

Besaran Neutrofil dan Kadar *C-reactive Protein* sebagai Faktor Prognostik *Multi Organ Failure* pada Pasien Multi-trauma

¹Candy, ²Heber B. Sapan, ³Laurens T. B. Kalesaran, ⁴Ferry Kalitouw

¹Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²KSM Ilmu Bedah Divisi Bedah Digestif RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

³Bagian Bedah RS Bethesda Tomohon

⁴Bagian Bedah RTSUD Bitung

Email: candy.wijaya.160@gmail.com

Abstract: Trauma is the leading cause of death among people under 50 years old worldwide. Severe trauma will trigger *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) which can worsen into multiple organ failure (MOF). This study was aimed to evaluate whether there was a correlation between neutrophil count and C reactive protein concentration in multi-traumatic patients and whether both variables could become predictors of the occurrence of MOF. This was a correlation study with a cross sectional design. There were 71 multitraumatic patients enrolled in this study, obtained from Surgery Emergency Unit of Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado; 31 of them were associated with SIRS, MODS, and MOF. The regression analysis showed that the higher the neutrophil count was, the greater the chance of the patient to suffer from MOF ($P < 0.001$), as well as the higher the CRP concentration, the greater the chance of the patient to suffer from MOF ($P < 0.001$). The *cut-off point* of neutrophil to MOF was 17121.7 and the specificity was higher than the sensitivity. Moreover, the *cut-off point* of CRP to MOF was 169.7 and the specificity was higher than the sensitivity. **Conclusion:** There were significant correlations between the neutrophil count and MOF as well as between CRP concentration and MOF. Neutrophil count and CRP concentration could become predictors of the occurrence of MOF and were significant in sensitivity and specificity in acute multi-traumatic patients.

Keywords: multiple trauma, MOF, neutrophil, CRP

Abstrak: Trauma merupakan penyebab kematian nomor satu pada orang berusia kurang dari 50 tahun. Trauma berat akan memicu timbulnya respons inflamasi sistemik berat (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) yang dapat memburuk menjadi kegagalan multi-organ. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya korelasi antara besaran neutrofil dan kadar CRP pada pasien multi-trauma, dan apakah keduanya dapat digunakan sebagai faktor prediktor dalam mendeteksi terjadinya *multi-organ failure* (MOF). Jenis penelitian ialah korelasi dengan desain potong lintang. Hasil penelitian mendapatkan 71 pasien multi-trauma yang dirawat di Instalasi Gawat Darurat Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado; 31 di antaranya disertai SIRS, MODS dan MOF. Hasil analisis regresi menyatakan bahwa makin tinggi besaran neutrofil maka makin besar peluang pasien untuk terjadi MOF ($P < 0,001$), dan makin tinggi CRP maka makin besar peluang pasien untuk terjadi MOF ($P < 0,001$). *Cut-off point* neutrofil terhadap MOF ialah 17121,7 dengan nilai spesifisitas lebih besar dari sensitivitas sedangkan *cut-off point* CRP terhadap MOF ialah 169,7 dengan nilai spesifisitas lebih besar dari sensitivitas. **Simpulan:** Terdapat hubungan bermakna antara besaran neutrofil dan MOF serta antara CRP dan MOF. Besaran neutrofil dan CRP merupakan prediktor terjadinya MOF yang mempunyai signifikansi dalam sensitivitas dan spesifisitas pada pasien dengan multi- trauma akut.

