
Faktor Risiko yang Berperan pada Mortalitas Sepsis

Desy Dewi Saraswati, Antonius H. Pudjiadi, Mulyadi M. Djer, Bambang Supriyatno, Damayanti R. Syarif, Nia Kurniati

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Sepsis merupakan penyebab utama kematian bayi dan anak. Status imun pejamu dan malnutrisi merupakan faktor penting yang menentukan luaran pada sepsis. Skor *pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD) adalah sistem skoring disfungsi organ pada sakit kritis, untuk memprediksi mortalitas pasien sepsis.

Tujuan. Mengetahui faktor risiko usia, status gizi, dan skor PELOD terhadap mortalitas sepsis.

Metode. Retrospektif analitik berupa data rekam medis pasien berusia 1 bulan – 18 tahun di PICU RSCM bulan April- Agustus 2011 dengan diagnosis sepsis menurut kriteria konsensus sepsis internasional.

Hasil. Sembilanpuluh dua dari 209 pasien mengalami sepsis, 22 (23,9%) di antaranya meninggal. Median usia subjek 15 (rentang 2-192) bulan dengan sebaran terbanyak pada kelompok usia 1 bulan – 1 tahun (62%). Sebagian besar subjek (57,61%) memiliki status gizi kurang. Fokus infeksi tersering adalah infeksi saraf pusat dan gastrointestinal, masing-masing 32 (34,77%) subjek. Gizi buruk ($p < 0,001$; OR 26,88; IK95% 4,74-152,61) dan skor PELOD ≥ 20 ($p < 0,001$; OR 78,8; IK95% 14,23-436,36) merupakan faktor risiko yang secara independen berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak.

Kesimpulan. Gizi buruk dan skor PELOD ≥ 20 berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak. Usia < 5 tahun tidak terbukti sebagai faktor risiko mortalitas sepsis pada anak. *Sari Pediatri* 2014;15(5):281-8.

Kata kunci: sepsis, faktor risiko, usia, gizi, skor PELOD

Sepsis merupakan penyebab utama kematian bayi dan anak di seluruh dunia. Insiden sepsis meningkat dalam 30-40 tahun terakhir di negara maju maupun berkembang.¹⁻³ Studi

epidemiologi pada tujuh negara bagian (24% populasi total) di Amerika Serikat, ditunjukkan angka kejadian sepsis berat 0,56 kasus per-1000 populasi pertahun.⁴ Insiden tertinggi ditemukan pada kelompok usia bayi (5,16 kasus per-1000 populasi) dan menurun dengan tajam pada kelompok usia 10-14 tahun (0,2 kasus per-1000 populasi). Studi tersebut juga menemukan lebih dari 4383 kematian per tahun, atau 10,3% dari total kematian pada

Alamat korespondensi:

Dr. Desy Dewi Saraswati, Sp.A. Bungur Besar XVII No. 17 RT 001/04 Gunung Sahari Selatan Jakarta Pusat. Telp. (021) 8629357. E-mail: desy_dewi@idai.or.id

anak yang disebabkan oleh sepsis berat.⁴ Penelusuran rekam medik internal Divisi Pediatrik Gawat Darurat (PGD) Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2009 menemukan persentase kejadian sepsis 19,3% dari 502 pasien anak dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSCM dengan angka mortalitas 10%.⁵

Beberapa faktor yang berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak meliputi faktor pejamu, mikroorganisme penyebab, serta tata laksana yang diberikan.⁶⁻⁹ Status imun pejamu merupakan faktor penting yang menentukan luaran pada sepsis.¹⁰ Respons pejamu terhadap sepsis bergantung pula terhadap kematangan sistem imunitas. Tahap perkembangan sistem imun menunjukkan bahwa semakin muda usia, semakin sedikit tingkat kematangan sistem imun yang telah dicapai, sehingga semakin rendah pula kemampuan membunuh patogen.¹⁰ Selain usia muda, imunodefisiensi dapat ditemukan pada kondisi malnutrisi, penyakit kronis, luka bakar, atau penyakit keganasan.^{4,7-9}

Hasil penelitian yang ada saat ini masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten mengenai peran usia sebagai faktor risiko mortalitas sepsis pada anak. Beberapa studi menunjukkan angka mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok usia yang lebih muda.^{4,11} Namun sebaliknya, pada studi lain menemukan hasil sebaliknya,¹² bahkan ada yang menyatakan bahwa usia tidak berhubungan dengan mortalitas pada sepsis.¹³

