n (%)	
Kardiovaskular	123 (55,9)
Respirasi	110 (50,0)
Sistem saraf pusat	68 (30,9)
Ginjal	59 (26,8)
Hepar	14 (6,3)
Sumber infeksi, n (%)	
Saluran napas	148 (67,2)
Intraabdomen/saluran cerna	72 (32,7)
Kulit/jaringan lunak	34 (15,4)
Saluran kemih	19 (8,6)
Intrakranial	9 (4,1)
Bakteremia, n (%)	18 (8,2)

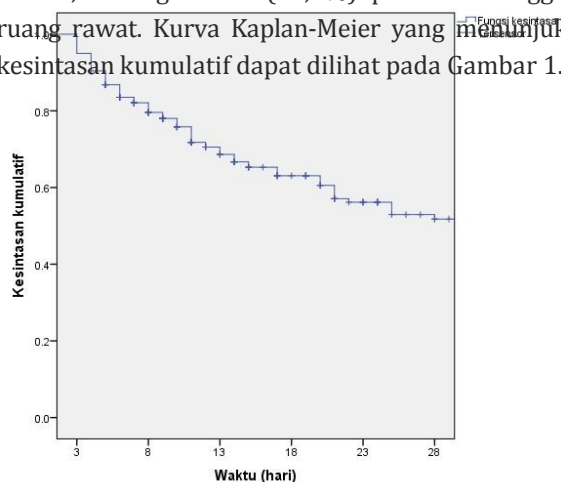
Keterangan: SB=simpang baku

Terdapat 88 (40%) pasien sepsis fase lanjut yang meninggal dalam 28 hari perawatan di rumah sakit. Dari jumlah itu, 69 (78,4%) pasien meninggal dalam perawatan

Tabel 3. Analisis Bivariat (n=220)

Variabel	Meninggal n (%)	Hidup n (%)	p	Hazard ratio (IK 95%)
Usia tua				
Ya		70 (84,3)		
Tidak (referensi)				
Alasan masuk UPI				
Medis		79 (82,3)		
Pembedahan emergensi		28 (63,6)		
Pembedahan elektf (referensi)				
Lama perawatan sebelum masuk ≥7 hari				
Ya		52 (61,2)		
Tidak (referensi)				
Indeks komorbiditas Charlson >2				
Ya		25 (32,9)		
Tidak (referensi)				
Hiperglikemia				
Ya		67 (59,3)		
Tidak (referensi)				
Hipoalbuminemia				
Ya		40 (54,8)		
Tidak (referensi)				
Skor MSOFA >4				
Ya		62 (45,3)		
Tidak (referensi)				

di UPI, sedangkan 19 (21,6%) pasien meninggal di ruang rawat. Kurva Kaplan-Meier yang menunjukkan kesintasan kumulatif dapat dilihat pada Gambar 1.

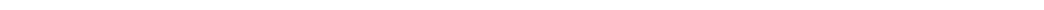


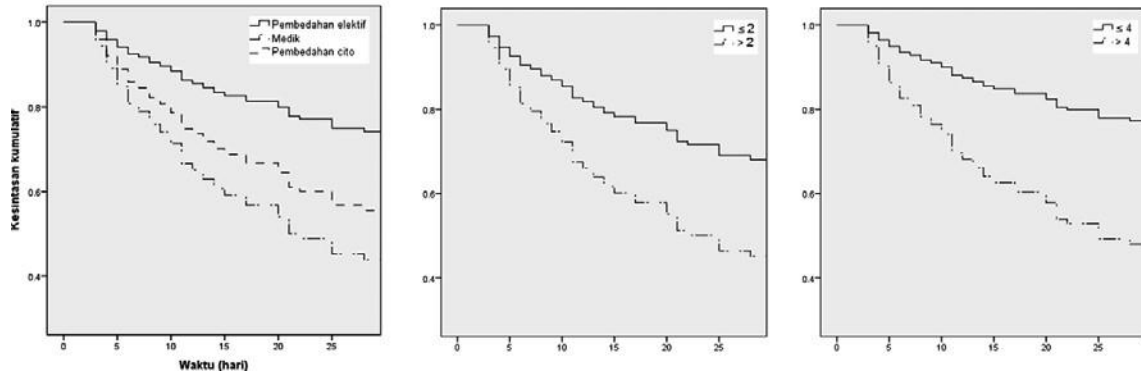
Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier Menunjukkan Kesintasan Kumulatif

Data yang tidak lengkap didapatkan hanya pada variabel albumin, yaitu pada 29 (13,2%) pasien. Pada pasien yang meninggal data albumin tidak didapatkan pada 7 dari 88 pasien (7,9%), sedangkan pada pasien yang hidup 22 dari 132 (16,6%). Dilakukan imputasi multipel pada data yang tidak lengkap untuk kemudian dianalisis.

