

Hubungan *Protein Carbonyl* dengan Kejadian Kematian 28 Hari Pasien Sepsis di Ruang Rawat Intensif dan Resusitasi

Tengku Arfi Sulaiman,¹ Zulkifli,¹ Agustina Br Haloho,¹ M. Irsan Saleh²

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin, ²Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya

Abstrak

Kondisi sepsis yang memburuk dapat mengarah ke disfungsi multiorgan, syok, dan berujung pada kematian. Beberapa marker yang menandai kerusakan organ pada sepsis diantaranya penurunan kadar glutathione, peningkatan kadar malondialdehyde serum, dan protein carbonyl (PCO). Namun, konsentrasi PCO lebih dikaitkan dengan mortalitas pasien dengan syok sepsis yang dirawat di ruang rawat intensif dan resusitasi. PCO terbentuk lebih awal dan stabil dibandingkan produk peroksidasi lipid. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar PCO dengan kematian pasien sepsis. Penelitian ini merupakan kohort retrospektif. Data penelitian merupakan data sekunder dari rekam medis Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH). Sampel penelitian adalah seluruh rekam medik pasien terdiagnosis sepsis dan dirawat di ruang kritikal RSMH Palembang selama periode Februari–Agustus 2019, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian dianalisa dengan uji chi-square, Fisher's Exact Test. Didapatkan 59 subjek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian mayoritas berjenis kelamin laki-laki (50,8%), dirawat di ruang Resusitasi (57,6%), diagnosis medikal (62,7%), dan meninggal (67,8). Dari uji analisis ROC didapatkan bahwa *cut-off point* PCO terletak pada nilai >20,33 dengan sensitivitas sebesar 72,50% dan spesifisitas 84,21% dengan nilai Area Under Curve sebesar 0,735 yang menunjukkan bahwa PCO memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang kuat. PCO memiliki hubungan dengan kejadian kematian pasien sepsis di RSMH Palembang dan dapat dijadikan suatu biomarker untuk memprediksi tingkat mortalitas pada pasien sepsis.

Kata kunci: ICU, mortalitas, *protein carbonyl*, sepsis

Correlation of Carbonyl Protein with the 28-Day Death Incidence of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit and Resuscitation Room

Abstract

Deteriorating sepsis can lead to multi-organ dysfunction, shock, and death. Some indicators that mark organ damage in sepsis include decreased glutathione levels, increased serum malondialdehyde levels, and Carbonyl protein (PCO). However, the concentration of carbonyl protein is more associated with the mortality of patients with septic shock treated in the intensive care unit and resuscitation room. PCO is formed earlier and more stable than lipid peroxidation products. The purpose of this study was to determine the relationship of PCO levels with the death of sepsis patients. This study was a retrospective cohort. Research data were secondary data from RSMH medical records. The study sample was all medical records of patients diagnosed with sepsis, which met the inclusion and exclusion criteria and treated in the critical room of Mohammad Hoesin Hospital Palembang (RSMH) from February to August 2019. The data analysis used the chi-square test, Fisher's Exact Test. A total of 59 research subjects met the research criteria the majority subjects were male (50.8%), treated in the resuscitation room (57.6%), diagnosed medically (62.7%), and died (67.8). From the ROC analysis test, it was found that the PCO cut-off point was at a value >20.33 with a sensitivity of 72.50% and a specificity of 84.21% with an area under curve value of 0.735, which showed that the PCO had a strong ability to predict mortality. PCO has a relationship with the incidence of mortality of sepsis patients in RSMH and can be used as a biomarker to predict the mortality rates in sepsis patients.