Kata kunci: multi-trauma, MOF, neutrofil, CRP

Di seluruh dunia, trauma merupakan penyebab kematian nomor satu pada orang berusia di bawah dari 50 tahun. Di Indonesia, trauma merupakan penyebab kematian nomor empat, tetapi pada kelompok umur 15-25 tahun trauma merupakan penyebab kematian utama. Kecelakaan lalu lintas (KLL) merupakan penyebab terbanyak terjadinya cedera. Kejadian KLL meningkat baik dalam jumlah maupun jenisnya dengan perkiraan angka kematian dari 5,1 juta pada tahun 1990 menjadi 8,4 juta pada tahun 2020 atau meningkat sebanyak 65%.¹

Trauma berat akan memicu timbulnya respons inflamasi sistemik berat (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) yang bila tidak teredam akan mengarah pada kekacauan fisiologik yang melibatkan dua atau lebih sistem organ yang mengancam jiwa (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS) yang dapat memburuk menjadi kegagalan multi-organ (*Multiple Organ Failure*, MOF). Perjalanan dari SIRS, MODS, hingga MOF merupakan suatu spektrum perburukan. Saat terjadi disfungsi multi-organ, angka mortalitas meningkat menjadi 50-80%, dan biaya untuk perawatan menjadi sangat mahal. Meskipun terdapat alat-alat bantu hidup seperti mesin ventilator, mesin cuci darah, dan obat-obatan inotropik yang disediakan untuk menangani pasien-pasien dengan disfungsi organ, namun hasil akhirnya masih tidak dapat diprediksikan dan cenderung berakhir dengan kematian.²⁻

⁴ MOF merupakan konsekuensi terburuk yang mengancam jiwa pada pasien trauma dengan insidens MOF pasca trauma sebesar 29%.⁵ Mortalitas pasien trauma dengan kegagalan dua organ mencapai 67%, dan bahkan 100% bila terdapat kegagalan empat sistem organ.^{6,7}

Deteksi dini mengenai prognosis pasien dengan multi-trauma sangat sulit dilakukan. Secara tradisional, untuk menilai prognosis dapat dilihat dari kondisi klinis pasien dengan mengevaluasi fungsi jantung, ginjal, hati, dan pernapasan,⁸ namun parameter klinik yang digunakan seperti produksi urin, saturasi oksigen,

analisis gas darah, dan lainnya sangat terbatas karena hanya dapat digunakan untuk mengetahui pasien yang memang sudah terjun dalam kondisi disfungsi multi-organ, dan bukan pada pasien yang belum mengalami kondisi disfungsi multi-organ.

Beberapa parameter klinik telah digunakan untuk mendeteksi timbulnya disfungsi multi-organ pada pasien dengan multi-trauma, salah satunya ialah dengan mengukur kadar laktat dalam darah yang dikatakan berhubungan dengan terjadinya disfungsi multi-organ (MODS).^{9,10} Penanda inflamasi merupakan salah satu faktor prediktor yang dapat digunakan dalam mendeteksi tanda awal timbulnya MODS pada pasien dengan multi-trauma. Pada trauma terjadi proses inflamasi yang berjalan simultan menyebabkan terbentuknya agen pro-inflamasi sebagai respons terhadap trauma yang terjadi. Neutrofil merupakan salah satu agen inflamasi yang muncul pada saat awal trauma dan telah dilaporkan sebagai salah satu faktor prediktor dalam memperkirakan hasil akhir suatu trauma.¹¹

C-Reactive Protein (CRP) merupakan suatu protein fase akut yang diproduksi di hati oleh hepatosit dengan kadar normal dalam darah 0,3-1,7 mg/l. Peningkatan kadar CRP dalam darah disebabkan karena adanya induksi dari sitokin yang dapat dideteksi 8 jam setelah induksi dan bisa mencapai hingga 500 mg/l. Selain karena trauma, peningkatan kadar CRP dapat juga disebabkan oleh proses autoimun, infeksi, dan proses keganasan. Kegunaan CRP sebagai faktor prediktor pada pasien dengan trauma telah diteliti dengan hasil akhir yang bervariasi.¹²⁻¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya korelasi antara neutrofil dan CRP pada pasien multi trauma, dan apakah nantinya dapat digunakan sebagai salah satu faktor prediktor dalam mendeteksi terjadinya MODS.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan ialah korelasi dengan desain potong lintang.

