

KARAKTERISTIK DASAR PASIEN SEPSIS YANG MENINGGAL DI ICU RSUP DR.KARIADI SEMARANG PERIODE 1 JANUARI – 31 DESEMBER 2014

Victoria Natasha Suwondo¹, Heru Dwi Jatmiko², Meita Hendrianingtyas³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Anestesi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Sepsis merupakan salah satu penyebab utama pasien masuk ICU dan juga penyebab terbanyak mortalitas di ICU. Diperlukan data mengenai karakteristik dasar pasien sepsis yang meninggal di ICU sebagai informasi untuk meningkatkan upaya tatalaksana yang komprehensif.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik dasar pasien sepsis yang meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang Periode 1 Januari-31 Desember 2014.

Metode: Desain penelitian ini adalah penelitian deskriptif dari data rekam medis pasien ICU periode 1 Januari-31 Desember 2014.

Hasil: Data dari 77 pasien sepsis yang meninggal di ICU menunjukkan bahwa mayoritas pasien berjenis kelamin perempuan sejumlah 41 pasien (53,2%), kelompok umur <44 tahun sejumlah 32 pasien (41,5%), diagnosa masuk terbanyak adalah sepsis sejumlah 32 pasien (41,5%), lama rawat di ICU selama ≤ 7 hari sejumlah 57 pasien (74%), mikroorganisme terbanyak dari hasil kultur darah adalah *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus haemolyticus* masing-masing sebanyak 3 kasus (8,5%), fokus infeksi dari paru sejumlah 58 pasien (75,3%), skor APACHE II pada rentang skor 20-24 sejumlah 22 pasien (28,5%), penyakit komorbid adalah pneumonia sejumlah 20 kasus (19,5%), intervensi medis terbanyak adalah penggunaan ventilator mekanik sejumlah 74 kasus (67,9%). Penggunaan antibiotik terbanyak adalah *ceftriaxone* sejumlah 66 pasien (43,4%).

Kesimpulan: Mikroorganisme terbanyak yang ditemukan dari hasil kultur darah pada pasien sepsis yang meninggal di ICU adalah *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus haemolyticus* dengan fokus infeksi dari paru. Skor APACHE II pada rentang skor 20-24 dengan penyakit komorbid adalah pneumonia. Intervensi medis terbanyak adalah penggunaan ventilator mekanik. Penggunaan antibiotik terbanyak adalah *ceftriaxone*.

Kata Kunci: sepsis, ICU, karakteristik dasar

ABSTRACT

BASIC CHARACTERISTICS OF SEPSIS PATIENTS WHO DIE IN DR.KARIADI GENERAL HOSPITAL ICU PERIOD JANUARY 1ST – DECEMBER 31ST 2014

Background: Sepsis is a leading cause of admission and death in ICU. It is important to know the basic characteristics of sepsis patients who die in ICU as an information to improve the comprehensive management of sepsis.

Aim: The purpose of this study is to describe the basic characteristics of sepsis patients who died in Dr.Kariadi General Hospital ICU from January 1st – Desember 31st 2014.

Methods: The study design is a descriptive study. Data were collected from medical record of sepsis patients who died in ICU from January 1st – Desember 31st 2014.

Results: The majority of 77 patients suffered from sepsis who died in ICU were females (53.2%), 32 patients (41.5%) were in <44 years old age group, 32 patients (41.5%) already had sepsis on ICU admission, 57 patients (74%) were admitted in ICU for less than 7 days. The most frequent microorganisms found in blood cultures were *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus* (3 cases each). The source of infection of 58 patients (75.3%) were lungs. Twenty two patients (28.5%) had 20-24 APACHE II score range. Twenty cases (19.5%) had pneumonia as comorbid. The most medical intervention given to patients was mechanical ventilator (67.9%). The most common antibiotics used were ceftriaxone (43.4%).