Malnutrisi terutama gizi buruk juga merupakan salah satu penyulit yang cukup banyak ditemukan pada pasien anak dengan sepsis.^{10,14} Survei terkini melaporkan angka kejadian malnutrisi yang meliputi gizi kurang dan buruk pada pasien rawat inap di PICU berkisar 10%-24%, dengan insiden infeksi dan mortalitas yang tinggi.^{15,16} Komplikasi malnutrisi pada anak dengan sepsis dapat mengenai seluruh sistem, seperti menurunkan respon imun, atrofi, dan mempermudah terjadinya translokasi bakteri saluran cerna akibat peningkatan permeabilitas barier intestinal. Pada akhirnya, anak akan mengalami masa penyembuhan luka yang lebih lama, infeksi lain atau reinfeksi, dan meningkatkan angka kematian.^{17,18} Beberapa studi deskriptif menemukan anak dengan gizi buruk lebih banyak pada kelompok pasien sepsis yang meninggal atau mengalami kerusakan sistem organ lebih banyak.^{13,19,20}

Skor *pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD) merupakan suatu sistem skoring yang digunakan untuk mengetahui beratnya disfungsi organ pada seorang anak dengan sakit kritis. Skor yang diberikan pada tiap organ akan meningkat sesuai dengan beratnya disfungsi organ.²¹⁻²³ Validasi penggunaan sistem skoring ini telah dilakukan sejak tahun 2003 melalui studi multisenter dengan sampel pasien yang dirawat di PICU. Skor PELOD menunjukkan keunggulan untuk memprediksi kematian pada pasien yang mengalami sepsis.^{21,23} Metta dkk¹⁹ menemukan bahwa anak sepsis dengan skor PELOD 20 memiliki risiko mortalitas sebesar 50%, dan semakin tinggi skor PELOD, probabilitas mortalitas akan semakin meningkat (sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 80,9%; $p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar efek akumulasi disfungsi organ dan beratnya sepsis, risiko mortalitas akan semakin meningkat.²²

Sejauh pengetahuan peneliti, hingga saat ini belum banyak data yang memberikan informasi yang memadai tentang faktor risiko mortalitas sepsis pada anak di Indonesia. Selain itu, masih banyak studi di luar negeri yang menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran usia, status gizi dan skor PELOD terhadap mortalitas sepsis pada anak. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan gambaran secara umum karakteristik pasien sepsis yang dirawat di PICU RSCM.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peran usia < 5 tahun, gizi buruk dan skor PELOD ≥ 20 sebagai faktor risiko mortalitas sepsis pada anak di unit perawatan pediatrik RSCM.

Metode

Penelitian potong lintang (*cross sectional*) retrospektif analitik berlangsung di unit perawatan intensif pediatrik PICU RSCM. Data diambil dari rekam medis pasien yang dirawat selama bulan April sampai dengan Agustus 2011. Subjek penelitian adalah anak usia > 1 bulan - ≤ 8 tahun dengan diagnosis sepsis, yaitu berdasarkan *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*.²⁴ Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian FKUI.

Data meliputi identitas pasien, nama anak, nomor rekam medis, usia, jenis kelamin, diagnosis (fokus infeksi), dan skor PELOD. Mencatat berat badan, tinggi badan, dan lingkaran lengan atas pasien, kemudian menentukan status nutrisi. Pemantauan melalui rekam medis sampai dengan pasien keluar PICU atau meninggal, berupa hasil laboratorium, hasil biakan,

pemakaian ventilator, pemakaian inotropik, dan luaran (hidup/meninggal).

Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS versi 16.0 menggunakan uji *chi-square* atau uji *Fischer* dan analisis multivariat dengan uji regresi logistik. Nilai p dianggap bermakna secara statistik jika $<0,05$.

Tabel 1. Karakteristik subjek sepsis (n=92)

