

LEVEL OF PROCALCITONIN PLASMA AS AN EARLY SEPSIS BIOMARKER IN POLYTRAUMA PATIENTS IN DR HASAN SADIKIN GENERAL HOSPITAL BANDUNG

Ricky Wibowo^{1*}, Hermawan Nagar Rasyid², Darmadji Ismono²

¹Resident of Orthopadics & Traumatology Department, Universitas Padjadjaran- Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung

²Staff of Orthopaedics & Traumatology Department, Universitas Padjadjaran- Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung

*Corresponding Author: Ricky Wibowo, Resident of Orthopadics & Traumatology Department, Universitas Padjadjaran-Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Jl. Pasteur no 38, Bandung.

E-mail: rickywibowo@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Pasien politrauma memiliki resiko terjadinya disfungsi organ yang progresif akibat tidak terkontrolnya proses imunologi. Sepsis dan kegagalan organ multipel merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas tersering pada *late death* pasien politrauma. Diagnosis klinis dan pemeriksaan laboratorium rutin tidak spesifik sampai pasien masuk dalam keadaan kritis. Keterlambatan dalam mendiagnosis sepsis disebabkan oleh kesulitan dalam mendiagnosis sepsis. Procalcitonin (PCT) merupakan *biomarker* yang berguna untuk memprediksi terjadinya awal sepsis. Tujuan penelitian ini untuk menentukan kadar plasma Procalcitonin sebagai *biomarker* dari awal sepsis pasien politrauma di RS Hasan Sadikin (RSHS).

Metode Penelitian: Penelitian uji diagnostik dengan analisis data sekunder dari *Academic Leadership Grant* (ALG) pasien politrauma di IGD RSHS dari Januari-Juni 2017 yang dilakukan pemeriksaan Procalcitonin. Dilakukan penentuan *cut of point*, sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), dan akurasi.

Hasil: Tujuh puluh pasien politrauma dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 92,9%, rerata usia $33,21 \pm 13,395$ tahun, rerata ISS sebesar $21,65 \pm 5,399$, nilai tengah Procalcitonin didapatkan 1,23 ng/mL, prevalensi mekanisme trauma akibat kecelakaan bermotor sebesar 92,9%. Sebanyak 21 pasien (30%) mengalami sepsis. Berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) didapatkan *area under the curve* (AUC) 0,96 dengan derajat kepercayaan 0,923-1,00 ($p < 0,05$). Nilai *cut of point* Procalcitonin pada penelitian ini adalah 1,46 ng/mL dengan sensitivitas 90,5%, spesifisitas 89,8%, NDP 79,2%, NDN 95,7%, dan akurasi 90,0%.

Kesimpulan: Kadar Procalcitonin 1,46 ng/mL menjadi salah satu prediktor yang baik dalam mendiagnosis awal sepsis pada pasien politrauma.

Kata kunci: sepsis, Procalcitonin, *cut of point*, akurasi

ABSTRACT

Background: Polytrauma patients have a risk of progressive organ dysfunction due to uncontrolled immunological process. Sepsis and multiple organ failure are the most common causes of morbidity and mortality in late death of polytrauma patients. Clinical diagnosis and routine laboratory test are not specific until the patient entered a critical state. Delayed diagnosis of sepsis is caused by difficulties in diagnosing. Procalcitonin is a biomarker that is useful in

predicting the onset of sepsis. The aim of this research is to determine the level of procalcitonin as early biomarker sepsis in polytrauma patients in RSHS Bandung.

Methods: A diagnostic study using secondary data from the Academic Leadership Grant (ALG) study on polytrauma patients in Emergency Room of RSHS Bandung from January-June 2017. This study determined the cut of point, sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV), and accuracy to diagnosis sepsis.

Result: A total of 70 subjects were enrolled in this study, 92.9% were male gender with average age 33.21 ± 13.395 years old. Twenty-one patients (30%) were diagnosed with sepsis. Based on receiver operating characteristic (ROC) curve showed the level of procalcitonin was given in the area under curve (AUC) 0.96 with Confidence Interval 0.923-1.00 ($p < 0.05$). The Procalcitonin cut of point was 1.46 ng/mL with a sensitivity of 90.5%, specificity of 89.8%, PPV of 79.2%, NPV of 95.7%, and accuracy of 90.0%.

Conclusion: Plasma Procalcitonin 1.46 ng/mL is a good predictor for early diagnosis sepsis toward polytrauma patients.