Conclusion: Most frequent microorganisms found in blood cultures of sepsis patients in ICU were *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus*. The most frequent source of infection were lungs. The most frequent APACHE II were in 20-24 score range. The most frequent comorbid was pneumonia. The most frequent medical intervention was mechanical ventilator installation. The most frequent antibiotic used were ceftriaxone.

Keywords: sepsis, ICU, basic characteristics.

PENDAHULUAN

Sepsis adalah suatu keadaan inflamasi sistemik tubuh berat karena respon hiperinflamasi tidak terkontrol yang merupakan bentuk respon terhadap invasi patogen.¹ Sepsis banyak ditemukan pada pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) dengan variabilitas *outcome* yang tinggi.² Pasien sepsis dapat meninggal karena progresi penyakit menjadi sepsis berat yang berlanjut menjadi syok septik ataupun karena terjadinya *multiple organ failure* (MOF) yang disertai menurunnya imunitas.¹

American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) membagi keadaan sindroma sepsis menjadi 3 yaitu sepsis (respon inflamasi sistemik tubuh terhadap infeksi), sepsis berat (sepsis yang disertai disfungsi organ akut), dan syok septik (sepsis dengan komplikasi hipotensi yang sulit diatasi dengan resusitasi cairan) yang memiliki angka prevalensi, morbiditas, dan mortalitas yang terus meningkat setiap tahunnya.²

Sebanyak 10% pasien yang dirawat di ICU merupakan pasien sepsis dan terdapat 750.000 pasien sepsis yang dirawat di rumah sakit per tahun dengan angka kematian >200.000 pasien per tahun.² Tingkat mortalitas sepsis berat berkisar antara 15%-40% dan tingkat mortalitas karena syok septik berkisar antara 20%-72%.³ Tingginya angka mortalitas baik karena sepsis, sepsis berat, maupun syok septik menyebabkan diperlukannya identifikasi awal serta terapi yang tepat dan segera untuk mencegah semakin buruknya keadaan pasien.

Data dari *National Center for Health Statistics* (NCHS) tahun 2000-2008 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan 100% dan 70% prevalensi pasien tiap 100.000 yang didiagnosis

sepsis secara primer dan sekunder. Semakin tingginya angka kejadian sepsis disebabkan oleh semakin tingginya populasi lansia dengan penyakit kronis, banyaknya penggunaan prosedur invasif, obat-obatan immunosupresif, kemoterapi, transplantasi, dan meningkatnya resistensi mikroba terhadap antibiotik. Pasien sepsis mengalami disfungsi organ yang lebih berat, lama rawat inap di ICU dan rumah sakit yang lebih panjang, dan tingkat kematian yang lebih tinggi.⁴

Peneliti ingin mengetahui lebih lanjut tentang karakteristik dasar pasien sepsis yang meninggal di RSUP Dr.Kariadi Semarang khususnya di bagian ICU. Penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi rumah sakit sehingga dapat meningkatkan upaya penanganan terhadap pasien sepsis, sehingga dapat mencegah progresi sepsis menjadi sepsis berat dan syok septik serta menurunkan tingkat mortalitas pasien sepsis di ICU.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan menggunakan rekam medis. Penelitian dilaksanakan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr.Kariadi Semarang pada bulan Mei-Juni 2015. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien sepsis yang meninggal di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari-31 Desember 2014. Kriteria inklusi penelitian ini adalah rekam medis pasien dewasa sepsis yang dirawat dan meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi yang lengkap dan terbaca. Cara pemilihan sampel pada penelitian ini menggunakan *total sampling* dan didapatkan jumlah subyek penelitian sebanyak 77 pasien. Variabel yang diteliti dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, diagnosis masuk dan lama rawat ICU, hasil kultur bakteri dan fokus infeksi, skor APACHE II, penyakit komorbid, intervensi medis, serta penggunaan antibiotik. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program komputer dan hasil ditampilkan dalam bentuk tabel dan gambar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang diperoleh dari Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Kariadi periode 1 Januari-31 Desember 2014 terdapat 142 pasien yang meninggal dimana 77 diantaranya pernah mengalami sepsis dan 65 meninggal karena penyebab bukan sepsis. Pengumpulan data karakteristik dasar pasien dengan diagnosis sepsis yang meninggal di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang dilakukan pada sebanyak 77 catatan medis. Data yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin, usia, diagnosis masuk ICU, lama rawat ICU, hasil kultur bakteri dan fokus infeksi,