Karakteristik	Frekuensi (%)	Meninggal (%)	Hidup (%)
Jenis kelamin			
Lelaki	51 (55,4)	14 (27,5)	37 (72,5)
Perempuan	41 (44,57)	8 (19,5)	33 (80,5)
Kelompok umur			
1 bulan -1 tahun	57 (62)	14 (24,6)	43 (75,4)
2-5 tahun	15 (18,5)	1 (6,7)	14 (93,3)
6-12 tahun	12 (13,0)	4 (33,3)	8 (66,7)
13-<18 tahun	8 (8,7)	3 (37,5)	5 (62,5)
Status gizi			
Cukup	27 (29,34)	4 (14,8)	23 (85,2)
kurang	53 (57,61)	10 (18,9)	43 (81,1)
Buruk	12 (13,04)	8 (66,7)	4 (33,3)
Fokus infeksi			
Sistem saraf pusat	32 (34,77)	13 (40,6)	19 (59,4)
Gastrointestinal	32 (34,77)	4 (12,5)	28 (87,5)
Respiratorik	11 (11,95)	2 (18,2)	9 (81,8)
Urogenital	9 (9,78)	3 (33,3)	6 (66,7)
Keganasan	5 (5,43)	-	5 (100)
Lain-lain	3 (3,26)	-	3 (100)
Pasca-pembedahan			
Tidak	72 (78,26)	18 (25)	54 (75)
Ya	20 (24,74)	4 (20)	16 (80)
Prokalsitonin (PCT >2 ng/mL)			
≥2-10	55 (59,77)	5 (9,1)	50 (90,9)
≥10	37 (40,22)	17 (45,9)	20 (54,1)
Ventilator			
Tanpa ventilator	59 (64,12)	7 (11,9)	52 (88,1)
Menggunakan ventilator	33 (35,86)	15 (45,5)	18 (54,5)
Inotropik			
Tanpa inotropik	71 (77,17)	5 (7,1)	66 (92,9)
Menggunakan inotropik	21 (22,84)	17 (80,9)	4 (19,1)
PELOD Skor			
<20	75 (81,52)	8 (10,7)	67 (89,3)
≥20	17 (18,47)	14 (82,4)	3 (17,6)
Luaran			
Hidup	70 (76,1)		
Meninggal	22 (23,9)		

Hasil

Selama penelitian berjalan terdapat 209 anak yang masuk perawatan PICU Departemen IKA RSCM. Diagnosis sepsis ditegakkan pada 94 anak, dua anak dieksklusi karena mengalami leukemia, sehingga 92 anak diambil sebagai subjek penelitian.

Sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki; rasio dibanding perempuan 1,24:1. Median usia subjek penelitian 15 bulan (rentang 2-192) bulan dengan sebaran terbanyak pada kelompok usia 1 bulan-1 tahun (62%). Sebagian besar subjek (57,61%) memiliki status gizi kurang dan 13,04% gizi buruk. Duapuluh satu (22,8%) subjek membutuhkan bantuan zat vasoaktif (inotropik) karena mengalami syok septik. Fokus infeksi yang tersering dijumpai adalah infeksi susunan saraf pusat dan infeksi gastrointestinal, masing-masing terdapat 32 (34,77%) subjek. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel. 1.

Distribusi hasil biakan

Limapuluh tujuh koma enam persen subjek (53/92) mempunyai hasil biakan positif. Tigapuluh sembilan persen (37/94) hasil pemeriksaan biakan darah positif terhadap *Pseudomonas* (7,4%). Limapuluh tujuh koma delapan persen (26/45) spesimen urin, dan 38,1% (8/21) spesimen cairan tubuh lain (sputum, cairan serebrospinal, pipa endotrakeal, dan cairan asites) juga menunjukkan hasil positif. Distribusi jenis kuman dari hasil biakan tertera pada Tabel. 2.

Tabel 2. Distribusi kuman pada biakan

Jenis kuman	Biakan darah (%) (n=94)*	Biakan urin (n=45)	Biakan feses (n=6)	Jaringan lain (n=21)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6 (6,4)	2	-	-
<i>Pseudomonas</i>	7 (7,4)	2	-	4
<i>Escherichia coli</i>	5 (5,3)	7	5	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (5,3)	2	-	1
<i>Acinetobacter sp.</i>	4 (4,3)	3	-	1
<i>Candida sp.</i>	3 (3,2)	3	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (2,1)	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	2 (2,1)	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2,1)	-	-	-
<i>Enterobacter sp.</i>	1 (1,1)	1	1	1
<i>Streptococcus alpha-hemolyticus</i>	-	6	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	1
Steril	57 (60,6)	19	-	13

*dari 92 subjek terdapat 94 hasil biakan darah (2 subjek dilakukan pemeriksaan biakan darah ulang karena keadaan klinis memburuk selama perawatan).

