

Perbandingan Mortalitas antara Pemberian Albumin Intravena dan Tidak diberikan Albumin Intravena pada Pasien Sepsis dengan Kondisi Hipoalbuminemia dan Faktor yang Berpengaruh terhadap Mortalitas Pasien Sepsis

Comparison of Mortality between Intravenous Albumin and No Intravenous Albumin in Sepsis Patients with Hypoalbuminemia Conditions and Factors that Influence the Mortality of Sepsis Patients

Mochammad Jalalul Marzuki¹, Supriono², Bogi Pratomo², Syifa Mustika²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

²Divisi Gastroenterohepatologi, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Korespondensi :

Mochammad Jalalul Marzuki, Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I, Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur. Email: alulmarzuki@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Hipoalbuminemia merupakan prediktor kuat terhadap mortalitas pada pasien non operatif maupun operatif. Albumin berperan mempertahankan tekanan onkotik pada kondisi kritis seperti sepsis. Pemberian *human serum albumin* (HSA) eksogen pada sepsis dengan kondisi hipoalbuminemia masih kontroversial dengan hasil luaran yang bervariasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan mortalitas antara pasien sepsis dengan kondisi hipoalbuminemia yang diberikan albumin intravena dan tanpa pemberian albumin intravena serta mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien sepsis.

Metode. Penelitian observasional dengan pendekatan prospektif melibatkan 75 subjek penelitian usia >18 tahun dengan sepsis disertai hipoalbuminemia (<2,5 g/dL) yang dirawat di ruangan high care unit RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama periode 1 September 2018-31 Agustus 2019 yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok albumin dan nonalbumin. Kedua kelompok diikuti selama hospitalisasi sampai pulang atau meninggal dunia. Perbedaan mortalitas antara kedua kelompok dianalisis dengan uji bivariat *chi square*. Faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas dianalisis dengan uji multivariat regresi logistik berganda.

Hasil. Didapatkan 39 orang (52%) dari kelompok albumin dan 36 orang (48%) dari kelompok non albumin. Perbedaan jumlah mortalitas antara kelompok albumin dan nonalbumin {25 (64,1%) vs. 16 (44,4%) yang mana perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik dengan nilai OR 2 (p=0,138). Faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas antara lain: skor SOFA (OR 34,27, p<0,001), nilai MAP (OR 8, p<0,001), kondisi syok septik (OR 4,31, p=0,03), diabetes melitus (OR 0,28, p=0,009), kondisi gagal nafas (OR 8,02, p<0,001), penurunan kesadaran (OR 64,75, p<0,001), gagal kardiovaskular (OR 6, p<0,001), dan kondisi gagal hematologi (OR 3,05, p=0,027). Faktor yang paling dominan berpengaruh terhadap mortalitas pasien sepsis adalah penurunan kesadaran (OR 2,67, p=0,001).

Simpulan. Pemberian transfusi albumin tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap kejadian mortalitas pada pasien sepsis dengan kondisi hipoalbuminemia. Faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas pasien sepsis adalah kondisi penurunan kesadaran.

Kata Kunci: *Hipoalbuminemia, mortalitas, sepsis, transfusi albumin*

ABSTRACT

Introduction. Hypoalbuminemia is a strong predictor of mortality in nonoperative and operative patients. Albumin plays a role in maintaining oncotic pressure in critical conditions such as sepsis. The administration of exogenous Human Serum Albumin (HSA) in sepsis with hypoalbuminemia conditions is still controversial with varying outcomes. This study aimed to

know the mortality ratio between intravenous albumin administration and no intravenous albumin administration in sepsis patients with hypoalbuminemia conditions and also to know the factors that influence the mortality of sepsis patients.

Methods. An observational study with a prospective approach involving 75 research subjects aged >18 years with sepsis accompanied by hypoalbuminemia (<2.5 g/dL) treated in the high care unit of RSUD dr. Saiful Anwar Malang during the period 1 September 2018-31 August 2019. Subjects were divided into two groups namely albumin and nonalbumin groups. Both groups were followed during hospitalization until they discharged or died. Differences in mortality between the two groups were analyzed by chi square bivariate test. The most influential factors on mortality were analyzed by multivariate binary logistic regression tests.