skor APACHE II, penyakit komorbid dan intervensi medis selama perawatan di ICU seperti penggunaan ventilator mekanik, obat vasopressor dan atau *renal replacement therapy* (RRT) serta penggunaan antibiotika.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien Sepsis yang Meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang Periode 1 Januari – 31 Desember 2014

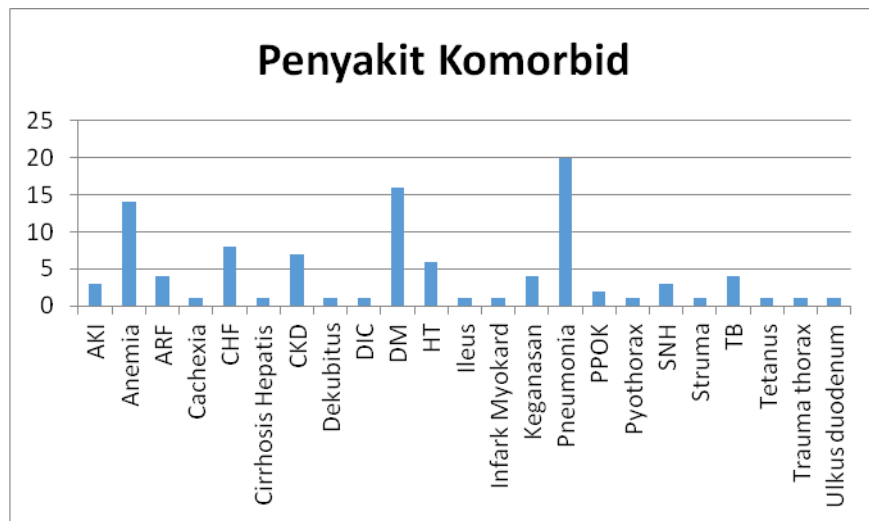
No.	Karakteristik Dasar Pasien Sepsis yang Meninggal		Jumlah	Persentase(%)
1.	Jenis Kelamin	Laki-laki	36	46,8
		Perempuan	41	53,2
2.	Usia (tahun)	≤44	32	41,5
		45-54	19	24,7
		55-64	10	13
		65-74	12	15,6
		≥75	4	5,2
		3.	Diagnosa Masuk ICU	Non Infeksi
Sepsis	32	41,6		
Sepsis Berat	5	6,5		
Syok Sepsis	11	14,3		
4.	Lama Rawat ICU (hari)	≤7	57	74
		8-14	14	18,2
		15-21	2	2,6
		≥21	3	5,2
5.	Fokus Infeksi	Paru	58	75,3
		Saluran Cerna	15	19,5
		Kulit	4	5,2
6.	Skor APACHE II	0-4	0	0
		5-9	1	1,3
		10-14	2	2,6
		15-19	21	27,3
		20-24	22	28,5
		25-29	18	23,4
		30-34	7	9,1
		>34	3	3,9
7.	Intervensi Medis	Ventilator Mekanis	74	67,9
		Vasopresor	30	27,5
		RRT (hemodialisa)	5	4,6
		Kateter Arteri Pulmonal	0	0

Tabel 2. Karakteristik Dasar Pasien Sepsis Yang Meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang Periode 1 Januari-31 Desember 2014 berdasarkan Hasil Kultur