Keywords: sepsis, procalcitonin, cut off point, accuracy

PENDAHULUAN

Trauma berat merupakan penyebab utama kematian pada 5,8 juta kematian di seluruh dunia tiap tahunnya. Kecelakaan lalu lintas merupakan penyebab utama kematian pada usia muda (usia 15-29 tahun). Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), trauma menjadi penyebab 10% dari kematian dan 16% penyebab kecacatan, melebihi malaria, tuberkulosis, dan HIV/AIDS. Merujuk data yang dikeluarkan oleh Korps Lalu Lintas Kepolisian Republik Indonesia (Korlantas Polri), kasus kecelakaan lalu lintas secara nasional setiap tahunnya terus mengalami peningkatan. Sepanjang tahun 2014 tercatat 95.906 kasus, tahun 2015 tercatat 98.970 kasus dan tahun 2016 meningkat menjadi 105.374 kasus.¹⁻³ Berdasarkan data dari bagian Rekam Medis Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Hasan Sadikin Bandung, dilaporkan bahwa pasien dengan trauma akibat kecelakaan lalu lintas di Instalasi

Gawat Darurat (IGD) pada tahun 2016 didapatkan jumlah sebanyak 1.287 orang dan mortalitas pada penderita trauma sebanyak 40 orang (3,1%). Politrauma merupakan trauma yang melibatkan sekurangnya dua organ yang mengalami trauma berat sehingga berpotensi mengancam kehidupan, dengan skor ISS ≥ 16 .⁴

Politrauma menyebabkan perubahan yang besar pada status imunologi dan neurohormonal, yang kemudian akan berefek pada proses fisiologis seseorang. Setelah terjadi politrauma dan tindakan operasi, sistem daya tahan tubuh yang didapat (*innate*) teraktivasi, dan banyak sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin-1* (IL-1) dan *interleukin-6* (IL-6) dilepaskan, yang akan mencetuskan inflamasi sistemik. Untuk menghadapi keadaan yang merugikan ini,

sitokin anti-inflamasi dikeluarkan, seperti *interleukin-10* (IL-10), yang akan menekan respon imun sehingga meningkatkan resiko terjadinya infeksi sekunder. Infeksi yang tidak teratasi akan berkembang menjadi sepsis, yaitu suatu kondisi yang terjadi akibat aktivasi sistem daya tahan tubuh dalam merespon infeksi dan menyebabkan disfungsi organ.^{5,6}

Pemeriksaan tanda vital standar seperti tekanan darah, denyut nadi, terkadang tidak menunjukkan adanya perubahan pada awal ketika pasien masuk IGD pada awal kedatangan sampai pasien masuk dalam keadaan kritis.^{7,8} Pengenalan awal pada pasien trauma yang memiliki resiko untuk berkembang menjadi komplikasi berupa infeksi sangat sulit dilakukan. Hasil kultur bakteri memerlukan waktu yang lama bahkan terkadang memberikan hasil negatif. Sensitivitas kultur bakteri berkisar 25–42% pasien sepsis, bahkan terkadang didapatkan kultur darah negatif dan memerlukan waktu yang lama (24 jam sampai 48 jam). Pemeriksaan klinis terjadinya infeksi berupa perubahan suhu tubuh dan jumlah sel darah putih terkadang menunjukkan perubahan yang tidak spesifik.⁹ Keterlambatan penanganan sepsis dapat disebabkan akibat sulitnya menentukan diagnosis sepsis pada pasien trauma, sehingga untuk memudahkan diagnosis sepsis telah dipakai kriteria sepsis

terbaru.

Kriteria diagnosis sepsis adalah adanya SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) disertai dengan adanya infeksi secara klinis, radiologis, maupun mikrobiologis.¹⁰ Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi respon penjamu akibat infeksi. Terdapat kriteria terbaru untuk diagnosis sepsis yang lebih baik dibandingkan kriteria sebelumnya, yaitu skor *quick SOFA* (*qSOFA*).¹¹ Untuk memperkuat diagnosis sepsis, digunakan juga pemeriksaan petanda inflamasi yaitu Procalcitonin.