Key words: ICU, mortality, carbonyl protein, sepsis

Korespondensi: dr. Tengku Arfi Sulaiman, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Jl. Dr. Mohammad Ali Sekip Jaya Kec. Kemuning, Palembang Sumatera Selatan. Email doktertengugokil@gmail.com

Pendahuluan

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) pada tahun 2016 melihat sepsis sebagai lebih dari suatu respons inflamasi dan mengenali baik respons pro dan anti-inflamasi, serta perubahan dalam sistem non-imunologis yang berperan dalam proses penyakit ini.¹ Diperkirakan 250.000 kasus sepsis terjadi setiap tahun di Inggris dengan sekitar 46.000 laporan kematian.⁴ Pada suatu penelitian tahun 2016 terhadap 15 *database* internasional dilaporkan bahwa terdapat 31,5 juta kasus sepsis setiap tahun di seluruh dunia, yang mengakibatkan sekitar 5,3 juta kematian per tahun. Analisis terhadap 36 penelitian multisentral oleh Stevenson dkk., pada tahun 2014 menunjukkan angka kejadian kematian 28 hari sepsis sebanyak 33,2%.² Penelitian oleh Wang dkk.³, menunjukkan bahwa kejadian kematian 28 hari sepsis berkisar 41,9% sampai 81,5%.

Kondisi sepsis yang memburuk dapat mengarah ke disfungsi multiorgan, syok, dan berujung pada kematian. Syok septik merupakan penyebab utama kematian di *intensive care unit* (ICU), dan terlepas dari kemajuan ilmu mengenai sepsis, angka kematian akibat sepsis tetap tinggi.¹ Dengan demikian, identifikasi biomarker untuk kegagalan organ yang dapat mengarah kepada kematian pasien sepsis amatlah penting. Berdasar atas teori, stres oksidatif berperan penting dalam proses disfungsi multiorgan pasien sepsis.⁴ Stres oksidatif diatur oleh keseimbangan antara laju produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan berbagai sistem antioksidan. Beberapa marker yang menandai kerusakan organ pada sepsis diantaranya penurunan kadar *glutathione* (GSH), peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum, dan peningkatan kadar *protein Carbonyl*.⁵

Kadar MDA lebih sering diperiksa sebagai prediktor kematian sepsis dibanding dengan *protein Carbonyl*, terutama pada pasien yang kritis. Penelitian Lorente dkk., menunjukkan bahwa kadar MDA tinggi dikaitkan dengan mortalitas pasien sepsis, namun dengan area

under curve dari kurva ROC yang rendah (0,67).⁶ Peningkatan kadar MDA serum juga terjadi pada perokok dan pasien dengan diabetes mellitus serta hipertrigliseridemia. Teknik yang digunakan pada penelitian sebelumnya untuk mengukur MDA juga memiliki keterbatasan, dimana meskipun uji zat asam reaktif *thiobarbituric* diterima sebagai indeks stres oksidatif, metode ini tidak secara khusus mengukur MDA atau peroksidasi lipid, dan keberadaan aldehid lain dapat mengacaukan hasil penelitian.⁷

Costa, dkk.⁵, menjelaskan bahwa gugus *protein carbonyl* terbentuk lebih awal dan lebih stabil dibanding dengan produk peroksidasi lipid. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa konsentrasi *protein carbonyl*, dibanding dengan MDA, lebih dikaitkan dengan mortalitas pasien dengan syok septik yang dirawat di ICU. Penelitian lainnya oleh Costa dkk.,⁸ menunjukkan bahwa *protein Carbonyl* sehingga dikaitkan sebagai faktor prediktif dari perkembangan *acute kidney injury* (AKI) serta mortalitas pasien dengan *sepsis-induced acute kidney injury* (SAKI) dengan tingkat reliabilitas yang baik.⁸

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan kohort retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang (RSMH), sejak bulan Februari–Agustus 2019 dengan tujuan mengetahui hubungan kadar *protein carbonyl* (PCO) dengan kejadian kematian pasien sepsis. Besar sampel penelitian ditentukan dengan rumus perbandingan dan pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling*.

Kriteria Inklusi adalah pasien dengan diagnosis sepsis yang dirawat di ruang kritikal RSMH selama periode Februari – Agustus 2019 dan usia pasien ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi adalah data rekam medik tidak lengkap.

