



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/342/2017
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
SEPSIS

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis;

- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);
2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Umum Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia Nomor 974/PB PABDI/U/XI/2016 tanggal 8 November 2016

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA SEPSIS.

- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis yang selanjutnya disebut PNPK Tata Laksana Sepsis merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Tata Laksana Sepsis sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Tata Laksana Sepsis sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Tata Laksana Sepsis sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Sepsis dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, Gubernur, dan Bupati/Walikota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Sepsis dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 18 Juli 2017

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

-5-
LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.01/MENKES/342/2017
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA SEPSI

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang:

Sepsis, sepsis berat dan renjatan septik menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Hal ini terlihat dari tingginya angka kejadian, kematian, biaya kesehatan yang diperlukan untuk menata laksana seorang pasien dengan sepsis berat dan renjatan septik, serta peningkatan menetap kejadian tersebut dari tahun ke tahun. Penelitian kohort prospektif di Amerika Serikat menunjukkan 415.280 kasus sepsis berat dan renjatan septik didiagnosis pada tahun 2003 dan meningkat menjadi 711.736 kasus pada tahun 2007, dengan angka kematian sebesar 29,1% pada tahun 2007. Biaya rawat inap telah disesuaikan dengan inflasi untuk pasien sepsis berat dan renjatan septik meningkat menjadi \$24,3 juta pada tahun 2007. Penelitian kohort lain yang dilakukan pada tahun 2002 di 198 ruang perawatan intensif (*intensive care unit*, ICU) pada 24 negara di benua Eropa menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik merupakan 29,5% diagnosis perawatan intensif. Mortalitas pasien sepsis berat dalam perawatan intensif mencapai 32,2% dan meningkat menjadi 54,1% pada renjatan septik.

Di benua Asia, penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik merupakan 10,9% diagnosis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%. Pengamatan 1 bulan pada tahun 2012 di ruang rawat intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik ditemukan pada 23 dari 84 kasus perawatan intensif,

dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7%. Data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM menunjukkan jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10,3 % dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam. Renjatan septik merupakan penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun berturut-turut (2009-2011), yaitu pada 49% kasus kematian pada tahun 2009 dan meningkat menjadi 55% pada tahun 2011 (data tidak dipublikasi).

Pengetahuan dan penelitian di bidang sepsis terus berkembang. Pengenalan dini, diagnosis dan resusitasi dini, baik dilakukan di unit gawat darurat maupun ruang rawat, merupakan kunci keberhasilan terapi sepsis berat dan renjatan septik di ruang rawat intensif. Beberapa panduan terapi telah dibuat oleh para ahli untuk menurunkan angka kematian dan kesakitan ini. Namun demikian, panduan tersebut tidak dapat diimplementasi secara menyeluruh di Indonesia, akibat masih minimnya pengetahuan sumber daya manusia serta minimnya ketersediaan pemeriksaan penunjang dan modalitas terapi.

Panel pakar berusaha menyusun Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) sepsis yang meliputi spektrum sepsis, sepsis berat dan renjatan septik berdasarkan panduan *Survival Sepsis Campaign* 2012 yang disusun oleh 68 ahli internasional mewakili 30 organisasi internasional, yang diadopsi sesuai kemampuan sumber daya di Indonesia. Namun demikian, tidak tertutup kemungkinan adanya penyesuaian lebih lanjut berbasis data nasional lebih akurat yang diperoleh setelah buku ini diterbitkan. Panduan ini hanya bersifat pedoman, dalam pelaksanaannya tetap harus disesuaikan dengan kondisi di lapangan dalam bentuk pelatihan yang disesuaikan dengan kondisi setempat. Pembaca juga disarankan menyesuaikan isi buku dengan informasi terakhir yang ada.

B. Permasalahan

1. Tingginya angka kejadian, kematian dan biaya kesehatan yang diperlukan untuk menata laksana seorang pasien dengan sepsis berat dan renjatan septic.

2. Peningkatan secara menetap kejadian sepsis tersebut dari tahun ke tahun.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Menurunkan angka kejadian, kematian serta biaya kesehatan yang diperlukan untuk menata laksana seorang pasien dengan sepsis berat dan renjatan septic.

2. Tujuan khusus

- a. PNPK ini diharapkan dapat menjadi pedoman bagi para sejawat profesi yang terkait dalam pelayanan pasien sepsis di rumah sakit di Indonesia termasuk di daerah terpencil.
- b. tersedianya data kolaborasi epidemiologi dan mortalitas di Indonesia yang akurat sebagai landasan untuk melakukan perubahan panduan tata kelola sepsis di masa mendatang.

D. Sasaran

1. Semua tenaga medis yang terlibat dalam penanganan kasus sepsis, termasuk dokter spesialis, dokter umum, bidan dan perawat. Panduan ini diharapkan dapat diterapkan di layanan kesehatan primer maupun rumah sakit.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

Selanjutnya diharapkan di masa mendatang kolaborasi ini dapat menyediakan data untuk kepentingan penelitian tentang sepsis, sehingga suatu saat akan didapatkan data kolaborasi epidemiologi dan mortalitas di Indonesia yang lebih akurat sebagai landasan untuk melakukan perubahan panduan tata kelola sepsis di masa mendatang.

