

Analisis Hubungan Sequential Organ Failure Assessment (Sofa) Score Dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Agustin Iskandar, Fran Siska

Abstrak

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ mengancam nyawa yang diakibatkan oleh disregulasi sistem imun pejamu terhadap infeksi dan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score merupakan suatu skoring untuk menilai kegagalan organ terkait sepsis. Peningkatan SOFA score diasosiasikan dengan *outcome* pasien yang lebih buruk. **Tujuan:** Menganalisis korelasi SOFA score dengan mortalitas pada pasien sepsis. **Metode:** Desain penelitian adalah kohort prospektif yang dilakukan di RSUD Dr Saiful Anwar dari Maret 2018 hingga Juni 2019. Kriteria diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3). Perhitungan SOFA score dilakukan dalam 2 hari pertama perawatan pasien sepsis di rumah sakit. Analisis data dilakukan pada $p < 0,05$. **Hasil:** Didapatkan 85 pasien sepsis dengan luaran meninggal sebanyak 72,94% sedangkan 28,06% membaik. Terdapat perbedaan bermakna antara SOFA score yang meninggal dan yang hidup ($p=0,015$). SOFA score dipakai untuk memprediksi kematian, didapatkan *area under the curve* (AUC) 0,74 ($p=0,009$), dengan *cut off point optimum* 7. Pada total SOFA score lebih tinggi dari sama dengan 7, didapatkan RR= 3,8, $p=0,028$. SOFA score merupakan parameter untuk menilai kegagalan organ pada pasien sepsis, dimana total SOFA score yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. **Simpulan:** SOFA score pada kelompok yang meninggal lebih tinggi daripada yang sembuh. Pasien sepsis dengan SOFA score lebih besar sama dengan 7 memiliki risiko 3,8 kali lebih besar untuk meninggal.

Kata kunci: risiko kematian, sepsis, SOFA score

Abstract

Sepsis is a condition of life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the host immune system against infection and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) is a score for assessing organ failure related to sepsis. Increased SOFA scores are associated with worse patient outcomes. Objectives: To analyzed the correlation of SOFA score with mortality in septic patients. Methods: This was a prospective cohort conducted at Dr Saiful Anwar General Hospital in March 2018 to June 2019. Criteria for diagnosis of sepsis are enforced based on The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). SOFA score calculation is carried out within the first 2 days of care for sepsis patients in the hospital. Data analysis was performed at $p < 0.05$. Results: There were 85 sepsis patients who died as many as 72.94% while 28.06% improved. There are significant differences between SOFA scores who died and those who lived ($p = 0.015$). When the SOFA score is used to predict mortality, the area under the curve (AUC) is 0.74, $p = 0.009$, with optimum cut-off point 6. By using a total SOFA score higher than 7, RR = 3,8, $p = 0.033$. The SOFA score is a parameter for assessing organ failure in septic patients. A higher total SOFA score is associated with an increased risk of death. Conclusion: SOFA score in the group who died was higher than the one who recovered. Septic patients with a larger SOFA score equal to 7 have a 3.8 times greater risk of dying.

Keywords: risk of death, sepsis, SOFA score

Affiliasi penulis: Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RSUD dr Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

Korespondensi: Agustin Iskandar, Email: agustin_almi@yahoo.co.id

Telp: (0341) 568 956

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di dunia, karena sepsis adalah penyebab kematian tersering

kese puluh pada populasi umum dan kedua pada pasien yang dirawat di *non-coronary Intensive Care Unit* (ICU). Sepsis merupakan kondisi yang cepat berubah, dimana pasien dapat merespons baik dengan terapi atau justru berkembang ke arah syok sepsis.¹

Sebuah penelitian metaanalisis pada 2015 mengemukakan bahwa sepsis terjadi sekitar 31.5 juta kasus, dengan 19.4 juta kasus sepsis berat, dengan potensial kematian sebesar 5.3 juta kasus per tahun.² Penelitian klinis terbaru lainnya mengatakan, angka kematian global akibat sepsis berat dan *shock* sepsis berkisar antara 25 hingga 30%.³