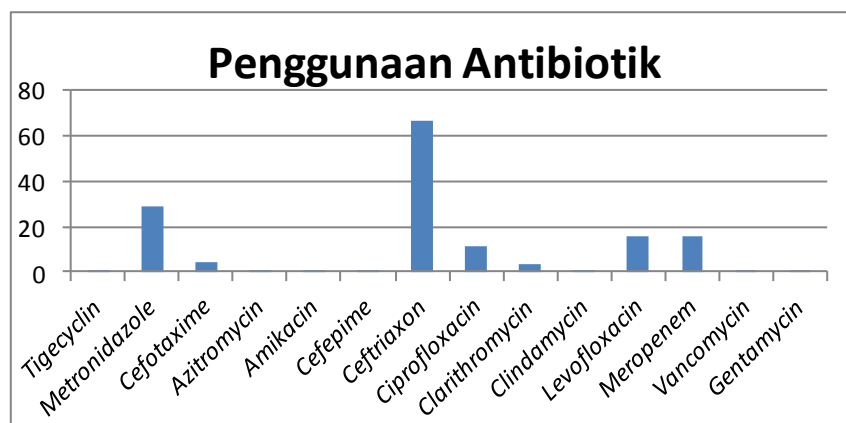
Hasil Kultur	Kultur Darah	Kultur Urin	Kultur Sputum
Positif	10	7	16
Negatif	11	10	0
Tidak Dilakukan	56	60	61
Total	77	77	77

Tabel 3. Karakteristik Dasar Pasien Sepsis Yang Meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang Periode 1 Januari-31 Desember 2014 berdasarkan Kuman Hasil Kultur

Kuman/Jenis kultur	Kultur Darah	Kultur Urin	Kultur Sputum	Total	Persentase (%)
Gram Positif	8	2	0	10	28,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	0	4	11,4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	0	0	3	8,5
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0	0	1	2,9
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1	0	0	1	2,9
<i>Enterococcus species</i>	0	1	0	1	2,9
Gram Negatif	5	0	15	19	54,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0	6	8	22,8
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0	0	3	3	8,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	3	3	8,5
<i>Enterobacter species</i>	0	0	2	2	5,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0	0	1	2,9
<i>Rhizobium radiobacter</i>	0	0	1	1	2,9
<i>Eschericia coli</i>	1	0	0	1	2,9
Fungi	0	5	1	6	17,1
<i>Candida species</i>	0	4	0	4	11,3
<i>Candida non albicans</i>	0	1	0	1	2,9
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	1	1	2,9
Total	12	7	16	35	100



Gambar 1. Karakteristik Dasar Pasien Sepsis Yang Meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang Periode 1 Januari-31 Desember 2014 berdasarkan Penyakit Komorbid



Gambar 2. Karakteristik Dasar Pasien Sepsis Yang Meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang Periode 1 Januari-31 Desember 2014 berdasarkan Penggunaan Antibiotika

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa jumlah pasien sepsis yang meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang pada periode 1 Januari-31 Desember 2014 mayoritas berjenis kelamin perempuan sebanyak 41 orang (53,2%) sedangkan pasien berjenis kelamin laki-laki berjumlah 36 orang (46,8%). Data ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nachtigall *et al* di Jerman pada tahun 2011 dimana mortalitas pasien sepsis pada perempuan (23,1%) lebih tinggi dari laki-laki (13,7%).⁵ Akan tetapi data ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Moss *et al*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa secara konstan angka kejadian sepsis pada laki-laki di Amerika selama tahun 1979-2000 lebih tinggi dibandingkan

angka kejadian sepsis pada perempuan.⁶ Penelitian lain oleh Padkin *et al* di Inggris⁷, Finfer *et al* di Australia⁸ juga menyebutkan hal yang serupa.