Korelasi antara besaran neutrofil dan kadar CRP pada pasien multitrauma digunakan dalam memrediksi terjadinya MOF. Penelitian dilakukan di Bagian Ilmu Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan Laboratorium Prodia Manado sejak bulan Juni 2015 hingga jumlah sampel tercukupi yang dihitung dengan rumus uji diagnosistik yaitu sebanyak 29 pasien.¹⁵

HASIL PENELITIAN DAN BAHASAN

Dalam penelitian ini, dievaluasi sebanyak 71 pasien multi-trauma yang datang ke Instalasi Gawat Darurat Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan data dari hasil penelitian, ditemukan pasien multi-trauma yang tidak mengalami SIRS, MODS atau MOF sebanyak 11 orang. Pasien multi-trauma yang mengalami SIRS tanpa disertai MODS atau MOF sebanyak 21 orang. Pasien multi-trauma yang mengalami SIRS dan MODS tanpa disertai MOF sebanyak 8 orang dan pasien multi-trauma yang mengalami SIRS, MODS dan MOF sebanyak 31 orang. Tidak ditemukan pasien yang mengalami MOF tanpa didahului SIRS atau MODS.

Hasil analisis regresi logistik berdasarkan besaran neutrofil

Tabel 1 memperlihatkan hasil uji regresi logistik untuk besaran neutrofil. dengan koefisien regresi konstanta 3,938 dan koefisien regresi neutrofil 0,00023.

Tabel 1. Hasil uji regresi logistik untuk besaran neutrofil

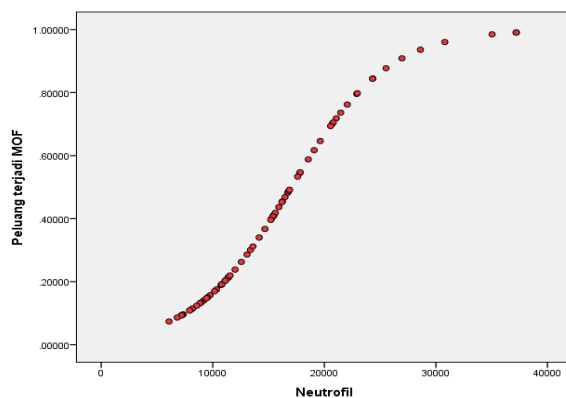
Model	B	P
Neutrofil	,00023	,001
Konstanta	-3,938	,001

Hasil analisis hubungan antara besaran neutrofil dan terjadinya MOF dengan menggunakan analisis regresi logistik mendapatkan bentuk persamaan regresi logistik sebagai berikut:

$$P = \frac{1}{1+e^{px(-3,938+0,00023 \text{ Neutrofil})}}$$

dengan $P < 0,001$ (1)

Hasil tersebut menyatakan bahwa makin tinggi besaran neutrofil maka makin besar peluang pasien untuk terjadi MOF ($P < 0,001$). Berdasarkan persamaan (1), bila nilai besaran neutrofil terendah dari populasi subyek penelitian (6.080) maka besarnya peluang terjadi MOF (P) ialah 0,026, sedangkan bila besaran neutrofil tertinggi dari populasi subyek penelitian (37.200) maka besarnya peluang terjadi MOF (P) ialah 0,970. Secara grafik hubungan kedua variabel dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Scatterplot hubungan besaran neutrofil dan peluang terjadi MOF

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara besaran neutrofil dan MOF; dengan demikian besaran neutrofil dapat digunakan sebagai indikator awal terjadinya MOF. Nilai *cut-off point* neutrofil didapat bila nilai P pada persamaan (1) sebesar 0,5. Untuk nilai $P = 0,5$ didapatkan nilai besaran neutrofil 17.121,7. Nilai *cut-off point* juga bisa didapat dengan membagi koefisien regresi konstanta (3,938) dengan koefisien regresi neutrofil (0,00023). Berdasarkan nilai *true/false negative* dan *true/false positive* neutrofil terhadap kasus terjadinya MOF, didapatkan persentase nilai sensitivitas (*true positive*) sebesar 56,7% dan persentase nilai spesifisitas (*true negative*) sebesar 85,4%

Hasil analisis regresi logistik berdasarkan CRP

Tabel 2 memperlihatkan hasil uji regresi logistik untuk besaran neutrofil. dengan koefisien regresi konstanta 6,79 dan koefisien regresi neutrofil 0,04.

