

KONSEP BARU DALAM PENANGANAN SEPSIS PADA PASIEN BEDAH: APLIKASI KLINIS BERDASARKAN ILMU PENGETAHUAN DASAR

Mochamad Aleq Sander*

Abstrak

Angka morbiditas dan mortalitas peritonitis umum sekunder yang merupakan sepsis intraabdominal masih tetap tinggi bila dilihat pada laporan-laporan baik dimancanegara ataupun di Indonesia sejak dua dekade terakhir ini. Angka kematian peritonitis yang disertai syok septik rata-rata di dunia sampai saat inipun lebih dari 60%, bila telah disertai dengan lebih dari empat gagal fungsi organ, angka kematiannya mendekati 100%. Tindakan pencegahan atau terapi suportif awal terhadap gagal fungsi organ, ternyata mampu menurunkan angka kematian. Upaya perbaikan keadaan umum dan pencegahan agar jangan terjadi septik syok dan terjadinya gagal multi-fungsi organ melalui tindakan resusitasi perioperatif yang optimal, merupakan faktor yang sangat menentukan dalam upaya memperbaiki prognosis.

Kata kunci: sepsis, gagal multi-fungsi organ, resusitasi perioperatif.

Abstract

The morbidity and mortality rates of secondary general peritonitis in intraabdominal sepsis are still high in many countries including Indonesia since last two decades. Mortality rate of peritonitis followed by septic shock is average more than 60% in the world. when followed by four organ disfunction, could approach 100%. Preventing and Supporting treatment due to organ disfunction, are able to decrease mortality rate. Repairing of general condition and prevention of septic shock with multiple organ disfunction passes by optimal perioperatif resuscitation could be an important factor to improve the prognosis.

Keywords: sepsi, multiple organs disfunction, perioperatif resuscitation.

PENDAHULUAN

Angka kematian peritonitis umum akibat perforasi ileum pada demam tifoid yang dilakukan studi prospektif *quasi experimental*, dikelompok interval perforasi-operasi < 24 jam dengan "keadaan umumnya baik", angka kematian < 4%. Pada kelompok "keadaan umum sedang", angka kematian > 35%. Pada kelompok interval perforasi-operasi > 4 hari setelah "keadaan umum buruk" berhasil dikoreksi menjadi "keadaan umum baik", angka kematian hanya 50%. Sedangkan pada kelompok yang "keadaan umumnya tetap buruk" yang pada umumnya telah disertai dengan syok septik, angka kematiannya 100%. Angka kematian peritonitis yang disertai syok septik rata-rata di dunia sampai saat inipun lebih dari 60%, bila telah disertai dengan lebih dari empat gagal fungsi organ,

angka kematiannya mendekati 100% (Baue, 2000). Akan tetapi bila dilakukan tindakan pencegahan atau terapi suportif awal terhadap gagal fungsi organ, angka kematian berhasil diturunkan. Analisis dari *Randomised Clinical Trial (RCT Level I)* teruji signifikan rendahnya mortalitas pada kelompok *Goal directed resuscitation* pada sepsis dini (Shomaker, 1996). Upaya perbaikan keadaan umum dan pencegahan agar jangan terjadi syok septik dan terjadinya gagal multi-fungsi organ melalui tindakan resusitasi perioperatif yang optimal, merupakan faktor yang sangat menentukan dalam upaya memperbaiki prognosis. Pengetahuan tentang patofisiologi *Local Inflammatory Response Syndrome (LIRS)*, *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, *Sepsis, Multiple Organs Disfunction Syndrome (MODS)*, *Multiple Organs Failure Syndrome (MOFS)*, dan *Septic Shock* yang akan berakhir dengan kematian serta monitoring dalam upaya mencegah agar jangan

* Staff Pengajar Pada Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

terjadi *Septic Shock* pada sepsis penting diketahui, akan tetapi perlu disesuaikan dengan fasilitas yang tersedia ditempat masing-masing spesialis bedah.

Patogenesis

Reaksi inflamasi, dipicu oleh berbagai *injury events* yang disebut sebagai *activators*, terdiri atas: 1) mikroorganisme, 2) produk dari mikroorganisme (endotoksin dan eksotoksin), 3) jaringan nekrotik, 4), trauma pada jaringan lunak, dan 5) *ischaemic-reperfusion*. Seluruh *activators* tersebut dapat bertindak sendiri atau bersama-sama sebagai pemicu untuk mulai terjadinya reaksi inflamasi, yang memicu reaksi berantai yang disebut sebagai *inisiators* sehingga menghasilkan respons reaksi inflamasi LIRS dan SIRS (Fry, 2000).

