



Peranan Skor SOFA dan Prokalsitonin dalam Memprediksi Luaran Mortalitas Sepsis di ICU: Sebuah Tinjauan Naratif

Felicia Catherina¹, Muhammad Zulfadli Syahrul², Erlina Rustam³

¹ S1 Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

² Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Sepsis adalah disregulasi respons tubuh terhadap infeksi yang menyebabkan disfungsi organ yang mengancam jiwa. Skor SOFA merupakan skor untuk menilai derajat disfungsi organ dan saat ini digunakan dalam definisi sepsis terbaru. PCT merupakan penanda biologis yang meningkat pada keadaan inflamasi dan sepsis.

Objektif: Untuk menganalisis peran skor SOFA dan prokalsitonin dalam memprediksi luaran mortalitas sepsis di ICU.

Metode: Tinjauan literatur yang membahas literatur primer yang ditelusuri melalui basis data *PubMed* dan *ScienceDirect* dan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Hasil: Sebanyak 15 artikel dimasukkan dalam tinjauan ini. Pada studi yang mengambil data skor SOFA tunggal, didapatkan mean/median skor SOFA pasien meninggal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pasien hidup. Hasil analisis studi skor SOFA serial juga menunjukkan kemampuan skor SOFA dalam memprediksi luaran mortalitas. Pengukuran PCT satu kali dilakukan pada 93% studi dalam tinjauan ini, dan diperoleh mean/median kadar PCT awal saat masuk ataupun setelah didiagnosis sepsis pada pasien meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien hidup pada 13 studi, tetapi perbedaan statistik yang signifikan hanya ditemukan pada 5 studi. Pengukuran PCT secara serial hanya dilakukan pada 1 studi, dimana perubahan nilai PCT saat masuk ICU dan hari ke-5 berhubungan signifikan dengan mortalitas.

Kesimpulan: Skor SOFA adalah parameter yang baik untuk memprediksi luaran mortalitas pasien sepsis di ICU dan secara umum, PCT satu kali pengukuran tidak berperan signifikan dalam memprediksi luaran mortalitas pasien sepsis di ICU.

Kata Kunci: skor SOFA, PCT, luaran mortalitas, sepsis, ICU

Abstract

Background: Sepsis is a dysregulated host response to infection that leads to life-threatening organ dysfunction. SOFA score is used to assess the degree of organ dysfunction and is currently used in the latest sepsis definition. PCT is a biomarker which increases in inflammation and sepsis.

Objective: to analyze the role of SOFA score and procalcitonin in predicting sepsis mortality outcome in ICU.

Methods: Literature review discusses primary literature searched through *PubMed* and *ScienceDirect* databases, selected based on predetermined inclusion and exclusion criteria.

Results: A total of 15 articles were included in this review. In studies evaluated a single SOFA score were found that the mean/median SOFA score in non-survivors were significantly higher than in survivors. In studies evaluated SOFA score data serially also showed the ability of SOFA score to predict mortality outcomes. One-time PCT measurements were performed in 93% studies in this review. The results obtained were that the mean/median initial PCT levels measured at admission or after sepsis diagnosis in non-survivors were higher than in survivors in 13 studies, but statistically significant differences were only found in 5 studies. Serial PCT measurements were only measured in 1 study, it found changes in PCT values on ICU admission and fifth day are significantly related to mortality.

Conclusion: SOFA score is a good parameter for predicting sepsis mortality outcome in ICU, and in general, one-time PCT measurements do not play a significant role in predicting sepsis mortality outcome in ICU.

Keywords : SOFA score, PCT, mortality outcome, sepsis, ICU

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Skor SOFA adalah skor untuk menilai derajat disfungsi organ dan PCT merupakan bagian dari kaskade inflamasi pada sepsis.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Skor SOFA dan pengukuran PCT secara serial berperan signifikan dalam memprediksi mortalitas sepsis di ICU.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285943031443

E-mail: muhammadzulfadlisyahru@med.unand.ac.id

ARTICLE INFORMATION

Received: February 20th, 2024

Revised: June 16th, 2025

Available online: September 29th, 2025

Pendahuluan

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon pejamu terhadap infeksi, dimana disfungsi organ diidentifikasi sebagai suatu peningkatan akut total skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 akibat infeksi. Sedangkan syok septik didefinisikan sebagai subset dari sepsis, dimana terjadi abnormalitas sirkulasi dan metabolisme seluler yang cukup berat sehingga dapat meningkatkan risiko mortalitas, dimana pasien dengan syok septik diidentifikasi sebagai sepsis yang disertai dengan kebutuhan terapi vasopresor untuk meningkatkan *Mean Arterial Pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum > 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun dengan resusitasi cairan yang adekuat.¹

Berdasarkan laporan WHO, pada tahun 2017 diperkirakan terjadi 49 juta kasus sepsis dan dihubungkan dengan kira-kira 11 juta kematian di seluruh dunia, terhitung sekitar 20% dari semua penyebab kematian secara global. Angka mortalitas sepsis di rumah sakit diperkirakan sebesar 27%, di ICU sebesar 42%, dan 1 diantara 3 pasien dewasa yang menderita sepsis meninggal dalam satu tahun serta 1 dari 6 mengalami morbiditas jangka panjang yang signifikan. Sepsis merupakan ancaman kesehatan utama dengan insidensi dan mortalitas yang tinggi, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Sekitar 85% kasus sepsis dan kematian terkait sepsis terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.²

Derajat keparahan disfungsi organ dinilai dengan berbagai sistem skoring yang menghitung abnormalitas berdasarkan penilaian klinis, data laboratorium, dan intervensi terapeutik. Perbedaan berbagai sistem skoring ini menyebabkan inkonsistensi dalam pelaporan. Sistem skoring yang dominan digunakan saat ini adalah skor SOFA, dimana semakin tinggi skor SOFA berhubungan dengan semakin meningkatnya kemungkinan mortalitas.¹ Sepsis saat ini diidentifikasi dengan peningkatan setidaknya 2

poin dalam skor SOFA pada pasien yang dicurigai infeksi. Parameter yang terdapat dalam skor SOFA terdiri atas parameter untuk menilai respirasi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), koagulasi (platelet), hepar (bilirubin), kardiovaskular (MAP dan dosis vasopresor), sistem saraf pusat (*Glassgow Comma Scale* atau GCS), dan ginjal (kreatinin serum dan *urine output*). Disfungsi organ berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas pasien sepsis. Meskipun skor SOFA tidak dibuat untuk memprediksi mortalitas melainkan untuk menilai disfungsi organ, namun beberapa penelitian menemukan hubungan yang jelas antara disfungsi organ dan mortalitas. Sebuah penelitian yang dilakukan di ICU RSUD Dr. Saiful Anwar Malang menemukan bahwa skor SOFA memiliki nilai prediktif yang baik untuk menilai risiko mortalitas pada sepsis, yaitu dengan total skor SOFA ≥ 7 didapatkan risiko 3,8 kali lipat lebih besar untuk mortalitas akibat sepsis.³

Beberapa molekul yang terlibat dalam respons sistemik terhadap organisme telah diidentifikasi sebagai penanda biologis (*biomarker*) atau indikator sepsis. Biomarker memiliki tiga peran penting, yaitu untuk mengidentifikasi sepsis, mengevaluasi derajat keparahan sepsis, dan mengevaluasi respon terapi.⁴ Salah satu parameter laboratorium yang tersering digunakan untuk menilai adanya sepsis adalah prohormon kalsitonin atau prokalsitonin.⁵ Prokalsitonin (PCT) adalah sebuah prekursor kalsitonin dan merupakan bagian dari kaskade inflamasi pada sepsis.⁶ PCT terutama diekspresikan dalam sel C kelenjar tiroid, namun, pada sepsis PCT diproduksi oleh banyak jaringan sebagai respons terhadap sitokin inflamasi dan endotoksin bakteri, sehingga konsentrasinya meningkat.⁴ Kadar PCT cenderung meningkat pada infeksi bakteri sebaliknya terdepresi pada infeksi virus, dan kadar PCT yang tinggi telah diketahui dapat memprediksi bakteremia. PCT terdeteksi dalam serum dalam 4 jam dan memiliki waktu paruh 22-26 jam, kadar puncaknya terjadi antara 12 dan 48 jam.⁶ Penelitian Schuetz dkk menemukan angka

mortalitas hampir dua kali lipat pada pasien yang tidak mengalami penurunan PCT lebih dari 80% dari awal hingga hari ke-4 (angka mortalitas 20%) bila dibandingkan dengan pasien yang mengalami penurunan PCT lebih dari 80% (angka mortalitas 10,4%).⁷

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui kemampuan skor SOFA dan biomarker PCT dalam menilai prognosis pada pasien sepsis di ICU. Peneliti tertarik untuk membuat sebuah tinjauan literatur mengenai peranan skor SOFA dan PCT dalam memprediksi luaran mortalitas pada pasien sepsis di ICU. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengidentifikasi, membandingkan, dan merangkum berbagai penelitian terbaru yang terkait dengan peran skor SOFA dan PCT dalam memprediksi luaran mortalitas sepsis di ICU.