PCT merupakan prekursor dari hormon kalsitonin yang dihasilkan oleh sel C dari kelenjar tiroid yang berguna untuk metabolisme kalsium. Sitokin primer pro-inflamasi, seperti IL-1 dan TNF- α , dapat menginduksi keluarnya sitokin IL-6 dan IL-8. IL-6 dapat mencetuskan produksi protein fase akut seperti PCT dan CRP. PCT diinduksi oleh TNF- α , IL-2, dan IL-6, dimana sitokin ini dikeluarkan pada saat terjadinya trauma. PCT dapat dideteksi di sirkulasi darah dalam 2-6 jam, dengan puncak konsentrasi 12-48 jam dan paruh waktu 20-35 jam.¹²⁻¹³ Kadar PCT pada orang normal tanpa infeksi di bawah 0,1 ng/mL dan dikatakan sepsis apabila kadar PCT lebih dari 0,5 ng/mL. PCT memiliki sensitivitas dan spesifitas yang paling

tinggi untuk diagnosis sepsis dibandingkan CRP dan IL-6, dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 94% untuk PCT, sensitivitas 71% dan spesifisitas 79% untuk CRP, kemudian sensitivitas 66% dan spesifisitas 40% untuk IL-6 dalam mendiagnosis sepsis.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik dengan rancangan *cross sectional* atau potong lintang dari semua subjek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Penelitian ini dilakukan dengan mengambil dari sebagian data penelitian ALG dengan judul “Faktor prognostik Procalcitonin, IL-6, laktat, eksekusi basa terhadap timbulnya sepsis pada pasien politrauma di Rumah Sakit Dr Hasan Sadikin Bandung”. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik RSHS dengan nomor LB.02.01/X.6.5/81/2019.

Kriteria inklusi pada penelitian ini mencakup semua pasien politrauma dengan skor ISS ≥ 16 yang datang ke IGD RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan usia lebih dari 18 tahun, memiliki keterlibatan trauma di bidang orthopaedi dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini mencakup pasien politrauma dengan skor ISS < 16 , memiliki penyakit penyerta selain trauma berupa (penyakit jantung, penyakit ginjal, dan penyakit hati) dan pasien yang mengkonsumsi minuman beralkohol.

Cara kerja dan prosedur pengambilan data pada penelitian ini antara lain adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian dilakukan pemeriksaan dan prosedur ATLS di IGD dan dihitung skor *qSOFA*. Sepsis ditentukan dengan menggunakan skor *qSOFA*, bila skor lebih dari 2 atau delta skor *qSOFA* lebih dari 2, maka pasien didiagnosis sepsis, kemudian dilakukan pengambilan darah intravena sebanyak 10 cc untuk pemeriksaan darah perifer lengkap, kimia darah (ureum, kreatinin, SGOT, SGPT) dan Procalcitonin. PCT diperiksa menggunakan teknik *immunoluminometric assay* menggunakan alat BRAHMS KRYPTOR siemens yang sudah terkalibrasi sesuai standar. Data yang diperoleh pada penelitian ini selanjutnya dianalisis dan ditampilkan dalam bentuk tabel dan grafik.

Untuk menguji normalitas data pada penelitian ini digunakan uji *Shapiro Wilks* (karena n setiap kelompok kurang dari 50). Selanjutnya data diolah dan dilakukan analisa menggunakan uji *Chi Square* untuk mengetahui perbedaan data nominal (usia, jenis kelamin, dan mekanisme trauma) pada kelompok sepsis dan non sepsis. Analisa uji *Mann Withney* juga dilakukan untuk mengetahui perbedaan data ISS pada kelompok sepsis dan non sepsis. Dilakukan analisa AUC dengan membuat kurva ROC untuk menentukan nilai *cut off point* untuk

menghitung besarnya Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Duga Positif (NDP), Nilai Duga Negatif (NDN), dan akurasi. Kemaknaan hasil uji statistik ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah dengan program *SPSS* versi 24.0 for Windows.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan data sejumlah 70 pasien politrauma dengan ISS \geq 16 yang datang ke IGD RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada Januari –Juni 2017. Sampel pada penelitian ini memiliki nilai rerata $33,21 \pm 13,395$ tahun. Persebaran laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita sebesar 92,9% dan 7,1% secara berturut-turut. Untuk rerata ISS sebesar $21,65 \pm 5,399$. Nilai tengah PCT didapatkan 1,23 ng/mL. Mekanisme trauma paling banyak diderita oleh subjek penelitian adalah kecelakaan bermotor di bandingkan dengan jatuh dari ketinggian dengan prevalensi sebesar 92,9% dan 7,1% secara berturut-turut. Dari total 70 pasien dalam penelitian ini, kelompok yang mengalami sepsis sebanyak 21 pasien atau sebesar 30,0% dan kelompok non sepsis sebanyak 49 pasien atau sebesar 70,0%.