-8-

BAB II

METODOLOGI

Acuan dasar untuk penyusunan PNPk ini adalah panduan *Survival Sepsis Campaign 2012* yang telah dijadikan pedoman penatalaksanaan sepsis berat dan renjatan septik di seluruh dunia. Panduan ini mengikuti prinsip yang terdapat pada sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) dalam menyusun penilaian kualitas dari tingkat tinggi (A) hingga tingkat sangat rendah (D) sesuai tabel 1, serta menentukan kekuatan rekomendasi yaitu kuat (1) atau lemah (2) sesuai tabel 2. Beberapa rekomendasi tidak dapat ditentukan kualitasnya (*ungraded/UG*).

Tabel 1. Penentuan kualitas bukti (*quality of evidence*)

Metodologi yang mendasari
A (tinggi) RCT
B (sedang) RCT kualitas rendah atau studi observasional kualitas baik
C (rendah) studi observasional yang dilakukan dengan baik
D (sangat rendah) studi terkontrol yang disederhanakan atau pendapat ahli atas dasar bukti
Faktor-faktor yang dapat menurunkan kekuatan bukti
1. Perencanaan dan implementasi RCT yang berkualitas rendah, menandakan kemungkinan yang tinggi terhadap bias
2. Ketidakkonsistenan hasil-hasil, termasuk masalah-masalah dengan analisis subgrup
3. Ketidaklangsungan bukti (populasi, intervensi, kontrol, keluaran, perbandingan yang berbeda)
4. Ketidakpresisian hasil
5. Kecenderungan tinggi melaporkan bias
Faktor-faktor utama yang dapat meningkatkan kekuatan bukti
1. Dampak besar (bukti langsung, risiko relatif > 2 tanpa perancu yang mungkin)
2. Dampak sangat besar dengan risiko relatif > 5 dan tidak ada ancaman terhadap validitas (sebanyak dua level)
3. Gradien dosis-respons

RCT = *randomized controlled trial*

Tabel 2. Faktor-faktor yang menentukan rekomendasi kuat atau lemah

YANG HARUS DIPERTIMBANGKAN	PROSES YANG DISARANKAN
Kualitas bukti tinggi atau sedang (apakah terdapat bukti berkualitas tinggi atau sedang?)	Semakin tinggi kualitas bukti, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat.
Kepastian tentang keseimbangan keuntungan vs. kerugian dan beban (apakah terdapat kepastian?)	Semakin besar perbedaan antara konsekuensi yang diinginkan dan tidak diinginkan dan kepastian tentang perbedaan tersebut, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat. Semakin kecil keuntungan bersih dan semakin rendah kepastian terhadap keuntungan tersebut semakin besar kemungkinan rekomendasi lemah.
Kepastian pada nilai-nilai atau nilai-nilai yang mirip (apakah terdapat kepastian atau kemiripan?)	Semakin besar kepastian atau kemiripan pada nilai-nilai dan preferensi-preferensi, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat.
Akibat terhadap sumber daya (apakah sumber daya pantas untuk keuntungan yang diharapkan?)	Semakin rendah biaya sebuah intervensi dibandingkan dengan biaya alternatif dan lain-lain yang terkait dengan keputusan, contoh: sumber daya yang digunakan lebih sedikit, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat.

Panel pakar kemudian membahas tiap butir rekomendasi mengacu pada kemampulaksanaan rekomendasi tersebut di Indonesia dengan tetap mempertahankan kualitas pelayanan kesehatan berbasis bukti. Panel tersusun dari berbagai ahli meliputi spesialis penyakit dalam dari berbagai subspesialisasi (penyakit tropik dan infeksi, hematologi, ginjal dan hipertensi, kardiovaskular, endokrinologi, geriatri, alergi dan imunologi, pulmonologi), spesialis anestesiologi dan perawatan intensif, spesialis bedah, spesialis obstetri dan ginekologi, spesialis neurologi, spesialis mikrobiologi klinik, dan spesialis patologi klinik.

-10-
BAB III
HASIL

Sepsis merupakan respons sistemik pejamu terhadap infeksi, saat patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Rangkaian patofisiologi sepsis didasari terjadinya inflamasi sistemik yang melibatkan berbagai mediator inflamasi. Terjadinya gangguan pada sistem koaglukosasi juga sangat berperan dalam timbulnya berbagai komplikasi yang disebabkan oleh sepsis. Komplikasi yang ditimbulkan oleh sepsis dapat berupa *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), *disseminated intravascular coaglukosation* (DIC), renjatan septik dan gagal multi organ.

Dalam praktik klinis, sering terjadi kendala pada aspek diagnosis sepsis. Hasil kultur darah baru bisa didapatkan klinisi setelah beberapa hari perawatan, sedangkan terapi empirik antimikroba perlu segera diberikan. Kultur hanya menunjukkan hasil positif pada 30-50% sampel. Pada pasien dengan penyakit penyerta seperti diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, imunokompromais, serta pasien usia lanjut seringkali manifestasi klinis sepsis tidak tampak, sehingga sepsis seringkali lolos terdiagnosis. Ketelitian dan pengalaman klinisi sangat diperlukan dalam rangka diagnosis dan terapi sepsis.

A. Etiologi

Penyebab terbesar sepsis adalah bakteri Gram negatif (60-70% kasus). *Staphylococci*, *pneumococci*, *streptococci*, dan bakteri Gram positif lain lebih jarang menimbulkan sepsis dengan angka kejadian antara 20-40% dari seluruh angka kejadian sepsis. Jamur oportunistik, virus, atau protozoa juga dilaporkan dapat menimbulkan sepsis dengan kekerapan lebih jarang.