Metode

Artikel ini ditulis dalam bentuk tinjauan literatur naratif dengan menelusuri artikel-artikel ilmiah terbaru yang berkaitan dengan peranan skor SOFA dan PCT dalam memprediksi luaran mortalitas pada pasien sepsis di ICU melalui eksplorasi dua *database* elektronik, yaitu *PubMed* dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan pada basis data *PubMed* adalah ("SOFA Score" OR "Sequential Organ Failure Assessment Score") AND *Procalcitonin* AND (Outcome OR Prognosis OR Risk OR Death OR mortal*) AND (Sepsis OR "Septic Shock") AND (ICU OR "Intensive Care Unit"). Kata kunci pada basis data *ScienceDirect* adalah "SOFA Score" AND *Procalcitonin* AND (Outcome OR Prognosis OR Risk OR Mortality) AND (Sepsis OR "Septic Shock") AND ICU.

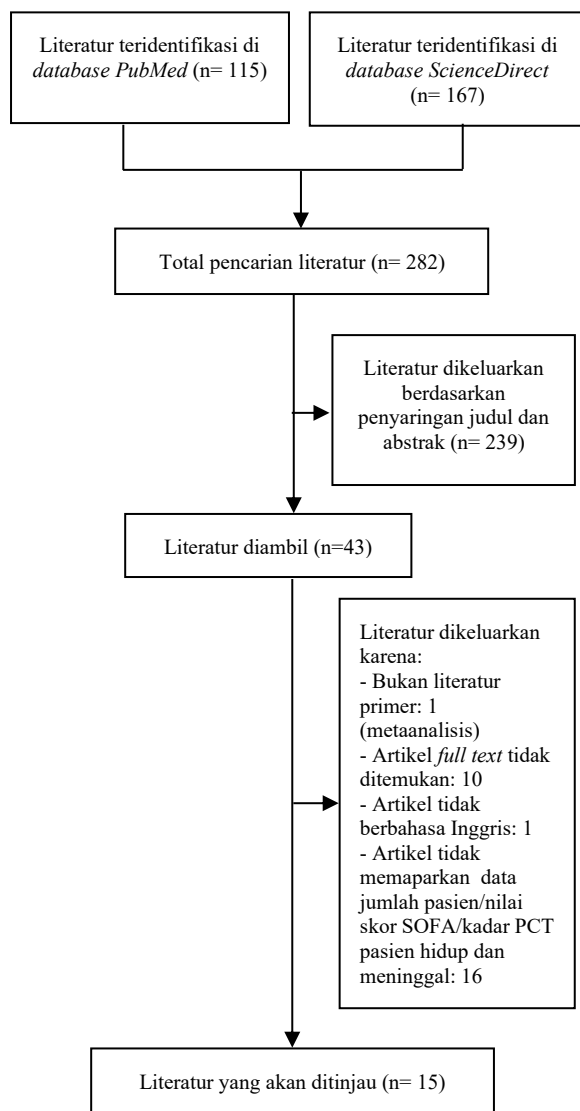
Kriteria inklusi artikel dalam tinjauan naratif ini diantaranya, 1) artikel merupakan literatur primer, 2) artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu lima tahun terakhir, yaitu tahun 2018-2023, 3) artikel tersedia dalam bahasa Inggris, 4) artikel tersedia dalam teks lengkap. Kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu: 1) artikel tidak relevan dengan penelitian (tidak menjawab pertanyaan penelitian PEO), 2) artikel tidak memaparkan data jumlah pasien sepsis hidup dan

meninggal serta nilai skor SOFA dan kadar PCT pasien sepsis hidup dan meninggal.

Hasil

Proses pencarian dan seleksi literatur dilakukan melalui penelusuran dua pangkalan data, yaitu *PubMed* dan *ScienceDirect* dengan memasukkan kata kunci yang telah ditentukan ke mesin pencarian *database*. Pada pencarian awal, didapatkan total 282 artikel, yaitu 115 artikel dari *PubMed* setelah disaring dengan *filter* 5 tahun terakhir, dan 167 artikel dari *ScienceDirect* setelah disaring dengan *filter* 5 tahun terakhir dan *open access & open archive*. Proses seleksi dilakukan berdasarkan judul dan abstrak hingga tersisa 43 artikel. Artikel disaring kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Sebanyak 28 artikel dieksklusi, yaitu 1 artikel berupa metaanalisis yang merupakan literatur sekunder, 10 artikel *full text* tidak ditemukan, 1 artikel tidak berbahasa Inggris serta sebanyak 16 artikel tidak memaparkan data jumlah pasien/nilai skor SOFA/kadar PCT pasien hidup dan meninggal, sehingga didapatkan 15 artikel. Artikel tersebut dimasukkan ke aplikasi *Mendeley* untuk memeriksa duplikasi artikel, dan diperoleh 0 artikel duplikat. Hasil akhir didapatkan 15 artikel primer. Data artikel tersebut diekstraksi ke dalam matriks sintesis penelitian yang meliputi nama penulis, tahun publikasi, negara, desain penelitian, waktu pemeriksaan, luaran hidup/meninggal, skor SOFA dan PCT pasien hidup dan meninggal, hasil analisis statistik, kesimpulan penelitian (Tabel 1), subjek penelitian, jenis kelamin, usia, mean atau median usia, etiologi/diagnosis, mikroorganisme penyebab, komorbid (Tabel 2).

Data penelitian dari artikel yang ditinjau dikumpulkan dari lima negara, yaitu India, Indonesia, Tiongkok, Turki, dan Spanyol. Total seluruh partisipan yang dimasukkan dalam tinjauan literatur ini adalah 3.073 partisipan dewasa usia 18 tahun keatas, dengan perbandingan partisipan laki-laki lebih banyak daripada perempuan, yaitu 62,6% laki-laki dan 37,4% perempuan. Semua studi dalam tinjauan literatur ini memiliki desain studi observasi.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Pembahasan

Peran Skor SOFA dalam Memprediksi Luaran Mortalitas Sepsis

Mortalitas sebagai salah satu titik akhir perjalanan penyakit merupakan tolak ukur penelitian yang baik dan jelas dalam meneliti suatu penyakit.⁹ Luaran pasien sepsis paling sering dinilai dalam 28 hari, yaitu pada 67% studi yang ditinjau dalam tinjauan literatur ini. Penggunaan mortalitas jangka pendek atau 28 hari merupakan periode yang paling sering digunakan terutama pada sepsis karena sepsis merupakan penyakit kritis akut.⁹

Kegagalan organ dapat memperburuk luaran sepsis, dan angka kematian meningkat seiring dengan meningkatnya keparahan disfungsi dan kegagalan organ.¹⁰ Skor SOFA sebagai parameter untuk menilai derajat disfungsi organ merupakan salah satu pemeriksaan *gold standard* dalam

menilai status pasien selama di ICU dan memprediksi luaran pada pasien.⁸

Meskipun skor SOFA didasarkan pada parameter fisiologis yang relatif sedikit, yaitu hanya 6 parameter tetapi skor SOFA memiliki kemampuan dalam memprediksi luaran mortalitas pada pasien sepsis, yaitu skor SOFA memiliki kemampuan diskriminasi yang baik antara pasien hidup dan meninggal. Hasil yang didapatkan pada analisis skor SOFA tunggal yang dinilai saat masuk ICU/dalam 24 jam pertama di ICU ataupun pada hari kedua onset sepsis adalah mean/median skor SOFA pada pasien meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien hidup, dan perbedaan statistik yang signifikan terdapat pada semua studi yang melakukan analisis statistik skor SOFA tunggal pada pasien hidup dan meninggal.^{8,11-13,15,17-22}