Terminologi *sepsis syndrome* adalah respons inflamasi dan respons hipermetabolik di tingkat sel, organ, dan sistem organ akibat berbagai pemicu, baik berasal dari mikroorganisme dan produknya atau stimuli eksogen (*accidental blunt & penetrating injuries, surgical trauma*, luka bakar, pankreatitis, *inflammatory bowel disease*, dll). Jika bakteri, fungi, atau virus sebagai penyebab terjadinya *sepsis syndrome*, dipakai istilah *sepsis*. Infeksi mikroorganisme menghasilkan respons inflamasi secara lokal terhadap mikroorganisme atau invasinya ke jaringan yang pada awalnya steril. Istilah *bacteremia* berarti adanya bakteri di dalam aliran darah, dengan adanya suatu fokus infeksi yang disertai dengan adanya bakteri yang terlepas/lolos kedalam sirkulasi. Kondisi *viremia* dan *fungemia* merupakan hal yang serupa dengan kejadian *bacteremia*, tetapi mikroorganismenya saja yang berbeda. Walaupun pemicu yang berbentuk *activator* berbeda-beda untuk terjadinya reaksi inflamasi tersebut, akan tetapi patofisiologinya terlepas penyebab apakah infeksi atau non-infeksi, bentuk akhirnya sama. Karena itu, pada saat ini disebut sebagai *common pathway of inflammatory respons*. Mekanisme pertahanan normal tubuh agar tidak terjadi infeksi, terdiri atas: 1) kulit dan membran mukosa, 2) sistem fagosit, 3) *humoral immunity*, dan 4) *cellular immunity*.

Faktor-faktor penentu untuk terinfeksi atau tidak oleh mikroorganisme, tergantung pada: 1) patogenitas dari mikroorganisme, 2) status pertahanan tubuh *host*, 3) lingkungan mikroorganisme, dan 4) adanya benda asing.

Endotoksin berasal dari bagian dinding sel bakteri gram-negatif, yang terdiri atas lapisan membran terdalam dan membran terluar. Pada lapisan membran terluar terdapat protein yang disebut LPS (*lipopolysaccharide*, endotoksin), mempunyai efek toksik langsung dan tidak langsung pada berbagai jenis sel efektor. Yang sangat penting adalah kemampuan endotoksin/LPS sebagai pemicu terlepasnya mediator endogen dari berbagai sel efektor, yaitu mediator primer. Target sel utama atau efektor utama yang terpicu oleh endotoksin adalah sel endotel pembuluh darah.

Endotoksin sendiri dapat menghasilkan efek toksik langsung terhadap sel. Sedangkan *mediators* yang terlepas akibat terpicu oleh endotoksin disebut sebagai *secondary mediators*, yang terdiri dari berbagai *cytokine* yang diproduksi dan dilepaskan secara luas oleh sel efektor: makrofag, monosit, dan bermacam jenis sel lainnya yang menghasilkan gejala sepsis.

Bentuk molekul LPS sangat kompleks, terdiri atas 3 komponen utama, yaitu : 1) *O-antigen polysaccharide*, 2) *core*, dan 3) *lipid A*. Secara keseluruhan, senyawa LPS bersifat sangat toksik (Fry, 2000).

Endotoksin merupakan stimulan langsung makrofag yang sangat kuat dan mampu memprovokasi proses sintesis sitokin intra sel, serta merangsang proses sekresi sitokin didalam jaringan yang mengalami inflamasi. Apabila sitokin dan *mediators* yang terbentuk dalam jumlah besar, akan masuk kedalam sirkulasi sistemik serta dan merangsang pula sel-sel makrofag organ yang merupakan target utama dalam melepaskan sitokin dan *mediators*. Proses interaksi LPS dengan membran dari sel makrofag melalui terjadinya reaksi reseptor-antigen, mekanismenya sangat kompleks. Akibat terikatnya reseptor-antigen LPS tersebut, menyebabkan terangsang sekresi bermacam-macam sitokin, yaitu; *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6*, dan *IL-8*. Sel makrofag yang teraktivasi LPS tersebut, segera meningkatkan regulasi *transkripsi* dan *translasi* dari *gen TNF- α* , sehingga mampu dihasilkan 10.000 kali lipat peningkatan kadar ekspresi *TNF- α* . Setelah *TNF α* dan *IL-1 β* dilepaskan, pengaturan efeknya mulai terikat serta berinteraksi dengan reseptor spesifik seluler pada setiap jenis sitokin (Fry, 2000).