Terdapatnya lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin glikoprotein yang merupakan komponen utama dari membran terluar bakteri gram negatif berpengaruh terhadap stimulasi pengeluaran mediator proinflamasi, kemudian menyebabkan terjadi inflamasi sistemik dan jaringan. Peptidoglikan merupakan komponen dinding sel kuman dilaporkan juga dapat menstimulasi pelepasan sitokin, juga berperan penting dalam proses agregasi trombosit.

B. Kriteria Diagnosis Sepsis dan Sepsis Berat

Tabel 3. Kriteria diagnosis sepsis

Infeksi, diidentifikasi atau dicurigai, dan beberapa (2 atau lebih) hal berikut:
Variabel umum • Demam ($> 38,3^{\circ}\text{C}$) • Hipotermia (suhu inti tubuh $< 36^{\circ}\text{C}$) • Laju jantung $> 90/\text{menit}$ atau lebih dari dua SD di atas nilai normal untuk usia tersebut • Takipnea • Perubahan status mental • Edema signifikan atau keseimbangan cairan positif ($> 20 \text{ mL/kg}$ dalam 24 jam) • Hiperglikemia (glukosa plasma $> 140 \text{ mg/dL}$ atau $7,7 \text{ mmol/L}$) tanpa ada diabetes Takipnea didefinisikan sebagai laju napas $> 20\text{x}/\text{menit}$ atau PCO_2 32 mmHg. Khusus pada populasi luka bakar, takipnea didefinisikan sebagai laju napas $> 24\text{x}/\text{menit}$. Yang dimaksud dengan perubahan status mental adalah perubahan status mental yang terjadi secara akut, data berupa peningkatan (gaduh, gelisah) atau penurunan kesadaran. Pada pasien luka bakar, edema tidak digunakan sebagai variabel umum sepsis.
Variabel inflamasi • Leukositosis (hitung leukosit $> 12.000/\mu\text{L}$) • Leukopenia (hitung leukosit $< 4000/\mu\text{L}$) • Hitung leukosit normal dengan lebih dari 10% bentuk imatur • C-reactive protein plasma lebih dari dua SD di atas nilai normal • Prokalsitonin plasma lebih dari dua SD di atas nilai normal
Variabel hemodinamik Hipotensi arterial (TDS $< 90 \text{ mmHg}$, MAP $< 70 \text{ mmHg}$, atau penurunan TDS $> 40 \text{ mmHg}$ pada orang dewasa, atau kurang dari dua SD di bawah nilai normal usia tersebut)
Variabel disfungsi organ • Hipoksemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$)

• Oliguria akut (produksi urin < 0,5 mL/kg/jam selama paling tidak 2 jam meskipun mendapat resusitasi cairan adekuat) • Peningkatan kreatinin > 0,5 mg/dL atau 44,2 µmol/L • Kelainan koaglukosasi (INR > 1,5 atau aPTT > 60 detik) • Ilius (tidak adanya bising usus) • Trombositopenia (hitung trombosit < 100.000/µL) • Hiperbilirubinemia (bilirubin total plasma > 4 mg/dL atau 70 µmol/L) Kondisi yang telah ada sebelum episode sepsis ini tidak termasuk dalam kriteria. Bila pemeriksaan bilirubin tidak dikerjakan, penilaian ikterus secara klinis dapat digunakan sebagai pengganti.
Variabel perfusi jaringan • Hiperlaktatemia (> 1 mmol/L) • Perlambatan pengisian kapiler kulit atau kulit berbercak-bercak (<i>mottle</i>) Beberapa laboratoium menggunakan standar > 2 mmol/L sebagai batasan penilaian hiperlaktatemia.

TDS = Tekanan darah sistolik; INR = *International normalized ratio*; aPTT = *Activated partial thromboplastin time*; SD = Standar deviasi; MAP = *Mean arterial pressure* . Diadaptasi dari Levy MM, Fink MP, Marshall JC, dkk: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31;1250-6.

Bertolak dari keterbatasan dua kriteria diagnosis sepsis yang telah dipublikasi sebelumnya, pada tahun 2016 *the European Society of Intensive Care Medicine* dan SCCM merumuskan kriteria baru diagnosis sepsis yang didasarkan pada perubahan definisi sepsis yang menekankan pada terjadinya disfungsi organ pada seorang yang terinfeksi. Sistem skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) digunakan sebagai cara penilaian disfungsi organ. Penambahan akut dua atau lebih nilai SOFA sebagai akibat infeksi digunakan sebagai dasar diagnosis sepsis. Kelompok ahli juga mengajukan kriteria baru yang dapat digunakan sebagai penapis pasien sepsis yang dikenal dengan istilah *quick SOFA* (qSOFA). Tiga kriteria qSOFA adalah laju napas lebih dari sama dengan 22 napas/menit, perubahan kesadaran, tekanan darah sistolik kurang dari sama dengan 100 mmHg.

Tabel 4. Definisi sepsis berat

Definisi sepsis berat = hipoperfusi jaringan atau disfungsi organ diinduksi sepsis (hal-hal berikut ini dianggap disebabkan oleh infeksi)
• Hipotensi diinduksi sepsis • Laktat di atas batas atas nilai normal laboratorium • Produksi urin < 0,5 mL/kg/jam selama lebih dari 2 jam meskipun mendapat resusitasi cairan adekuat • <i>Acute lung injury</i> dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg tanpa ada pneumonia sebagai sumber infeksi • <i>Acute lung injury</i> dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg dengan pneumonia sebagai sumber infeksi • Kreatinin > 2,0 mg/dL (176,8 $\mu\text{mol/L}$) • Bilirubin > 2 mg/dL (34,2 $\mu\text{mol/L}$) • Hitung trombosit < 100.000/μL • Koagulopati (<i>international normalized ratio</i> > 1,5)

Diadaptasi dari Levy MM, Fink MP, Marshall JC, dkk: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31; 1250-1256.