Analisis bivariat menggunakan *Cox's proportional hazard regression* menunjukkan faktor prognostik yang bermakna secara statistik adalah usia tua, alasan masuk UPI, indeks komorbiditas Charlson, dan skor MSOFA. Hasil analisis bivariat tercantum dalam Tabel 3.

0,04	1,68 (1,03-2,74)
<0,01	4,24 (2,46-7,30)
0,04	2,06 (1,04-4,08)
0,86	0,96 (0,62-1,48)
<0,01	2,97 (1,94-4,54)
0,49	1,16 (0,76-1,76)
0,85	0,96 (0,62-1,48)
<0,01	4,25 (2,36-7,66)





Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier: (1) Alasan Masuk UPI, (2) Indeks Komorbiditas Charlson, (3) Skor MSOFA

Dari hasil di atas, regresi logistik digunakan untuk membuat model probabilitas kematian:

$$1$$

$$1 + e^{-2,903+1,912(alasan\ medis)+1,019(alasan\ pembedahan\ emergensi)+1,487(Charlson>2)+1,449(MSOFA>4)}$$

Pada analisis multivariat menggunakan Cox's *proportional hazard regression analysis* dengan metode *backward stepwise* (Tabel 4), variabel yang bermakna secara statistik adalah alasan masuk medis (HR 2,75; IK95% 1,56-4,84; p<0,001) dan pembedahan emergensi (HR 1,96; IK95% 0,99-3,90; p=0,05), indeks komorbiditas Charlson >2 (HR 2,07; IK95% 1,32-3,23; p=0,001), dan skor MSOFA >4 (HR 2,84; IK 95% 1,54-5,24; p=0,001).

Tabel 4 Analisis Multivariat

Variabel	Hazard ratio (IK 95%)	P
Alasan masuk ICU		0,02
Medis	2,75 (1,56 - 4,84)	<0,001
Pembedahan emergensi	1,96 (0,99 - 3,90)	0,05
Indeks komorbiditas Charlson > 2	2,07 (1,32 - 3,23)	0,01
Skor MSOFA > 4	2,84 (1,54 - 5,24)	0,01

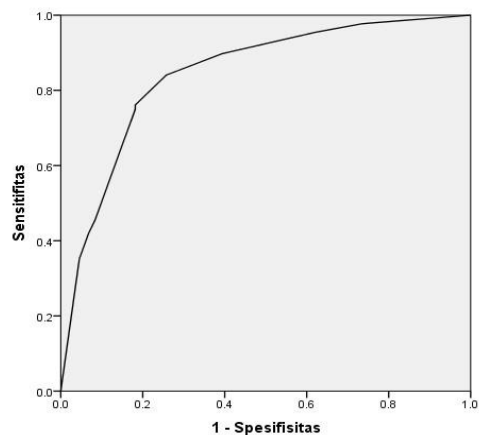
Variabel usia tua (HR 0,86; IK95% 0,51-1,44; p=0,56) tereliminasi oleh indeks komorbiditas Charlson dan skor MSOFA pada model akhir. Kurva Kaplan-Meier untuk variabel-variabel tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.

Untuk memudahkan penggunaan sehari-hari dilakukan simplifikasi model di atas menjadi sistem skor. Pembobotan masing-masing faktor dilakukan dengan membagi koefisien regresi dengan *standard error* (Tabel 5).