Walaupun demikian, pada proses infeksi berat dapat terjadi respons sitokin yang berlebihan serta tidak terkontrol secara baik. Sekresi sitokin yang berlebihan dan diikuti sekresi antagonisnya dalam

beberapa hari berturut-turut akan menghasilkan akibat-akibat yang sangat berbahaya, dan hal tersebut disebut sebagai *auto toxicus*.

Kejadian *ischemic-reperfusion injury* dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Terjadinya *ischemic* sebagai akibat dari hipoperfusi-hipotensi sehingga timbul keadaan turunnya secara hebat oksigenasi jaringan/*hypoxia*, yang berakibat timbulnya perubahan metabolisme aerob menjadi anaerob di tingkat seluler dengan segala akibatnya.
2. Terjadi *reperfusion* sebagai akibat membaiknya kembali hipoperfusi-hipotensi yang disertai oksigen dalam jumlah besar.

Saat ini telah diketahui adanya 2 komponen dasar yang terjadi pada *ischemia-reperfusion injury*, yaitu: 1) pada saat terjadi gangguan reperfusi, sejumlah tertentu kapiler dan mungkin cabang-cabang kecil arteriol tetap tertutup oleh thrombus sehingga terjadi iskemia yang persisten pada mikrosirkulasi sel-sel organ yang dialiri oleh pembuluh-pembuluh darah tersebut, dan 2) terjadi *injury* sel endotel secara generalisata sebagai akibat dari dilepaskannya mediator oksigen reaktif dan *Platelet Activating Factor* (PAF). PMN *leucocyte-related endothelial cell interaction* menyebabkan *edema* akibatnya terjadinya *capillary leak* dan terjadinya kerusakan jaringan yang berlanjut terus (Fry, 1992).

Patofisiologi

Respons fisiologis tubuh pada peritonitis umum sekunder terdiri atas interaksi kompleks antara respons hemodinamik sistemik dan mikrosirkulasi, respons metabolik dan imunologik yang dikenal sebagai SIRS. Akibat langsung atau tidak langsung respons-respons tersebut, akan terjadi *the state of physiological derangement* atau "tingkat kekacauan fisiologis", merupakan konsekuensi dari kontaminasi masif bakteri atau endotoksin, yang berakibat selanjutnya terjadi respons inflamasi hebat di rongga peritoneum, sehingga terjadi hal-hal sebagai berikut:

- 1) Hilang cairan ke rongga ketiga dalam bentuk sekueter, cairan edema dan ekstrasvasi cairan ke rongga peritoneum dan kedalam lumen usus, atau keluar melalui muntah atau

slang lambung akibat terdapatnya ileus parolitik pada peritonitis.

- 2) Akibat selanjutnya terjadi hipovolemia dan syok yang diikuti dengan terjadinya kompensasi viscerokutan vasokonstriksi pada mikrosirkulasi, berakibat terjadinya disfungsi organ tunggal atau ganda, disebut sebagai *single or Multiple Organ Dysfunction Syndrome/MODS* pada organ-organ splanchnik yang dikorbankan perfusinya, yaitu pada hati, limpa, ginjal, pankreas, dan organ viskus lainnya.
- 3) Mikroorganisme dan endotoksin tersebut merupakan pemicu kuat terbentuknya respons imunologik, menghasilkan mediator dan bermacam-macam sitokin serta *chemoattractant cytokines* atau *chemokines*, sehingga terjadi respons reaksi inflamasi lokal atau *Local Inflammatory Respons Syndrome/LIRS*.
- 4) Bila pemicu tersebut dalam jumlah masif, segera dihasilkan mediator dan sitokin dalam jumlah besar, sehingga berikutnya terjadi respons inflamasi sistemik atau SIRS.

Gangguan fisiologi yang terjadi sebagai akibat dari reaksi inflamasi hebat tersebut, menyebabkan terjadinya syok hipovolemik dan berakibat terjadinya gangguan hemodinamik sistemik, terganggunya perfusi pada mikrosirkulasi pada *end organ* yang berakibat mundurnya fungsi organ/MODS, serta terjadinya metabolik asidosis. Siegel dkk menyatakan kelainan tersebut sebagai *physiological derangement* (Siegel et al, 1979).