C. Tata Laksana Sepsis

Penapisan pada pasien yang berpotensi menjadi sepsis perlu dilakukan secara rutin agar implementasi terapi dapat dilakukan lebih awal, antara lain dengan perangkat seperti yang tercantum pada Lampiran 1. Pengambilan kultur harus dikerjakan secara rutin dan sebaiknya dilakukan sebelum pemberian antibiotik.

1. Terapi Antibiotik Rasional pada Sepsis

Pemberian antibiotik merupakan salah satu terapi utama yang harus diberikan pada kasus infeksi bakteri. Antibiotik didefinisikan sebagai suatu substansi yang dihasilkan dari berbagai jenis mikroorganisme seperti jamur dan bakteri yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Era antibiotik modern dimulai dengan ditemukan sulfanilamid pada tahun 1937 dan penisilin pada tahun 1941. Seiring tingginya angka kejadian infeksi maka penggunaan antibiotik menjadi luas. Pemberian antibiotik tidak rasional merupakan suatu faktor risiko tersendiri bagi munculnya karakteristik bakteri baru. Dalam

penggunaan antibiotik rasional, terdapat 3 aspek yang saling berkaitan erat, yaitu:

a. Aspek antibiotik

Perlu diperhatikan aspek farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik. Efek farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Sementara itu, pada aspek farmakodinamik antibiotik dibagi menjadi dua, yaitu: antibiotik yang bersifat bakteriostatik (menghambat pertumbuhan mikroorganisme) dan antibiotik yang bersifat bakterisidal (membunuh mikroorganisme).

b. Aspek pejamu

Beberapa aspek pejamu yang perlu diperhatikan dalam pemberian antibiotik antara lain derajat infeksi intensitas infeksi, tempat infeksi, usia, berat badan, faktor genetik dan penyakit komorbid, status imun, kehamilan atau laktasi, riwayat alergi dan faktor sosial ekonomi. Adanya berbagai komorbid pada pejamu seringkali juga menyebabkan menurunnya efikasi dan adekuasi terapi antibiotik, sehingga juga merupakan sebuah faktor risiko terjadi resistensi antibiotik. Hal yang perlu diperhatikan pada aspek pejamu adalah sebagai berikut:

- 1). Kelompok pejamu dengan status imun rendah (faktor risiko internal), antara lain adalah:
 - a). Pasien dengan penyakit kronik, seperti diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, sirosis hati, dan sebagainya.
 - b). Pasien dengan penyakit keganasan.
 - c). Pasien dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).
 - d). Pasien malnutrisi.
 - e). Pasien geriatri (lanjut usia).
- 2). Kelompok pejamu dari lingkungan rentan infeksi (faktor eksternal), antara lain:
 - a). Pasien dirawat inap di rumah sakit dalam waktu lama.
 - b). Pasien menjalani rawat inap di ruang perawatan intensif.

- c). Pasien dengan instrumentasi/pengguna peralatan kedokteran, seperti dialisis peritoneal, kateter urin, trakeostomi, dan sebagainya.
- d). Pasien sosial ekonomi rendah dari komunitas higiene buruk.
- e). Kelompok individu di komunitas yang tinggal bersama dengan pasien terinfeksi bakteri.

c. Aspek bakteri

Bakteri penyebab infeksi merupakan faktor penting dipertimbangkan untuk menentukan terapi kausatif. Studi epidemiologi mengenai pola sensitivitas dan resistensi bakteri merupakan hal sangat penting dilakukan guna kebijakan pemberian terapi antibiotik empiris.

Terapi antibiotik perlu diberikan segera setelah diagnosis sepsis ditegakkan dengan menggunakan strategi deeskalasi, yaitu dimulai dengan pemberian antibiotik empiris kemudian disesuaikan atau dihentikan sesuai dengan respons klinis atau hasil kultur. Terapi antibiotik empiris yakni pemberian antibiotik spektrum luas dapat diberikan baik secara tunggal maupun kombinasi, dapat memiliki spektrum terhadap berbagai kemungkinan kuman penyebab berdasarkan sindrom klinis dan pola kuman yang telah dikumpulkan sebelumnya (antibiogram). Contoh antibiotik spektrum luas untuk terapi empiris adalah golongan karbapenem, sefalosporin generasi 4, piperacilin tazobactam. Obat-obat tersebut dapat diberikan secara tunggal atau dikombinasikan dengan golongan kuinolon anti-pseudomonas (siprofloksasin, levofloksasin) atau aminoglikosida. Antibiotik yang bersifat bakterisostatik tetap dapat digunakan, tergantung pada infeksi penyebab sepsis.

Contoh: makrolida dapat diberikan pada pasien sepsis yang disebabkan pneumonia atipikal. Antibiotik empiris diberikan dosis optimal sesuai dengan panduan, dengan memperhatikan fungsi organ, keamanan dan ketersediaan. Antibiotik perlu diberikan minimal selama 7 hari. (UG)

2. Terapi Antibiotik pada Mikroorganisme Resisten Antibiotik

a. Patogenesis Resistensi Bakteri Secara mikrobiologik, resistensi bakteri dijelaskan sebagai berikut:

1). Resistensi alami

Kuman yang sejak awal memang tidak pernah sensitif terhadap antibiotik tertentu dikatakan memiliki resistensi alami, misalnya: *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap kloramfenikol, dan sebagainya.