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) membuat definisi dan kriteria baru untuk sepsis. Karena spesifisitas dan sensitivitas yang buruk, definisi sebelumnya tentang *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), dan sepsis diganti dengan pengertian baru tentang sepsis yang didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Sepsis kini diidentifikasi dengan peningkatan setidaknya 2 poin dalam skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA) pada pasien dengan kecurigaan infeksi.⁴

Disfungsi organ berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas pasien sepsis, walaupun skor SOFA awalnya dibuat untuk menilai disfungsi organ dan tidak untuk memprediksi kematian, tetapi hubungan yang jelas antara disfungsi organ dan mortalitas telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian.^{5,6}

Parameter SOFA score terdiri dari parameter untuk menilai respirasi (PaO₂/FiO₂), sistem saraf pusat (*Glasgow coma Scale* [GCS]), kardiovaskuler (*Mean arterial pressure* [MAP]), sistem koagulasi (platelet), liver (bilirubin), dan renal (kreatinin serum).⁷⁻⁹ Keenam parameter tersebut dapat diperiksa di berbagai rumah sakit, termasuk di negara berkembang seperti Indonesia, tetapi masih sedikit penelitian mengenai SOFA score dan risiko kematian pada pasien sepsis di Indonesia. Berdasarkan penjelasan diatas, perlu diteliti hubungan antara skor SOFA dengan kematian pada pasien sepsis yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

METODE

Penelitian ini adalah studi kohort prospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia. Studi ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, bersama dengan Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar, rumah sakit pendidikan (surat Izin Etis No. 400/105 / K.3 / 302/2018).

Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah pasien dewasa berusia enam belas tahun atau lebih yang dirawat di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar dan didiagnosis dengan sepsis menurut kriteria Sepsis-3 oleh dokter yang merawat,

Kriteria eksklusi adalah pasien yang pulang tanpa persetujuan dokter yang merawat dan pasien dengan SOFA score kurang dari 2 yang penilaiannya didasarkan pada jumlah trombosit, konsentrasi kreatinin serum dan *Glasgow Coma Scale* (GCS) dalam 24 jam setelah pasien didiagnosis sepsis. Kami juga mengecualikan pasien dengan GCS yang tidak dapat dinilai karena kurangnya data pendukung.

Hasil pemeriksaan jumlah trombosit subyek dan data kreatinin juga bilirubin serum didapatkan dari *Laboratory information system* (LIS). Jumlah trombosit dilakukan dengan menggunakan *automated hematology analyzer* Sysmex XN-1000. Kreatinin dan bilirubin serum diukur dengan *chemistry analyzer* Cobas 6000 atau Cobas c501. Proses penilaian *quality control* setiap pemeriksaan laboratorium dilakukan setiap hari. *Westgard rules* digunakan untuk memantau apakah kontrol referensi berada dalam *range* atau tidak.

Data klinis subjek seperti GCS, tanda-tanda vital dan hasil kultur darah, data demografis seperti usia saat masuk, jenis kelamin, penyebab infeksi, dan juga hasil apakah subjek sepsis mengalami perbaikan atau tidak diperoleh dari rekam medis.

Sampel minimum adalah 62 untuk analisis korelasi antara kematian dan SOFA score dengan $\alpha = 0,05$ dengan uji dua sisi, $\beta = 0,8$, dan korelasi minimum 0,35 dianggap signifikan. Uji Shapiro-Wilk dilakukan untuk data numerik untuk menilai distribusi data. Data deskriptif disajikan sebagai *mean* dan standar deviasi (SD) ketika didistribusikan secara normal, atau sebagai median dan *interkuartil range*

(IQR) ketika data tidak terdistribusi secara normal. Data kategorikal disajikan sebagai jumlah dan persentase dalam setiap kategori. Analisis bivariat dilakukan untuk membandingkan perbedaan variabel antara subjek yang mengalami perbaikan dan yang meninggal. *Cut-off point optimum SOFA score* untuk memprediksi kematian dihitung berdasarkan youden index. Nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan. Analisis statistik secara komputerasi.

