

PENELITIAN

Hubungan antara Kadar Prokalsitonin Serum dan Skor SOFA sebagai Parameter Tingkat Keparahan Disfungsi Organ Pasien Sepsis yang Dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito

Kristina Setiandari, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Sri Rahardjo

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Sepsis menyebabkan peningkatan kadar prokalsitonin melalui peningkatan sekresi sitokin proinflamasi, peningkatan ekspresi CD 14 dan CD 16, penurunan fagositik neutrofil, supresi transformasi blas pada sel T dan malfungsi neutrophil. Makin berat sepsis makin tinggi sekresi prokalsitonin. Tingkat keparahan sepsis ditentukan oleh tingkat keparahan disfungsi organ. Makin berat sepsis makin berat disfungsi organ yang terjadi dan makin tinggi sekresi prokalsitonin.

Tujuan: mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar prokalsitonin dan skor SOFA sebagai parameter tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito

Metode: Studi korelasi observasional kohort prospektif. Subjek: 29 pasien sepsis berusia >18 tahun yang dirawat di ICU RSUP dr. Sardjito mulai 1 Februari 2018. Dilakukan pengukuran kadar prokalsitonin serum dan skor SOFA pada hari ke-0 (saat masuk ICU atau saat terdiagnosa sepsis di ICU) hari ke-1, hari ke-3 dan hari ke-5. Analisa Spearman digunakan untuk menilai hubungan antara kadar prokalsitonin serum dengan skor SOFA

Hasil: Keseluruhan rata-rata skor SOFA adalah $10,3 \pm 3,9$ dan rata-rata kadar prokalsitonin $59,2 \pm 58,7$ ng/ml. Terdapat hubungan positif yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan skor SOFA secara keseluruhan ($r=0,663$; $p<0,05$) dan pada tiap hari pengamatan yaitu hari ke-0 ($r=0,601$; $p<0,05$), hari ke-1 ($r=0,675$; $p<0,05$), hari ke-3 ($r=0,754$; $p<0,05$) dan hari ke-5 ($r=0,718$; $p<0,05$).

Kesimpulan: terdapat hubungan positif yang bermakna dengan tingkat kekuatan yang kuat antara kadar prokalsitonin dengan skor SOFA sebagai parameter tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

Kata kunci: disfungsi organ; prokalsitonin, sepsis; skor SOFA

ABSTRACT

Background: Sepsis causes an increase in procalcitonin level by increased secretion of proinflammatory cytokines, increased expression of CD 14 and CD 16, decrease of neutrophil phagocytic activity, suppression of blast transformation from T cells and neutrophil malfunctions. Procalcitonin secretion increase with increasing the severity of sepsis. The severity of sepsis is determined by the severity of organ dysfunction. The more severe the sepsis the more severe the organ dysfunction occurs and the higher the procalcitonin secretion.

Objective: The purpose of this study was to determine if there is a relationship between procalcitonin levels and SOFA score as a severity parameter of organ dysfunction in septic patients treated in ICU Dr Sardjito Hospital.

Methods: The study design was prospective observational cohort study. A total of 29 septic patients, age above 18 years old treated in ICU Dr Sardjito Hospital Yogyakarta were included in this study. Procalcitonin serum was measured and the SOFA score were calculated at the day of admission or at the day the diagnosis of sepsis was made (Day-0), within 24 hours (Day-1), at Day-3 and at day-5. Spearman correlation was used to analyze the correlation between procalcitonin levels and SOFA score.

Result: The overall mean of SOFA score was 10.3 ± 3.9 while overall mean of procalcitonin level was 59.2 ± 58.7 ng/ml. Significant positive correlation was found between overall procalcitonin level and SOFA score ($r=0.663$; $p<0.05$). The significant positive correlation was also found at Day-0 ($r=0.601$; $p<0.05$), Day-1 ($r=0.675$; $p<0.05$), Day-3 ($r=0.754$; $p<0.05$) and Day-5 ($r=0.718$; $p<0.05$).

Conclusion: There is a significant strong positive correlation between procalcitonin levels and SOFA score as a severity parameter of organ dysfunction in septic patients treated in ICU Dr Sardjito Hospital.