2). Resistensi didapat

Suatu keadaan dimana kuman yang awalnya sensitif terhadap antibiotik tertentu mengalami perubahan sifat menjadi resisten.

Untuk menangani bakteri yang telah memiliki resistensi alami terhadap suatu jenis antibiotik tertentu, pemberian antibiotik lain yang secara empiris terbukti memiliki sensitivitas tinggi terhadap bakteri tersebut diperlukan. Di sisi lain, untuk menangani bakteri dengan resistensi didapat, perlu diketahui berbagai penyebab terjadi resistensi didapat tersebut. Resistensi didapat bisa disebabkan oleh 2 faktor:

a). Faktor endogen

Faktor endogen yang menyebabkan resistensi adalah perubahan sifat kuman yang terjadi bukan akibat transfer genetik dari kuman lain. Mutasi genetik terjadi secara internal, namun hal ini dapat tidak disertai perubahan patogenitas dan viabilitas mikroorganisme tersebut. Contoh: pemberian antibiotik amoksisilin yang tidak adekuat atau tidak sesuai indikasi dapat menyebabkan terjadi perubahan enzim internal kuman dan perubahan sifat kuman. Kuman yang pada awalnya sensitif terhadap amoksisilin, berubah menjadi resisten.

b). Faktor eksogen

Faktor eksogen yang menyebabkan resistensi adalah perubahan sifat kuman yang terjadi akibat transfer genetik dari kuman lain, misal melalui plasmid dan transposon yang membawa gen pengkode tertentu. Faktor eksogen dapat mengakibatkan terjadinya perubahan sifat kuman yang mendapat transfer gen

pengkode tersebut sehingga kuman yang awalnya sensitif terhadap antibiotik tertentu menjadi resisten. Plasmid merupakan konjugat yang mampu membawa gen pengkode protein yang diperlukan untuk proses konjugasi. Transposon merupakan konjugat terdapat pada kromosom sel bakteri dan dapat berpindah sendiri dari spesies satu ke spesies lain, bahkan juga dari bakteri Gram negatif ke bakteri Gram positif atau sebaliknya. Selain mutasi genetik, perubahan yang terjadi pada komponen bakteri juga berperan pada terjadinya resistensi antibiotik, misal penurunan permeabilitas membran luar mikroorganisme (misalnya pada kuman Gram negatif) terhadap antibiotik tertentu akan mengakibatkan penurunan infiltrasi antibiotik ke dalam sitoplasma bakteri atau perubahan komponen enzimatik bakteri misalnya terbentuknya beta laktamase yang menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotik golongan beta laktam.

Saat ini bakteri patogen resisten kerap dihubungkan dengan produksi enzim betalaktamase oleh bakteri yang mampu menghidrolisis cincin beta-laktam yang terdapat pada antibiotik golongan penisilin dan turunannya serta golongan sefalosporin. Terjadinya perubahan endogen dan eksogen bakteri membuat bakteri yang awalnya tidak memproduksi betalaktamase, menjadi mampu memproduksi betalaktamase.

Berbagai macam bakteri patogen resisten saat ini dikenal antara lain *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Methicillin Resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE), *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA), dan *Multi Drug Resistant Pseudomonas* (MDR *Pseudomonas*). Bakteri yang dapat memproduksi *extended spectrum beta lactamase* (ESBL) antara lain: *Klebsiella pneumoniae* dan *Enterobacter* (*E. coli*).

b. Faktor Risiko Infeksi Bakteri Resistensi Antibiotik di Komunitas

Bila ditinjau dari segi lingkungan, pada tiga daerah di Amerika Serikat Fridkin SK dkk. menemukan bahwa infeksi

MRSA mayoritas terjadi pada kalangan masyarakat kulit hitam dengan sosio-ekonomi rendah.¹⁶ Hal ini mungkin dapat dijelaskan oleh adanya faktor eksogen lebih menonjol. Pada kondisi sosioekonomi rendah dengan higiene lingkungan buruk, kemungkinan persinggungan antara bakteri satu dengan yang lain menjadi lebih besar sehingga, terjadi peluang transfer genetik (via plasmid dan transposon) antara bakteri satu dengan yang lain menjadi lebih besar.

Fridkin SK dkk. juga menemukan bahwa infeksi MRSA di komunitas ternyata lebih banyak terjadi pada individu kulit hitam berumur kurang dari 2 tahun. Hal ini kemudian dikaitkan dengan aspek pejamu. Pada usia kurang dari 2 tahun, status imun masih rendah.

Moran GJ dkk. pada penelitian yang dilakukan pada pasien dari komunitas yang masuk di 11 unit gawat darurat di Amerika Serikat mendapatkan bahwa bakteri patogen resisten yang terbanyak ditemukan adalah MRSA. Bakteri MRSA ditemukan paling banyak pada sediaan yang diambil dari manifestasi infeksi berupa abses, disusul dengan infeksi spontan lain yang tidak diketahui faktor presipitasinya. Pada penderita HIV, infeksi MRSA hanya dijumpai kurang lebih 4% populasi. Pada pekerja kesehatan, homoseksual, individu yang telah mengkonsumsi antibiotik sebelumnya, infeksi MRSA dijumpai secara berturutan pada 5%, 5%, dan 34% populasi.