Pada studi yang menganalisis skor SOFA secara serial, yaitu penelitian Rios-Toro dkk menemukan tidak adanya perbedaan statistik yang signifikan median skor SOFA saat masuk ICU pada pasien hidup dan meninggal, namun perubahan nilai skor SOFA hari ke-1 dan hari ke-2 menunjukkan adanya peningkatan median perubahan nilai skor SOFA hari ke-1 dan hari ke-2 pada pasien meninggal, dan secara statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, serta memiliki kemampuan dalam memprediksi mortalitas dengan AUC 0,68.¹⁴

Selain penelitian Rios-Toro dkk, pengambilan data SOFA dalam beberapa kali penilaian terdapat pada penelitian Suranadi dkk, Zhang dkk dan penelitian Li dkk. Penelitian Suranadi dkk melakukan pengambilan data skor SOFA maksimum harian, yaitu skor tertinggi untuk setiap parameter selama periode pengukuran. Penelitian ini membandingkan Skor SOFA dengan kelompok PCT tinggi ($PCT \geq 7$) dan rendah ($PCT < 7$), dimana kelompok dengan kadar $PCT \geq 7$ secara signifikan memiliki rata-rata skor SOFA lebih tinggi sebesar 2,279, PCT yang lebih tinggi berhubungan dengan skor SOFA yang lebih tinggi pada pasien sepsis.⁹

Tabel 1. Matriks Penelitian

Penulis (Tahun), Negara	Desain Penelitian; Waktu Pengukuran	Luaran		Hasil dan Kesimpulan
		HIDUP Pasien(n); (L/P); Mean atau Median Usia; SOFA; PCT	MENINGGAL Pasien(n); (L/P); Mean atau Median Usia; SOFA; PCT	
Shinde dkk (2023), India ⁸	<i>Prospective cohort study</i> ; SOFA dan PCT: saat masuk RS/ICU Luaran: <i>in-hospital mortality</i>	50; (27/23); 59,8 ± 11,6 tahun Mean SOFA = 6,1 ± 1,93 Mean PCT = 3,7 ± 1,5	30; (20/10); 56,9 ± 12,1 tahun Mean SOFA = 8,3 ± 2,13 Mean PCT = 6,4 ± 3,13	1. Ada perbedaan signifikan antara nilai skor SOFA dan PCT serum pada pasien hidup dan meninggal. 2. AUC PCT serum adalah 0,77 (p = 0,001). AUC skor SOFA adalah 0,78 (p = 0,001).
Suranadi dkk (2022), Indonesia ⁹	<i>Retrospective cohort study</i> ; -PCT tinggi (PCT ≥ 7) -PCT rendah-sedang (PCT < 7). PCT: saat masuk RS/ICU SOFA: <i>daily maximum</i> SOFA Luaran: 28-day <i>mortality</i>	97; (56/41); 50,21 ± 16,03 tahun Mean SOFA = 5,49 ± 2,38 PCT ≥ 7 = 40 pasien PCT < 7 = 57 pasien.	131; (78/53); 56,13 ± 16,27 tahun Mean SOFA = 8,29 ± 3,30 PCT ≥ 7 = 87 pasien PCT < 7 = 44 pasien.	1. Kelompok dengan kadar PCT ≥ 7 ng/mL memiliki korelasi yang kuat dengan insidensi kematian dalam 28 hari setelah masuk ICU dengan RR 1,572, p < 0,001. Kelompok ini memiliki risiko kematian 1,55 kali lebih tinggi. 2. Terdapat perbedaan signifikan rata-rata skor SOFA antara dua kelompok. Kelompok dengan kadar PCT ≥ 7 memiliki rata-rata skor SOFA lebih tinggi sebesar 2,279 (p < 0,001).
Zhang dkk (2019), Tiongkok ¹⁰	<i>Retrospective cohort study</i> ; SOFA: saat masuk ICU dan tiap 48 jam sampai pasien keluar ICU. PCT: sampel darah diambil dalam 24 jam masuk ICU. -Luaran: 28-day <i>mortality</i>	52; (N/A); (N/A). Median SOFA saat masuk = 4 (2-8) Median PCT = 3,08 (1,52-7,35)	98; (N/A); (N/A). Median SOFA saat masuk = 5,5 (3-10) Median PCT = 5,38 (1,29-40,20)	1. Median skor SOFA dan PCT secara signifikan lebih tinggi pada pasien meninggal (p < 0,001). 2. Skor SOFA, PCT, SOFA 48 jam pertama secara signifikan berhubungan dengan mortalitas-28 hari pada pasien sepsis dengan masing-masing AUC 0,841 (p < 0,001. <i>Cut-off</i> 4), AUC 0,805 (p < 0,001. <i>Cut-off</i> 4,70), AUC 0,821 (p < 0,001) 3. skor SOFA secara signifikan berhubungan dengan mortalitas-28 hari pada pasien syok septik dengan AUC 0,826, p < 0,001. 4. PCT secara signifikan dan positif berhubungan dengan skor SOFA (r = 0,79, p < 0,001). Koefisien korelasi PCT dan skor SOFA adalah 0,79 sehingga mengindikasikan kekuatan korelasi yang besar.
Liu dkk (2022), Tiongkok ¹¹	<i>Retrospective observational study</i> ; SOFA dan PCT: hari kedua onset sepsis Luaran: 28-day <i>mortality</i>	103; (57/46); 67 (51-77) tahun Median SOFA = 6 (3-9) Median PCT = 3,67 (2,39-6,23)	71; (20/9)/ 71 (68-73) tahun Median SOFA = 16 (14-18) Median PCT = 12,46 (8,6-21,76)	1. Terdapat perbedaan signifikan median PCT dan skor SOFA pasien hidup dan meninggal (p < 0,01). 2. Skor SOFA dan PCT berhubungan secara signifikan dengan mortalitas-28 hari (p < 0,05). <i>Cut-off</i> PCT 7,44 ng/mL, AUC 0,876, p < 0,001.
Turan (2023), Turki ¹²	<i>Prospective study</i> ; SOFA dan PCT: saat masuk ICU Luaran: 28-day <i>mortality</i> atau 3 hari setelah keluar ICU	21; (11/10); 60 (56-68) tahun Mean SOFA = 7,3 ± 3,6 Median PCT = 6 (3-17)	39; (25/14); 74 (62-80) tahun Mean SOFA = 12,9 ± 2,9 Median PCT = 3 (1-9)	1. Tidak ada perbedaan signifikan kadar PCT pasien hidup dan meninggal (p = 0,340) 2. Pasien hidup secara signifikan memiliki nilai skor SOFA yang lebih rendah daripada pasien meninggal (p < 0,001). 3. Skor SOFA ≥ 12 dapat memprediksi mortalitas dengan memperoleh OR 56,13 dan p = 0,001
Zhao dkk (2023), Tiongkok ¹³	<i>Prospective study</i> ; SOFA dan PCT: dalam 24 jam masuk ICU	39; (20/19); 59,3 ± 11,4 tahun Mean SOFA = 16,2 ± 3,1 Mean PCT = 56 ± 41	19; (10/9); 60,2 ± 11,1 tahun Mean SOFA = 19,7 ± 2,6 Mean PCT = 78 ± 39	1. Tidak ada perbedaan signifikan PCT pada pasien hidup dan meninggal (p > 0,05). 2. Terdapat perbedaan signifikan secara statistik antara kadar skor SOFA pada pasien hidup dan meninggal (p < 0,05). 3. Skor SOFA memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk prognosis pasien sepsis (AUC 0,769, p < 0,05)
Rios-Toro dkk (2021), Spanyol ¹⁴	<i>Prospective observational study</i> ; SOFA dan PCT: saat masuk ICU, hari ke-2, hari ke-5 di ICU Luaran: 28-day <i>mortality</i>	29; (22/7); 66 (48-74) tahun Median SOFA hari ke-1 = 7 (5-10) Median perubahan SOFA hari ke-1 dan ke-2 (SOFA hari ke-2 - hari ke-1) = -1 ((-2) - (0)) Median perubahan SOFA hari ke-1 dan ke-5 (SOFA hari ke-5 - hari ke-1) = -4 ((-6) - (-1)) Median PCT hari ke-1 = 8 (0,7-29)	21; (14/7); 71 (63-78) tahun Median SOFA hari ke-1 = 7 (4-11) Median perubahan SOFA hari ke-1 dan ke-2 (SOFA hari ke-2 - hari ke-1) = 1 ((-1) - (1)) Median perubahan SOFA hari ke-1 dan ke-5 (SOFA hari ke-5 - hari ke-1) = 1 ((-1) - (3)) Median PCT hari ke-1 = 1 (0,4-9)	1. Tidak ada perbedaan statistik yang signifikan median nilai skor SOFA saat masuk dan PCT saat masuk, nilai p SOFA adalah 0,534 dan PCT memiliki p 0,092. 2. Median perubahan nilai skor SOFA hari ke-1 dan ke-2 menunjukkan peningkatan pada pasien meninggal. Perubahan nilai skor SOFA menunjukkan perbedaan statistik yang signifikan, (p = 0,002), AUC 0,68 (0,6-0,85). Median perubahan PCT hari ke-1 dan ke-2 menunjukkan adanya penurunan pada pasien hidup, namun tidak ada perbedaan statistik yang signifikan (p = 0,57), AUC 0,51. 3. Median perubahan nilai skor SOFA hari ke-1 dan ke-5 menunjukkan penurunan pada pasien hidup dan peningkatan ringan pada pasien