Keywords: organ dysfunction; procalcitonin; sepsis; SOFA score

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan salah satu penyebab penting admisi pasien ke ICU dengan tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi¹. Angka kejadian sepsis terus meningkat dalam dekade terakhir dan mencapai 50-100 kasus/10.000 orang dalam populasi umum serta 30% di unit perawatan intensif (ICU)^{2,3}. Angka kematian mencapai 10-20% pada pasien sepsis tanpa komplikasi, 20-50% pada sepsis yang berat, dan 80% pada pasien dengan syok septik⁴. Pasien yang mampu bertahan hidup setelah mengalami sepsis seringkali mengalami keterbatasan fisik, psikologis dan kognitif yang berdampak nyata pada kondisi kesehatan dan sosialnya⁵. Penelitian terhadap 4459 pasien dengan sepsis oleh Vincent *et al* menunjukkan bahwa penyebab kematian pada sepsis terbanyak adalah karena kegagalan muti organ (43,1%)³.

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi respon pejamu terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan secara akut pada total skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) ≥ 2 poin⁶.

Prokalsitonin adalah suatu peptida prekursor dari kalsitonin yang merupakan hormon yang terlibat pada homeostasis kalsium. Prokalsitonin didapatkan pada kondisi normal dalam kadar yang sangat rendah (0,1 – 0,5 ng/ml). Sebagai respon terhadap infeksi bakterial, kadar prokalsitonin serum meningkat dan berperan dalam respon terhadap inflamasi yaitu fungsi kemotaksis, modulasi *inducible nitric oxide synthase* dan induksi sitokin⁷.

Prokalsitonin berasal dari gen kalsitonin 1 (CALC-1) pada kromosom 11. Pada kondisi sepsis terjadi peningkatan ekspresi gen CALC-1 yang menyebabkan pelepasan prokalsitonin dan yang lebih penting adalah kadar prokalsitonin akan menetap selama periode waktu yang panjang dan terkait dengan tingkat keparahan sepsis⁸. Prokalsitonin telah diteliti memiliki berbagai peran dalam sepsis. Kadar serum prokalsitonin telah diketahui meningkat dengan peningkatan keparahan sepsis dan disfungsi organ⁹.

Tingkat keparahan disfungsi organ telah terbukti merupakan faktor yang dapat membedakan

luaran pasien dengan sepsis. Skor SOFA memiliki tingkat akurasi yang tinggi untuk menilai perjalanan disfungsi organ ini¹⁰.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar prokalsitonin serum dan skor SOFA sebagai parameter tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito. Bila terbukti maka penilaian yang cepat dan mudah dilakukan dengan menggunakan prokalsitonin ini akan memberikan keuntungan dibanding penilaian menggunakan skor SOFA yang membutuhkan parameter laboratorium lebih banyak. Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan positif antara kadar prokalsitonin serum dan skor SOFA sebagai parameter tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah prospektif observasional kohort dengan metode analisis korelasi. Penelitian dimulai setelah *ethical approval* diterbitkan oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Sampel diambil secara *consecutive sampling* di mana subjek penelitian yaitu pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito mulai tanggal 1 Februari 2018 secara berurutan diambil sebagai sampel sampai jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi. Kriteria inklusi adalah pasien berumur lebih dari 18 tahun dengan diagnosis sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito. Kriteria eksklusi adalah pasien post operasi, pasien terdiagnosa penyakit karsinoma tiroid atau karsinoma paru, pasien post trauma, pasien terdiagnosa pankreatitis, pasien luka bakar, pasien terdiagnosa gagal ginjal sebelum mengalami sepsis, pasien terdiagnosa sirosis hepatis sebelum mengalami sepsis, pasien dengan infeksi virus, pasien dengan infeksi jamur, dan pasien terdiagnosa penyakit HIV.

Penatalaksanaan pasien dilakukan sesuai dengan standar penatalaksanaan sepsis di ICU RSUP Dr Sardjito. Dilakukan pemeriksaan kadar prokalsitonin dan skor SOFA pada hari ke-0 (pada saat pasien masuk ICU atau terdiagnosa sepsis di

ICU), hari ke-1, hari ke-3 dan hari ke-5. Tidak ada kriteria *dropout* pada penelitian ini dan dilakukan evaluasi pada sampel yang meninggal di hari pengamatan

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif data dengan skala kategorial dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan prosentase, sedangkan data dengan skala kontinyu dinyatakan dalam rerata dan simpang baku. Uji *Kolmogorov-Smirnov* digunakan untuk mengetahui normalitas distribusi data. Uji korelasi Spearman digunakan untuk mendapatkan koefisien korelasi (*r*) antara kadar prokalsitonin dan skor SOFA. Selanjutnya dilakukan uji signifikansi dua sisi. Jika nilai signifikansi $<0,05$ maka hubungan yang terdapat pada *r* dianggap bermakna.