Results. There were 39 people (52%) from the albumin group and 36 people (48%) from the non-albumin group. Difference in mortality between albumin and nonalbumin groups {25 (64.1%) vs 16 (44.4%) with OR 2, $p=0.138$ } means there was no statistically significant difference. Factors that influence mortality included: SOFA score (OR 34.27, $p < 0.001$), MAP value (OR 8, $p < 0.001$), septic shock (OR 4.31, $p=0.03$), diabetes mellitus (OR 0.28, $p=0.009$), respiratory failure (OR 8.02, $p < 0.001$), decreased of consciousness (OR 64.75, $p < 0.001$), cardiovascular failure (OR 6, $p < 0.001$), hematological failure (OR 3.05, $p=0.027$). The most dominant factor affecting mortality in sepsis patients is decreased of consciousness (OR 2.67, $p=0.001$).

Conclusion. The administration of albumin transfusion did not make a significant difference in the incidence of mortality in sepsis patients with hypoalbuminemia. The most influential factor on mortality of sepsis patients is decreased of consciousness.

Keywords: Albumin transfusion, Hypoalbuminemia, Mortality, Sepsis

PENDAHULUAN

Serum albumin merupakan protein serum utama yang memiliki beberapa fungsi fisiologis penting termasuk mempertahankan tekanan osmotik koloid, mengikat berbagai variasi dari senyawa, dan menyediakan banyak aktivitas antioksidan plasma.¹ *Human serum albumin* (HSA) adalah protein yang terutama berada di sirkulasi individu yang sehat (3,5-5 g/dL), yaitu sekitar 50% dari total protein plasma.² Konsentrasi serum albumin merupakan prediktor yang kuat terhadap prognosis dan mortalitas pada pasien non operatif maupun operatif.³

Hipoalbuminemia didefinisikan sebagai keadaan serum albumin <3,5 g/dl, meskipun hipoalbuminemia yang bermakna klinis akan didapatkan dalam kadar albumin < 2,5 g/dl.⁴ Hipoalbuminemia biasanya sering terjadi pada pasien lanjut usia, khususnya yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit, atau pada pasien malnutrisi, dan pasien dengan penyakit kronis stadium lanjut.⁵

Salah satu tata laksana hipoalbuminemia adalah dengan pemberian *human serum albumin* (HSA) eksogen. Bagaimanapun juga, meskipun beberapa indikasi klinis didukung oleh bukti ilmiah yang nyata, pemberian HSA eksogen pada beberapa situasi klinis masih diperdebatkan atau tidak disetujui berdasarkan *evidence-based medicine*.⁶ Penggunaan albumin intravena pada kondisi hipoalbuminemia masih merupakan isu yang kontroversial.⁷ Terapi albumin saat ini dianjurkan pada kasus peritonitis bakteri spontan dengan asites, asites refraktori yang tidak responsif terhadap diuretik, parasentesis volume besar, sindrom paska parasentesis, dan pengobatan sindrom hepatorenal. Namun, sebagian besar peresepan albumin tidak sesuai indikasi.

Human serum albumin masih sering digunakan untuk intervensi gizi atau untuk memperbaiki

hipoalbuminemia.⁸⁻¹⁴ Penggunaannya mungkin lebih didasarkan pada kebiasaan daripada alasan secara ilmiah. Karena ketersediaannya yang terbatas dan biaya yang mahal, maka sangat penting untuk membatasi penggunaan albumin hanya pada indikasi yang jelas agar memberikan efikasi dan efisiensi yang nyata.^{1,8}

Albumin sering diberikan kepada pasien kondisi kritis dengan hipovolemia yang mengancam jiwa, salah satunya pada kondisi sepsis.⁸⁻¹⁶ Konsentrasi albumin serum yang rendah terlihat pada berbagai keadaan penyakit, salah satunya pada kondisi sepsis dan mungkin disebabkan oleh kebocoran, peningkatan metabolisme, atau sintesis yang tidak mencukupi di hati.⁴ Pada sepsis berat, dari hasil penelitian oleh *Albumin Italian Outcome Sepsis* (ALBIOS) tidak menunjukkan manfaat kelangsungan hidup terkait dengan pemberian albumin, namun mendapati penurunan mortalitas 90 hari pada subkelompok pasien dengan syok septik.⁹ Dari hasil meta-analisis beberapa penelitian yang dilakukan terkait penggunaan albumin pada kondisi sepsis menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan dalam kelangsungan hidup terkait dengan pemberian albumin pada pasien sepsis atau sepsis berat. Namun, studi tersebut menunjukkan efek yang menguntungkan pada pasien dengan kondisi syok, walaupun hal ini belum dapat dijelaskan secara detail.^{6,10}