Penulis (Tahun), Negara	Desain Penelitian; Waktu Pengukuran	Luaran		Hasil dan Kesimpulan
		HIDUP Pasien(n); (L/P); Mean atau Median Usia; SOFA; PCT	MENINGGAL Pasien(n); (L/P); Mean atau Median Usia; SOFA; PCT	
		Median perubahan PCT hari ke-1 dan ke-2 (PCT hari ke-2 – hari ke-1) = 0 ((-5) - (1)) Median perubahan PCT hari ke-1 dan ke-5 (PCT hari ke-5 – hari ke-1) = -6 ((-21) - (-0,4))	Median perubahan PCT hari ke-1 dan ke-2 (PCT hari ke-2 – hari ke-1) = 0 ((-1) - (1)) Median perubahan PCT hari ke-1 dan ke-5 (PCT hari ke-5 – hari ke-1) = -0,3 ((-2,4) - (0,4))	meninggal. Perubahan nilai skor SOFA menunjukkan perbedaan statistik yang signifikan antara pasien hidup dan meninggal ($p < 0,001$). Temuan serupa yang diamati pada PCT juga terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). 4. Perubahan nilai skor SOFA selama dua hari pertama lebih sensitif untuk menilai prognosis dibandingkan PCT. Perubahan kadar PCT saat masuk dan hari ke-5 berhubungan dengan mortalitas.
Li dkk (2023), Tiongkok ¹⁵	<i>Retrospective cohort study</i> dengan model kohort derivasi dan validasi; SOFA: pada hari pasien masuk ICU. PCT: dalam 24 jam masuk ICU. Luaran: 28-day <i>mortality</i>	Kohort Derivasi 238; (135/103); 55(44,75-66,25) tahun Median SOFA = 4 (3-6) Median PCT = 1,87 (0,82-5,66) Kohort Validasi 38; (26/12); 50(35- 70,50) tahun Median SOFA = 6 (4-7) Median PCT = 1,46 (0,91-5,34)	Kohort Derivasi 102; (63/39); 58,50 (44-68,25) tahun Median SOFA = 8 (6- 9) Median PCT = 3,75 (1,02-33,03) Kohort Validasi 37; (24/13); 63(49,50-71,50) tahun Median SOFA = 10 (8-12) Median PCT = 6,42 (3,96-17,43)	Kohort Derivasi 1. Median PCT dan skor SOFA secara signifikan lebih tinggi pada pasien meninggal ($p < 0,001$). 2. PCT dan skor SOFA memiliki kemampuan dalam memprediksi mortalitas, dimana PCT memperoleh AUC 0,62 (0,57-0,67), <i>cut-off</i> 8,03 ng/mL, $p < 0,001$. AUC skor SOFA 0,83 (0,79- 0,87), <i>cut-off</i> 6,0, $p < 0,001$. Kohort Validasi 1. Pasien meninggal memiliki median nilai skor SOFA dan PCT yang lebih tinggi (p PCT= 0,002, SOFA memiliki $p < 0,001$). 2. Skor SOFA yang tinggi secara signifikan berhubungan dengan peningkatan mortalitas (AUC 0,86 (0,76-0,93), $p < 0,001$. AUC PCT 0,71 (0,59-0,81), $p = 0,002$.
Li dkk (2020), Tiongkok ¹⁶	<i>Prospective observational study</i> ; terdiri dari grup eksperimen dan grup validasi. Data yang diambil adalah grup eksperimen; SOFA: selama 1 minggu setelah masuk ICU. PCT: saat masuk ICU. Luaran: <i>in-hospital mortality</i>	378; (229/149); 68,5 (55-80) tahun SOFA awal (pada hari pertama) = 6 (4-8) SOFA rata-rata = 5 (3,1-7,3) SOFA maks = 6,7 (4-10) Δ SOFA1 (SOFA maks-SOFA min) = 3 (1-5) Δ SOFA2 (SOFA maks-SOFA awal) = 0 (0-1) Median PCT = 1,3 (0,2-10)	248; (163/85); 68 (55-79,5) tahun SOFA awal (pada hari pertama) = 9 (6- 13) SOFA rata-rata = 9,3 (6,3-12,7) SOFA maks = 12 (8- 15) Δ SOFA1 (SOFA maks-SOFA min) = 3 (2-5) Δ SOFA2 (SOFA maks-SOFA awal) = 1 (0-3,8) Median PCT = 2,1 (0,2-10,9)	1. Median PCT pada pasien hidup dan meninggal tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,290$). 2. Terdapat perbedaan signifikan median skor SOFA pada pasien hidup dan meninggal ($p < 0,05$). 3. Skor SOFA berubah secara linier seiring waktu. Rata-rata keseluruhan skor SOFA D1, D3, dan D7 pasien berbeda ($p < 0,001$), dan skor SOFA pada pasien hidup lebih rendah 4. Nilai rata-rata skor SOFA pada D1, D3, dan D7 pada pasien hidup terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$), sedangkan pada pasien meninggal, tidak terdapat perbedaan yang signifikan. 5. Skor SOFA sangat bervariasi selama episode sepsis. Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara tren D1-D3 ($p < 0,001$) dan tren D3-D7 ($p < 0,001$). 6. Skor SOFA rata-rata memiliki nilai diskriminatif terbaik (AUC 0,774 (0,737– 0,811) <i>cut-off</i> 5,8, $p = 0,000$).
Lu dkk (2020), Tiongkok ¹⁷	<i>Prospective observational study</i> ; - SOFA dan PCT: dalam 24 jam setelah pasien masuk ICU. Luaran : ICU <i>mortality</i>	89; (58/31); 67,2 ± 10,4 tahun Mean SOFA = 9,3 ± 2,1 Mean PCT = 2 ± 1,03	37; (23/14); 65,5 ± 12,8 tahun Mean SOFA = 10,6 ± 2,3 Mean PCT = 2,70 ± 1,72	1. Pasien meninggal memiliki skor SOFA yang lebih tinggi secara signifikan dibanding pasien hidup ($p = 0,002$). 2. Skor SOFA signifikan dalam memprediksi kematian pada pasien sepsis. <i>Cut-off point</i> SOFA 9,5 ($p < 0,05$) dengan AUC 0,67. 3. Tidak ada perbedaan signifikan pada kadar PCT pasien hidup dan meninggal ($p = 0,111$) serta PCT memiliki nilai prediktif rendah dan tidak signifikan dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis, yaitu pada <i>cut-off point</i> 1,60 ng/mL, sensitivitas PCT adalah 73%, spesifisitas PCT adalah 51,7%, AUC 0,59
Yang dkk (2021), Tiongkok ¹⁸	<i>Retrospective cohort study</i> ; SOFA dan PCT: dalam 24 jam pertama pasien masuk ICU Luaran: 28-day <i>mortality</i>	190; (139/51); 63,5 ± 9,9 tahun Median SOFA = 4 (3-7) Mean PCT = 15,7 ± 43,6	43; (30/13); 64,9 ± 10,1 tahun Median SOFA = 9 (4- 12) Mean PCT = 25,4 ± 51,5	1. Tidak ada perbedaan signifikan PCT pasien hidup dan meninggal ($p = 0,21$) 2. Terdapat perbedaan yang signifikan median SOFA pasien hidup dan meninggal ($p < 0,005$) 3. Skor SOFA merupakan faktor risiko independen mortalitas pasien, yaitu AUC 0,86 ± 0,03 ($p < 0,01$). Skor SOFA sebesar 7 memprediksi mortalitas dengan sensitivitas 79% dan spesifisitas 81%.