Sampel yang diambil merupakan sampel yang dikumpulkan dari pasien yang di rawat di ruang kritikal RSMH periode Februari 2019 sampai dengan Agustus 2019. Dilakukan pencarian catatan rekam medik pasien berdasarkan nomor rekam medik atau register

Tabel 1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel Penelitian	Meninggal (%)	Hidup (%)	Total (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	22 (55,0)	8 (42,1)	30 (50,8)
Perempuan	18 (45,0)	11(57,9)	29 (49,2)
Dirawat di			
GICU	9 (22,5)	8 (42,1)	17 (28,8)
ICU EMG	5 (12,5)	3 (15,8)	8 (13,6)
Ruang resusitasi	26 (65,0)	8 (42,1)	34 (57,6)
Klasifikasi diagnosis			
Medikal	26 (65,0)	11 (57,9)	37 (62,7)
Surgikal	14 (35,0)	8 (42,1)	22 (37,3)
Kematian 28 Hari	40 (67,8)	19 (32,2)	59 (100)

pasien yang telah di kumpulkan sebelumnya. Dilakukan pengambilan data dari data rekam medik secara manual dari buku register pasien di masing-masing ruang kritikal dan secara elektronik melalui sistem informasi rekam medik RSMH. Data yang diambil adalah nomor rekam medik, register pasien-pasien dengan diagnosis sepsis. Data tersebut dikumpulkan kemudian akan dilakukan pencatatan sesuai dengan variabel yang di teliti yaitu usia, jenis kelamin, lama perawatan, kadar PCO, dan status keluaran pasien (hidup/meninggal).

Untuk mendapatkan *cut-off point* PCO terhadap risiko kematian, analisis dilakukan dengan menggunakan kurva *receiver operating characteristics* (ROC) dan nilai titik potong yang digunakan sebagai prediktor adalah yang mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas yang optimal. Untuk menilai hubungan antara PCO dan kematian pasien sepsis dilakukan analisis bivariat dengan menggunakan uji chi-square.

Hasil

Penelitian ini merupakan kohort retrospektif dengan tujuan melihat mengetahui hubungan

kadar *receptor interacting protein kinase 3* (RIPK3) dengan kejadian kematian pasien sepsis di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang. Data penelitian diambil data sekunder, yaitu data rekam medik. Terdapat sebanyak 59 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (Tabel 1).

Untuk menentukan *cut-off* PCO sebagai salah satu biomarker yang akurat dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis, maka dilakukan analisis ROC (Gambar). Dari uji analisis ROC didapatkan bahwa *cut-off point* PCO terletak pada nilai $>20,33$ dengan sensitivitas sebesar 80,00% dan spesifisitas 73,68%. Dari analisis kurva ROC juga didapatkan bahwa PCO memiliki nilai *area under curve* sebesar 0,735 yang menunjukkan bahwa PCO memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang kuat.

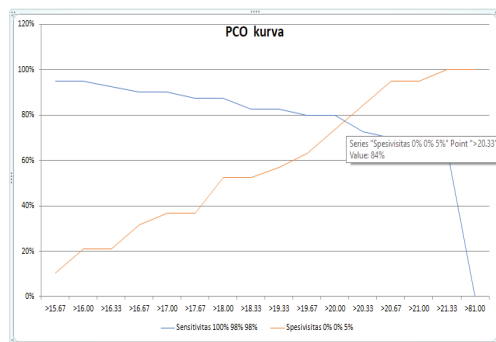
Pada karakteristik subjek pada kadar PCO $\geq 20,33$ didapatkan 32 orang (54,2%) yang meninggal dan 5 orang (8,5%) yang hidup. Pada karakteristik subjek pada kadar PCO $< 20,33$ didapatkan 8 orang (13,6%) yang meninggal dan 14 orang (23,7%) yang hidup (Tabel 2).