Penelitian terkait pemberian albumin pada kondisi sepsis di Indonesia masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat gambaran efek pemberian infus albumin intravena terhadap mortalitas pada pasien sepsis. Dengan mengetahui manfaat dan risiko pemberian albumin intravena, terutama pada pasien sepsis, maka klinisi dapat memberikannya sesuai indikasi dan lebih rasional.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan prospektif yang dilakukan pada pasien yang menjalani rawat inap di ruangan *high care unit* bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD dr. Saiful Anwar Malang, yang didapatkan kondisi sepsis disertai dengan kondisi hipoalbuminemia sesuai dengan kriteria inklusi. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan No:400/02/K.3/302/2018.

Pengambilan data dilakukan pada tanggal 1 September 2018 sampai dengan 31 Agustus 2019. Sampel pada penelitian ini adalah pasien dewasa sesuai kriteria inklusi dengan kondisi sepsis yang sedang menjalani rawat inap di ruang *high care unit* Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan telah menandatangani *informed consent*. Pemilihan sampel penelitian dilakukan dengan metode *consecutive random sampling*. Dari penghitungan rumus sampel penelitian jenis komparasi, sampel minimal yang diperlukan pada studi ini adalah 52 sampel penelitian, namun peneliti menggunakan sampel sedikit lebih banyak dari jumlah sampel penelitian yaitu sejumlah 75 sampel penelitian dengan alur pemilihan sampel sesuai dengan Gambar 1.

Kriteria Inklusi pada penelitian ini antara lain adalah pasien dewasa dengan usia >18 tahun dengan kondisi sepsis yang disertai kondisi hipoalbuminemia. Sementara, kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain adalah pasien dengan tindakan pembedahan, pasien dengan luka bakar dan pasien dengan sirosis hepatis. Kriteria sepsis yang digunakan pada studi ini yaitu kondisi disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi, yang mana disfungsi organ sendiri dinilai dengan skor SOFA ≥ 2 poin.¹⁷ Subjek dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok

yang mendapatkan infus albumin intravena (kelompok albumin), dan kelompok lainnya yang tidak ada pemberian infus albumin intravena (kelompok non albumin). Pasien kemudian di-*follow up* dari awal kedatangan sampai pasien tersebut pindah ruangan non intensif, pulang, atau meninggal dunia.

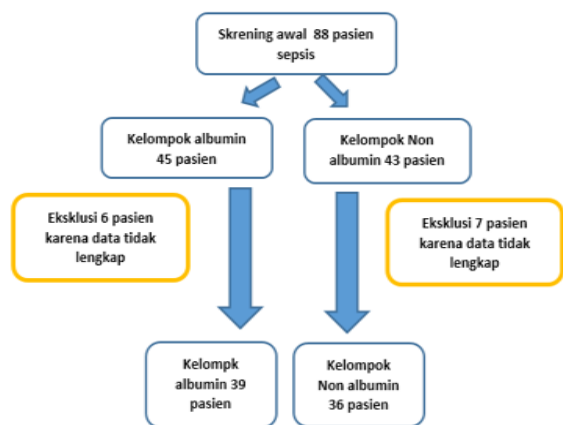
Pengumpulan data dilakukan dengan cara anamnesis pada keluarga subjek penelitian sekaligus meminta *informed consent* untuk kesediaan mengikuti penelitian ini, dan juga secara langsung terhadap subjek penelitian bila memang kondisinya memungkinkan. Data yang dikumpulkan antara lain terkait karakteristik klinis pasien saat awal dirawat di ruang *high care unit* terkait kondisi awal pasien dan juga riwayat pasien sebelumnya misalnya riwayat hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, penggunaan obat-obatan sebelumnya, dan lain sebagainya.