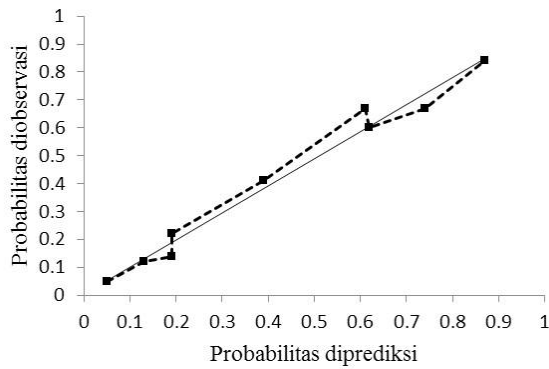
Tabel 5. Regresi Logistik untuk Mengembangkan Sistem Skor Prediksi Mortalitas

Variabel	Koefisien regresi (B)	SE	B/SE	Skor	Pembulatan
Alasan masuk UPI					
Pembedahan elektif (referensi)	1,912	0,395	4,84	0	0
Medis	1,019	0,460	2,21	2,19	2
Pembedahan emergensi				1	1
Indeks komorbiditas Charlson > 2	1,487	0,362	4,11	1,85	2
Skor MSOFA > 4	1,449	0,386	3,75	1,69	1,5

Sistem skor tersebut memiliki kemampuan diskriminasi yang baik dengan AUC 0,84 (IK95% 0,791-0,897) dan kalibrasi yang baik berdasarkan uji Hosmer-Lemeshow (p=0,67) (Gambar 3 dan 4). Nilai *Nagelkerke R-squared* model tersebut adalah 0,46.



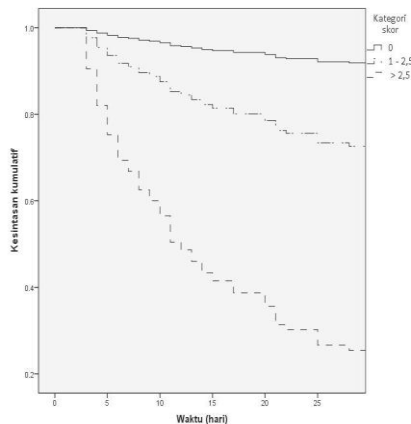
Gambar 3. Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) dengan AUC 0,844 (IK95% 0,79-0,9)



Gambar 4. Kurva Kalibrasi Model Sesuai Uji Hosmer-Lemeshow (Garis Terputus)

Tabel 6. Klasifikasi Mortalitas Berdasarkan Skor

Skor	Risiko	Mortalitas
0	Rendah	5,4%
1 - 2,5	Sedang	20,6%
> 2,5	Tinggi	73,6%



Gambar 5. Kurva Kesintasan Kumulatif Berdasarkan Kategori Skor

DISKUSI

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini didapatkan jumlah subjek laki-laki dan perempuan relatif berimbang, yaitu 49,5% dan 50,5%. Dari studi-studi sebelumnya, hubungan jenis kelamin dengan mortalitas sepsis memang belum jelas. Perbedaan yang ada mungkin lebih dipengaruhi faktor usia, komorbiditas, atau akses terhadap fasilitas kesehatan.¹³

Median usia sampel adalah 49 (18-86) tahun dengan mayoritas (84,1%) subjek berusia kurang dari 65 tahun. Angka tersebut berbeda cukup jauh dengan data dari negara-negara maju terutama pada dasawarsa terakhir. Studi di Eropa menunjukkan

median usia 65 tahun, sedangkan studi di Amerika Serikat menunjukkan rerata usia 60,8 tahun.^{14,15} Namun angka tersebut hampir sama dengan data di Filipina dengan rerata usianya 48,7 tahun.¹⁶

Komorbiditas ditemukan pada 79,1% pasien dan dapat disebabkan status RSCM sebagai rumah sakit rujukan nasional yang menerima pasien dengan kondisi lebih berat. Sebagai perbandingan, di Amerika Serikat komorbiditas ditemukan hanya pada 55% pasien.¹³ Komorbiditas seperti keganasan, diabetes melitus, atau penyakit ginjal kronik menyebabkan penurunan imunitas dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan sepsis.¹⁷⁻¹⁹ Komorbiditas yang paling sering ditemukan adalah keganasan, yaitu sebanyak 38,5%.