Faktor risiko yang berperan terhadap mortalitas pada sepsis

Usia

Variabel usia dibagi menjadi kelompok kurang dari 5 tahun dan lebih sama dengan 5 tahun. Pembatasan usia 5 tahun diambil dengan pertimbangan bahwa pada usia tersebut sebagian besar sistem imun pejamu diharapkan sudah matur. Kedua variabel ini dibandingkan dengan menggunakan uji *chi square*. Hasil analisis menunjukkan bahwa subjek pada kelompok usia <5 tahun memiliki risiko meninggal 0,6 kali dibandingkan dengan kelompok ≥ 5 tahun, tetapi secara statistik hasil tersebut tidak bermakna.

Status gizi

Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok subjek dengan status gizi buruk memiliki risiko meninggal 9,43 kali dibandingkan dengan status gizi baik atau kurang, dan hasil ini bermakna secara statistik.

Skor PELOD

Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok subjek dengan skor PELOD ≥ 20 memiliki risiko meninggal 39,08 kali dibandingkan dengan skor PELOD <20, dan hasil ini bermakna secara statistik. Tabel 3 Memperlihatkan hasil uji analitik kelompok usia, status gizi, dan skor PELOD terhadap mortalitas sepsis.

Analisis multivariat faktor risiko mortalitas pada anak sepsis

Ketiga variabel bebas yang dianggap sebagai faktor

risiko yang berperan terhadap mortalitas pada pasien sepsis memiliki nilai $p < 0,25$ dalam analisis bivariat, sehingga dapat diikutkan dalam analisis multivariat (Tabel 4). Analisis regresi logistik digunakan sebagai analisis multivariat pada penelitian ini karena variabel dependen (luaran) merupakan variabel kategorikal.

Tabel. 3 Analisis bivariat beberapa faktor risiko yang berperan terhadap mortalitas subjek sepsis

Faktor risiko	OR (IK 95%)	Nilai p
Kelompok usia <5 tahun*	0,6 (0,28-1,26)	0,24
Status gizi buruk**	9,43 (2,49-35,71)	0,001
Skor PELOD ≥ 20 **	39,08 (9,2-166,04)	<0,001

* uji *chi square*

** uji Fisher

Tabel 4. Analisis multivariat faktor risiko yang berperan terhadap mortalitas sepsis

Variabel	Koefisien	S.E	Wald	df	Nilai p	OR (IK95%)
Langkah 1b						
Gizi buruk	3,29	0,89	13,80	1	<0,001	26,88 (4,74-152,61)
PELOD ≥ 20	4,37	0,87	25,01	1	<0,001	78,80 (14,23-436,36)
Konstanta	-10,71	1,99	29,09	1	<0,001	

Uji regresi logistik; OR=*odds ratio* risiko odds, IK95%= interval kepercayaan 95%

Setelah dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik didapatkan faktor yang bermakna secara statistik memengaruhi luaran berupa kematian pada anak sepsis adalah skor PELOD ≥ 20 , dengan nilai OR 78,8 (IK95% 14,23-436,36; $p < 0,001$) dan status gizi buruk, dengan nilai OR 26,88 (IK95% 4,74-152,61; $p < 0,001$).

Pembahasan

Penelitian kami membagi variabel usia menjadi kelompok kurang dari 5 tahun dan lebih sama dengan 5 tahun. Pembatasan usia 5 tahun diambil dengan pertimbangan bahwa pada usia tersebut sebagian besar sistem imun pejamu diharapkan sudah matur dan berdasarkan pembagian kelompok usia menurut konsensus sepsis internasional.^{10,24} Kedua kelompok usia tidak mempunyai perbedaan sebagai faktor risiko yang berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Villegas dkk¹³ yang tidak melaporkan usia sebagai faktor risiko yang berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak. Namun,

pada penelitian ini proporsi mortalitas pada kelompok usia 1 bulan – 1 tahun lebih banyak dibandingkan kelompok usia lain.

Studi epidemiologi oleh Watson dkk⁴ menemukan angka kematian akibat sepsis di Amerika Serikat paling tinggi pada usia 1-12 bulan dan lebih tinggi secara bermakna pada anak dengan penyakit penyerta. Maat dkk¹¹ menemukan risiko mortalitas yang lebih tinggi pada anak di bawah usia 3 tahun. Sementara penelitian oleh Markovitz dkk¹² memperlihatkan angka kematian yang lebih tinggi pada usia yang lebih tua (13-17 tahun vs neonatus).

Tahap perkembangan sistem imun menunjukkan bahwa semakin muda usia, semakin sedikit tingkat kematangan sistem imun yang telah dicapai sehingga semakin rendah pula kemampuan eradikasi patogen.