Semua data dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang dikumpulkan untuk dianalisis. Analisis data yang diperlukan pada penelitian ini adalah analisis komparatif kategorik tidak berpasangan untuk menilai perbandingan mortalitas antara kelompok sepsis dengan hipoalbuminemia yang mendapatkan pemberian infus albumin intravena dengan kelompok sepsis dengan hipoalbuminemia yang tidak mendapatkan infus albumin intravena. Untuk analisis komparatif kategorik digunakan uji *chi square* dengan nilai p (signifikan <0,05). Pengujian data menggunakan *SPSS for Windows software version 25.0*. Sementara untuk mengetahui faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas digunakan analisis multivariat dengan uji regresi logistik berganda.

HASIL

Total subjek penelitian yang digunakan adalah 75 orang yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok albumin dan kelompok non albumin dengan karakteristik sesuai Tabel 1.

Dari jumlah total subjek penelitian 75 orang pada penelitian ini, didapatkan kejadian kematian dalam rumah sakit sebanyak 40 orang (53,3%). Pada kelompok albumin didapatkan kejadian mortalitas sebanyak 24 orang dari sejumlah 39 orang yang mendapatkan transfusi albumin (61,5%). Sedangkan, pada kelompok non-albumin, dari sejumlah 36 orang didapatkan kejadian mortalitas sebanyak 16 orang (44,4%).



Gambar 1. Alur penelitian dari proses perekrutan (*screening*) sampai dengan *follow up* subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Total Keseluruhan Pasien (n=75)	Kelompok Albumin (n=39)	Kelompok Non Albumin (n=36)
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	55,91 (15,27)	55,79 (14,82)	57,69 (15,68)
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	26 (34,6)	11 (28,2)	14 (38,9)
Perempuan	49 (65,3)	28 (71,8)	22 (61,1)
Mean arterial pressure (mmHg), rerata (SB)	74,61 (13,65)	73,9 (13,61)	75,37 (13,84)
Syok septik, n (%)	32 (42,7)	17 (43,6)	15 (41,7)
Kadar albumin serum baseline (mg/dl), rerata (SB)	2,17 (0,29)	2,05 (0,30)	2,3 (0,23)
Skor SOFA, rerata (SB)	6,64 (3,08)	6,74 (2,98)	6,53 (3,22)
Faktor komorbid/penyakit kronis, n (%)			
Diabetes	30 (40)	18 (46,1)	12 (33,3)
Hipertensi	3 (4)	2 (5,1)	2 (5,5)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (2,7)	1(2,6)	1 (2,8)
Gagal jantung	3 (4)	2 (5,1)	1 (2,8)
AIDS	4 (5,3)	2 (5,1)	2 (5,5)
Keganasan	1(1,3)	-	1 (2,8)

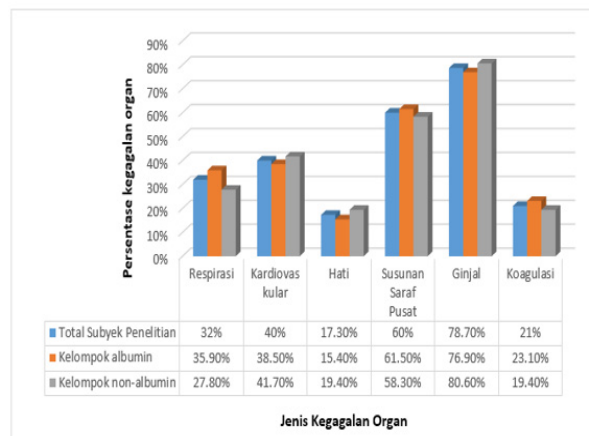
Berbicara mortalitas tentu tidak terlepas dari kegagalan fungsi organ. Kegagalan organ yang menyertai bisa berasal dari sistem respirasi, kardiovaskular, hati, susunan saraf pusat, ginjal, dan juga koagulasi. Sedangkan, untuk jenis kegagalan organ yang terjadi pada subjek penelitian secara keseluruhan didominasi oleh organ ginjal, kemudian diikuti oleh susunan saraf pusat dan juga kardiovaskular. Hal yang sama juga didapatkan baik pada kelompok albumin maupun pada kelompok non albumin. Terkait proporsi kegagalan organ mana saja yang terlibat pada penelitian kali ini dapat dilihat pada Gambar 2.