Insidens dan Mortalitas

Sepsis merupakan kasus yang sering ditemukan di UPI. Pada penelitian ini didapatkan kejadian sepsis berat di UPI RSCM sebesar 27,6%. Pasien yang bertahan sampai fase lanjut adalah sebesar 81,5%. Insidens sepsis pada penelitian ini hampir sebanding dengan data dari 24 negara di Eropa pada tahun 2002, yaitu sebesar 24,7%.¹⁵ Data dari Filipina juga menunjukkan hasil yang serupa, yaitu 24,8%.¹⁶ Namun, angka tersebut lebih besar jika dibandingkan dengan data di Amerika Serikat yang berkisar 2-11%.²

Angka mortalitas sepsis berat fase lanjut pada penelitian ini adalah 40%. Walaupun insidens sepsis hampir sama dengan Eropa, mortalitas pasien di UPI RSCM lebih tinggi. Penelitian *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients* (SOAP) menunjukkan mortalitas rata-rata pasien sepsis berat di Eropa sebesar 24%.¹⁵ Lebih khusus lagi, penelitian Blanco dkk.²⁰ di Spanyol melaporkan mortalitas sepsis fase lanjut sebesar 33,1%. Di kawasan Asia pada tahun 2009 Phua dkk.²¹ melaporkan mortalitas rata-rata pada negara berpenghasilan menengah termasuk Indonesia adalah sebesar 50%.

Variabel Penelitian

Alasan Masuk UPI

Pada penelitian ini alasan masuk UPI merupakan faktor prognostik yang bermakna. Alasan medis (HR 2,75; p<0,001) dan pembedahan emergensi (HR 1,96; p=0,05) meningkatkan risiko mortalitas. Vincent dkk.¹⁵ menemukan bahwa alasan medis merupakan faktor risiko mortalitas pasien sepsis di ICU dengan OR 1,4. Esteban dkk.²² menemukan alasan medis

dikaitkan dengan mortalitas lebih tinggi (OR 1,27) sedangkan alasan bedah dikaitkan dengan mortalitas lebih rendah (OR 0,78).

Peningkatan mortalitas pada pasien dengan alasan medis dapat dijelaskan dengan beberapa hal. Lebih banyak pasien medis yang mengalami gagal napas dan membutuhkan ventilator dibandingkan pasien bedah. Pada penelitian ini terlihat rerata SpO₂/FiO₂ pasien medis lebih buruk dibanding pasien pascabedah elektif dan emergensi (181,8 dibanding 236,4 dan 235,8). Gagal napas disebabkan oleh kondisi-

kondisi yang berkaitan dengan mortalitas tinggi seperti

pneumonia, PPOK eksaserbasi akut, henti jantung, atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).²²

Seringkali pasien medis juga memiliki kondisi dasar yang lebih buruk atau komorbiditas yang lebih banyak. Pada penelitian ini rerata indeks komorbiditas Charlson pasien medis lebih tinggi dibanding pascabedah elektif dan emergensi (2,91 dibanding 2,09 dan 1,27). Demikian pula rerata skor MSOFA pasien medis lebih tinggi (7,30 dibanding 4,52 dan 5,09). Beberapa penelitian di luar negeri juga menunjukkan hal serupa. Penelitian Van Den Berghe dkk.^{23,24} memperlihatkan rerata skor APACHE II awal yang jauh lebih tinggi dibanding pasien UPI bedah (23 pada UPI medis dibanding 9 pada UPI bedah). Charles dkk.²⁵ menunjukkan mortalitas akibat kandidemia pada pasien medis lebih tinggi dibanding pasien bedah (85,2% dibanding 45,2%).

Pada pasien bedah terdapat perbedaan mortalitas

antara pembedahan elektif dengan emergensi. Pasien yang menjalani pembedahan emergensi sering kali belum mendapatkan evaluasi dan tata laksana praoperatif yang memadai. Kondisi-kondisi yang menyebabkan pasien memerlukan pembedahan emergensi juga biasanya menyebabkan gangguan fisiologi yang lebih berat.²⁶ Selain itu, komplikasi yang terjadi diketahui cukup tinggi. Akinbami dkk.²⁷ menemukan komplikasi respiratori seperti pneumonia,

intubasi yang tidak direncanakan, dan penggunaan ventilator berkepanjangan sebesar 47%, infeksi kulit dan jaringan lunak 18%, serta sepsis 18%. Penelitian pada pasien dengan karsinoma kolon menunjukkan mortalitas lebih tinggi pada pembedahan emergensi dibanding elektif (34% dibanding 7%) dan peningkatan morbiditas (64% dibanding 24%).²⁸