Pada penelitian ini kelompok usia, jenis kelamin dan mekanisme trauma memiliki masing-masing nilai $p > 0,05$ yang artinya adalah tidak terdapat perbedaan

proporsi yang signifikan secara statistik antara variabel usia, jenis kelamin dan mekanisme trauma pada kelompok pasien sepsis dan non sepsis. Persebaran ISS pada penelitian ini didapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya adalah terdapat perbedaan rerata yang signifikan secara statistik antara variabel ISS dengan kelompok pasien sepsis dan non sepsis (Tabel 1).

Tabel 1. Perbandingan antara karakteristik subjek penelitian pada kelompok pasien sepsis dan non sepsis

Variabel	Kelompok		Nilai <i>p</i>
	Sepsis N=21	Non Sepsis N=49	
Usia			0,400*
Mean \pm Std	35,00 \pm 13,026	32,44 \pm 13,610	
Median	35,00	27,00	
Range (min-max)	18,00-58,00	18,00-60,00	
Jenis Kelamin			0,632*
Laki-laki	19(90,5%)	46(93,9%)	
Perempuan	2(9,5%)	3(6,1%)	
ISS			0,0001**
Mean \pm Std	28,00 \pm 4,837	18,93 \pm 2,648	
Median	27,00	18,00	
Range (min-max)	20,00-41,00	17,00-27,00	
Mekanisme			0,155*
Jatuh dari ketinggian	3(14,3%)	2(4,1%)	
Kecelakaan bermotor	18(85,7%)	47(95,9%)	

Keterangan : nilai kemaknaan diperoleh dari * uji *Chi-Square*, ** uji *Mann Whitney*, bermakna jika $p < 0,05$

Pada kelompok sepsis, rerata PCT adalah $1,74 \pm 0,287$ ng/mL. Pada kelompok non sepsis, rerata PCT adalah $0,94 \pm 0,388$ ng/mL. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian diatas diperoleh nilai $p < 0,05$ yang artinya adalah terdapat perbedaan

rerata yang signifikan secara statistik antara variabel PCT pada kelompok pasien sepsis dan non sepsis (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan antara PCT pada kelompok pasien sepsis dan non sepsis

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Sepsis N=21	Non Sepsis N=49	
Procalcitonin (ng/mL)			0,0001*
Mean±Std	1,74±0,287	0,94±0,388	
Median	1,74	0,81	
Range (min-max)	1,34-2,65	0,30-1,67	

Keterangan : *nilai p diperoleh dari uji Mann Whitney, bermakna jika $p < 0,05$

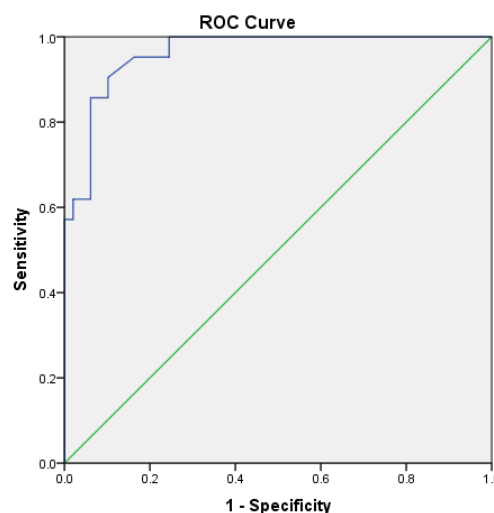
Berdasarkan perhitungan yang dilakukan, *cut off point* PCT pada penelitian ini adalah 1,46 ng/mL dengan nilai sensitivitas 90,5% dan nilai spesifisitas 89,8%. Untuk kadar PCT > 1,46 ng/mL pada kelompok sepsis sebanyak 19 pasien atau sebesar 90,5% dan kadar PCT < 1,46 ng/mL sebanyak 2 pasien atau sebesar 9,5% sedangkan untuk PCT > 1,46 ng/mL pada kelompok non sepsis sebanyak 5 pasien atau sebesar 10,2% dan PCT < 1,46 ng/mL sebanyak 44 pasien atau sebesar 89,8% (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan proporsi atau hubungan antara *cut off point* PCT pada kelompok pasien sepsis dan non sepsis