Pada penelitian ini, diketahui sumber infeksi yang menyertai subjek penelitian antara lain berasal dari sistem respirasi yang mana infeksi pneumonia merupakan infeksi yang paling banyak ditemukan yaitu sebesar 50,7%. Sedangkan, sumber infeksi lainnya antara lain infeksi saluran kencing (25,3%), infeksi kulit dan jaringan lunak (26,7%), infeksi saluran pencernaan (12%), infeksi tulang dan persendian (1,3%), dan juga lain-lain seperti infeksi leptospirosis (2,8%). Sementara pada kelompok albumin, sumber infeksi yang paling banyak berperan terhadap kondisi sepsis adalah infeksi kulit dan jaringan lunak yaitu sebesar 43,6%.

Dari beberapa variabel, baik dari karakteristik subjek penelitian dan juga karakteristik laboratoris, dilakukan analisis untuk mencari beberapa faktor yang berhubungan atau mempunyai pengaruh terhadap kejadian mortalitas di rumah sakit pada pasien sepsis. Hasil analisis disajikan pada Tabel 2.

Selanjutnya, variabel dengan nilai $p < 0,05$ dimasukkan

ke dalam analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik berganda untuk mencari faktor yang paling dominan berpengaruh terhadap mortalitas di rumah sakit pada pasien sepsis. Hasil analisis multivariat disajikan pada Tabel 3.



Gambar 2. Proporsi jenis dan jumlah kegagalan organ

Tabel 2. Analisis bivariat faktor yang memengaruhi mortalitas sepsis

Variabel	Subjek sepsis yang hidup (n=35), n (%)	Subjek sepsis yang meninggal (n=40), n (%)	Odds Ratio (IK 95%)	Nilai p
Usia				
18-60 tahun	22(62,8)	24(60)	1,13 (0,44-2,87)	0,8
>60 tahun	13(37,2)	16(40)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	12(34,3)	13(32,5)	0,92 (0,35-2,41)	0,87
Perempuan	23(65,7)	27(67,5)		
Nilai albumin awal				
<2 mg/dl	7(20)	10(25)	0,67 (0,23-1,96)	0,467
2-2,5 mg/dl	28(80)	30(75)		
SOFA score				
<7	33(94,3)	13(32,5)	34,27 (7,11-165,25)	<0,001
>7	2(5,8)	27(67,5)		
MAP awal				
<65 mmHg	5(14,3)	24(60)	8 (2,69-23,75)	<0,001
>65 mmHg	30(85,7)	16(40)		
Syok septik				
Ada	8(22,9)	24(60)	4,31 (1,61-11,58)	0,03
Tidak ada	27(77,1)	16(40)		
Gagal Nafas				
Ya	5(14,3)	23(57,5)	8,02 (2,57-25,01)	<0,001
Tidak	30(85,7)	17(42,5)		
Penurunan Kesadaran				
Ya	7(20)	37(92,5)	64,75 (12,74-328,96)	<0,001
Tidak	28(80)	3(7,5)		
Gagal Kardiovaskular				
Ya	7(20)	24(60)	6 (2,12-17,01)	<0,001
Tidak	28(80)	16(40)		
Gagal Hati				
Ya	6(17,1)	14(35)	2,6 (0,87-7,76)	0,081
Tidak	29(82,9)	26(65)		
Gagal koagulasi/hematologi				
Ya	8(22,9)	19(47,5)	3,05 (1,12-8,33)	0,027
Tidak	27(77,1)	21(52,5)		
Pemberian albumin				
Ya	15(42,9)	24(60)	2 (0,79-5,02)	0,138
Tidak	20(57,1)	16(40)		

Tabel 3. Hasil analisa multivariat faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien sepsis