Indeks Komorbiditas Charlson

Pada penelitian ini komorbiditas lebih berat

yang dinilai dari indeks Charlson >2 merupakan faktor prognostik mortalitas (HR 2,07; p=0,01). Hal tersebut sejalan dengan temuan Lesen dkk.²⁹ Indeks Charlson yang tinggi meningkatkan risiko kematian (OR 3) selama perawatan maupun kematian jangka panjang. Penelitian Guidet dkk.³⁰ memperlihatkan sepsis dengan gagal organ dihubungkan dengan indeks Charlson yang lebih tinggi, disertai dengan mortalitas yang meningkat (OR 2,93). Selain itu, pada penelitian ini komorbiditas ditemukan pada mayoritas pasien (79,1%), jauh lebih banyak dibandingkan data di Amerika Serikat dengan komorbiditas ditemukan hanya pada 55% pasien.¹³

Komorbiditas seperti keganasan, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, atau sirosis hepatitis diketahui dapat menurunkan sistem imun. Pada keganasan, sel tumor memproduksi berbagai zat yang bersifat immunosupresif seperti TGF- β , Fas ligan solubel dan enzim indolamin-2,3-dioksigenase (IDO). Pada lingkungan mikro tumor didapatkan dominasi sel T_{reg} yang menghambat respons imun.³¹ Selain itu pasien-pasien dengan keganasan juga dapat mengalami immunosupresi akibat pengobatan seperti kemoterapi, radiasi, dan glukokortikoid.³² Pada diabetes terjadi hiperglikemia yang menyebabkan gangguan selular (kerusakan mitokondria, disfungsi neutrofil dan endotel), gangguan molekular (inhibisi komplemen, kerusakan oksidatif), dan gangguan cairan dan elektrolit.³³ Selain itu, komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada diabetes lama dapat menurunkan respons tubuh terhadap bakteremia.

Pada penyakit ginjal kronik didapatkan berkurangnya produksi IL-2 yang menurunkan proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi sel T efektor. Selain itu didapatkan juga disfungsi sel dendritik dan berbagai molekul kostimulatori sehingga respons terhadap antigen berkurang.^{34,35} Pada sirosis hepatitis terjadi pirau portosistemik sehingga eliminasi patogen maupun toksin di sistem retikuloendotel berkurang. Gangguan fungsi berbagai sel imun seperti makrofag, monosit, neutrofil, dan limfosit, serta penurunan kadar komplemen juga didapatkan pada sirosis.^{36,37}

Skor MSOFA

Pada penelitian ini skor MSOFA >4 pada hari pertama masuk merupakan faktor prognostik yang bermakna (HR 2,84; p=0,01). Walaupun tidak khusus pada pasien sepsis, penelitian Grissom dkk.⁹ menunjukkan bahwa MSOFA hari pertama

memprediksi mortalitas di UPI dengan AUC 0,84, tidak berbeda bermakna dengan SOFA (AUC 0,83; $p=0,33$). Halim dkk.³⁸ juga menunjukkan skor MSOFA dan SOFA hari pertama memiliki kemampuan diskriminasi yang hampir sama (AUC 0,75 pada MSOFA, AUC 0,73 pada SOFA).

Usia Tua

Pada usia tua diketahui terjadi *immunosenescence* yang melibatkan berbagai komponen sistem imun. Sebagai contoh pada sistem imun bawaan terjadi penurunan kapasitas fagositik neutrofil dan makrofag, pada sistem imun adaptif terjadi penurunan ekspresi molekul kostimulatori sel limfosit T dan penurunan respons antibodi terhadap antigen spesifik.³⁹

Pada penelitian ini usia tua bukan merupakan faktor prognostik yang bermakna secara statistik pada analisis multivariat, walaupun bermakna pada analisis bivariat (HR 1,68; $p=0,04$). Median usia sampel adalah 49

(18-86) tahun dan pasien berusia ≥ 65 tahun sebanyak 15,9%. Jika dibandingkan dengan negara maju maka median usia pada penelitian ini jauh lebih muda.^{14,15}