Hal tersebut dapat meningkatkan risiko kematian pada anak dengan usia muda yang mengalami sepsis.¹⁰ Namun, teori yang menyatakan bahwa respon pejamu terhadap sepsis bergantung pula terhadap kematangan sistem imunitas belum dapat dibuktikan dari penelitian ini. Pada penelitian ini proporsi mortalitas pada kelompok usia 1 bulan – 1 tahun lebih banyak dibandingkan kelompok usia lain, tetapi tidak terbukti merupakan faktor risiko mortalitas pada sepsis.

Kami mendapatkan hubungan antara status gizi dengan mortalitas sepsis pada anak. Risiko mortalitas pada kelompok status gizi buruk meningkat 9,43 kali dibandingkan dengan status gizi baik dan kurang, dan risiko ini meningkat 26,88 kali pada analisis multivariat yang melibatkan variabel usia dan skor PELOD ≥ 20 .

Keadaan malnutrisi terutama gizi buruk dapat meningkatkan kerentanan pejamu terhadap penyakit, terutama pada anak, serta menimbulkan imunodefisiensi sekunder. Ditambah lagi, infeksi sendiri dapat menimbulkan malnutrisi terutama gizi buruk pada pejamu akibat meningkatnya metabolisme.²⁵ Penelitian

ini sesuai dengan studi oleh Villegas dkk¹³ menemukan anak dengan malnutrisi (gizi kurang dan buruk) lebih banyak (49,1%) pada kelompok pasien sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang bertahan hidup (35,5%) demikian pula studi oleh Metta dkk¹⁹ (6 malnutrisi berat dari 11 subjek meninggal vs 3 malnutrisi berat dari 21 subjek hidup).

Penelitian serupa pada dewasa oleh Correia dkk¹⁸ juga menunjukkan malnutrisi (terutama gizi buruk) sebagai faktor risiko terhadap terjadinya komplikasi penyakit dan peningkatan mortalitas. Pada penelitian yang sama didapatkan risiko malnutrisi (terutama gizi buruk) terhadap mortalitas meningkat 1,87 kali pada analisis multivariat.

Kami mendapatkan hubungan antara skor PELOD dengan mortalitas sepsis pada anak. Risiko mortalitas sebesar 39,08 kali pada kelompok skor PELOD ≥ 20 dibandingkan skor PELOD < 20 , dan risiko ini meningkat 78,826 kali pada analisis multivariat yang melibatkan variabel usia dan gizi buruk.

Skor PELOD ditemukan oleh Leteurtre dkk.^{21,23,26} Skor ini meliputi sistem kardiovaskular, sistem pernapasan, sistem saraf, sistem hematologi, sistem hati, dan sistem ginjal. Tiap kegagalan organ akan mendapatkan nilai 0 hingga 20 dan total maksimal skor PELOD adalah 71.²⁶ Skor PELOD berguna untuk memprediksi kematian pada pasien dengan sakit berat, dan dapat digunakan berulang kali karena kegagalan dari tiap organ dapat dinilai dari waktu ke waktu sejak masuk PICU hingga 2 jam sebelum meninggal atau keluar dari PICU.^{21,27}

Watson dkk⁴ menyatakan bahwa risiko kematian akan meningkat apabila terdapat kegagalan fungsi organ yaitu dari 7% pada kegagalan satu organ menjadi 53,1% pada kegagalan ≥ 4 organ. Chakravarty dkk²⁸ juga menyebutkan bahwa apabila terdapat kegagalan multi organ, maka angka kematian dapat mencapai 80%. Skor PELOD ini menilai perubahan disfungsi organ secara klinis sehingga dapat menggambarkan dan menilai kuantitas derajat beratnya penyakit secara akurat dan objektif serta secara tidak langsung memprediksi mortalitas.^{23,29,30}

Penelitian kami serupa dengan penelitian yang didapatkan oleh Metta dan Honna yaitu studi mengenai penggunaan skor PELOD untuk menilai prognosis pasien PICU.^{19,31} Metta dkk¹⁹ melaporkan peningkatan skor PELOD berkorelasi positif kuat dengan peningkatan probabilitas kematian. Pada

penelitian tersebut spesifisitas tertinggi terdapat pada probabilitas kematian 50% dengan skor PELOD 20 (sensitivitas 54,5%, spesifisitas 80,9%, nilai duga positif 60, nilai duga negatif 77,3, dan rasio kemungkinan 2,4). Honna dkk³¹ melaporkan skor PELOD 20,5 memiliki sensitivitas 81,1% dan spesifisitas 77,3% dalam menentukan probabilitas kematian.