Tabel 2. Hasil Uji Regresi Logistik untuk CRP

Model	B	P
Neutrofil	0,04	,001
Konstanta	-6,79	,001

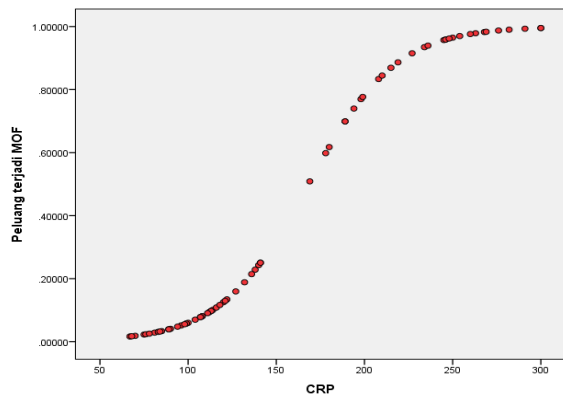
Hasil analisis hubungan antara CRP dan terjadinya MOF dengan menggunakan analisis regresi logistik mendapatkan bentuk persamaan regresi logistik sebagai berikut:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-6,79 + 0,04 \text{ CRP})}$$

dengan $P < 0,001$(2)

Hasil ini menyatakan makin tinggi CRP maka makin besar peluang pasien untuk terjadi MOF ($P < 0,001$). Berdasarkan persamaan (2), bila nilai CRP terendah dari populasi subyek penelitian (67) maka besarnya peluang terjadi MOF (P) sebesar 0,017, sedangkan bila nilai CRP tertinggi dari populasi subyek penelitian (300) dimasukkan ke dalam persamaan (2), maka besarnya peluang terjadi MOF (P) ialah 0,995. Secara grafik hubungan kedua variabel dapat dilihat pada Gambar 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara CRP dan MOF; dengan demikian CRP dapat digunakan sebagai indikator awal terjadinya MOF. Nilai *cut-off point* CRP didapat bila nilai P pada persamaan (2) sebesar 0,5. Bila pada persamaan (2), nilai $P = 0,5$, maka didapatkan nilai CRP ialah 169,7. Nilai *cut-off point* juga bisa diperoleh dengan membagi koefisien regresi konstanta (6,79) dengan koefisien regresi CRP (0,04). Berdasarkan nilai *true/false negative* dan *true/false positive* CRP terhadap kasus terjadinya MOF, didapatkan persentase nilai sensitivitas (*true positive*) sebesar 86,7% dan

persentase nilai spesifisitas (*true negative*) sebesar 90,2%.