HASIL

Sebanyak 185 pasien terdaftar dari Maret 2018 hingga Maret 2019. Terdapat 42 pasien yang di eksklusi karena meninggalkan rumah sakit tanpa persetujuan dokter penanggung jawab. Sebanyak 40 pasien dieksklusi karena GCS tidak dapat dinilai pada saat didiagnosis sepsis disangkakan karena sedasi, afasia, atau penyebab lainnya, dan 18 pasien di eksklusi karena tidak ada data mengenai MAP, dan saturasi oksigen. Analisis utama akhirnya terdiri dari 85 pasien.

Subjek memiliki usia rata-rata 58 tahun dan 42% adalah jenis kelamin perempuan. Pada 85 subyek, terdapat total 62 kematian (72%). Dari keseluruhan pasien, didapatkan penyebab utama sepsis adalah infeksi saluran pernafasan. Data karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

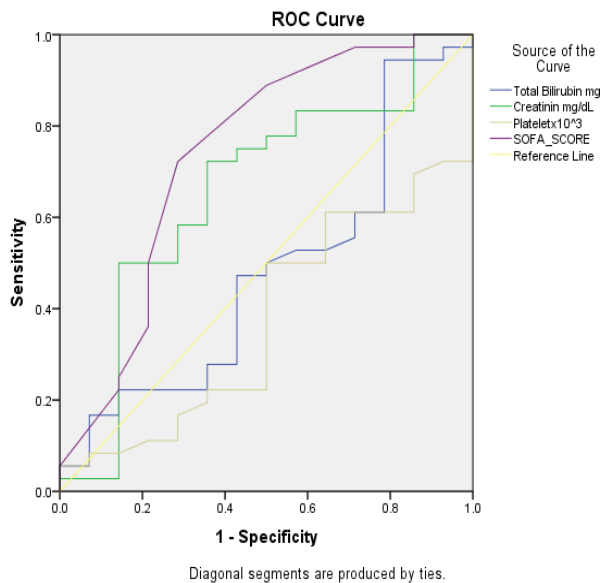
Seluruh subjek pada penelitian kali ini dilakukan pemeriksaan hitung trombosit, sedangkan pemeriksaan serum kreatinin hanya dilakukan pada 95% subjek dengan *outcome* meninggal dan 100% pada subjek dengan *outcome* perbaikan, dan bilirubin hanya diperiksa pada 59% subjek dengan *outcome* meninggal, dan 48% dengan *outcome* perbaikan.

Tabel 1. Karakteristik pasien sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang perbaikan

| Variabel | Perbaikan n=23 f (%) | Meninggal n=62 f (%) | p |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Jenis kelamin | | | |
| Laki-laki | 12 (52.2%) | 37 (59.7%) | 0.74* |
| Perempuan | 11 (47.8%) | 25 (40.3%) | |
| Age in year (median, IQR) | 57 (43.5-63) | 58 (50-65) | 0.35† |
| Sumber infeksi | | | |
| Saluran nafas | 11 (47.8%) | 34 (54.8%) | |
| Abdomen | 1 (4.3%) | 4 (6.5%) | |
| Infeksi saluran kemih | 1 (4.3%) | 2 (3.2%) | |
| Infeksi luka / kulit / jaringan lunak | 5 (21.7%) | 6 (9.6%) | |
| Infeksi karena penggunaan kateter | 2 (8.7%) | 0 (0%) | |
| Central nervous system | 1 (4.3%) | 1 (1.6%) | |
| Tidak diketahui | 3 (17.6%) | 15 (24.3%) | |