HASIL

Sebanyak 32 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel penelitian namun 3 pasien dieksklusi, 2 pasien karena memiliki riwayat gagal ginjal dan 1 pasien post operasi sehingga total sampel adalah 29 pasien. Pada hari ke-3 pengamatan terdapat 4 pasien yang meninggal sehingga jumlah sampel pada hari ke-3 menjadi sebanyak 25 pasien. Pada hari ke-5 pengamatan terdapat 9 pasien yang meninggal sehingga jumlah sampel pada hari ke-5 menjadi sebanyak 16 sampel.

Sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki (58,6%), rata-rata umur pasien 56,4 tahun dengan rentang umur 20 tahun-88 tahun. Sumber infeksi sebagian besar didapat dari satu sistem saja (86,2%) sedangkan pada 13,8% pasien terdapat sumber infeksi pada lebih dari satu sistem. Hampir separuh pasien (48,3%) mengalami sepsis dengan kondisi penyerta yang lain. Sebanyak 65,52% pasien sepsis pada penelitian ini mengalami syok septik. Sistem respirasi merupakan sumber infeksi yang paling banyak didapatkan (72,4%) diikuti oleh sistem gastrointestinal (6,4%), urogenital (6,1%) dan sistem saraf (6,1%). Nilai rata-rata skor SOFA adalah $10,3 \pm 3,9$. Nilai rata-rata kadar prokalsitonin adalah $59,2 \pm 58,7$

Tabel 1. Demografi Pasien

Karakteristik Pasien	n (%) atau Mean \pm SD
Jenis kelamin	Laki-laki 17 (58,6%)
	Perempuan 12 (41,4%)
Umur (tahun)	56,4 \pm 19,6
Skor SOFA	10,3 \pm 3,9
Prokalsitonin (ng/ml)	59,2 \pm 58,7

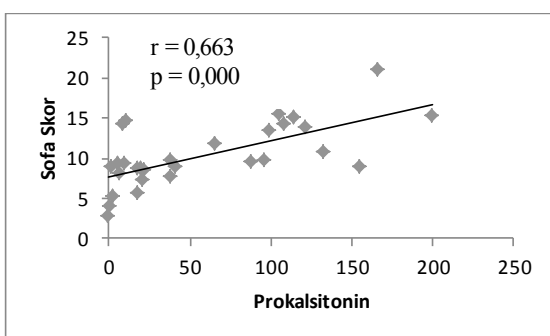
SD; *standard deviasi*

Tabel 2. Karakteristik Klinis Pasien

Karakteristik	n	%
Jumlah sumber infeksi	1	25 86,2%
	>1	4 13,8%
Sumber infeksi	Sistem respirasi	24 72,4%
	Non respirasi	9 27,6%
Komorbid	Tanpa penyerta	15 51,7%
	Dengan penyerta	14 48,3%
Syok	Tanpa syok	10 34,48%
	Dengan syok	19 65,52%
Kondisi lain	Anemia	2 9,5%
	Atelektase paru	2 9,5%
	COPD	1 4,8%
	DM	1 4,8%
	GBS	2 9,5%
	Gangguan elektrolit	2 9,5%
	Hipertensi emergensi	2 9,5%
	Hipoalbuminemia	2 9,5%
	Hipoksik ischemic ensefalopati	1 4,8%
	Spinal cord injury	3 14,3%
	Stroke	3 14,3%

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kultur pada semua pasien sesuai dengan standar penanganan pasien sepsis di ICU. Dari 29 sampel yang diperiksa, sebanyak 23 sampel (79,3%) didapatkan organisme yang tumbuh pada pemeriksaan kultur, sedangkan pada 6 sampel (20,7%) pemeriksaan kultur tidak tumbuh. Dari seluruh organisme yang tumbuh pada pemeriksaan kultur, *Klebsiella pneumoniae* merupakan organisme yang paling banyak didapatkan (31,25%), diikuti oleh *Acinetobacter baumannii* (12,5%) dan *Staphylococcus epidermidis* (9,375%).