Tabel 2 Karakteristik PCO

Karakteristik subjektif	Meninggal (%)	Hidup (%)	Total (%)	RR	IK	P
Kadar PCO $\geq 20,33$ nmoL/mL	32 (54,2)	5 (8,5)	37(62,7)	11.200	3.109- 40.353	0.000
Kadar PCO $< 20,33$ nmoL/mL	8 (13,6)	14 (23,7)	22 (37,3)			

Tabel 3 Nilai PCO terhadap Sensitivitas dan Spesivisitas

Kadar PCO (nmol/mL)	Sensitivitas	95% IK	Spesivisitas	95% IK	+LR	-LR	+PV	-PV
>20	80,00	64,4–90,9	73,68	48,8–90,9	3.04	0,27	86,5	63,6
>20,33	72,50	56,1–85,4	84,21	60,4–96,6	4.59	0,33	90,6	59,3
>20,67	70,00	53,5–83,4	94,74	74,0–99,9	13.30	0,32	96,6	60,0
>21	65,00	48,3–79,4	94,74	74,0–99,9	12.35	0,37	96,3	56,2
>21,33	65,00	48,3–79,4	100,00	82,4–100,0	13.00	0,35	100,0	57,6



Gambar Kurva PCO

Pembahasan

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi sedangkan syok sepsis adalah bagian dari sepsis dimana terjadi abnormalitas sirkulasi dan metabolisme selular yang dapat meningkatkan mortalitas. Pasien kemudian dikategorikan dalam kriteria sepsis dan syok septik berdasarkan disfungsi organ dan respons terhadap cairan.⁹

Kondisi sepsis yang memburuk dapat mengarah ke disfungsi multiorgan, syok, dan berujung pada kematian. Syok septik merupakan penyebab utama kematian di *intensive care unit* (ICU), dan terlepas dari kemajuan ilmu mengenai sepsis, angka kematian akibat sepsis tetap tinggi.¹ Kegagalan organ akibat sepsis merupakan penyebab utama mortalitas pada pasien sepsis. Dengan demikian, identifikasi biomarker untuk kegagalan organ yang dapat mengarah kepada kematian pasien sepsis amatlah penting. Berdasarkan teori, stres oksidatif berperan

penting dalam proses disfungsi multi organ pasien sepsis.⁴ Stres oksidatif diatur oleh keseimbangan antara laju produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan berbagai sistem antioksidan. Beberapa marker yang menandai kerusakan organ pada sepsis diantaranya penurunan kadar *glutathione* (GSH), peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) serum, dan peningkatan kadar *protein Carbonyl*.⁵

Costa, dkk., pada tahun 2017 menjelaskan bahwa gugus *protein carbonyl* terbentuk lebih awal dan lebih stabil dibandingkan produk peroksidasi lipid. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi *protein carbonyl*, dibanding dengan MDA, lebih dikaitkan dengan mortalitas pasien dengan syok septik yang dirawat di ICU5. Penelitian lainnya oleh Costa, dkk., pada tahun 2018 menunjukkan bahwa *protein carbonyl* berhubungan dengan perkembangan *sepsis-induced acute kidney injury* (SAKI), dan dapat disimpulkan bahwa *protein carbonyl* merupakan faktor prediktif dari perkembangan AKI serta mortalitas pasien dengan SAKI dengan tingkat reliabilitas yang baik.⁸

Berdasarkan pada Tabel 1, terdapat sebanyak 42,1% subjek dengan jenis kelamin laki-laki dan 57,9% subjek dengan jenis kelamin perempuan pada kelompok yang hidup, sedangkan terdapat sebanyak 55,0% subjek dengan jenis kelamin laki-laki dan 45,0% subjek dengan jenis kelamin perempuan. Pada uji analisis *chi-square* tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan mortalitas.

Hasil ini berbeda dengan penelitian

yang dilakukan oleh Nachtigall dimana Nachtigall melakukan penelitian di Rumah Sakit Universitas Charité di Berlin, Jerman. Selama 180 hari, pasien diperiksa, menjalani perawatan di tiga ICU bedah. Secara total, 709 orang dewasa dimasukkan dalam analisis, yang terdiri dari populasi utama ([wanita] n=309, [pria] n=400) termasuk 327 sebagai subkelompok sepsis ([wanita] n=130, [pria] n=197). Mortalitas ICU sebanding pada populasi utama ([wanita] 10,7% versus [pria] 9,0%; P=0,523), tetapi berbeda secara signifikan pada pasien sepsis dengan [wanita] 23,1% berbanding [pria] 13,7% (p=0,037). Ini dikonfirmasi dalam analisis regresi multivariat dengan OR=1,966 (95% IK, 1,045 hingga 3,701; p=0,036) untuk wanita dibanding dengan pria.¹⁰