Gambar 2. Scatterplot hubungan CRP dan peluang terjadi MOF

Neutrofil dan CRP merupakan faktor prediktor penanda inflamasi yang bisa digunakan dalam mendeteksi tanda awal timbulnya MODs pada pasien dengan multi trauma. Pada pasien trauma terbentuk agen pro-inflamasi sebagai respons atas trauma yang terjadi. Berdasarkan teori Bone, kerusakan jaringan lokal yang terjadi akan merangsang sitokin, kemokin, dan komplemen untuk memicu pelepasan berbagai mediator pro-inflamasi, seperti prostaglandin, leukotrien, tromboksan, *Platelet Activating Factor* (PAF), radikal bebas, nitrik oksida, dan protease (*cathepsin*, elastase). Kaskade koagulasi menjadi aktif dengan hasil akhir trombotik lokal yang bertujuan mengurangi kehilangan darah melalui luka dan timbul efek pembatasan (*walling off*) jaringan cedera sehingga secara fisiologik daerah inflamasi terisolasi.¹⁶⁻¹⁸ Sitokin yang keluar juga merangsang hepatosit untuk membentuk CRP yang juga berperan dalam aktivasi sistem komplemen untuk lebih aktif melepaskan mediator pro-inflamasi.¹³ Mediator-mediator pro-inflamasi yang dilepas ke dalam sirkulasi tersebut meningkatkan respon lokal, sehingga terjadi pengerahan sel-sel efektor (makrofag dan neutrofil) dan trombosit, serta menstimulasi *growth factors*. Pada keadaan tertentu dimana kerusakan jaringan terlalu luas, respon fase akut

menjadi tidak terkendali dan homeostasis tidak dapat dipertahankan sehingga terjadi pelepasan mediator pro-inflamasi dan sel-sel efektor yang terus-menerus melebihi pelepasan antagonis endogen. Respons lokal berubah menjadi respon sistemik yang bersifat masif dan eksageratif, dan efek sitokin berubah menjadi destruktif; keadaan ini disebut dengan SIRS. Bila berlanjut, sirkulasi seluruhnya akan dipenuhi oleh mediator pro-inflamasi sehingga integritas dinding kapilar rusak, sitokin merambah ke dalam berbagai organ dan mengakibatkan kerusakan. Respon destruktif regional dan sistemik menimbulkan perubahan patologik di berbagai organ yang akan berakhir dengan kegagalan multi organ dan kematian.^{17,18}

Penelitian Livaditi et al.¹¹ melaporkan bahwa neutrofil sebagai salah satu faktor prediktor dalam memperkirakan hasil akhir dari suatu trauma mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam memprediksi morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh trauma yang berat.³⁷ Hasil penelitian Brown et al.¹⁸ mengenai inflamasi sistemik dan sepsis menyatakan bahwa terdapat hubungan antara neutrofil dan MOF melalui aktivasi neutrofil terus menerus yang berkontribusi secara mikrovaskular sehingga menimbulkan manifestasi patologik dan terjadi MOF. Penelitian tersebut menyarankan untuk melakukan penelitian lanjut yang lebih spesifik ke arah neutrofil sehingga bisa bermanfaat untuk penanganan yang lebih baik terhadap pasien sepsis. Tanaka et al.¹⁹ melaporkan bahwa nilai neutrofil dan granulosit elastase berhubungan dengan syok sepsis dan MOF namun nilai *cut-off point* dari neutrofil terhadap MOF tidak bermakna ($9413 \pm 5437 \times 10^3/\text{mm}^3$ pada pasien dengan MOF dan $8057 \pm 3553 \times 10^3/\text{mm}^3$ pada pasien tanpa MOF).

Dalam penelitian ini, dievaluasi sebanyak 71 pasien multi-trauma yang datang ke Instalasi Gawat Darurat Bedah RSUP Prof. R. D. Kandou Manado yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien multi-trauma yang mengalami SIRS, MODS, dan MOF didapatkan sebanyak 31 orang. Tidak