Penulis (Tahun), Negara	Desain Penelitian; Waktu Pengukuran	Luaran		Hasil dan Kesimpulan
		HIDUP Pasien(n); (L/P); Mean atau Median Usia; SOFA; PCT	MENINGGAL Pasien(n); (L/P); Mean atau Median Usia; SOFA; PCT	
Bao dkk (2022), Tiongkok ¹⁹	<i>Prospective observational study</i> : SOFA dan PCT: dalam 24 jam setelah masuk ICU Luaran: 28-day mortality	58; (36/22); 63 (21,5) tahun Median SOFA = 9,50 (5) Median PCT = 3,65 (20,83)	51; (35/16); 63(20) tahun Median SOFA = 11 (5) Median PCT = 8,06 (36,48)	1. Pasien meninggal mempunyai median skor SOFA dan PCT lebih tinggi, namun tidak ada perbedaan yang signifikan pada PCT pasien hidup dan meninggal ($p=0,073$), sedangkan pada nilai SOFA ada perbedaan signifikan ($p=0,001<0,05$). 2. Skor SOFA dapat memprediksi mortalitas-28 hari pada pasien sepsis (AUC 0,679, $p<0,001$, cut-off value 9), PCT tidak signifikan dengan AUC 0,600 ($p=0,073>0,05$).
Moreno-Torres dkk (2022), Spanyol ²⁰	<i>Retrospective observational study</i> : SOFA: dalam 24 jam masuk ICU PCT: pada hari pasien masuk ICU. Luaran: in-hospital mortality	139; (91/48); 61,8 (14,5) tahun Mean SOFA = 7,99 $\pm$ 3,24 Mean PCT = 17,8 $\pm$ 27,2	64; (38/26); 65,9 (11,6) tahun Mean SOFA = 11,39 $\pm$ 3,19 Mean PCT = 21,8 $\pm$ 42	1. Tidak ada perbedaan statistik yang signifikan PCT pada pasien hidup dan meninggal ($p=0,513$) 2. Skor SOFA pada pasien meninggal secara signifikan lebih tinggi ($p<0,001$).
Jiang dkk (2020), Tiongkok ²¹	<i>Prospective, observational, two-stage cohort study</i> : Stage I (test set) dan Stage II (validation set). Data yang diambil adalah dari stage I. SOFA dan PCT: hari pertama di ICU. Luaran: 28-day mortality	44; (25/19); 73 (63,25-80,5) tahun Median SOFA = 7 (4,25-9) Median PCT = 20,5 (6,2-65,7)	14; (11/3); 65,5 (51-76,25) tahun Median SOFA = 9 (5,75-13,25) Median PCT = 68,3 (7,8-131)	1. Tidak ada perbedaan statistik yang signifikan median kadar PCT pada pasien hidup dan meninggal ($p=0,153$) 2. Median skor SOFA pada pasien meninggal secara signifikan lebih tinggi daripada pasien hidup ($p<0,05$) 3. Skor SOFA merupakan faktor risiko independen pada mortalitas-28 hari (OR: 1,262; 95%CI: 1,046–1,524, $p=0,015$).
Li dkk (2022), Tiongkok ²²	<i>Retrospective, multicenter, observational study</i> : PCT: dalam 24 jam setelah diagnosis sepsis. SOFA: hari pertama pasien di ICU. Luaran: 28-day mortality	369; (230/139); 66 (55,5-74) tahun Median SOFA = 5 (3-8) Median PCT = 4,1 (0,8-38,6)	176; (111/65); 70 (61-78) tahun Median SOFA = 9 (6-13) Median PCT = 5,3 (1,1-29,8)	1. Median skor SOFA pada pasien meninggal secara signifikan lebih tinggi daripada pasien hidup ($p<0,001$) 2. Tidak ada perbedaan statistik yang signifikan median PCT pada pasien hidup dan meninggal ($p=0,490$)

Tabel 2. Etiologi dan Komorbid

Penulis (Tahun), Negara	Pasien Sepsis (n); (L/P); Usia; Mean atau Median Usia	Etiologi/Lokasi Infeksi/ Diagnosis; Mikroorganisme Penyebab	Komorbid
Shinde dkk(2023), India ⁸	80; (47/33); >18 tahun; 58 $\pm$ 12 tahun	Urosepsis (25%), PPOK eksaserbasi akut dan infeksi paru (12.5%), meningitis (12.5%), infeksi kulit dan jaringan lunak (6%); <i>Pseudomonas</i> (28%), <i>Klebsiella</i> (28%), <i>E. coli</i> (21%), dan lain-lain (23%).	Diabetes mellitus (60), hipertensi (26), penyakit ginjal kronis (14), penyakit obstruksi saluran napas (10), penyakit arteri koroner (11).
Suranadi dkk (2022), Indonesia ⁹	228; (134/94); $\geq$ 18 tahun; 53,61 $\pm$ 16,4 tahun	Paru-paru (198), kardiovaskular (96), urogenital (51), gastrointestinal (16), muskuloskeletal (25), neurologi (5); Bakteri gram negatif (211), bakteri gram positif (52), fungi (39).	Komorbid dinilai dengan skor <i>Carlson Comorbidity Index</i> (CCI): Tinggi $\geq$ 5 (76), sedang (3-4) (70), rendah (1-2) (59), tidak ada (0) (23)
Zhang dkk (2019), Tiongkok ¹⁰	150 yaitu 66 sepsis dan 84 syok septik; (40/26 sepsis dan 55/29 pasien syok septik); >18 tahun; 70 (24–91) sepsis, 74,5 (24–89) syok septik	Pasien sepsis dan syok septik: Sistem respirasi (45 dan 58), abdomen (8 dan 8), SSP (3 dan 5), saluran kemih (4 dan 7), dan lain-lain (6 dan 6); Bakteri gram negatif (27,27% dan 47,62%), bakteri gram positif (27,7% dan 36,90%), fungi (30,3% dan 21,43%), dan virus (15,15% dan 5,95%).	N/A.
Liu dkk (2022), Tiongkok ¹¹	132; (77/55); 18-90 tahun; 70 (57–76) tahun	Infeksi abdomen (132); N/A	N/A.

Penulis (Tahun), Negara	Pasien Sepsis (n); (L/P); Usia; Mean atau Median Usia	Etiologi/Lokasi Infeksi/ Diagnosis; Mikroorganisme Penyebab	Komorbid
Turan (2023), Turki ¹²	60 pasien syok septik; (36/24) ;≥18 tahun ;70 (58-77) tahun	Distres pernapasan (28), keganasan (14), pembedahan (4), dan lain-lain (14); N/A.	Keganasan (8), hipertensi (29), diabetes mellitus (16), penyakit kardiovaskular (16), BMI≥30 (12), dan lain-lain (8).
Zhao dkk (2023), Tiongkok ¹³	58; (30/28); ≥18 tahun; N/A	N/A; N/A.	Hipertensi (31), diabetes (34), hiperlipidemia (29).
Rios-Toro dkk (2021), Spanyol ¹⁴	50; (36/14);>18 tahun; 67 (52-75) tahun	Respirasi (34%), urinarius (8%), abdomen (48%), SSP (2%), kardiovaskular (2%), jaringan lunak dan tulang (2%), tidak diketahui (4%); N/A.	PPOK (18%), diabetes mellitus (22%), neoplasia (4%).
Li dkk (2023), Tiongkok ¹⁵	Kohort Derivasi 340; (198/142);18-80 tahun; 56 (44,25-68) tahun Kohort Validasi 75; (50/25); 18-80 tahun; 61 (44-71) tahun	Kohort Derivasi N/A; Bakteri gram positif (94), bakteri gram negatif (246). Kohort Validasi N/A; Bakteri gram positif (20), bakteri gram negatif (55).	Kohort Derivasi Hipertensi (82), diabetes mellitus (89), efusi pleura (40). Kohort Validasi Hipertensi (17), diabetes mellitus (9), efusi pleura (5).
Li dkk (2020), Tiongkok ¹⁶	626; (394/232); N/A; 68 (55-80) tahun	Paru-paru (333), rongga toraks (11), abdomen (162), traktus urinarius (30), bakteremia (38), kateter (3), jaringan lunak (15), sistem saraf (6); N/A.	N/A.