Monitoring Hemodinamik Sistemik

Swan dan kawan-kawan mengembangkan cara pengukuran parameter hemodinamik sistemik metode invasif dengan menggunakan *pulmonary catheter/PA catheter* atau *Swan Gan catheter*. Setelah diterapkan konsep monitoring invasif, khususnya terhadap syok septik yang angka mortalitas sangat tinggi, mulai terjadi penurunan angka mortalitas walaupun belum terlalu signifikan (Fry, 2000). Shoemaker menganalisis faktor yang berpengaruh pada prognosis tersebut, yakni: akibat penerapan monitoring invasif terbatas pada pasien gawat saja yang pada umumnya telah disertai dengan terjadinya kegagalan beberapa fungsi organ sekaligus yang terjadi sebelumnya, bila bertambah jumlah gagal

fungsi organ, angka kematian meningkat paralel dengan peningkatan jumlah gagal fungsi organ. Bila gagal satu fungsi organ, angka kematian hanya sekitar 30%. Bila gagal lebih dari empat fungsi organ, angka kematiannya mendekati 100%. Akan tetapi, akibat kendala yang melekat pada monitoring invasif, yakni: fasilitasnya mahal, canggih, dan hanya dapat dilakukan di ICU atau kamar bedah saja, disertai dilakukannya diagnostik invasif yang berisiko tinggi, sehingga penerapannya hanya terbatas pada pasien yang telah gawat saja.

Karena itu, pada dua dekade terakhir ini, bermacam-macam sistem monitoring noninvasif dan penerapan klinisnya telah memberikan harapan yang lebih baik. Saat ini, telah tersedia bermacam-macam teknik monitoring noninvasif yang berkemampuan setara baik dengan monitoring invasif, dengan nilai $r = 0.86$ s/d 0.92 (Shoemaker, 1996 dan Thangathurai, 1998). Teknik itu antara lain teknik *Thoracic Bioimpedance Cardiac Output (TEBCO) monitoring*, *Trans Oesophageal Cardiography monitoring* dan lainnya. Salah satu generasi terakhir sistem TEBCO yaitu **HOTMan (Hemodynamic Oxygen Transport Management) System**. Pada sistem ini, diintegrasikan dua perangkat keras lainnya yaitu *pulse oxymetry*, dan pengukuran tekanan darah secara noninvasif. Dengan menggunakan perangkat lunak khusus, dihasilkan sistem monitoring noninvasif multikomponen interaktif. Perangkat ini mampu menampilkan nilai transpor oksigen atau *oxygen delivery/DO2* dan sarana penentuan target terapi atau *therapeutic goals*, dan berpeluang untuk panduan dan penyesuaian/*adjustment* terapi secara interaktif (Rudiman et al, 1999).

Tingkat kekacauan fisiologis

Fry dkk berhasil mengembangkan *The State of Physiological Derangement of SIRS* yang disebut sebagai *Siegel's State of SIRS*, caranya lebih sederhana, mudah diterapkan di klinik dan hanya menggunakan beberapa parameter saja, yakni: *Cardiac Index (CI)*, *Systemic Vasculair Resistance Index (SVRI)*, *Blood Lactate*, dan beberapa *End Organs Function*. Terdapat empat kategori, yakni: *State A normal stress respons*, *State B exaggerated stress respons*, *State C decompensation of exaggerated stress respons*, dan *State D preterminal* (Fry, 2000).

Tapi pada kenyataannya tetap tidak berkembang luas pemakaiannya diklinik, agaknya

sebagai akibat dari kendala monitoring invasif yang digunakan. Karena itu, *Siegel's State of SIRS* tersebut telah dimodifikasi menjadi *Modified Siegel's State of SIRS* (Hanafi, 2001). Perbedaannya terletak pada: 1) Cara monitoring invasif diganti dengan noninvasif, 2) Penilaian disfungsi organ hanya terhadap fungsi ginjal, yaitu pemeriksaan *Rapid Creatinine Clearance (CCr 2 Hours)*, 3) Penilaian status metabolik hanya memeriksa kadar asam laktat darah menggunakan *Lactate Pro R/* yang tekniknya sederhana. Selain itu, fasilitas monitoring noninvasif dapat pula dimanfaatkan sebagai sarana penentuan target terapi, merupakan pemanfaatan teknologi baru disertai dengan inovasi cara penerapannya di klinik. *Modified Siegel's State of SIRS* tersebut telah diaplikasikan pada penelitian pendahuluan pada kasus-kasus peritonitis umum sekunder. Terlihat hasilnya paralel dengan kenyataan klinik (Hanafi et al, 2001).