Variabel	Nilai p	OR (IK 95%)
Skor SOFA	0,171	10,37 (1,36-19,7)
MAP awal	0,921	1,64 (0,27- 28,61)
Syok Septik	0,788	4,25 (0,39-16,18)
Gagal Nafas	0,935	1,1 (0,1-11,97)
Kegagalan kardiovaskular	0,734	0,76 (0,27-26,7)
Gagal Hematologi	0,527	2,57 (0,83-36,02)
Penurunan Kesadaran	0,001	2,67 (1,27-17,25)

DISKUSI

Pada penelitian ini tujuan utama yang perlu digarisbawahi adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan *outcome* primer, dalam hal ini adalah kejadian mortalitas pada pasien sepsis dengan kondisi hipoalbuminemia yang mendapatkan terapi transfusi albumin intravena dibandingkan dengan yang tidak ada pemberian albumin intravena. Sepsis merupakan suatu sindroma kompleks dan multifaktorial, yang insidensi, morbiditas, dan mortalitasnya masih tinggi di dunia.⁶ Faktor-faktor yang memengaruhi dan memperberat perjalanan penyakit sepsis dan juga berpengaruh terhadap mortalitas dari beberapa penelitian antara lain usia, jenis kelamin, fokus infeksi, skor APACHE II, skor qSOFA, skor SOFA, jumlah leukosit, kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit, kadar glukosa, kadar albumin, kadar kreatinin serum, tekanan sistolik, denyut jantung, laju pernafasan, PaO₂/FiO₂, dan penyakit komorbid.⁸ Pada penelitian ini, peneliti mencoba menggali kejadian mortalitas pada pasien sepsis dengan kondisi awal hipoalbumin serum.

Dari hasil karakteristik subjek penelitian didapatkan bahwa subjek penelitian banyak didominasi oleh jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki dengan rerata usia yang hampir tidak jauh berbeda pada total keseluruhan subjek penelitian (Tabel 1). Beberapa penelitian sebelumnya telah mengemukakan faktor-faktor yang dapat dijadikan prediktor mortalitas pada sepsis maupun syok sepsis diantaranya penelitian oleh de Oliveira, dkk.¹¹ yang menemukan korelasi positif antara mortalitas dengan jenis kelamin laki – laki. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian ini yang mana dari hasil analisis bivariat tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan usia terhadap kejadian mortalitas.

Rendahnya konsentrasi serum albumin merupakan prediktor yang kuat untuk prognosis yang buruk pada pasien non operatif.³ Kadar albumin dari beberapa penelitian juga dianggap berpengaruh terhadap mortalitas pada pasien sepsis.¹⁴ Meskipun didapatkan suatu

hubungan antara kondisi klinis akhir dengan kadar serum albumin, hal ini jarang memberikan peranan penting pada pendekatan klinis pada pasien non operatif.¹⁶ Nilai kadar albumin serum pada keseluruhan subjek penelitian pada studi ini tidak jauh berbeda baik dari kelompok albumin maupun kelompok nonalbumin. Dari hasil analisis bivariat tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar albumin dengan kejadian mortalitas pada penelitian ini (Tabel 2). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sun, dkk.⁵ yang menyatakan bahwa kadar albumin <2 g/dL memiliki prognosis yang lebih buruk daripada pasien dengan kadar albumin >2 g/dL. Pada penelitian ini, ada beberapa subjek penelitian yang meskipun kadar albumin <2 mg/dl, masih bisa bertahan hidup dan kadar albumin pun menjadi meningkat sendiri tanpa pemberian suplementasi albumin intravena. Hal ini mungkin akibat koordinasi perawatan ahli gizi yang baik dalam memberikan terapi nutrisi tinggi protein pada pasien sepsis dengan kondisi hipoalbumin.