Distribusi pasien sepsis yang meninggal di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang pada periode 1 Januari-31 Desember 2014 berdasarkan usia didominasi kelompok pasien ≤ 44 tahun sebanyak 32 orang (41,5). Data dari penelitian ini kurang sesuai dengan beberapa penelitian yang lain oleh Blanco *et al*⁹, Kaukonen *et al*¹⁰, dan Engel *et al*¹¹ yang menyebutkan bahwa mortalitas pasien sepsis di ICU meningkat seiring bertambahnya usia. Semakin meningkatnya usia sering dikaitkan dengan perubahan fungsi imun tubuh berupa berkurangnya kemampuan leukosit dalam mengeliminasi antigen hingga perubahan ekspresi sitokin proinflamasi. Di samping itu tipe infeksi dan kecenderungan penyakit infeksi yang menyebabkan sepsis juga dipengaruhi oleh usia dimana pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa pneumonia lebih banyak ditemukan pada populasi usia tua dan pneumonia lebih sering berkembang menjadi sepsis dibandingkan penyakit infeksi yang lain.¹² Ketidaksiesuaian ini kemungkinan disebabkan sedikitnya jumlah sampel pasien sepsis usia tua pada penelitian ini. Di mana dari 77 pasien sepsis yang meninggal di ICU hanya terdapat 4 pasien berusia ≥ 75 tahun. Pasien sepsis usia tua sering memiliki beberapa penyakit komorbid dan sering jatuh dalam kondisi yang sangat buruk (fase terminal) sehingga kadang hanya diberikan terapi paliatif di bangsal / perawatan di rumah. Pada pasien usia tua dengan penyakit fase terminal memiliki skor APACHE yang tinggi dan keluarga menandatangani permintaan DNR (*Do Not Resuscitate*) sehingga tidak menjadi prioritas utama kriteria masuk ICU.¹³

Hasil yang didapat dari data diagnosis masuk ICU menunjukkan bahwa pasien dari kelompok infeksi sebanyak 48 orang (62,4%) sedangkan pasien non infeksi sebanyak 29 orang (37,6%). Hal ini kurang sejalan dengan penelitian Alberti C *et al* yang menyebutkan bahwa dari total pasien ICU yang dirawat di Eropa, sebanyak 19,8% pasien masuk ICU dengan diagnosis penyakit infeksi dan 80,2% sisanya belum mengalami infeksi.¹⁴ Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Margaret Jean Hall di Eropa tahun 2011 yang menyatakan bahwa lebih banyak pasien yang mengalami sepsis setelah perawatan di ICU (37,4%) dibanding dengan pasien yang sudah mengalami sepsis pada saat masuk ICU. Pada penelitian ini didapatkan beberapa pasien dengan diagnosa leptospirosis berat, meningoencephalitis TB, tetanus, penyakit jantung rematik, dimana penyakit tersebut masih sering didapatkan di negara berkembang dengan iklim tropis seperti Indonesia.¹⁵ Kurangnya

higiene dan sanitasi lingkungan serta faktor cuaca menyebabkan kejadian penyakit infeksi di Indonesia lebih tinggi dibandingkan negara-negara di Eropa.

Tujuan pemeriksaan kultur darah pada pasien yang dicurigai menderita sepsis adalah untuk mengkonfirmasi adanya bakteremia. Penemuan adanya bakteremia dapat mengkonfirmasi diagnosis sepsis. Meskipun demikian bakteremia bukan merupakan hal yang mutlak untuk diagnosis sepsis. Tanda-tanda SIRS juga sering terjadi pada pasien dengan hasil kultur darah negatif. Diagnosis sepsis cukup memerlukan bukti adanya agen infeksius penyebab pada lokasi tertentu dari tubuh. Di samping itu, pemeriksaan kultur darah penting untuk dapat mengisolasi dan mengidentifikasi mikroorganisme penyebab infeksi dan pemeriksaan sensitivitas antibiotik. Hal ini adalah satu-satunya cara untuk menentukan secara pasti terapi yang paling efektif pada pasien sepsis.¹⁶