ditemukan pasien yang mengalami MOF tanpa didahului SIRS atau MODS. Hasil uji regresi logistik memperlihatkan bahwa besaran neutrofil mempunyai hubungan bermakna terhadap MOF, yaitu semakin tinggi nilai neutrofil, maka peluang pasien untuk terjadi MOF juga meningkat ($P < 0,001$). Nilai *cut-off point* neutrofil yang didapat dengan membagi koefisien regresi konstanta (3,938) dengan koefisien regresi neutrofil (0,00023) ialah $17121,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($P < 0,001$). Persentase besaran neutrofil terhadap kasus terjadinya MOF menunjukkan nilai sensitivitas (*true positive*) sebesar 56,7% dan persentase nilai spesifisitas (*true negative*) sebesar 85,4% ($P < 0,001$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa neutrofil mempunyai nilai sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan spesifisitasnya. Hal ini dapat dijelaskan dengan mengkaji kembali *pathway* dari neutrofil terhadap inflamasi. Sebelum terjadinya MOF, bahkan pada pasien dengan inflamasi sebelum terjadinya SIRS, baik trauma atau non-trauma, neutrofil diproduksi sebagai pertahanan pertama yang merupakan faktor imunitas bawaan tubuh sebagai respon terhadap inflamasi yang terjadi. Neutrofil akan diproduksi terus menerus pada keadaan dimana homeostasis dari tubuh terhadap inflamasi terganggu, sehingga neutrofil pada sistemik tubuh terus menerus ada, baik dalam keadaan SIRS, *compensatory anti-inflammatory response syndrome* (CARS), *mixed antagonist response syndrome* (MARS), MODS, ataupun MOF, yang berarti, selama terjadi kerusakan jaringan dalam tubuh, neutrofil secara spesifik akan diproduksi terus menerus.¹³ Dengan nilai sensitivitas yang cukup tinggi dari neutrofil terhadap MOF (56,7%; $P < 0,001$), maka dapat disebutkan bahwa pasien dengan besaran neutrofil $\geq 17121,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ mempunyai peluang sebesar 56,7% untuk terjadinya MOF.

Castelli et al.²⁰ mencoba memprediksi terjadinya MOF pada pasien dengan multitrauma dan mendapatkan adanya hubungan antara CRP dan MOF, namun tidak mendapatkan nilai *cut-off point* dari

CRP terhadap MOF, dan hanya mendapatkan nilai *cut-off point* dari CRP terhadap sepsis (150 mg/dL). Penelitian oleh Lausevic et al.¹³ menggunakan beberapa tolok ukur untuk memprediksi terjadinya MOF yaitu: IL-6, IL-10, PLA₂-11, serta CRP, dan melaporkan bahwa nilai CRP meningkat seiring dengan terjadinya MOF namun nilai *cut-off point* CRP (238-297 mg/dL) terhadap MOF tidak bermakna ($P > 0,05$).

Pada penelitian ini, dengan uji regresi logistik didapatkan bahwa CRP mempunyai hubungan bermakna terhadap MOF, yaitu semakin tinggi nilai CRP, maka peluang pasien untuk terjadi MOF juga meningkat ($P < 0,001$). Nilai *cut-off point* CRP yang didapat dengan membagi koefisien regresi konstanta (6,79) dengan koefisien regresi CRP (0,04) ialah 169,7 mg/dL ($P < 0,001$). Persentase kadar CRP terhadap kasus terjadinya MOF menunjukkan nilai sensitivitas (*true positive*) sebesar 86,7% dan persentase nilai spesifisitas (*true negative*) sebesar 90,2% ($P < 0,001$). Hasil penelitian ini menunjukkan nilai sensitivitas CRP lebih rendah dibandingkan nilai spesifisitasnya. Hal ini dapat juga dapat dijelaskan dengan mengkaji *pathway* CRP terhadap inflamasi. CRP sendiri merupakan protein fase akut yang dihasilkan hepatosit yang bereaksi pada inflamasi akut, kronik, keganasan, atau autoimun dan mencapai puncak pada 48 jam pasca inflamasi akut. Penelitian Black et al.²¹ pada tikus secara *in-vivo* melaporkan bahwa tingginya nilai CRP juga menandakan semakin banyak terjadinya pembersihan terhadap jaringan nekrotik atau sel-sel yang mengalami apoptosis, sehingga dapat dinilai terjadi peningkatan proses fagositosis pula oleh makrofag atau neutrofil. Hal ini selaras dengan hasil penelitian ini dimana peluang terjadinya MOF meningkat bersamaan dengan meningkatnya kadar CRP, yang berjalan searah dengan peningkatan neutrofil. Kadar CRP akan tetap tinggi selama infeksi atau kerusakan jaringan masih berlangsung, yang berarti nilai CRP spesifik terhadap adanya kerusakan