Mortalitas pada kondisi sepsis pada beberapa penelitian sebelumnya sangat berhubungan dengan kondisi hemodinamik awal pasien, dalam hal ini adalah ada tidaknya kondisi syok yang dibuktikan dengan nilai awal *mean arterial pressure* (MAP) yang rendah. Pada penelitian ini, dari keseluruhan subjek penelitian rerata nilai MAP didapatkan tidak terlalu berbeda, baik dari kelompok albumin maupun kelompok non albumin. Namun demikian, dari hasil analisis bivariat didapatkan hubungan yang signifikan antara kondisi syok septik dan MAP <65 mmHg dengan kejadian mortalitas pada pasien sepsis (Tabel 2). Dan hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Studi ALBIOS oleh Caironi, dkk.⁸ yang menyatakan bahwa kondisi syok pada keadaan sepsis sangat berpengaruh kuat dengan kejadian mortalitas intrahospital. Namun, dari hasil analisis multivariat (Tabel 3) didapatkan hasil yang tidak bermakna. Hal tersebut dapat disebabkan karena banyak faktor, salah satunya masih dimungkinkan karena jumlah subjek penelitian yang relatif sedikit dibandingkan studi-studi sebelumnya sehingga dibutuhkan jumlah sampel penelitian yang lebih besar.

Pasien sepsis akan selalu dihadapkan pada risiko terjadinya kegagalan organ. Hal ini dapat diperkirakan dengan menggunakan suatu penghitungan skor yang dinamakan skor SOFA. Adanya kegagalan organ akan berakibat meningkatnya risiko kematian. Semakin banyak organ yang mengalami kegagalan maka risiko mortalitas juga akan meningkat, dengan kata lain semakin tinggi nilai skor SOFA yang didapat maka kemungkinan terjadinya

mortalitas juga semakin meningkat. Hal ini juga serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh *SAFE study*, yang mana pada penelitian tersebut dari skor SOFA yang mempunyai nilai hubungan yang bermakna terhadap kejadian kematian adalah skor SOFA kegagalan hati dan kardiovaskular.⁹ Pada penelitian ini, dari hasil analisis bivariat didapatkan bahwa nilai awal skor SOFA sangat berpengaruh terhadap terjadinya kematian dengan OR 34,27 (IK 95%: 7,11-165,25) dengan nilai $p < 0,001$ (Tabel 2).

Mortalitas pada pasien sepsis juga dipengaruhi oleh faktor komorbid sebelumnya yang menyertai pada kondisi awal. Hal ini juga dikatakan pada penelitian yang dilakukan oleh Paje, dkk.¹² bahwa faktor komorbid seperti keganasan, penyakit ginjal kronis, stroke, hipertensi, dan diabetes melitus merupakan prediktor independen terhadap kejadian mortalitas, terutama pada pasien dengan sepsis. Pada penelitian ini, dari beberapa faktor komorbid yang menyertai, berdasarkan hasil analisis uji bivariat maupun multivariat didapatkan hasil yang tidak bermakna, termasuk dalam hal ini adalah diabetes melitus (DM). Hal ini kemungkinan diakibatkan jumlah subjek penelitian yang tidak terlalu banyak atau dapat juga diakibatkan oleh penanganan terhadap diabetes melitus yang cukup memadai dan adekuat pada saat ini. Meskipun demikian, kewaspadaan terhadap faktor komorbid DM harus tetap tinggi karena DM memiliki komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang tetap dapat berkontribusi dalam peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien.

Fokus infeksi pada penelitian ini antara lain adalah infeksi dari paru dalam hal ini didominasi oleh pneumonia, sumber infeksi lainnya dari urosepsis, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi tulang dan sendi, serta sumber infeksi lainnya seperti infeksi leptospirosis. Dari semua fokus infeksi yang ada, berdasarkan hasil analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara sumber infeksi dengan kejadian mortalitas. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh *SAFE study* yang mana fokus infeksi paling sering yang menyertai adalah dari pneumonia dan infeksi intrabdominal, dan yang memberikan hubungan signifikan terhadap kejadian kematian adalah fokus infeksi intraabdominal dan juga urosepsis.⁹

Adanya kegagalan fungsi organ akan berpengaruh terhadap kejadian mortalitas. Hasil analisis bivariat didapatkan bahwa kegagalan organ yang mempunyai pengaruh bermakna terhadap mortalitas adalah kegagalan nafas, kegagalan kardiovaskular, dan kegagalan susunan saraf pusat. Hal ini ternyata serupa dengan penelitian yang

dilakukan oleh Vincent, dkk.¹³ pada *SOAP study* yang mana kegagalan organ pernafasan, kardiovaskular, dan susunan saraf pusat memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kejadian kematian.