Penelitian Zhang dkk melakukan pengambilan data skor SOFA saat masuk dan dalam 48 jam pertama masuk ICU yang keduanya menunjukkan kemampuan skor SOFA sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dengan AUC yang hampir sama, yaitu 0,841 untuk skor SOFA saat masuk, dan 0,821 untuk skor SOFA dalam 48 jam pertama.¹⁰

Penelitian Li dkk mencatat nilai skor SOFA selama 7 hari pertama pasien dirawat di ICU. Peran skor SOFA dalam memprediksi luaran mortalitas dieksplorasi dengan menghitung SOFA rata-rata selama 7 hari, SOFA inisial/awal saat masuk ICU, SOFA maksimum selama 7 hari, perubahan skor SOFA1 (Δ SOFA1) yaitu SOFA maksimum - SOFA minimum, serta perubahan skor SOFA2 (Δ SOFA2) yaitu SOFA maksimum - SOFA awal. Hasilnya didapatkan semua variasi skor SOFA yang diteliti menunjukkan perbedaan yang signifikan pada pasien hidup dan meninggal ($p < 0,05$), dimana skor SOFA rata-rata selama 7 hari pertama di ICU memberikan diskriminasi terbaik untuk memprediksi mortalitas di rumah sakit dengan AUC sebesar 0,774. Skor SOFA rata-rata dianggap dapat mencerminkan tingkat keparahan kondisi pasien selama jangka waktu tertentu, lebih representatif dibandingkan skor pada saat tertentu dan lebih mencerminkan respons pasien terhadap pengobatan.¹⁶

Selain itu, Penelitian Li dkk juga menemukan *trend* skor SOFA berubah seiring waktu, dimana rata-rata keseluruhan skor SOFA hari ke-1, hari ke-

3, dan hari ke-7 pasien ada perbedaan yang signifikan, dan skor SOFA pada pasien hidup lebih rendah dibandingkan pasien meninggal.¹⁶

Penelitian Li dkk juga menilai perbedaan luaran pasien yang memiliki nilai Δ SOFA yang sama tetapi dengan 3 situasi yang berbeda, yaitu peningkatan skor, penurunan skor, dan skor yang stabil. Perbandingan antara ketiga kelompok skor menunjukkan bahwa terdapat perbedaan luaran yang signifikan antara kelompok peningkatan skor dan kelompok penurunan skor serta antara kelompok penurunan skor dan kelompok skor stabil, namun tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok peningkatan skor dan kelompok skor stabil. AUC Δ SOFA berada diangka $< 0,7$ dan dari keenam sistem yang masuk dalam penilaian SOFA, terdapat variasi skor pada tiap sistem selama 7 hari, namun nilai skor SOFA total tidak berubah. Oleh karena itu, Δ SOFA harus dikombinasi dengan tingkat keparahan penyakit untuk dapat memprediksi luaran pasien sepsis.¹⁶

Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) biasanya digunakan untuk mengevaluasi kegunaan klinis untuk model diagnostik dan prognostik. Kurva ini menilai seberapa baik suatu tes atau model mendiskriminasi atau memisahkan individu menjadi dua kelas. *Area Under Curve* (AUC) juga dikenal sebagai *c-statistic* atau *c index*, dan dapat berkisar dari 0,5 (tidak ada kemampuan prediksi) hingga 1 (diskriminasi sempurna).²³ Analisis kurva ROC skor SOFA dalam memprediksi mortalitas dilakukan oleh 6 studi skor SOFA tunggal^{8,13,15,17-19}

dan 3 studi skor SOFA serial.^{10,14,16} AUC tertinggi yang diperoleh oleh studi-studi yang menganalisis kurva ROC adalah 0,86 dan AUC terendah 0,67.

Dalam penggunaan skor SOFA untuk memprediksi luaran, penilaian skor SOFA secara serial memungkinkan representasi yang lebih efektif mengenai perjalanan penyakit termasuk efek terapi dibandingkan dengan model prediksi tradisional saat masuk ICU.²⁴ Skor SOFA awal/inisial yang dihitung saat masuk ICU mencerminkan derajat disfungsi atau kegagalan organ saat masuk ICU. Skor Δ SOFA dapat mengukur kemajuan pasien selama rawatan di ICU dan berpotensi dipengaruhi oleh terapi, dimana pencegahan dan/atau pembatasan disfungsi organ lebih lanjut akan memberi dampak signifikan pada prognosis pasien, terlepas dari kondisi pasien saat masuk ICU. Skor SOFA maksimum total yang dihitung dengan menjumlahkan skor tertinggi untuk masing-masing komponen selama pasien di ICU menunjukkan keseluruhan disfungsi atau kegagalan organ yang dialami pasien. Model skor ini menunjukkan kegunaannya dalam mengukur dampak intervensi terapeutik terhadap morbiditas keseluruhan atau spesifik organ.²⁵ Skor SOFA rata-rata mencerminkan derajat rata-rata kegagalan organ dari waktu ke waktu dan dapat berguna untuk membuat stratifikasi pasien dalam uji klinis, berdasarkan skor total atau skor untuk masing-masing organ. Skor SOFA tertinggi yang dicatat selama di ICU dapat mengidentifikasi titik kritis di mana pasien menunjukkan tingkat disfungsi organ tertinggi selama dirawat di ICU.²⁴

Peran PCT dalam Memprediksi Luaran Mortalitas Sepsis

PCT merupakan penanda yang efektif untuk diagnosis sepsis dan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit serta mortalitas.⁹ Pengukuran PCT satu kali dilakukan pada 93% studi dalam penelitian ini. Hasil yang diperoleh adalah mean/median kadar PCT awal yang diukur saat masuk ataupun setelah didiagnosis sepsis pada pasien meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan pasien hidup pada 13 studi yang dikaji dalam tinjauan literatur ini, tetapi perbedaan yang signifikan hanya ditemukan pada 5 studi,^{8-11,15} sedangkan 2 studi lain dalam kajian literatur ini, yaitu penelitian Turan dan penelitian Rios-Toro dkk memperoleh median PCT saat masuk ICU lebih rendah pada pasien meninggal, namun tidak ada perbedaan yang signifikan.^{12,14} Pengukuran PCT secara serial hanya dilakukan pada 1 studi dalam

tinjauan literatur ini, yaitu penelitian Rios-Toro dkk yang mengambil data PCT pada hari ke-1, ke-2, dan ke-5 masuk ICU, dimana perbedaan yang signifikan terlihat pada perubahan nilai PCT hari ke-1 dan hari ke-5, yaitu adanya penurunan median PCT hari ke-5 pada pasien hidup.¹⁴

Analisis kurva ROC PCT dalam memprediksi mortalitas dilakukan oleh 6 studi,^{8,10,11,15,17,19} dimana AUC tertinggi adalah 0,876 dan AUC terendah 0,59 (tidak signifikan).

Kurangnya korelasi yang signifikan antara nilai PCT awal dan luaran sesuai dengan literatur saat ini yang menyatakan bahwa kinetika PCT merupakan penanda prognosis yang lebih berguna dibandingkan pengukuran PCT satu kali.⁶ Karakteristik PCT yang mungkin mempengaruhi kemampuan PCT dalam memprediksi luaran mortalitas sepsis di ICU adalah sebagai berikut.

1. Kinetika PCT

Pada infeksi bakteri, peningkatan PCT terjadi secara cepat dalam 2-4 jam dan memiliki waktu paruh 22-26 jam. Puncak kadar PCT terjadi 24-48 jam setelah timbulnya gejala. PCT *clearance* juga relatif cepat, yaitu menurun hingga 50% pada hari ke-4 masuk ICU dan mendekati normal tingkat pada hari ke-7.²⁶ Studi Schuetz dkk menemukan bahwa kegagalan penurunan nilai PCT lebih dari 80% selama 72 jam pertama dikaitkan dengan peningkatan angka kematian di ICU dan rumah sakit.²⁷ Studi *Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis* (MOSES) yang melibatkan populasi besar pasien sepsis di Amerika Serikat menemukan bahwa ketidakmampuan menurunkan PCT lebih dari 80% merupakan prediktor independen yang signifikan terhadap mortalitas dan dapat membantu dalam perawatan sepsis. Kinetika PCT selama 4 hari pertama dapat memprediksi kelangsungan hidup pasien yang didiagnosis dengan sepsis berat atau syok septik.⁷ Kinetika ini menunjukkan bahwa PCT merupakan prediktor kematian dan dapat membantu dalam perawatan sepsis ketika konsentrasi PCT diukur secara serial, sedangkan 93% studi yang ditinjau melakukan pengukuran PCT hanya satu kali.