IQR = interquartile range; *Fisher-exact test; †Mann-Whitney-U test

Berdasarkan parameter jumlah platelet, kadar kreatinin serum dan bilirubin serum tidak ditemukan perbedaan bermakna yang signifikan secara statistik diantara kedua kelompok subjek penelitian kali ini. Hanya *SOFA score* yang memiliki perbedaan bermakna diantara kedua kelompok *outcome* sepsis, dimana pasien sepsis dengan *outcome* meninggal memiliki median *SOFA score* 6, sedangkan yang mengalami perbaikan memiliki median *SOFA score* 5 (p=0.015). Data tentang pemeriksaan parameter-parameter *SOFA score* dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Kurva ROC (*Receiver operating characteristic*) SOFA score, total bilirubin, hitung platelet, kreatinin serum dan prediksi kematian pada pasien sepsis.

Pada gambar kurva ROC didapatkan nilai *area under the curve* (AUC) untuk memprediksi kematian pada SOFA score sebesar 74%. Sedangkan AUC untuk bilirubin, kratinin, dan platelet tidak signifikan secara statistik. Data tentang akurasi prediksi kematian SOFA score dan parameter lainnya dapat dilihat pada tabel 3. Gambaran kurva ROC dan hasil AUC dapat dilihat pada gambar 1

Tabel 2. Parameter SOFA score yang diperiksa pada pasien sepsis

| Variabel | Perbaikan | % diperiksa | Hasil | Meninggal | % diperiksa | Hasil | p-value |
|---|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|------------------|---------|
| Jumlah platelet (10 ⁹ /mm ³) | 23 | 100% | 243 (168-352) | 63 | 100% | 227 (120-349) | 0.70† |
| Kreatinin serum (mg/dL) | 23 | 100% | 0.94 (0.63-1.58) | 60 | 95% | 2.25 (0.86-2.63) | 0.054† |
| Bilirubin serum (mg/dL) | 11 | 48% | 1.91 ± 2.49 | 37 | 59% | 1.85 ± 2.66 | 0.432* |
| SOFA score | 23 | 100% | 5 (4-6) | 63 | 100% | 6 (5-8) | 0.015† |

SOFA: *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*

*: Independent t-test, hasil dalam median ± *Standard deviation*

†: Mann-Whitney-U test, hasil dalam *mean*

Tabel 3. Perkiraan akurasi prediksi kematian dari SOFA score, bilirubin serum, kreatinin, dan platelet

| Variabel | AUC | p | Interval kepercayaan 95% | |
|-----------------|------|-------|--------------------------|-------------|
| | | | Batas atas | Batas bawah |
| Bilirubin serum | 0,48 | 0,81 | 0,29 | 0,66 |
| Kreatinin serum | 0,67 | 0,08 | 0,48 | 0,84 |
| Platelet | 0,37 | 0,17 | 0,21 | 0,54 |
| Skor SOFA | 0,74 | 0,009 | 0,57 | 0,91 |

AUC: *Area Under the Curve*

SOFA: *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*

Penentuan *cut off point optimum* SOFA score dilakukan berdasarkan *youden index*. Dimana SOFA score lebih besar dari sama dengan 7, didapatkan *relative risk* (RR) 3.9 (p=0.024).

PEMBAHASAN

Subjek penelitian kali memiliki usia rata-rata 58 tahun. Ini mengkonfirmasi penelitian lain yang berpendapat bahwa pada orang dewasa, sepsis lebih sering terjadi pada usia yang lebih tua¹⁰.

Proporsi subjek laki-laki lebih banyak daripada perempuan (58% dan 42%). Sumber infeksi yang paling sering adalah infeksi saluran pernafasan yang terdiri lebih dari 40% di antara kedua kelompok, baik subjek yang mengalami perbaikan maupun yang meninggal. Komposisi jenis kelamin dan usia antara subjek yang mengalami perbaikan sama dengan yang meninggal sehingga pengaruh variabel dapat diabaikan.