Untuk melihat hubungan antara kadar prokalsitonin dan skor SOFA dilakukan analisa menggunakan korelasi Spearman. Hasil analisa korelasi Spearman menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara skor SOFA dan kadar prokalsitonin ($r=0,663$; $p<0,05$) seperti tampak pada gambar 1. Hubungan yang bermakna antara skor SOFA dan kadar prokalsitonin juga didapatkan pada tiap hari pengamatan dengan koefisien korelasi seperti yang ditunjukkan pada tabel 3. Terdapat pula hubungan yang bermakna antara nilai maksimal skor SOFA dan nilai maksimal kadar prokalsitonin tiap pasien ($r=0,654$; $p<0,005$).



Gambar 1. Hubungan Kadar Prokalsitonin dan Skor SOFA (korelasi Spearman)

Tabel 3. Hubungan Kadar Prokalsitonin dengan Skor SOFA pada Tiap Hari Pengamatan

Pengamatan	Korelasi kadar prokalsitonin serum dan skor SOFA	
	r	p
Hari 0	0,601*	0,001
Hari 1	0,675*	0,000
Hari 3	0,754*	0,000
Hari 5	0,718*	0,002
Nilai Maksimal	0,654*	0,000

Korelasi Spearman

*Perbedaan bermakna bila $p<0.05$

Rata-rata skor SOFA awal (hari ke-0) pada pasien yang meninggal (11,4) lebih tinggi dibandingkan dengan pada pasien yang hidup (10,6). Pada pasien yang meninggal skor SOFA cenderung menetap sedangkan pada pasien yang hidup skor SOFA mengalami penurunan pada tiap hari pengamatan namun perbedaan skor SOFA pasien hidup dan

meninggal ini tidak bermakna ($p>0.05$)

Rata-rata kadar prokalsitonin awal (hari ke-0) pada pasien yang meninggal (62.8) lebih tinggi dibandingkan dengan rata-rata kadar prokalsitonin awal pada pasien yang hidup (58.3). Kadar prokalsitonin meningkat pada hari ke-1 dibandingkan dengan hari ke-0 baik pada pasien yang hidup maupun yang meninggal. Namun pada pasien yang hidup kadar prokalsitonin akan cenderung menurun pada hari ke-3 dan hari ke-5, sedangkan pada pasien yang meninggal kadar prokalsitonin akan cenderung meningkat namun perbedaan kadar prokalsitonin pasien hidup dan meninggal ini tidak bermakna ($p>0.05$).

DISKUSI

Pada penelitian ini sebanyak 13 pasien meninggal selama pengamatan. Kematian yang cukup tinggi yang didapat pada penelitian ini kemungkinan karena pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito pada umumnya kondisinya berat dan sebagian besar membutuhkan bantuan ventilasi mekanik atau dengan syok septik. Hal ini tampak pada nilai rata-rata skor SOFA awal yang cukup tinggi pada penelitian ini (10,6) yang menggambarkan disfungsi organ yang berat. Penelitian oleh Annam *et al* menunjukkan angka kematian yang tinggi pada pasien sepsis yaitu 50%. Angka kematian yang lebih tinggi didapatkan pada pasien syok septik yaitu 83,3%¹¹.

Pada pasien yang hidup skor SOFA cenderung menurun yang menunjukkan adanya perbaikan disfungsi organ sedangkan pada pasien yang meninggal skor SOFA cenderung meningkat yang menunjukkan terjadinya perburukan disfungsi organ. Nilai skor SOFA awal pada pasien yang meninggal lebih tinggi dibanding pasien yang hidup namun perbedaan ini tidak bermakna sehingga nilai skor SOFA yang tinggi tidak terkait dengan luaran meninggal pada penelitian ini. Adanya perubahan skor SOFA yang menurun lebih bernilai secara klinis dibandingkan dengan nilai skor SOFA awal yang tinggi.

Nilai skor SOFA yang meningkat menggambarkan peningkatan keparahan sepsis seperti yang ditunjukkan pada penelitian oleh

Annam *et al.* Pada penelitian oleh Annam *et al* ini didapatkan peningkatan skor SOFA pada pasien dengan sepsis berat dan syok septik¹¹.