Pemeriksaan kultur darah menunjukkan bahwa distribusi hasil kultur darah positif sebanyak 47,6% dan hasil kultur darah negatif 52,4%. Hasil ini sedikit berbeda dari penelitian oleh Phua *et al* dimana lebih banyak hasil kultur darah positif (58,5%) pada pasien sepsis dibanding hasil kultur darah negatif (41,5%). Hal ini mungkin dapat disebabkan karena adanya hasil negatif palsu. Pemeriksaan kultur memiliki tingkat sensitivitas tertentu untuk mengidentifikasi semua jenis bakteri yang dapat disebabkan karena penggunaan antibiotik sebelum pengambilan sampel untuk kultur, kesalahan dalam teknik pengambilan sampel, jumlah volume sampel yang kurang, kesalahan dalam transportasi, dan bakteri dengan pertumbuhan yang lambat atau memiliki kebutuhan nutrisi atau biakan yang kompleks untuk pertumbuhannya.¹⁷

Distribusi fokus infeksi pada pasien sepsis yang meninggal di ICU didominasi oleh paru diikuti saluran cerna. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Artero A *et al*¹⁸ dan van Gestel A *et al*¹⁹. Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa jumlah mikroorganisme terbanyak penyebab sepsis adalah bakteri gram negatif sebanyak 19 kultur (54,3%), diikuti bakteri gram positif sebanyak 10 kultur (28,6%), dan jamur sebanyak 6 kultur (17,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Vincent JL *et al*²⁰, Artero *et al*¹⁸, dan Blanco *et al*¹⁰. Pada kultur darah paling banyak ditemukan bakteri *Staphylococcus aureus* dimana hal ini sesuai dengan penelitian Alberti C *et al*.³

Penyakit komorbid yang terbanyak pada penelitian ini adalah pneumonia sebanyak 20 pasien (19,5%), diabetes mellitus (DM) sebanyak 16 pasien (15,7%), dan anemia sebanyak 14 pasien (13,7%). Penyakit ginjal kronis dan keganasan menempati posisi ke-5 dan 7, yaitu

sebesar 6,9% dan 3,9%. Dari sejumlah komorbid ini, DM menunjukkan kesesuaian dengan data dari penelitian oleh Yong Yang *et al.*²¹

Data yang terkumpul menunjukkan bahwa intervensi medis yang paling banyak digunakan adalah ventilator mekanik sebanyak 74 kasus (67,9%), diikuti pemberian vasopresor sebanyak 30 kasus (27,5%), hemodialisa sebanyak 5 kasus (4,6%). Penelitian EPIC II menunjukkan bahwa intervensi medis yang paling banyak digunakan pada pasien sepsis di ICU adalah ventilator mekanik dan hemodialisa, dengan demikian hasil data yang diperoleh sesuai dengan penelitian tersebut. Penelitian di Perancis oleh Annane D *et al* yang melibatkan 22 Rumah Sakit juga menyebutkan bahwa intervensi medis yang paling banyak diberikan adalah penggunaan ventilator mekanik, vasopressor, dan hemodialisa.²² Hal ini menunjukkan bahwa ventilator mekanik merupakan intervensi medis yang paling sering diberikan pada pasien sepsis di ICU. Dari 77 pasien sepsis yang meninggal di ICU, 74 pasien menggunakan ventilator mekanis sedangkan 3 pasien lainnya tidak menggunakan ventilator mekanis karena keputusan keluarga pasien yang menolak tindakan resusitasi.