Hipoalbuminemia sering terjadi pada penyakit kritis. *Human serum albumin* telah diberikan secara klinis selama lebih dari lima dekade, tetapi penggunaannya masih menjadi kontroversial yang nyata selama dua puluh tahun terakhir.⁶ Kondisi awal hipoalbumin pada pasien sepsis juga akan berpengaruh terhadap morbiditas dan mortalitas intrahospital. Hal ini juga memicu perdebatan terkait pemberian suplementasi albumin pada kondisi kritis seperti pada sepsis.¹⁴ Pada beberapa penelitian, pemberian infus albumin justru ditemukan dapat meningkatkan kejadian mortalitas akibat efek samping pada kondisi sepsis, salah satunya adalah terjadinya edema paru karena peningkatan tekanan onkotik intravaskular yang cepat.¹³ Sementara pada penelitian ini, dari hasil analisis bivariat didapatkan bahwa pemberian albumin intravena ternyata tidak memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kejadian mortalitas pada pasien sepsis. Dengan kata lain, tidak ada perbedaan kejadian mortalitas pada pasien sepsis antara kelompok albumin dibandingkan dengan kelompok nonalbumin. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh *SAFE trial* dimana pemberian albumin intravena ternyata dapat menurunkan mortalitas dengan penurunan sekitar 5% dengan *relative risk* sebesar 0,897 serta mampu menurunkan angka kegagalan hati pada pasien sepsis.⁹

Hasil analisis bivariat dan multivariat pada penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Caironi, dkk.⁸ Penelitian tersebut membandingkan mortalitas pada pasien sepsis dengan kondisi hipoalbumin yang mendapatkan albumin intravena dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapatkan cairan kristaloid saja. Rerata kadar nilai albumin serum awal dari masing-masing kelompok hampir sama dan tidak didapatkan perbedaan secara signifikan selama masa pengamatan (28 hari masa rawat inap). Mortalitas yang didapatkan antara kelompok albumin dengan kelompok kristaloid tidak berbeda secara signifikan. Pada kelompok albumin didapatkan jumlah kematian sebanyak 31,8%, sedangkan pada kelompok kristaloid sebanyak 32% dengan *relative risk* 1,00 (IK 95%: 0,87-1,14) dengan nilai $p=0,94$. Dari sini dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan mortalitas yang bermakna secara statistik antara dua kelompok pada penelitian tersebut.⁸

SIMPULAN

Pemberian albumin intravena tidak memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kejadian mortalitas pasien sepsis dengan kondisi hipoalbumin dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan albumin intravena. Penurunan kesadaran menjadi faktor yang paling dominan dalam memberikan pengaruh terhadap kejadian mortalitas pasien sepsis pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boldt, J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth*. 2010;104 (3):276–84.
2. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis : a new look at the roles of synthesis, catabolism renal, and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229-55.
3. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med*. 2018;33(12):687-94.
4. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin Administration in the acutely ill : what is new and where next? *Crit Care*. 2014;18(4):231.
5. Sun J, Sun F, Wang X, Yuan S, Zheng S, Mu X-W, et al. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. *PeerJ*. 2015;3:e1267. 16
6. Glassford NJ, Bellomo R. Albumin administration in sepsis the case for and against. *Intensive Care J Med*. 2017;17(1):36-43.
7. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, Ricci CS, Tufoni M, et al. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):721–8.
8. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-21.
9. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):86-96.
10. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39:386–91.
11. De Oliveira A, Cardoso C, Santos F, Campos AP, Leite E, Stanislaus J, et al. Predictors of mortality in patients with severe sepsis or septic shock in the ICU of a public teaching hospital. *Crit Care*. 2013;17(Suppl 4):P31.
12. Paje D, Shakeel Q, Uduman AK, Tejada LW, Vahia A, Salinas RC. Effect of comorbidities on clinical outcomes in patients with lowrisk CURB-65. *J Hospital Med*. 2013;Suppl1:589.
13. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care*. 2010;9(6):R745.
14. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):S193–9.
15. Rozga J, Piątek T, Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. *Ann Transplant*. 2013;18:205–17.
16. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab*. 2013;8(5):32-41.
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.