Hal yang menarik dari berbagai penelitian adalah perubahan-perubahan fisiologis pada usia tua tidak selalu diterjemahkan sebagai peningkatan dramatis mortalitas. Peningkatan risiko mortalitas yang lebih tinggi memang tampak pada penelitian-penelitian di Amerika Serikat, namun tidak demikian di Asia. Studi yang melibatkan 500 rumah sakit di Amerika Serikat menunjukkan bahwa usia ≥ 65 tahun meningkatkan risiko mortalitas dengan OR 2,26 (IK95% 2,17-2,36).¹⁴ Penelitian multisenter di Asia oleh Phua dkk.²¹ menunjukkan usia yang lebih muda dikaitkan dengan sedikit penurunan risiko mortalitas dengan OR 0,98 (IK95% 0,98-0,99), sedangkan studi di Filipina tidak menemukan hubungan yang bermakna antara usia tua dengan mortalitas.¹⁶ Perbedaan tersebut mungkin disebabkan kapasitas UPI di negara-negara berkembang yang lebih terbatas sehingga pasien yang dirawat memiliki komorbiditas dan gagal organ yang lebih berat. Akibatnya, pengaruh komorbiditas dan gagal organ lebih dominan terhadap mortalitas dibandingkan pengaruh usia.

Lama Perawatan Sebelum Masuk UPI

Pada penelitian ini lama perawatan sebelum masuk bukan merupakan faktor prognostik yang bermakna (HR 0,96; IK95% 0,62-1,48; $p=0,86$). Median lama perawatan adalah 4 hari dengan rentang

0-61 hari. Lamanya perawatan sebelum masuk UPI dapat menggambarkan pasien pada mulanya stabil namun dalam perjalanannya mengalami sepsis sehingga membutuhkan perawatan yang lebih intensif atau mengimplikasikan keterbatasan kapasitas UPI sehingga pasien tidak dapat langsung ditransfer dari ruang rawat. Pada penelitian Young dkk.^{40,41} dan Cardoso dkk.⁴⁰ diketahui penundaan masuk UPI pada pasien-pasien yang sebenarnya sudah terindikasi dapat meningkatkan mortalitas. Efek positif perawatan UPI terlihat lebih jelas jika pasien yang memiliki indikasi mendapat tempat di UPI dalam 3 hari pertama.⁴²

Pada pasien yang lebih lama dirawat, risiko infeksi nosokomial juga meningkat. Infeksi nosokomial seringkali disebabkan oleh patogen yang resisten terhadap berbagai macam antimikroba.⁴³ Namun demikian, Moreno dkk.⁴⁴ menemukan bahwa faktor infeksi (jenis patogen, lokasi infeksi, ekstensi infeksi) hanya menerangkan 19,8% penyebab kematian pada pasien sepsis.

Hipoalbuminemia

Pada beberapa penelitian hipoalbuminemia merupakan faktor prognostik yang buruk terhadap mortalitas. Namun belum jelas apakah hipoalbuminemia merupakan penyebab langsung atautkah hanya penanda kondisi dasar yang lebih berat.⁴⁵

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar albumin serum $2,29 \pm 0,62$ g/dl. Hipoalbuminemia bukan merupakan faktor prognostik mortalitas yang bermakna secara statistik (HR 0,96; IK95% 0,62-1,48; $p=0,85$). Metaanalisis yang dilakukan Vincent dkk.⁴⁶ menemukan bahwa tiap penurunan kadar albumin serum sebanyak 1 g/dl, didapatkan peningkatan kemungkinan mortalitas 13,7% dan morbiditas 89%. Namun dalam metaanalisis tersebut penyakit dasar dan

kondisi subjek yang diinklusi sangatlah beragam, mulai dari pasien kritis, nonkritis, penyakit autoimun, hingga keganasan. Pada penelitian *saline versus albumin fluid evaluation* (SAFE study) yang melibatkan 6 045 subjek di UPI, ditemukan hubungan hipoalbuminemia ($\leq 2,5$ g/dL) awal dengan mortalitas (OR 1,3; IK95% 1,16-1,51; $p<0,01$). Namun tidak didapatkan perbedaan mortalitas

pada pasien yang mendapat albumin dibanding NaCl 0,9% (OR 0,99; IK95% 0,87-1,11) walaupun pemberian albumin diikuti peningkatan kadar albumin secara bermakna. Dengan demikian, hipoalbuminemia dapat dianggap sebagai penanda keadaan umum yang lebih berat semata.⁴⁷

Hiperglikemia

Hiperglikemia bukan merupakan faktor prognostik yang bermakna (HR 1,16; IK95% 0,76-1,76; $p=0,49$). Median gula darah sewaktu dalam penelitian ini adalah 183 (rentang 87-573). Separuh dari pasien dengan hiperglikemia tidak memiliki riwayat diabetes melitus.