Penggunaan antibiotik pada pasien sepsis yang meninggal di ICU paling banyak adalah *ceftriaxone* sebanyak 66 pasien (43,4%), diikuti *metronidazole* sebanyak 29 pasien (19,8%), *levofloxacin* sebanyak 16 pasien (10,4%), *meropenem* sebanyak 16 pasien (10,4%). Akan tetapi penggunaan antibiotik lain seperti *vancomycin*, *clarithromycin*, *amikacin*, *tigecyclin* lebih jarang digunakan pada data yang kami dapatkan. Hal ini dapat disebabkan terkait pemberian terapi dini secara empiris pada pasien sepsis di ICU dengan antibiotik spektrum luas untuk menurunkan perkembangan syok dan angka mortalitas.²³ Pada mayoritas sampel yang diperiksa kultur dan sensitivitas antibiotik, setelah hasil kultur dan sensitivitas jadi, terapi empirik diubah menjadi terapi definitif sesuai dengan hasil kultur. Meskipun demikian pada beberapa sampel didapatkan pemberian antibiotik yang tidak disesuaikan dengan hasil tes sensitivitas antibiotik. Hal ini disebabkan karena pemeriksaan kultur dan sensitivitas antibiotik memerlukan waktu yang cukup lama dimana hasil tes sensitivitas antibiotik jadi pada hari pasien meninggal.

SIMPULAN DAN SARAN

Mayoritas pasien sepsis yang meninggal di ICU adalah perempuan, dari kelompok umur <44 tahun, diagnosa masuk ICU dengan sepsis, lama rawat ICU ≤ 7 hari, fokus infeksi dari paru, mikroorganisme terbanyak yang ditemukan dari kultur darah adalah *Staphylococcus*

aureus dan *Staphylococcus haemolyticus*, skor APACHE pada rentang 20-24, dengan penyakit komorbid pneumonia, menggunakan ventilator mekanik, dan mendapat terapi antibiotik *ceftriaxone* sehingga perlu ditingkatkan kewaspadaan dan tatalaksana komprehensif terhadap pasien sepsis di ICU dengan karakteristik tersebut agar dapat menurunkan angka kematian akibat sepsis di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang. Selain itu, penggunaan ventilator mekanik merupakan suatu prosedur invasif yang dapat menjadi sumber infeksi. Oleh karena itu perlu ditingkatkan higiene dalam hal penggunaan ventilator mekanik pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Penggunaan antibiotik pada pasien sepsis yang dirawat di ICU perlu disesuaikan dengan hasil kultur dan pemeriksaan tes sensitivitas antibiotik segera setelah hasil tes ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yao YM, Luan YY, Zhang QH, Zhi-Yong S. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview. *Methods in Molecular Biology* 2014;1237:5-15.
2. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2013;369:840-51.
3. Keegan J, Wira CR. Early identification and management of patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics Of North America* 2014;32(4):759-76.
4. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospital. *NCHS Data Brief* 2011;62.
5. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, et al. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Critical Care Medicine* 2011;15(3):R151.
6. Moss M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Oxford Journals: Clinical Infectious Disease* 2005;41(7):490-7.
7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-8.
8. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:589-96.
9. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care Med* 2008(12):R158.
10. 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, 2000-2012. *JAMA* 2014;311(13):1308-16.
11. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18.
12. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The Effect of Age on the Development and Outcome of Adult Sepsis. *Critical Care Med* 2006;34(1):15-21.

13. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1778 Tahun 2010.
14. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Critical Care Med* 2005;171:461-8.
15. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, et al. *Harrison's Manual of Medicine* 16th Edition. USA: McGraw-Hill Companies, 2005:49-52.
16. Higgins C. Laboratory Diagnosis of Sepsis: blood culture and beyond. *2010(5):325-327*.
17. Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Critical Care Med* 2013;17(5):R202.
18. Artero A, Zaragoza R, Nogueira JM. Epidemiology of severe sepsis and septic shock. Spain: *Critical Care and Emergency Medicine*, 2012:1-23.
19. van Gestel A, Bakker J, Veraart CPWM, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Critical Care Med* 2004(8):R153-62.
20. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
21. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *Journal of Critical Care* 2010;25(3):398-405.
22. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock. *Critical Care Med* 2002;168:165-72.
23. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3 Edisi V*. Jakarta: Interna Publishing, 2009:2889-94.