Dengan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa status gizi buruk dan skor PELOD ≥ 20 merupakan faktor risiko independen yang berperan terhadap mortalitas anak dengan sepsis di PICU RSCM. Risiko mortalitas akan semakin meningkat pada pasien sepsis yang memiliki status gizi buruk dan skor PELOD ≥ 20 .

Berdasarkan hasil penelitian kami dapat dipikirkan bahwa intervensi yang dapat dilakukan untuk mengurangi mortalitas pasien sepsis di PICU RSCM adalah dengan memperbaiki tata laksana penyakit dan nutrisi pasien selama perawatan.

Kesimpulan

Gizi buruk terbukti sebagai faktor risiko mortalitas sepsis pada anak dan skor PELOD ≥ 20 terbukti sebagai faktor risiko mortalitas sepsis pada anak. Sedangkan usia < 5 tahun tidak terbukti sebagai faktor risiko mortalitas sepsis pada anak. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode kohort terhadap faktor risiko yang meliputi pejamu, mikroorganisme dan tata laksana yang berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak.

Daftar pustaka

1. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiologi of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996;109:1033-7.
2. Khan MR, Maheswari PK, Masood K, Qamar FN, Haque A. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr* 2012;12:34-40.
3. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M dkk. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012;12:25-32.
4. Watson S, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G,

- Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
5. Rekam Medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM: data pasien di Unit Perawatan Intensif Pediatrik tahun 2009.
 6. Balentine JR. Sepsis. [Diakses tanggal 5 Februari 2012]. Diunduh dari: http://www.emedicinehealth.com/sepsis_blood_infection/page8_em.htm.
 7. Erdem G. Sepsis. [Diakses tanggal 5 Februari 2012]. Diunduh dari: <http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pedtext/s06c16.html>.
 8. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:277-81.
 9. Gogos CA, Lekkou A, Papageorgiou O, Siagris D, Skoutelis A, Bassaris HP. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 139 consecutive cases. *J Infect* 2003;47:300-6.
 10. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics* 2010;125:1031-41.
 11. Maat M, Buysse CM, Emonts M, Spanjaard L, Joosten KF, de Groot R, dkk. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007;11:1-10.
 12. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:270-4.
 13. Villegas D, Echandia CA. Factors associated with mortality through sepsis syndrome in children 31 days to 14 years of age. Hospital Universitario Del Valle, Cali. [Diakses tanggal 4 Februari 2012]. Diunduh dari: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedical/article/viewArticle/727/1188>.
 14. Menezes FS, Leite HP, Nogueira PCK. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition* 2012;28:267-70.
 15. Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition* 2001;17:548-57.
 16. Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, Van Buuren S, dkk. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 month after discharge. *Clin Nutr* 2004;23:223-32.
 17. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital inpatients. *Br J Nutr* 2000;83:575-91.
 18. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and cost evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22:235-9.
 19. Metta D, Soebardja D, Soemasetia DH. The use of Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) scoring system to determine the prognosis of patients in pediatric intensive care units. *Pediatr Indones* 2006;46:1-6.
 20. Hendra, Runtunuwu AL, Manoppo JIC. Pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score as prognosis of multiple organ failure in sepsis. *Paediatr Indones* 2010;50:226-32.
 21. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:126-34
 22. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Gauvin F, dkk. Cumulative influence of organ dysfunction and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:348-53.
 23. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, dkk. Validation of the pediatric logistic organ dysfunction score: prospective, observational, multicenter study. *Lancet* 2003;362:192-7.
 24. Goldstein B, Giroir Brett, Randolph A, the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
 25. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and infection: Complex mechanisms and global impacts. *J Pmed* 2007;4:0806-12.
 26. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, dkk. Development of pediatric multiple organ dysfunctions score: use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19:399-410.
 27. Enrione MA, Powell KR. Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome. Dalam: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-18. Philadelphia: Elsevier Inc;2007. h.1094-9.
 28. Chakravarty A, Chatterjee SK. Sepsis and neurology. *JAPI* 2003;51:385-90.
 29. Han YY, Shanley TP. Multiple organ dysfunction syndrome. Dalam: Nichols DG, penyunting. *Roger's textbook of pediatric intensive care*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008.h.283-7

30. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, dkk. Development of pediatric multiple organ dysfunctions score: use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19:399-410.
31. Honna L, Triratna S, Triwani, Theodorus. Use of pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) in determining prognostic among pediatric intensive care unit patients. *Paediatr Indones* 2010;50:347-50.