2. PCT lebih tinggi pada bakteri gram negatif

Beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar PCT dapat menunjukkan jenis mikroorganisme sumber sepsis, karena PCT secara signifikan lebih tinggi pada sepsis yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif dibandingkan dengan infeksi bakteri gram positif atau jamur.^{14,28}

Mekanisme yang mendasari perbedaan nilai PCT dalam merespon bakteri gram negatif dan bakteri gram positif masih membingungkan, namun adanya perbedaan komposisi membran kedua kelompok bakteri ini mungkin dapat menjelaskan sebagian dari hal tersebut. Komponen membran utama bakteri gram negatif adalah lipopolisakarida (LPS) dan bakteri gram positif adalah peptidoglikan (PGN) yang merupakan pola pengenalan patogen (PAMP). LPS dan PGN dikenali oleh reseptor PRR. PRR mencakup beberapa famili seperti TLR dan CLR, dimana mayoritas TLR memainkan peran penting dalam pengenalan bakteri. Ligasi PAMP ke TLR memulai pensinyalan jalur dan menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi, dimana LPS berikatan dengan TLR4, dan PGN berikatan dengan TLR2. LPS yang berikatan dengan TLR4 menginduksi produksi sitokin, seperti nekrosis TNF- α dan IL-6. Oberhoffer dkk. menunjukkan bahwa LPS dan sitokin yang terkait sepsis meningkatkan ekspresi PCT pada sel mononuklear darah perifer (PBMC). Dalam PBMC yang dikultur dengan LPS, TNF- α , atau IL-6, PCT mRNA terdeteksi masing-masing pada level 4 hingga 230 kali lipat, 2 hingga 90 kali lipat, atau 2 hingga 35 kali lipat, lebih tinggi dibandingkan pada kultur kontrol. Selain itu, bakteri gram positif menginduksi tingkat sitokin TNF- α dan IL-6 yang relatif buruk dibandingkan bakteri gram negatif, karena ketergantungannya pada simulasi TLR2. Faktor-faktor ini mungkin memediasi ekspresi PCT serum sebagai respons terhadap infeksi bakteri gram negatif.^{28,29}

Pada infeksi bakteri gram positif dan jamur, serum PCT cukup meningkat, namun mekanisme ekspresi PCT berbeda. Bakteri gram positif dan jamur dikenali oleh reseptor TLR, namun reseptor utama pada fungi adalah CLR. Sekresi sitokin seperti IL-1 β , IL-10, dan IL-6 diinduksi oleh aktivasi jalur pensinyalan CLR/Syk-CARD9 yang menghasilkan peningkatan moderat PCT pada infeksi jamur. Pada infeksi jamur juga terjadi peningkatan sekresi IFN- γ yang dapat menghambat sekresi PCT.²⁸

Pada infeksi virus juga berhubungan dengan produksi IFN- γ dalam sel yang terinfeksi virus yang akan menghambat produksi PCT.³⁰

3. Peningkatan PCT pada kondisi selain infeksi/sepsis

Peningkatan PCT pada kondisi selain infeksi/sepsis mungkin menjadi penyebab PCT tidak signifikan dalam memprediksi luaran pasien

sepsis. Konsentrasi PCT yang tinggi terdeteksi pada berbagai kasus tanpa adanya infeksi, yaitu setelah pembedahan mayor, transplantasi, trauma, dan luka bakar parah, syok kardiogenik yang berat atau berkepanjangan, kelainan perfusi organ yang berat, kelainan autoimun, keganasan dan metastasis, inflamasi sistemik noninfeksi, penyakit ginjal kronis (CKD), dan fisiologis pada neonatus.³¹ Penelitian Yunus dkk. menemukan bahwa pasien yang mengalami sepsis dan menjalani dialisis memiliki PCT yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak menjalani dialisis.⁶ Oleh karena itu, nilai PCT dapat dipengaruhi oleh berbagai komorbid, mengingat kondisi pasien di ICU yang kompleks. Beberapa studi menunjukkan adanya komorbid yang mungkin mempengaruhi kadar PCT, yaitu penyakit ginjal kronis pada penelitian Shinde dkk, Bao dkk dan Moreno-Torres dkk, keganasan pada penelitian Turan dkk dan Yang dkk.

Penelitian Shinde dkk menyimpulkan bahwa kombinasi skor SOFA dan PCT serum meningkatkan sensitivitas dalam prognosis luaran sepsis.⁸ Skor SOFA dan PCT dianalisis hubungannya dalam 2 studi yang dikaji dalam tinjauan literatur ini. Hasil analisis statistik pada 2 studi tersebut ditemukan bahwa PCT berhubungan dengan skor SOFA.^{9,10} Penelitian Yang dkk menemukan PCT secara signifikan dan positif berhubungan dengan skor SOFA ($r = 0,79$, $P < 0,001$). Koefisien korelasi PCT dan skor SOFA adalah 0,79 sehingga mengindikasikan kekuatan korelasi yang besar. Oleh karena itu, penggunaan biomarker PCT dengan skor SOFA dapat membantu prognosis pasien dengan sepsis dan syok septik.¹⁰

Sumber Infeksi

Dari 13 studi yang memaparkan data etiologi atau sumber infeksi pasien sepsis, sebanyak 9 studi menemukan respirasi atau paru-paru menjadi sumber infeksi penyebab sepsis terbanyak,^{9,10,12,16,17,19-22} sedangkan 2 studi lainnya menemukan bahwa abdomen menjadi sumber infeksi terbanyak penyebab sepsis,^{14,18} 1 studi mengambil data khusus pada pasien sepsis dengan infeksi abdominal,¹¹ dan penelitian Shinde dkk menyatakan infeksi traktus urinarius menjadi etiologi terbanyak pada pasien sepsis.⁸

Paru-paru adalah organ utama untuk pertukaran gas dan memiliki permukaan epitel terbesar yang berkontak langsung dengan lingkungan eksternal. Oleh karena itu, paru-paru

merupakan organ target yang sangat mudah bagi patogen *airborne*, alergen, dan toksikan (aerosol) dalam menyebabkan infeksi dan inflamasi paru.³² Sebuah studi menemukan lokasi infeksi dengan insidensi tertinggi adalah infeksi traktus respiratorius bawah. Saat ini strategi pencegahan terutama ditujukan pada *Streptococcus pneumoniae*, yang merupakan patogen umum pada pneumonia. Tempat infeksi intraabdominal, pernapasan, dan empedu yang berpotensi mengembangkan organisme dengan beban tinggi dan mengakibatkan keadaan proinflamasi hilir yang besar dapat menyebabkan mortalitas paling tinggi. Sebaliknya, infeksi yang memiliki beberapa *barrier* protektif seperti infeksi kulit, dan muskuloskeletal memiliki tingkat mortalitas yang lebih rendah.³³

Mikroorganisme Penyebab

Terdapat 5 studi yang memaparkan data mikroorganisme penyebab sepsis, dimana seluruhnya menemukan bahwa kelompok bakteri gram negatif merupakan mikroorganisme terbanyak pada pasien sepsis.^{8,9,10,15,19} Sebuah studi yang ditinjau menemukan bahwa mikroorganisme umum yang ditemukan adalah *Pseudomonas* (28%), *Klebsiella* (28%), *E. coli* (21%), lain-lain (23%),⁸ dimana ketiga mikroorganisme tersebut merupakan bakteri gram negatif. Studi lain dalam tinjauan literatur ini menemukan bahwa fungi dan virus juga ditemukan pada pasien sepsis namun tidak sebanyak bakteri gram negatif dan positif.¹⁰

Komorbid

Komorbid pasien dipaparkan dalam beberapa studi yang ditinjau dalam tinjauan literatur ini. Terdapat 11 studi yang memiliki data komorbid dalam penelitiannya. Diabetes merupakan komorbid yang paling banyak dicantumkan oleh studi yang dikaji dalam tinjauan literatur ini, yaitu 8 studi,^{8,12-15,19,20,22} dimana pada 4 dari 8 data studi tersebut dapat disimpulkan bahwa diabetes adalah komorbid terbanyak pada sepsis.^{8,13-15} Hipertensi dicantumkan dalam 6 studi,^{8,12,13,15,19,22} dimana pada 4 dari 6 studi tersebut dapat disimpulkan bahwa hipertensi adalah komorbid tersering pada sepsis.^{12,15,19,22} Komorbid lain meliputi neoplasma,^{12,14,18,20} obesitas,^{12,20} hiperlipidemia,¹³ dan komorbid yang melibatkan berbagai organ, seperti respirasi,^{8,14,15,18-20,22} kardiovaskular,^{8,12,18-20,22} ginjal,^{8,18-20} hepar,^{19,20} serebrovaskular, jaringan ikat, hematologi,²⁰ dan lain-lain.