Preventif dan terapi sepsis

Multiple Organ Failure merupakan 50-80% dari penyebab kematian bedah di ICU sehingga tindakan preventif merupakan kunci keberhasilan pada penanganan pasien dalam kondisi gawat tersebut, yaitu upaya mencegah atau menurunkan risiko terjadinya MODS atau MOFS. Strategi dan pendekatannya dilakukan pada fase resusitasi, operatif, dan ICU (Baue AE, 2000).

Resuscitative Phase

Aggressive volume resuscitation in early stages of treatment
Appropriate monitoring of volume resuscitation with measurement of arterial base deficit and serum lactate level, use of pulmonary artery catheters, calculation of oxygen delivery and consumption, use of gastric tonometry

Operative Phase

Timely operative management of soft tissue injuries with debridement of nonviable and infected tissue
Early fixation of all possible long bone and pelvic fractures
Vigilance in preventing the 'missed injury'

ICU Phase

Early nutritional support
Appropriate use of antibiotics
Specific organ support
Timely reoperative surgery for missed injuries and complications of trauma

Tabel 6 : Prevention of Multiple Organ Failure

a. Resuscitative Phase

Karena terdapatnya kondisi syok, masalah utamanya ialah cara menghadapi kondisi *ischaemia* dan *reperfusion*, sehingga upaya pencegahan meningkatnya MODS/ MOFS merupakan hal yang sangat menentukan.

Resusitasi yang tepat pada fase awal syok akan mampu mengatasi *ischaemia* dengan baik. Akan tetapi, harus dipertimbangkan pula risiko *reperfusion*. Pada saat ini mulai disepakati bentuk target terapi yang tepat, serta target waktunya dalam mencapai target tersebut. Pada kondisi awal dari suatu syok, dengan menerapkan target terapi supranormal *oxygen delivery, cardiac index and oxygen consumption* yang tercapai dalam jangka 24 jam, diperoleh angka mortalitas yang sangat rendah, yaitu 7% dibandingkan dengan yang target terapinya tidak tercapai atau tercapai setelah 24 jam yaitu 92%. Hal tersebut telah dibuktikan melalui RCT Level I (Hayes et al, 1993).

b. Operative Phase

Tindakan bedah yang tepat waktu, serta penanganan *soft tissue injury* dengan melakukan *source control* serta *debridement of nonviable and infected tissue* merupakan cara yang terbaik untuk menekan respons inflamasi yang berlebihan.

Fiksasi segera patah tulang panjang atau fraktur pelvis, juga dapat menurunkan respons inflamasi yang berlebihan. Jangan sampai terdapat *missed injury* yang menyebabkan kontaminasi berlanjut, atau tindakan anastesi dan reoperasi yang merupakan pemicu reaksi inflamasi berat berikutnya (Hayes et al, 1993).

c. ICU Phase

Early nutritional support dan penggunaan antibiotik yang tepat perlu dilakukan serta terapi suportif yang tepat untuk organ yang sedang mengalami MODS, agar tidak berlanjut menjadi MOFS yang selalu disusul oleh kematian. Saat ini telah berkembang dilakukannya *knockdown* pada pasien ICU yang mengalami sepsis, yang tujuan utamanya untuk menurunkan *oxygen consumption* yang pada sepsis terdapat tidak berimbangannya antara peningkatan *oxygen delivery*.

Selain itu, keputusan untuk melakukan *reoperative surgery* yang tepat waktu dan tepat sasaran dalam upaya mengatasi komplikasi yang menyertai sepsis. Apabila tindakan *reoperative* tersebut terlambat dilakukan, pada umumnya spesialis bedah pertama segan

untuk melakukannya, sangat diperlukan *second opinion* agar ada kesempatan untuk mengatasi segera komplikasi operasi tersebut. Apabila keputusan tersebut terlambat diambil, harapan untuk menyelamatkan pasien tersebut akan hilang, karena makin panjang interval *operative-reoperative surgery*, makin jelek prognosinya (Hayes et al, 1993).

Konsep Dasar Terapi

Faktor-faktor penting lainnya dalam mencegah dan *membatasi remote organ dysfunction/failure* adalah upaya untuk memaksimalkan *oxygen delivery and reduced oxygen consumption* melalui resusitasi, *aggressive nutritional support*, dan *early diagnosis and treatment of infections*.