Pada studi terdahulu didapatkan insidens bakteri penghasil ESBL cukup tinggi sebagai penyebab infeksi di komunitas. Baiio JR dkk. menemukan 65% pasien dengan kultur urin dan darah yang memiliki isolat bakteri penghasil ESBL berasal dari komunitas. Sebagian besar subjek penelitian dengan bakteri penghasil ESBL adalah wanita dengan infeksi saluran kemih yang memiliki riwayat berobat ke klinik rumah sakit atau ke pusat pelayanan primer sebagai pasien rawat jalan.¹⁸ Faktor endogen terjadi perubahan karakteristik bakteri lebih menonjol, mengingat adanya kemungkinan terapi antibiotik yang tidak diberikan secara tepat guna.

c. Faktor Risiko Infeksi Bakteri Resisten Antibiotik di Rumah Sakit

Penggunaan antibiotik tidak tepat merupakan sumber masalah terjadi mutasi endogenik pada bakteri yang akhirnya menyebabkan timbul bakteri berkarakteristik baru yang resisten terhadap berbagai jenis antibiotik.¹⁹ Penggunaan instrumen medis, seperti kateter urin, *naso-gastric tube* (NGT), *continuous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD) dalam jangka lama juga merupakan faktor risiko terjadi paparan infeksi bakteri patogen resisten.

MDR *Pseudomonas* kerap kali dihubungkan dengan infeksi nosokomial. Angka resistensi *Pseudomonas spp* terhadap antibiotik beta-laktam pada individu rawat inap cukup tinggi. Tingginya angka penggunaan antibiotik beta-laktam dan kekerapan *Pseudomonas* sebagai infeksi nosokomial menjelaskan karakteristik *Pseudomonas spp* baru, sebagai MDR *Pseudomonas*.²⁰ Penelitian Miragaia dkk. pada lima rumah sakit di Denmark dan sebuah rumah sakit di Islandia mendapatkan 30% isolat MRSE pada pasien rawat inap kemudian dikaitkan juga dengan penggunaan instrumen medis.²¹ Smith TL pada dua laporan kasus mengenai infeksi VRSA, menemukan kesamaan pada dua individu yang dilaporkan, keduanya tercatat sebagai pengguna vankomisin jangka lama, pengguna alat peritoneal dialisis, pasien diabetes melitus dengan infeksi pada peritoneum.

d. Pemilihan Antibiotik pada Bakteri Resisten Antibiotik

Saat ini antibiotik pilihan yang digunakan untuk terapi pada infeksi MRSA adalah vankomisin, teikoplanin, linezolid, ceftobiprol. Vankomisin merupakan antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces orientalis*, bersifat bakterisidal kuat untuk stafilokokus dan bekerja pada target dinding sel bakteri. Kasus VRSA pertama ditemukan di Jepang. Dikatakan bahwa kasus *Staphylococcus aureus* resisten terhadap vankomisin masih jarang. Tingkat resistensi yang dijumpai masih berada pada taraf *intermediate*, sehingga banyak ahli menyebut sebagai *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA).

Maor dkk. pada tahun 2007 menemukan insidens VISA sebesar 6% dari isolat yang diambil dari kultur darah pada sebuah rumah sakit di tingkat tersier di Sheba Medical Center, Israel. Pada tahun 2006 hanya dilaporkan empat buah kasus dengan infeksi VRSA dengan pola genetik menyerupai pola genetik pada *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE). Belum dapat dijelaskan sepenuhnya mengenai mekanisme bagaimana terjadinya perubahan genetik dan biokimiawi pada *Staphylococcus aureus* menjadi resisten terhadap vankomisin. Hingga saat ini belum ditemukan *drug of choice* pada kasus infeksi VRSA. Benquan dkk. pada laporan kasus menyebutkan bahwa pemberian kombinasi vankomisin dan imipenem memberi hasil cukup baik. Antibiotik golongan oxazolidinon mungkin dapat dipikirkan sebagai salah satu alternatif pengobatan VRSA.

MDR *Pseudomonas* merupakan bakteri gram negatif yang memproduksi betalaktamase. Berbagai kepustakaan dan para ahli masih berkesimpulan bahwa kepekaan antibiotik golongan meropenem dan imipenem masih tinggi terhadap MDR *Pseudomonas*, sehingga digunakan dalam pengobatan infeksi nosokomial disebabkan *Pseudomonas spp.*

Kepekaan ESBL masih tergolong cukup tinggi terhadap antibiotik golongan karbapenem, kuinolon, ceftazidim, piperacillin-tazobactam. Sehingga karbapenem masih sebagai terapi pilihan pada kasus individu dengan infeksi ESBL. Pemberian antibiotik dengan antibeta laktamase, seperti sulbatam, tazobactam dan asam klavulanat juga merupakan terapi pilihan yang dapat diberikan pada ESBL.

- e. Terapi Antibiotik berbasiskan Pedoman Menurut Lokasi Infeksi

Berikut pedoman pilihan antibiotik empiris berbasis lokasi infeksi yang telah dipublikasi.