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Sepsis N=21	Non Sepsis N=49	
PCT (ng/mL)			0,0001*
> 1,46	19(90,5%)	5(10,2%)	
< 1,46	2(9,5%)	44(89,8%)	

Keterangan : * nilai p diperoleh dari uji *Chi-Square*, bermakna jika $p < 0,05$

Kurva ROC pada analisis menunjukkan nilai *area under the curve* (AUC) menunjukkan sebesar 0,96% dengan interval kepercayaan 0,923–1,00. Hal ini berarti bahwa 96,2% pasien politrauma dengan PCT lebih besar dari 1,46 ng/mL diprediksi akan mengalami sepsis (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva ROC PCT pada Kelompok Sepsis

Berdasarkan nilai sensitivitas diatas sebesar 90,5% menunjukkan nilai sensitivitas yang sangat kuat secara statistik, sedangkan nilai spesifitas sebesar 89,8% menunjukkan nilai spesifitas yang kuat secara statistik. Untuk Nilai Duga Positif (NDP) diatas yaitu sebesar 79,2%

menunjukkan nilai Duga Positif (NDP) yang sedang secara statistik sedangkan Nilai Duga Negatif (NDN) sangat kuat yaitu sebesar 95,7% pada uji diagnostik ini. Untuk nilai akurasi sebesar 90,0% menunjukkan tingkat nilai akurasi yang sangat kuat secara statistik.

Pada penelitian ini, diketahui rerata usia pasien politrauma adalah 29,5 tahun. Hasil ini sesuai dengan data WHO pada tahun 2011 menyebutkan sebanyak 67% korban kecelakaan lalu lintas berada pada usia produktif, yakni 22–50 tahun.² Hal ini sesuai dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2018 yang menyatakan bahwa prevalensi trauma tertinggi pada rentang usia 25-34 tahun sebesar 82,5%.¹⁴

Pada penelitian ini proporsi pasien laki-laki lebih tinggi dengan persentase 92,9% dibandingkan wanita, yaitu 7,1%. Hal ini sejalan dengan hasil Riskerdas 2018 yang menyatakan bahwa laki-laki memiliki prevalensi cedera lebih tinggi dibandingkan wanita dengan perbandingan 58,6% banding 41,7%.¹⁴

Pada penelitian ini penyebab trauma terbanyak disebabkan kasus kecelakaan lalu lintas yang disebabkan oleh kecelakaan bermotor sebesar 92,9% dan jatuh dari ketinggian sebesar 7,1%. Sementara data berbeda dengan yang dilakukan penelitian oleh Oyeniyi BT *et al* di Amerika pada tahun

2016 yang menyatakan mekanisme trauma terbanyak disebabkan oleh jatuh dari ketinggian sebesar 27,9% dan kecelakaan bermotor sebesar 24,9%.¹⁵ Hal ini juga didukung oleh data dari Riskerdas 2018 yang menyatakan bahwa penyebab kecelakaan bermotor sebesar 72,7%.¹⁴ Hal ini sejalan dengan data dari ASEAN tahun 2014 yang menyatakan bahwa tingginya kasus kecelakaan bermotor di Indonesia, dikarenakan Indonesia memiliki populasi terbesar untuk kepemilikan kendaraan roda dua sebesar (82,76%), kendaraan roda empat sebanyak (10,40%), truk besar (4,94%) dan bus (1,88%).¹⁶ Proporsi kendaraan roda dua di Indonesia sebanyak 235 motor per kilometer, jumlah ini paling tinggi di ASEAN. Dengan banyaknya kendaraan bermotor di Indonesia menyebabkan angka kecelakaan motor menjadi meningkat.

Pada penelitian ini, diketahui rerata ISS pasien politrauma sebesar 18. Hal ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian oleh Oyeniyi BT *et al* yaitu sebesar 26. Pada penelitian ini, pasien dengan ISS total $28,00 \pm 4,837$ diprediksi mengalami sepsis sebesar 30%, angka yang lebih tinggi dibandingkan penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan pada 450 pasien politrauma dengan rata-rata ISS 18 ± 8 , dimana sebanyak 14,4% mengalami sepsis.¹⁷ Dari kedua penelitian ini menunjukkan tingkat cedera yang makin berat seiring dengan bertambah besarnya