Syok merupakan suatu keadaan yang selalu mengiringi sepsis. Oleh karena itu, keberhasilan dalam melaksanakan resusitasi yang adekuat merupakan kunci utama keberhasilan terapi pada sepsis. Dengan makin dipahaminya mekanisme yang mendasari terjadinya syok, strategi dalam melaksanakan resusitasi yang optimal juga semakin jelas. Syok yang terjadi pada sepsis, merupakan *distributive shock*, yang sangat tergantung dari tingkatan sepsis sendiri. Siegel dkk menerapkan cara penentuan tingkat *physiological derangement* atau 'tingkat kekacauan fisiologis' yang disebut sebagai *Siegel's Stage of SIRS* untuk sepsis, menggunakan penilaian parameter hemodinamik sistemik invasif, penilaian kondisi metabolik dengan pemeriksaan kadar asam laktat darah, dan penilaian beberapa fungsi organ sekaligus.

Apabila dicermati dari patofisiologi terjadinya syok dan *physiological derangement*, tindakan resusitasi yang dilakukan perlu dilakukan tepat waktu serta tepat sasaran, akan mampu *me-reverted* kembali kondisi kearah fisiologi normal. Pada sepsis, kelainan hemodinamik yang terjadi sangat tergantung dari stadium sepsis itu sendiri. Pada fase awal terdapat peningkatan *Cardiac Index* sebagai respons kompensasi terhadap terjadinya penurunan *vascular resistance* yang diakibatkan oleh terlepasnya mediator dan sitokin yang telah dijelaskan pada patogenesis LIRS dan SIRS, sehingga pada fase ini sangat perlu dilakukan peningkatan *preload* melalui resusitasi cairan kristaloid dan koloid yang cukup untuk dapat mengganti penurunan *preload* tersebut. Selain itu, Hayes dkk memperlihatkan rendahnya mortalitas

yakni 7% pada kelompok target terapi tercapai dalam 24 jam dibandingkan dengan kelompok yang tidak tercapai target atau tercapai target setelah 24 jam dengan mortalitasnya 92% (Hayes, 1993).

KESIMPULAN

1. Penting sekali pengetahuan tentang Patogenesis dan Patofisiologi LIRS, SIRS, Sepsis, *Septic Shock*, MODS, MOFS and *Death*.
2. Lebih penting lagi tentang cara Monitoring Hemodinamik sistemik dan Perfusi dan Fungsi *End Organ*, serta Marker Metabolik.
3. Diharapkan *Clinical Application of Basic Sciences* pada penentuan 'tingkat kekacauan fisiologis' *The State of Physiological Derangement Modified Siegel's State of SIRS* sebagai:
 - a. *Pre/post test* tindakan intervensi
 - b. *Soft end point*
 - c. Sarana pemantauan keadaan umum pasien secara lebih objektif karena dilakukan secara serial dalam upaya lebih memperbaiki prognosis pada sepsis.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

- Baue AE. 2000. *History of MOF and Definitions of Organ Failure*, in : Baue EA, Faist E, Fry DE (Ed) *Multiple Organ Failure. Pathophysiology, Prevention, and Therapy*, Springer; p3-13
- Fry DE. 1992. *Multiple System Organ Failure*. In : Fry DE (ed), *Multiple system organ failure*. Chicago, Mosby-Year Book; 14.
- Fry DE. 2000. *Systemic Inflammatory Response and Multiple Organ Dysfunction Syndrome: Biologic Domino Effect*, in : Baue EA, Faist E, Fry DE (Ed) *Multiple Organ Failure. Pathophysiology, Prevention, and Therapy*, Springer; p23-29.
- Hanafi B, Lukman K. 2001. *Perbandingan Keberhasilan Terapi Resusitasi Cairan Kristaloid dan Koloid Expafusin yang dipantau Noninvasive dan Conventional Monitoring pada Peritonitis Sekunder*. Kongres Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesi Indonesia, Jakarta.
- Hayes MA, Yau EHA, Timmins AC. 1993. *Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption*, *Chest*; 103: p886-891.
- Rudiman R, Sri Redjeki I, Lukman K, Hanafi B. 1999. *Physiologic Patterns of General Peritonitis Caused by Typhoid Ileal Perforation*. In : Congress of International Hemodynamic Society, Chesckovict-Czechoslovakia.
- Shoemaker WC, Wo CJ, Bishop MH. 1995. *Comparison of invasive and noninvasive physiologic monitoring of critically ill emergency patients*. *Abstr. Crit Care Med*; 23: p133.
- Shoemaker WC. 1996. *Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring*. *New Horiz*; 4: p300-318.
- Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovannini I, Shetye M. 1979. *Physiological and metabolic correlations in human sepsis*. *Surgery*; 86:2: p163-193.