jaringan yang sedang terjadi.¹³ Dengan nilai sensitivitas pada CRP terhadap MOF (86,7%; $P < 0,001$), maka dapat disebutkan bahwa pasien dengan nilai besaran neutrofil $\geq 169,7$ mg/dL, mempunyai peluang sebesar 86,7% terjadinya MOF.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara besaran neutrofil dan MOF serta antara CRP dan MOF.

Cut-off point neutrofil terhadap MOF ialah 17121,7 dengan nilai spesifisitas lebih besar dari sensitivitas sedangkan *cut-off point* CRP terhadap MOF ialah 169,7 dengan nilai spesifisitas lebih besar dari sensitivitas. Besaran neutrofil dan CRP merupakan prediktor terjadinya MOF yang mempunyai signifikansi dalam sensitivitas dan spesifisitas pada pasien dengan multi-trauma akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006. Pedoman teknis pengendalian gangguan akibat kecelekaan dan tindak kekerasan. Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Subdit Gangguan akibat Kecelakaan dan Cedera. Departemen Kesehatan Indonesia.
2. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma*. 1996;41(5):769-74.
3. Guyette F, Suffoletto B, Castillo JL, Quintero J, Callaway C, Puyama JC. Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma*. 2011;70:782-6.
4. Montmany VS, Navarro SS, Rebasa CP, Luna AA, Gomez DC, Llaquet BH. Measurement of lactic acid in multiple injury patients and its usefulness as a predictor of multiorgan failure and mortality. *Cir Esp*. 2012;90(2):107-13
5. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Sauaia A, Cothorn CC, Moore JB, et al.

- Multiple organ dysfunction during resuscitation is not post injury multiple organ failure. *Arch Surg.* 2004;139(6):590-4.
6. **Baue AR, Faist E, Fry DE**, editors. *Multiple Organ Failure: pathophysiology, prevention, and therapy.* Springer-Verlag; 2000.
 7. **Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM.** Multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma.* 2003;55(4):608-16.
 8. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg.* 1985;202(6):685-93.
 9. **Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Giannoudis PV.** Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? *Injury.* 2004;35(4): 347-58.
 10. **Silalahi HS.** Hubungan kadar laktat darah dengan skor ISS pada penderita multitrauma [Tesis]. Manado: Fakultas kedokteran Universitas Sam Ratulangi; 2014.
 11. **Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, Dimopoulou I, Sotiropoulou C, Augustatou K, et al.** Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine.* 2006;36:283-90.
 12. **Frink M, van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, Vaske B, et al.** IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17(49):1-7.
 13. **Lausevic Z, Lausevic M, Trbojovic-Stankovic J, Krstic S, Stojimirovic B.** Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. *Can J Surg.* 2008;51(2):97-102.
 14. **States JD, Viano DC.** Injury impairment and disability scales to assess the permanent consequences of trauma. *Accid Anal. & Prev.* 1990;22(2):151-60.
 15. **Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al.** Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
 16. **Lowry SF, Jan BV.** Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaardi FC, editor. *Schwartz's Principles of Surgery* (9th ed). McGraw-Hill, 2010.
 17. **Guirao X, Lowry SF.** Biologic control of injury and inflammation: much more than too little or too late. *World J Surg.* 1996;20:437.
 18. **Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF.** Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet.* 2006;368(9530):157-69.
 19. **Tanaka H, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T.** Role of granulocyte elastase in tissue injury in patients with septic shock complicated by multiple-organ failure. *Ann Surg.* 1991;213(1): 81-5.
 20. **Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L.** Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004;8(4):R234-R242.
 21. **Black S, Kushner I, Samols D.** C-Reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47): 48487-90.