Meski berbeda, namun Nosheen Nasir pada tahun 2015 juga mendapatkan bahwa dari 54% pria dan 46% wanita, Laki-laki memiliki angka kematian yang lebih tinggi (p=0,048, RR 1,73) dan tingkat IL-6 plasma (p=0,040) dibanding dengan perempuan. Rata-rata tingkat IL-6 plasma secara signifikan (p<0,01) lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan yang telah pulih. Penelitian Pietropaoli juga mendapatkan bahwa mortalitas di rumah sakit lebih tinggi pada wanita vs pria (35% vs 33%, p=0,006). Setelah menyesuaikan perbedaan karakteristik awal dan proses perawatan, wanita memiliki kemungkinan kematian di rumah sakit yang lebih tinggi daripada pria (OR=1,11, 95% IK=1,04–1,19, p=0,002). Wanita lebih kecil kemungkinannya daripada pria untuk menerima profilaksis trombotik vena dalam (OR=0,90, 95% IK=0,84–0,97), ventilasi mekanik invasif (OR = 0,81, 95% IK=0,76–0,86), dan kateter hemodialisis (OR=0,85, 95% IK=0,78–0,93). Wanita lebih mungkin daripada pria untuk menerima transfusi sel darah merah (OR=1,15, 95% IK=1,09–1,22) dan pembatasan status kode (OR=1,31, 95% IK=1,18–1,47). Namun, terlepas dari penemuan ini, jenis kelamin tidak berhubungan secara langsung terhadap kejadian syok sepsis dan sepsis. Nosheen menjelaskan beberapa kemungkinan pada populasi penelitiannya laki-laki memiliki risiko mortalitas yang tinggi

dikarenakan oleh subjek laki-laki memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi dalam penelitian kami dan penelitian lain menunjukkan bahwa IL-6 yang tinggi terkait dengan kematian yang lebih tinggi, dan mungkin ada perbedaan aksesibilitas ke perawatan intensif dalam pengaturan sosial-budaya di mana laki-laki mungkin mendapatkan preferensi ketika mereka lebih sakit atau bahkan sifat pasien di ICU dalam penelitian ini, yang merupakan ICU medis dan bedah gabungan, mungkin berbeda dari penelitian lain.^{11,12}

Pada distribusi subjek berdasarkan diagnosis dan mortalitas, didapatkan bahwa terdapat sebanyak 57.9% subjek dengan klasifikasi diagnosis medikal dan 42.1% subjek dengan klasifikasi diagnosis bedah pada kelompok yang hidup, sedangkan terdapat sebanyak 65% subjek dengan klasifikasi diagnosis medikal dan 35% subjek dengan klasifikasi diagnosis bedah pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *chi-square*, didapatkan bahwa diagnosis tidak berhubungan secara signifikan terhadap mortalitas.

Hal yang sama ditemukan dalam penelitian Villar bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mortalitas 3 hari antara pasien rawat inap medis dan bedah. Namun, pada kematian 30 hari dalam kelompok ini masing-masing adalah 12% dan 5% (p<0001), sedangkan kematian medis dan bedah 1 tahun masing-masing adalah 27% dan 13% (p<0001). Sebagai perbandingan, keseluruhan mortalitas rumah sakit (dihitung sebagai semua kematian dibagi dengan semua pembuangan) selama periode 24 bulan adalah 11%, dan mortalitas ICU 30 hari dan 1 tahun selama periode yang sama adalah 20% dan 33% masing-masing untuk pasien medis, dan 2% dan 7% untuk pasien bedah. Analisis multivariat mengungkapkan kelangsungan hidup yang lebih buruk secara keseluruhan di antara pasien rawat inap medis vs rawat inap bedah.¹³

Pada distribusi subjek berdasarkan kematian dalam 28 hari, terdapat sebanyak 67,8% subjek yang meninggal dan 32,2% subjek yang hidup.

Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Paoli yang menyatakan bahwa dari kohort studi akhir terdiri dari 2.566.689 kasus sepsis, kematian keseluruhan adalah 12,5% tetapi sangat bervariasi berdasarkan keparahan (5,6%, 14,9%, dan 34,2%) untuk sepsis tanpa disfungsi organ, sepsis berat, dan syok sepsis. Dari uji analisis ROC didapatkan bahwa *cut-off point* PCO terletak pada nilai >20,33 dengan sensitivitas sebesar 72,50% dan spesifisitas 84,21%. Dari analisis kurva ROC juga didapatkan bahwa PCO memiliki nilai *area under curve* sebesar 0,735 yang menunjukkan bahwa PCO memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang kuat.

Distribusi subjek berdasarkan PCO terhadap mortalitas dapat dilihat pada tabel 2. Pada distribusi subjek berdasarkan PCO terhadap mortalitas, didapatkan bahwa terdapat sebanyak 23,7% subjek dengan PCO < 20,33 dan sebanyak 8,5% subjek dengan PCO ≥ 20,33 pada kelompok yang hidup, sedangkan terdapat sebanyak 13,6% subjek dengan PCO < 21,33 dan 54,2% subjek dengan PCO ≥ 21,33 pada kelompok yang meninggal. Nilai PCO ≥ 20,33 dapat menyebabkan kematian 11,2 kali lebih besar dibanding dengan PCO < 20,33 (RR=11,2, p=0,000).

Costa dkk., pada tahun 2017 menjelaskan bahwa gugus *protein carbonyl* terbentuk lebih awal dan lebih stabil dibanding dengan produk peroksidasi lipid. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi *protein carbonyl*, dibanding dengan MDA, lebih dikaitkan dengan mortalitas pasien dengan syok septik yang dirawat di ICU.⁵

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien syok sepsis yang mengalami kematian mempunyai kadar PCO yang lebih tinggi. Costa pada tahun 2019 menunjukkan bahwa PCO (OR: 1,424; IK95%: 1,268–1,6; p<0,001) lebih berkaitan dengan kematian pasien syok sepsis di ICU dibanding dengan MDA (OR: 1,087; IK95%: 0,805–1,467; p 0,59)³². PCO dapat dijadikan sebagai prediktor kejadian *sepsis-induced acute kidney injury* (SAKI) dan kematian pada pasien dengan SAKI (*adjusted* OR 1,357; IK95% 1,147–1,605; p<0,001)³¹.⁸

Daftar Pustaka

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
2. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42(3):625–31.
3. Wang YG, Zhou JC, Wu KS. High 28-day mortality in critically ill patients with sepsis and concomitant active cancer. *J Int Med Res*. 2018;46(12):5030–9.
4. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi organ failure. *Landes Bioscience*. 2014;5(1):66–72
5. Costa. Protein carbonyl, but not malondialdehyde, is associated with icu mortality in patients with septic shock. *J Intens Care Med*. 2017;20(10):1–5.
6. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Dominguez-Rodriguez A, Labarta L, Diaz C, et al. Prognostic value of malondialdehyde serum levels in severe sepsis: a multicenter study. *PLoS One*. 2013;8(1):1–5.
7. Weiss SL, Deutschman CS. Elevated malondialdehyde levels in sepsis—something to stress about? *Crit Care*. 2014;18(2):125.
8. Costa NA, Gut AL, Azevedo PS, Tanni SE, Cunha NB, Fernandes AAH, dkk. Protein carbonyl concentration as a biomarker for development and mortality in sepsis-induced acute kidney injury. *Biosci Rep*. 2018;38(1):1–20.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger P, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest Journal*. 1992;101(6):1644–55.
10. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Kartachov M, dkk. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study.

- Crit Care. 2011;15(3): 151.
11. Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan F, Hussain R. Mortality in sepsis and its relationship with gender. Pak J Med Sci. 2015;31(5):1201–6.
 12. Pietropaoli A, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. Gend Med. 2010;7(5):422–37.
 13. Villar J, Short JH, Lighthall G. Lactate predicts both short- and long-term mortality in patients with and without sepsis. Infect Dis (Auckl). 2019;12:1178633719862776.