Parameter SOFA yang diperiksa pada seluruh subjek, hanyalah hitung trombosit., sedangkan kreatinin serum hanya diperiksa pada 95% subjek dengan *outcome* meninggal, dan bilirubin serum hanya diperiksa pada 48% subjek dengan *outcome* perbaikan, dan 59% pada subjek dengan *outcome* meninggal. Hasil bilirubin serum pada kelompok perbaikan didapatkan hasil yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang meninggal (p=0.432). Hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian tentang mortalitas pada sepsis dimana pada salah satu penelitian sebelumnya didapatkan perbedaan signifikan pada pasien sepsis yang meninggal jika dibandingkan dengan yang perbaikan dan tingginya mortalitas seiring dengan peningkatan kadar bilirubin serum.¹¹⁻¹³

Pada salah satu penelitian mengenai kadar bilirubin serum yang dikaitkan dengan mortalitas pada pasien sepsis oleh Zhai *et al* pada 2009 mendapatkan hasil bilirubin serum yang berbeda signifikan antara pasien sepsis yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress syndrome* (ARDS) yang mengalami perbaikan dan yang meninggal, dimana pada penelitian tersebut didapatkan hasil bilirubin serum yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien sepsis dengan ARDS yang meninggal dibandingkan dengan yang mengalami perbaikan.¹⁴

Perbedaan hasil pada penelitian kali ini dengan penelitian sebelumnya dimungkinkan karena jumlah pasien dengan sepsis yang diperiksa kadar bilirubin serum hanya sedikit, yaitu sekitar 50% pada kedua kelompok subjek penelitian.

Gambaran kurva ROC, SOFA score memiliki nilai prediktif terbaik untuk mengidentifikasi risiko kematian pada pasien sepsis, jika dibandingkan dengan kreatinin serum, hitung trombosit, maupun bilirubin serum. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Li *et al* (2014) yang mendapatkan hasil bahwa SOFA score dapat digunakan untuk menilai risiko kematian lebih baik daripada parameter-parameter SOFA score secara individual.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan AUC untuk SOFA score 0,74 ($p=0.09$) (95% *Confidence Interval* (CI) 0.57-0.91). Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian, diantaranya adalah penelitian Macdonald *et al* (2014) yang mendapatkan AUC SOFA score dalam memprediksi mortalitas sebesar 0,78¹⁶. Penelitian lainnya oleh Kim *et al* pada 2017 yang juga mendapatkan *cut off point optimum* SOFA score 7, dengan AUC 0,68 dalam memprediksi kematian akibat sepsis.¹⁷ Rahmatinejad *et al* (2019) juga mendapatkan AUC SOFA score sebesar 0.751 dengan *cut off* SOFA score 4 dalam memprediksi kematian terkait sepsis.¹⁰

Pada penelitian ini, dengan SOFA score lebih besar dari sama dengan 7 didapatkan kemungkinan 3,8 kali lipat lebih besar pasien untuk meninggal dibandingkan dengan subjek yang memiliki SOFA score dibawah 7 ($p=0.024$). Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya, dimana pada penelitian oleh Poutsiaika *et al* (2019) mendapatkan *Hazard Ratio* SOFA score yang dihubungkan dengan mortalitas pada pasien sepsis sebesar 5,38.¹⁸ Hasil penelitian lainnya

yang menghubungkan pasien syok sepsis dengan mortalitas yang dilakukan oleh Medam *et al* (2017) mendapatkan *cut off point optimum* untuk SOFA score 12 dengan RR 6.2.¹⁹

Pada satu penelitian yang melakukan analisis SOFA score harian pada pasien dengan sepsis yang dilakukan oleh Jones *et al* pada 2010 mendapatkan hasil bahwa SOFA score hari pertama di rawat inap memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang cukup baik dengan AUC 0.75, dengan hasil total SOFA pada 72 jam perawatan yang memiliki hasil terbaik dalam memprediksi mortalitas, yaitu total SOFA lebih dari sama dengan 2 memiliki kemungkinan kematian dua kali lipat dibandingkan dengan total SOFA kurang dari 2. Didapatkan juga hasil pada pasien dengan perbaikan SOFA score didapatkan juga peningkatan kemungkinan mortalitas, dan sebaliknya.²⁰ Pada penelitian kali ini tidak dilakukan Analisis SOFA score secara berkala, maka peneliti belum dapat membandingkan dengan penelitian sebelumnya.