derajat ISS akan meningkatkan resiko terjadinya sepsis lebih besar.^{16,17}

Hasil uji diagnostik pada penelitian ini didapatkan titik potong 1,46 ng/mL dengan sensitivitas dan spesifisitas dari plasma PCT berturut-turut sebesar 90,5% dan 89,8%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Meisner M *et al* yang menyatakan titik potong terbaik dalam mendiagnosis sepsis pada pasien politrauma rentang 1-1,5 ng/mL.¹⁸ Hasil yang sedikit berbeda dengan yang dilakukan oleh Muller *et al* dalam menilai sensitivitas dan spesifisitas plasma PCT yaitu sebesar 89% dan 94%. Dengan menggunakan kurva ROC dapat ditemukan AUC PCT plasma pada penelitian ini yaitu sebesar 0,962% dengan interval kepercayaan 0,923–1,00 yang artinya adalah PCT mempunyai nilai diagnostik yang baik, karena kurva menjauh dari garis 50% dan mendekati 100% hal ini di dukung berdasarkan pedoman interpretasi kategori nilai akurasi oleh Dahlan, apabila didapatkan nilai akurasi dari 90% menunjukkan tingkat interpretasi sangat kuat, sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar PCT plasma pada penelitian ini mempunyai akurasi yang sangat kuat.¹⁹

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan data hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat diambil kesimpulan kadar procalcitonin plasma 1,46 ng/mL dengan nilai sensitivitas 90,5% dan

nilai spesifisitas 89,8% dapat digunakan untuk memprediksi awal sepsis pada pasien politrauma dengan ISS \geq 16. Meningkatnya ISS akan memiliki resiko tinggi berkembang menjadi sepsis. Jenis kelamin, usia, dan mekanisme trauma tidak meningkatkan terjadinya sepsis secara bermakna.

Saran untuk penelitian ini adalah pemeriksaan PCT perlu dilakukan sebagai pemeriksaan tambahan dan menjadikan standardisasi pada pasien politrauma dengan ISS \geq 16 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung.

REFERENSI

1. NCIPC. Injury Response: Global Trauma Care. http://www.cdc.gov/traumacare/global_trauma.htm
2. World Health Organization. Injuries and violence : the fact. *J Trauma*. 2014.
3. Korlantas Polri. Angka kecelakaan lalu lintas tahun lalu naik. [Diunduh: 25 Januari 2017]. Tersedia dari: <http://www.korlantas.polri.go.id>.
4. Giannoudis PV. Polytrauma : pathophysiology, priorities, and management : AO Principles of fracture management. 3rd edition. AO Foundation. Thieme. 2017; p311-330.
5. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM: Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996, 14:218-225.
6. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, Gettings L, Linberg SE, Vary TC: Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and

- the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:231-243.
7. Sinaga B, Mahadewa T.G, Maliawan S. High blood levels procalcitonin as systemic inflammatory response syndrome predictor in severe and moderate head injury. *Bali Medical Journal*. 2014; 3(1) : 25-30.
 8. Ciriello V, Gudipati S, Stavrou PZ, Kanakaris NK, Bellamy MC, Giannoudis PV. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. *Injury* 2013;44:1680-92.
 9. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R. Early serum procalcitonin, Interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: Useful indicator of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg* 2009;33:558-566
 10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
 11. Grissom CK, Brown SM, Orme JF. A Modified Sequential Organ Failure Assessment (MSOFA) score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep*. 2010; 4(4).
 12. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Shculz C, et al. A detection of procalcitonin in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002;48:263-270.
 13. Meisner M, Procalcitonin Biochemistry and Clinical Diagnosis. 1st edition. Bremen : UNI-MED, 2010;p9-36 (32)
 14. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2018). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013: Laporan Nasional. Jakarta: Badan Litbangkes Depkes.
 15. Oyeniya BT, Fox EE, Scerbo M, Tomasek JS, Wade CE, Holcomb JB. Trends in 1029 trauma deaths at level trauma center : Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury*. 2017;48: 5-12.
 16. ASEAN Regional Road Safety Strategy pdf. 21th ASEAN Transport Ministers Meeting. 2015.
 17. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al. Epiemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma : an analysis of 29.829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med* 2011; 39(4).
 18. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999;3:45-55
 19. Dahlan MS. Analisis Penelitian Diagnostik. Dalam: Penelitian Diagnostik. Edisi ke-1. Jakarta:Salemba Medika; 2009. p19–30.