Berbagai studi sebelumnya melaporkan hubungan yang beragam antara hiperglikemia dengan mortalitas. Schuetz dkk.⁴⁸ meneliti hubungan hiperglikemia awal dengan mortalitas pasien sepsis nonkritis. Pada pasien yang diabetik dengan kadar glukosa darah >180 mg/dL didapatkan peningkatan mortalitas dengan OR 9,3 (IK95% 1,9-44,0), sedangkan pada pasien nondiabetik tidak didapat hubungan yang bermakna. Penelitian Freire dkk.⁴⁹ pada pasien UPI medis menunjukkan hal sebaliknya. Hiperglikemia inisial tidak meningkatkan risiko mortalitas (OR 0,9; IK95% 0,3-2,4; $p=0,75$).

Manfaat Klinis

Skor yang dihasilkan dapat menentukan prognosis mortalitas pasien sepsis berat fase lanjut. Informasi tersebut dapat bermanfaat sebagai dasar pemberian informasi kepada keluarga pasien, seleksi pasien yang akan masuk atau keluar dari UPI terutama dalam kondisi keterbatasan tempat, serta dapat berperan dalam tata laksana pasien.

Tidak semua faktor prognostik yang bermakna dapat dikendalikan. Sebagai contoh, alasan masuk UPI dan komorbiditas tidak dapat dimodifikasi saat telah terjadi sepsis. Dalam hal tersebut, upaya preventif mungkin lebih berperan mengurangi mortalitas. Sebagai contoh, pada indeks komorbiditas Charlson diabetes melitus dengan komplikasi memiliki bobot lebih tinggi dibanding diabetes melitus tanpa komplikasi, keganasan dengan metastasis lebih tinggi dibanding tanpa metastasis, sirosis dekompensata lebih tinggi dibanding penyakit hati ringan. Oleh sebab itu upaya di masyarakat untuk mencegah timbulnya komplikasi pada pasien diabetes melitus, deteksi dan terapi dini pasien dengan keganasan, atau terapi hepatitis untuk mencegah sirosis diharapkan dapat menurunkan mortalitas sepsis di masa mendatang.

Sistem skor dapat membantu pemilihan strategi tata laksana pasien. Berbagai tatalaksana konvensional terutama yang tidak membutuhkan sumber daya besar harus diberikan pada pasien kelompok risiko mortalitas rendah hingga tinggi. Pada kelompok mortalitas

sedang (skor 1-2,5) atau tinggi (skor $>2,5$) tata laksana konvensional saja dirasa masih belum cukup, sehingga dapat dipertimbangkan terapi yang lebih agresif.

Kelebihan dan Kekurangan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah fokusnya pada sepsis fase lanjut. Banyak penelitian baik di luar maupun dalam negeri yang meneliti faktor prognostik pasien sepsis tanpa memperhitungkan fasenya. Pada fase sepsis yang berbeda dapat terjadi berbagai kelainan fisiologis yang berbeda pula, sehingga faktor prognostik mortalitas sepsis secara umum belum tentu memiliki kemaknaan yang sama pada fase lanjut. Dalam hal identifikasi sepsis, dilakukan telaah seluruh rekam medis pasien UPI berdasarkan kriteria yang telah ditentukan, tidak hanya berdasarkan diagnosis yang tercantum/tertulis di rekam medis. Selain itu berbagai parameter fisiologis tercatat dengan baik pada status UPI. Hal tersebut membantu perhitungan prevalensi dan seleksi kasus sepsis yang lebih akurat.

Pemeriksaan laboratorium pada pasien baru di UPI umumnya cukup lengkap sehingga meminimalkan data yang hilang. Data yang tidak lengkap hanya didapatkan pada variabel albumin dengan jumlah yang relatif sedikit. Perlakuan terhadap data yang tidak lengkap menggunakan imputasi multipel. Diketahui penggunaan imputasi multipel lebih superior dibandingkan *case complete analysis*, yaitu hanya data yang lengkap yang dianalisis.⁵⁰

Kekurangan penelitian ini adalah sifatnya yang retrospektif sehingga masih mungkin terdapat bias, terutama bias informasi. Data dalam status UPI di luar parameter fisiologis, laboratorium, dan terapi terkadang tidak lengkap. Beberapa status hanya mencantumkan diagnosis utama sehingga menyulitkan dalam penilaian komorbiditas. Hal tersebut diatasi dengan penelusuran resume pasien di rekam medis elektronik, baik pada perawatan saat itu maupun perawatan sebelumnya. Namun demikian tidak semua pasien dapat diperiksa semua komorbiditasnya, sehingga penyakit komorbid yang tercatat mungkin hanya yang tampak secara klinis.