SIMPULAN

SOFA score memiliki nilai prediktif yang baik untuk menilai risiko mortalitas pada pasien sepsis, yaitu dengan AUC 0.74. Dan dengan total SOFA score lebih besar dari sama dengan 7 didapatkan risiko 3.8 kali lipat lebih besar untuk mortalitas akibat sepsis.

Hasil pemeriksaan serum bilirubin pada penelitian kali ini tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya, kemungkinan disebabkan oleh jumlah pemeriksaan bilirubin yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan pemeriksaan parameter lainnya dan kemungkinan adanya penyakit lain yang mendasari yang dapat meningkatkan serum bilirubin belum dapat disingkirkan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penelitian ini didanai oleh hibah penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sehingga penulis tidak memiliki konflik kepentingan terkait dengan materi dalam naskah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Yeni Prihastuti dan Robiatul Adawiyah dalam merancang penelitian dan mengumpulkan data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, *et al.* SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med.* 2018;13(3):405–12.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, *et al.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(3):259–72.
3. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Souza Pessoa CM, Colombo G, Cesar Assuncao MS. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis - Time for a reappraisal? A retrospective cohort study. *Shock.* 2016;46(5):480–5.
4. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, *et al.* Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA-J Am Med Assoc.* 2017;317(3):301–8.
5. Ferreira FL. Serial evaluation of the SOFA Score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14).
6. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1730–3.
7. Raith EP, Udy AA, Bailey M, Mcgloughlin S, Fracp B, Macisaac C, *et al.* Prognostic accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317(3):290–300.
8. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical care BMC.* 2019; 23:374.
9. Halim DA, Murni TW, Redjeki IS. Comparison of Apache II, SOFA, and modified SOFA scores in predicting mortality of surgical patients in intensive care unit at Dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Crit Care Shock.* 2009;12(4):157–69.
10. Rahmatinejad Z, Reihani H, Tohidinezhad F, Rahmatinejad F, Peyravi S, Pourmand A, *et al.* Predictive performance of the SOFA and mSOFA scoring systems for predicting in-hospital mortality in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2019;37(7):1237–41.
11. Patel JJ, Taneja A, Niccum D, Kumar G, Jacobs E, Nanchal R. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. *J Intensive Care Med.* 2015;30(1):23–9.
12. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care.* 2012;16(5):1–8.
13. Yamano S, Shimizu K, Ogura H, Hirose T, Hamasaki T, Shimazu T, *et al.* Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis. *J Crit Care.* 2016;31(1):36–40.
14. Zhai R, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, *et al.* Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax.* 2009;64(9):784–90.
15. Li M, Song LJ, Qin XY. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *J Cell Mol Med.* 2014;18(5):749–58.
16. Macdonald SPJ, Arendts G, Fatovich DM, Brown SGA. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med.* 2014;21(11):1257–63.
17. Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):1–9.
18. Poutsika DD, Porto MC, Perry WA, Hudcova J, Tybor DJ, Hadley S, *et al.* Prospective observational study comparing sepsis-2 and sepsis-3 definitions in predicting mortality in critically ill patients. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(7):2–7.
19. Medam S, Zieleskiewicz L, Duclos G, Baumstarck K, Loundou A, Alingrin J, *et al.* Risk factors for death in septic shock. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):e9241.
20. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009 ; 37(5): 1649–54.