Pada analisa hubungan antara luaran meninggal dengan skor SOFA diperoleh hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rata-rata skor SOFA di tiap hari pengamatan, rata-rata skor SOFA secara keseluruhan, nilai skor SOFA maksimal maupun perubahan skor SOFA di setiap hari pengamatan antara pasien yang meninggal dan yang hidup. Nilai skor SOFA awal pasien yang meninggal lebih tinggi namun tidak berbeda bermakna dengan pasien yang hidup.

Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Jose *et al.* Pada penelitian oleh Jose *et al*, skor SOFA awal lebih tinggi secara bermakna pada pasien yang meninggal daripada pasien yang hidup. Selain itu perubahan skor SOFA dalam 48 jam merupakan parameter yang berbeda bermakna antara pasien yang hidup dan meninggal. Pada pasien yang hidup terjadi penurunan skor SOFA dalam 48 jam sedangkan pada pasien yang meninggal skor SOFA meningkat dalam 48 jam¹².

Hasil yang berbeda ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang dianalisa relatif kecil. Selain itu luaran pasien juga ditentukan oleh faktor-faktor lain selain kondisi sepsis yang sulit untuk dikendalikan dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini kadar prokalsitonin awal pasien yang meninggal lebih tinggi namun tidak berbeda bermakna dengan pasien yang hidup. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada nilai rata-rata kadar prokalsitonin di setiap hari pengamatan, nilai rata-rata kadar prokalsitonin secara keseluruhan serta nilai maksimal kadar prokalsitonin antara pasien yang hidup dan yang meninggal. Kadar prokalsitonin menurun di hari ketiga dan kelima pengamatan pada pasien yang hidup sedangkan pada pasien yang meninggal kadar prokalsitonin meningkat sejak hari pertama pengamatan, namun perbedaan ini tidak bermakna.

Pada penelitian Jose *et al* kadar prokalsitonin awal juga tidak berbeda bermakna antara pasien yang hidup dan meninggal namun perubahan prokalsitonin pada 24 jam dan 48 jam merupakan

parameter yang berbeda bermakna antara pasien yang hidup dan yang meninggal ($p < 0,05$). Pada pasien yang hidup terjadi penurunan prokalsitonin pada 24 jam dan 48 jam sedangkan pada pasien yang meninggal terjadi peningkatan prokalsitonin pada 24 jam dan 48 jam. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena jumlah sampel pada penelitian Jose *et al* lebih banyak dibandingkan dengan penelitian ini. Jumlah sampel pada penelitian tersebut adalah 130 di mana 33 pasien meninggal dan 97 pasien hidup¹².

Penelitian oleh Suarez *et al* menunjukkan bahwa dalam kaitannya dengan kematian, prokalsitonin hanya memiliki hubungan dengan nilai sedang atau moderat¹³. Nilai prognostik prokalsitonin untuk memprediksi luaran meninggal pada pasien sepsis masih menjadi kontroversi. Beberapa peneliti menunjukkan kemampuan prediktif prokalsitonin yang ditentukan pada hari pertama onset sepsis^{14,15,16,17,18} namun penelitian yang lain menunjukkan hasil kadar prokalsitonin pada hari pertama sepsis tidak memiliki nilai prediktif. Kadar prokalsitonin yang terkait dengan luaran kematian diperoleh tidak pada hari pertama. Dahaba *et al* menunjukkan nilai diskriminatif prokalsitonin yang paling baik untuk kematian diperoleh pada hari keenam¹⁹. Hal tersebut dapat menjelaskan mengapa dalam penelitian ini belum dapat ditunjukkan hubungan antara kadar prokalsitonin dengan luaran pasien meninggal.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah (1) sulit untuk mengendalikan berbagai faktor yang menyebabkan perbedaan pada kondisi sampel di antaranya: sumber infeksi yang berbeda, adanya penyakit penyerta lain selain sepsis, faktor komorbid dan respon imun pasien yang dapat menyebabkan respon yang berbeda pada sepsis, (2) waktu dimulainya pengamatan tidak selalu menunjukkan onset sepsis, (3) jumlah sampel yang relatif kecil, (4) bias dalam seleksi pasien karena pasien sepsis yang masuk ke ICU RSUP Dr Sardjito telah melewati penanganan sebelumnya, (5) tidak dilakukan pengamatan sampai dengan pasien keluar dari ICU sehingga tidak dapat dilihat hubungan kadar prokalsitonin dan luaran pasien.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan positif yang bermakna dengan tingkat kekuatan yang kuat antara kadar prokalsitonin dengan skor SOFA sebagai parameter tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito Yogyakarta.