Tabel 5. Pilihan antibiotik empiris menurut lokasi infeksi

No	Fokus infeksi	Pilihan antibiotik
1	Pneumonia komunitas	- Beta laktam (sefotaksim, seftriakson, ampicilin sulbaktam) PLUS azitromisin atau fluorokuinolon (untuk pasien alergi penisilin, direkomendasikan fluorokuinolon respirasi dan aztreonam) - Untuk infeksi <i>Pseudomonas</i>, gunakan beta laktam antipneumokokal, antipseudomonas (piperacillin-tazobactam, cefepim, imipenem, atau meropenem) plus siprofloksasin atau levofloksasin (750 mg) ATAU beta laktam tersebut di tambah aminoglikosida dan azitromisin ATAU beta laktam tersebut tambah aminoglikosida dan fluorokuinolon antipneumokokal (untuk pasien alergi penisilin, direkomendasikan aztreonam sebagai pengganti beta laktam) - Pada MRSA dari komunitas, ditambah vankomisin atau linezolid
2	Pneumonia nosokomial	Sefalosporin antipseudomonas (cefepim, ceftazidim) ATAU karbapenem antipseudomonas (imipenem, meropenem) ATAU beta laktam/penghambat beta laktamase

		(piperasilin tazobactam) PLUS Fluorokuinolom antipseudomonas (siprofloksasin atau levofloksasin) ATAU aminoglikosida (amikasin, gentamisin, tobramisin) PLUS Linezolid atau vankomisin
3	Infeksi intraabdomen komunitas	- Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, ertapenem atau piperasilin tazobactam - Kombinasi cefepim, ceftazidim, siprofloksasin, atau levofloksasin PLUS metronidazol
4	Infeksi intraabdomen nosokomial	- Karbapenem, piperasilin tazobactam - Jika peta kuman lokal menunjukkan insiden MRSA tinggi: vankomisin
5	Infeksi kulit dan jaringan lunak	Purulen: vankomisin, linezolid Non purulen: - Piperasilin tazobactam plus vankomisin - Klindamisin atau metronidazol PLUS aminoglikosida atau fluorokuinolon - Imipenem atau meropenem atau ertapenem - Sefotaxim PLUS metronidazol atau klindamisin
6	Infeksi saluran kemih	- Sefalosporin generasi 3 - Fluorokuinolon (siprofloksasin dan levofloksasin) - beta laktam/penghambat beta laktamase anti Pseudomonas - Karbapenem
7	Infeksi susunan saraf pusat	dengan atau tanpa aminoglikosida Vankomisin plus sefalosporin generasi 3

8	Infeksi terkait kateter intravaskular	Sefalosporin generasi 4, karbapenem, beta laktam/ penghambat beta laktamase dengan atau tanpa aminoglikosida Pada layanan kesehatan dengan prevalens MRSA tinggi: ditambah vankomisin
---	---------------------------------------	--

3. Resusitasi Awal dan Penanganan Infeksi

a. Resusitasi Inisial

Penilaian hemodinamik awal berdasarkan pemeriksaan fisik, tanda vital, tekanan vena sentral, dan produksi urin pada

umumnya gagal mendeteksi hipoksia jaringan global yang persisten. Oleh karena itu diupayakan strategi resusitasi yang lebih definitif menggunakan manipulasi *preload* dan *afterload* serta memperbaiki kontraktilitas jantung untuk mencapai keseimbangan antara hantaran oksigen sistemik dan kebutuhan oksigen.

Resusitasi dilakukan segera pada pasien renjatan septik. Renjatan septik dalam hal ini didefinisikan sebagai hipotensi persisten setelah pemberian cairan inisial atau konsentrasi laktat darah ≥ 4 mmol/L. Peningkatan konsentrasi laktat serum menandakan adanya hipoperfusi jaringan pada pasien berisiko yang tidak mengalami hipotensi. Berikut adalah target resusitasi inisial selama 6 jam pertama:

- Tekanan vena sentral (*central venous pressure*, CVP) 8-12 mmHg
- Tekanan arteri rerata (*mean arterial pressure*, MAP) ≥ 65 mmHg
- Jumlah urin $\geq 0,5$ mL/kg/jam
- ScvO₂ atau SvO₂ masing-masing $\geq 70\%$ atau $\geq 65\%$

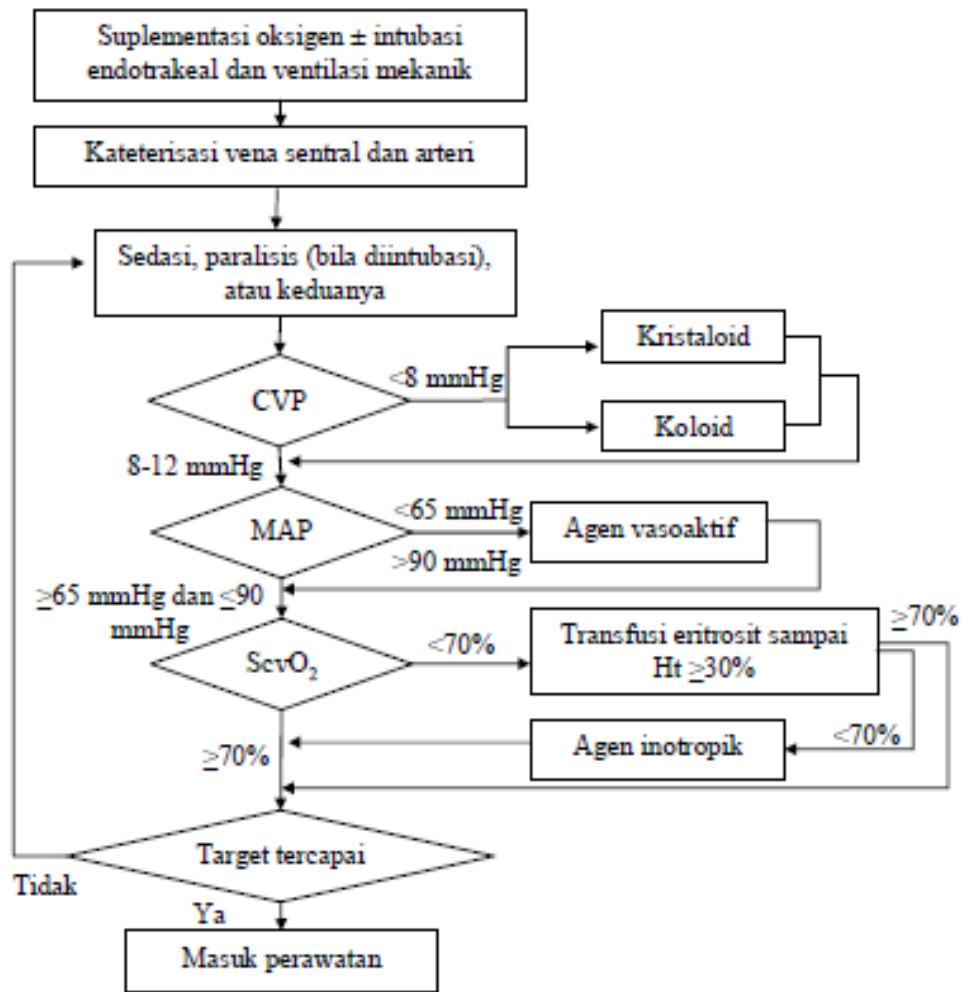
Target MAP lebih dipilih dibandingkan target tekanan darah sistolik karena lebih menggambarkan ambang autoreglukosasi aliran darah ke organ. Mekanisme autoreglukosasi pada organ jantung, ginjal, dan sistem saraf pusat terganggu pada MAP < 60 mmHg, maka dipilih target MAP ≥ 65 mmHg untuk menjamin perfusi organ. Pada pasien dengan hipertensi kronik, dibutuhkan MAP lebih tinggi untuk mencapai perfusi organ yang adekuat.