KESIMPULAN

Alasan masuk UPI (medis atau pembedahan emergensi), indeks komorbiditas Charlson >2 , dan skor MSOFA >4 merupakan faktor prognostik yang bermakna terhadap terjadinya mortalitas pada pasien sepsis berat fase lanjut di UPI RSCM. Model prognostik

mortalitas sepsis fase lanjut adalah: 2 (jika alasan masuk medis) + 1 (jika alasan masuk pembedahan emergensi) + 2 (jika indeks komorbiditas Charlson >2) + 1,5 (jika skor MSOFA >4). Model tersebut memiliki kemampuan diskriminasi dan kalibrasi yang baik. Risiko mortalitas dikategorikan ringan jika skor 0, sedang jika skor 1-2,5, dan berat jika skor >2,5.

DAFTAR PUSTAKA

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637.
- Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl):S109-16.
- Sukrisman L, Tambunan KL, Suhendro, Sukmana N. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in sepsis scoring system of a thrombosis-hemostasis center. *Acta Med Indones* 2004; 36(1):19-25.
- Xiao H, Siddiqui J, Remick DG. Mechanisms of mortality in early and late sepsis. *Infect Immun* 2006; 74(9):5227-35.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112(1):235-43.
- Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(11):813-22.
- Kelley MA. Predictive scoring systems in the intensive care unit. In: Basow DS, editor. *UpToDate*. Ed 19.3. Waltham: MA; 2011.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: on behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707-10.
- 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.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-55.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-83.
- Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32(5 Suppl):S223-8.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-10.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-54.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2):344-53.
- Alejadria MM, Lansang MAD, Fonbuena GE, Fadreguilan E, Timbreza F, Luna Md, et al. Epidemiology and predictors of mortality from sepsis in medical patients at UP-PGH. *Phil J Microbiol Infect Dis* 2000; 29(2):23-32.
- Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2004; 75(3):413-21.
- Hauser AB, Stinghen AE, Kato S, Bucharles S, Aita C, Yuzawa Y, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28 Suppl 3:S183-7.
- Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care* 2012; 27(3):301-7.
- Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12(6):R158.
- Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342:d3245.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3):345-55.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354(5):449-61.
- Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29(12):2162-9.
- Schuster KM, Davis KA, Rosenbaum SH. Emergency and urgent surgery. *Med Clin North Am* 2009; 93(5):1131-48.
- Akinbami F, Askari R, Steinberg J, Panizales M, Rogers SO, Jr. Factors affecting morbidity in emergency general surgery. *Am J Surg* 2011; 201(4):456-62.
- Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(1):24-30.
- Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(12):890-6.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005; 127(3):942-51.
- Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2704-15.
- Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S. Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2010; 26(1):59-91.
- Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2540-6.
- Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001; 59(4):1382-9.
- Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72(9):1138-48.
- Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(9):727-38.
- Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124(3):1016-20.
- 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 and Shock* 2009; 12:157-69.
- Weinberger B, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Immunology and Aging. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. Chicago: McGraw-Hill; 2009. p. 23-36.

40. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 2011; 15(1):R28.
41. Young MP, Gooder VJ, McBride K, James B, Fisher ES. Inpatient transfer to the intensive care unit delays are associated with increased mortality and morbidity. *J Gen Intern Med* 2003; 18:77-83.
42. Simchen E, Sprung CL, Galai N, Zitser-Gurevich Y, Bar-Lavi Y, Gurman G, et al. Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care units under paucity of intensive care unit beds. *Crit Care Med* 2004; 32(8):1654-61.
43. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1):1151-8.
44. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34(3):496-504.
45. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23(2):183-91.
46. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237(3):319-34.
47. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333(7577):1044.
48. Schuetz P, Kennedy M, Lucas JM, Howell MD, Aird WC, Yealy DM, et al. Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting. *Am J Med* 2012; 125(7):670-8.
49. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 2005; 128(5):3109-16.
50. Van der Heijden GJ, Donders AR, Stijnen T, Moons KG. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(10):1102-9.