Selanjutnya dapat disarankan pengukuran kadar prokalsitonin dilakukan secara rutin pada pasien sepsis terutama pada hari ke-0 dan hari ke-3. Dalam penelitian berikutnya dapat ditambahkan pengukuran prokalsitonin pada hari kedua untuk melihat profil kinetik prokalsitonin yang lebih lengkap. Diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk membandingkan kadar prokalsitonin pada berbagai sumber infeksi penyebab sepsis serta analisa untuk melihat hubungan antara sumber infeksi, skor SOFA, dan luaran pasien. Dalam penelitian berikutnya dapat dilakukan pengamatan sampai dengan pasien keluar dari ICU untuk melihat hubungan antara kadar prokalsitonin dengan luaran pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kibe, S., Adams, K. & Barlow, G. 2011. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimi- crob Chemother.* 66(2):ii33-40.
2. Martin, Garry. 2012. Sepsis, severe sepsis, and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10:701-6.
3. Vincent, J.L., Sakr, Y., Sprung, C.L., Ranieri, V.M., Reinhardt, K. & Gerlach, H. 2006. Sepsis occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med*, 34(2):344-353.
4. Martin, Garry. 2012. Sepsis, severe sepsis, and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10:701-6.
5. Iwashyna, T.J., Ely, E.W., Smith, D.M. & Langa, K.M. 2010. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*, 304(16):1787-1794
6. Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Coopersmith, C.M., Hotchkiss, R.S., Levy, M.M., Marshall, J.C., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., Van der Poll, T, Vincent, J.T. & Angus, D.C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2(8):315.
7. Sexton, P.M., Christopoulos, G., Christopoulos, A., Nysten, E.S., Snider Jr, R.H. & Becker, K.L. 2008. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med*, 6(5):1637-40.
8. Tavares, E. & Miñano, F.J. 2010. Immunoneutralization of the aminoprocaltitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies. *Clin Sci (Lond)*, 119: 519-553.
9. Giamarellos-Bourboulis, E.J., Mega, A. & Grecka, P. 2002. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient?. *Intensive Care Med*, 28:1351 – 1356
10. Vosylius, S., Sipylaite, J. & Ivaskевичius, J. 2004. Sequential Organ Failure Assessment Score as the Determinant of Outcome for Patients with Severe Sepsis. *Croat Med J*, 45(6):715-720
11. Annam, V., Maleedhu, P., Bhaskar, M.V., Venugopal, L. 2016. Evaluation of Serum Procalcitonin Levels and Sequential Organ Failure Assessment Score in Assessing the Severity and Outcome of Sepsis *International Journal of Scientific Study*, 3(10).
12. José, R.A., Torres, J.M.O., Beraldi, R.A., Ribas, C.A.P. & Malafaia, O. 2014. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Δ Sequential Organ Failure Assessment. *Journal of Critical Care*,
13. Suárez-Santamaría, M., Santolaria, F., Pérez-Ramírez, A., Alemán-Valls, M.R., Martínez-Riera, A., González-Reimers, E., de la Vega, M.J. & Milena, A. 2010. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur.*

-
- Cytokine Netw.*, 21(1):19-26.
14. Clec'h, C., Ferriere, F., Karoubi, P., Fosse, J.P, Cupa, M., Hoang, P. & Cohen, Y. 2004. Diagnostic and Prognostic Value of procalcitonin in Patient with Septic Shock. *Crit Care Med*, 32(5):1166-1169
 15. Novotny, A., Emmanuel, K., Matevossian, E. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007; 194: 35-9.
 16. Viallon A, Guyomarc'h S, Marjollet O, et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin. *Eur J Emerg Med* 2008; 15: 26-33
 17. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006; 26:10-2.
 18. Hausfater, P., Juillien, G., Madonna-Py, B., Haroche, J., Bernard, M. B. 2007. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care*, 11: R60.
 19. Dahaba, A.A., Hagara, B., Fall, A., Rehak, P.H., List, W.F. & Metzler, H. 2006. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth*, 97: 503-8.
-