Diabetes berhubungan dengan peningkatan kemungkinan terjadinya infeksi dan sepsis. Diabetes menjadi predisposisi terjadinya infeksi tampaknya adalah karena adanya kelainan respon tubuh, terutama pada kemotaksis neutrofil (kemampuan neutrofil untuk mendeteksi dan bergerak menuju stimulus inflamasi kimia), adhesi neutrofil (perekrutan neutrofil ke tempat peradangan memerlukan adhesi endotel yang diikuti dengan transmigrasi dan keluar dari sirkulasi, suatu proses yang memerlukan ekspresi integrin oleh neutrofil, yang kemudian berikatan dengan molekul adhesi sel endotel) dan pembunuhan sel oleh neutrofil, (secara intraseluler maupun ekstraseluler) dan pembunuhan intraseluler oleh monosit, kelainan yang disebabkan oleh efek hiperglikemia, dan bukti adanya kerusakan pada imunitas humoral.³⁴

Keterbatasan Studi Literatur

Terdapat 2 studi yang tidak menggunakan kriteria sepsis terbaru (sepsis-3) dalam mendiagnosis sepsis,^{13,14} dan 1 studi tidak mencantumkan kriteria sepsis yang digunakan⁸. Waktu penilaian skor SOFA, PCT, dan luaran mortalitas juga terdapat perbedaan. Tidak semua studi mengeksklusi pasien yang memiliki komorbid yang mempengaruhi nilai PCT. Tidak semua studi mencantumkan sumber infeksi, mikroorganisme, serta komorbid.

Simpulan

Skor SOFA merupakan parameter yang baik dalam memprediksi luaran mortalitas pada pasien sepsis di ICU. Peranan skor SOFA dalam memprediksi luaran mortalitas pasien sepsis dapat dipengaruhi oleh beragam faktor.

Secara umum, PCT satu kali pengukuran tidak berperan signifikan dalam memprediksi luaran mortalitas pada pasien sepsis di ICU. Sebaliknya, 1 studi yang melakukan pengukuran PCT secara serial saat masuk ICU, hari ke-2, dan hari ke-5 pasien di ICU menunjukkan bahwa perubahan kadar PCT antara hari masuk ICU dan hari ke-5 berhubungan signifikan dengan mortalitas. Peranan PCT dalam memprediksi luaran mortalitas pasien sepsis dapat dipengaruhi oleh beragam faktor.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam

menyelesaikan dan menyempurnakan tinjauan literatur ini.

Daftar Pustaka

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, 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. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. WHO. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Iskandar A, Siska F. Analisis hubungan sequential organ failure assessment (SOFA) score dengan mortalitas pasien sepsis. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2020;9(2):168-73. doi: 10.25077/jka.v9i2.1221
4. Wiersinga WJ, Christopher WS, editors. Handbook of sepsis. Springer Cham; 2018.
5. Harahap AH. Sensitivitas dan spesifisitas skor SOFA, skor APACHE II, dan skor CCI sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan tahun 2019(tesis). Medan: Universitas Sumatera Utara; 2021.
6. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*. 2018;13(11):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0206527
7. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017;45(5):781-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000002321.
8. Shinde VV, Jha A, Sundari M, Natarajan S, Vijayakumari V, Govindaswamy G, et al. Serum procalcitonin vs SOFA score in predicting outcome in sepsis patients in medical intensive care unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2023;3-6. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24462.
9. Suranadi IW, Sinardja CD, Suryadi IA. Role of procalcitonin in predicting mortality and organ dysfunction at intensive care admission. *Int J Gen Med*. 2022;15:4917-23. doi: 10.2147/IJGM.S362558.
10. Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(1):44-58. doi: 10.1177/0300060518793791
11. Liu H, Hu J, Xiao JG, Kang HJ, Zhou FH. The procalcitonin-to-cortisol ratio is a potential prognostic predictor in sepsis with abdominal source: a retrospective observational study. *World Journal of Emergency Medicine*. 2022;13(6):441-7. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.095.
12. Turan YB. The role of proadrenomedullin, interleukin 6 and CD64 in the diagnosis and prognosis of septic shock. *BMC Anesthesiology*. 2023;23(1):1-9. doi: 10.1186/s12871-023-02237-3
13. Zhao J, Wang R, Dai Q, Dong S. The value of right ventricular ultrasound assessment and cardiac biomarkers in the prognosis of sepsis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023;7891-7. doi: 10.26355/eurrev_202309_33547.
14. Rios-Toro JJ, Pola-Gallego de Guzman MD, Guerrero-Marin M, Rodriguez-Rubio D, Ruiz-Garcia MI, Aguilar-Alonso E, et al. Prognostic value of variations in serum biomarkers and prognostic scores values between admission and second day in intensive care unit septic patients. *Cureus*. 2021;13(7). doi: 10.7759/cureus.16472
15. Li F, Ye Z, Zhu J, Gu S, Peng S, Fang Y, et al. Early lactate/albumin and procalcitonin/ albumin ratios as predictors of 28-day mortality in ICU-admitted sepsis patients: A retrospective cohort study. *Medical Science Monitor*. 2023;29:1-16. doi: 10.12659/MSM.940654.
16. Li W, Wang M, Zhu B, Zhu Y, Xi X. Prediction of median survival time in sepsis patients by the SOFA score combined with different predictors. *Burns and Trauma*. 2021;8. doi: 10.1093/burnst/tkz006
17. Lu NF, Jiang L, Zhu B, Yang DG, Zheng RQ, Shao J, et al. Elevated plasma histone H4 level predicts increased risk of mortality in patients with sepsis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2020;9(3):1084-91. doi: 10.21037/apm-20-1011.
18. Yang Y, Leng J, Tian X, Wang H, Hao C. Brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for prediction of the prognosis in cancer patients with sepsis. *BMC Anesthesiology*. 2021;21(1):1-8. doi: 10.1186/s12871-021-01384-9
19. Bao J, Zha Y, Chen S, Yuan J, Qiao J, Cao L, et al. The importance of serum LMAN2 level in septic shock and prognosis prediction in sepsis patients. *Heliyon*. 2022;8(11):e11409. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11409
20. Moreno-Torres V, Royuela A, Muñoz-Rubio E, Gutierrez-Rojas Á, Mills-Sánchez P, Ortega A, et al. Red blood cell distribution width as prognostic factor in sepsis: A new use for a classical parameter. *Journal of Critical Care*. 2022;71. doi: 10.1016/j.jccr.2022.154069.
21. Jiang W, Li X, Ding H, Wang K, Liu X, Wang Q, et al. PD-1 in Tregs predicts the survival in sepsis patients using sepsis-3 criteria: A prospective, two-stage study. *International Immunopharmacology*. 2020;89. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107175
22. Li M, Huang P, Xu W, Zhou Z, Xie Y, Chen C, et al. Risk factors and a prediction model for sepsis: A multicenter retrospective study in China. *Journal of Intensive Medicine*. 2022;2(3):183-8. doi: 10.1016/j.jointm.2022.02.004
23. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the ROC curve. *Clinical Chemistry*. 2008;54(1):17-23. doi: 10.1373/clinchem.2007.096529.
24. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome on in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754.
25. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Medicine*. 1999;25(7):686-96. doi: 10.1007/s001340050931.
26. Binnie A, Lage J, Santos CC Dos. How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? [Internet]. third edit. evidence-based practice of critical care. Elsevier Inc.; 2004. 319-324 p. doi: 10.1016/B978-0-323-64068-8.00055-9
27. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Critical Care [Internet]*. 2013;17(3):R115. doi: 10.1186/cc12787
28. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative

- bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;21(3):1–8. doi: 10.4103/1735-1995.183996
29. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;134(1):49–55. doi: 10.1016/s0022-2143(99)90053-7.
 30. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):569–81. doi: 10.1002/phar.2112.
 31. Farooq A, Colón-franco JM. Procalcitonin and Its Limitations : Why a biomarker's best isn't good enough. *JALM*. 2019;716-9. doi: 10.1373/jalm.2017.025916.
 32. Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1722. doi: 10.3389/fimmu.2020.01722.
 33. Chou EH, Mann S, Hsu TC, Hsu WT, Liu CCY, Bhakta T, et al. Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: A nationwide study. *PLoS ONE*. 2020;15(1):1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0227752
 34. Koh GCKW, Peacock SJ, Van Der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;31(4):379–88. doi: 10.1007/s10096-011-1337-4.