Pada pasien dalam ventilasi mekanik, gangguan pompa ventrikel, tekanan abdomen yang meningkat, atau disfungsi diastolik, target CVP direkomendasi lebih tinggi, yakni 12-15 mmHg.

Protokol *early goal-directed therapy* (EGDT) (Gambar 1) terbukti mampu laksana serta meningkatkan kesintasan pasien renjatan septik pada suatu studi acak terkontrol. EGDT berhasil menurunkan mortalitas 28 hari dan secara signifikan memperbaiki luaran bila dilaksanakan sedini mungkin. Mortalitas akibat kolaps kardiovaskular mendadak

terbukti lebih kecil. Bila kolaps kardiovaskular dapat dihindari, kebutuhan vasopresor, ventilasi mekanik, dan pemasangan kateter arteri pulmonal juga akan berkurang. Studi prospektif selama 2 tahun di unit gawat darurat sebuah rumah sakit di Amerika Serikat terhadap 156 pasien sepsis berat dan renjatan septik, EGDT terbukti menurunkan mortalitas 9%. Pada EGDT dilakukan resusitasi agresif dini ditujukan untuk mencegah terjadi kerusakan sistemik ireversibel. Pasien menjalani EGDT lebih sedikit memerlukan ventilasi mekanik meskipun terapi cairan lebih agresif dalam 6 jam pertama. Hal ini dapat dijelaskan dengan penurunan IL-8 – dihubungkan dengan kejadian *acute lung injury* (ALI). IL-8 menurun secara signifikan dalam 12-72 jam pada pasien yang menjalani EGDT.

Hipoksia global jaringan, selain menjadi stimulus terjadi sindrom respon inflamasi sistemik, juga berkontribusi menyebabkan aktivasi endotel dan mengganggu keseimbangan homeostasis antara koaglukosasi, permeabilitas vaskular, dan tonus vaskular. Mekanisme ini mengakibatkan kegagalan mikrosirkulasi, hipoksia jaringan refrakter, dan disfungsi organ. Ketika terapi awal tidak komprehensif, progresi akan terjadi dan tata laksana hemodinamik agresif serta terapi lain akan tidak efektif atau malah membahayakan. *Goal-directed therapy* yang dilaksanakan pada stadium awal dari sepsis berat dan renjatan septik memberikan keuntungan jangka pendek dan jangka panjang secara signifikan. Keuntungan ini disebabkan karena identifikasi pasien risiko tinggi gagal kardiovaskular dan intervensi untuk memulihkan keseimbangan antara hantaran dan kebutuhan oksigen dilakukan lebih dini.



Gambar 1. Protokol early goal-directed therapy⁴²

CVP = *central venous pressure*, MAP = *mean arterial pressure*,

ScvO₂ = *superior vena cava oxygen saturation*

Dalam 6 jam pertama resusitasi sepsis berat atau renjatan septik, bila target ScvO₂ atau SvO₂ tidak tercapai meskipun CVP sudah mencapai target, direkomendasi pemberian transfusi *packed red blood cell* (PRC) untuk mencapai hematokrit $\geq 30\%$ dan/atau infus dobutamin (maksimum 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$).

Meskipun protokol EGDT yang menggunakan tekanan vena sentral dan ScvO₂ sebagai parameter resusitasi telah diterima baik sebagai pedoman protokol resusitasi pasien sepsis dengan gangguan hemodinamik, tiga penelitian besar yang dipublikasi pada tahun 2014 dan 2015, yakni ProCESS, ARISE dan ProMiSe, menunjukkan tidak terdapat keunggulan pemantauan resusitasi dengan menggunakan CVP dan ScvO₂ pada semua pasien dengan renjatan septik yang telah

menerima antibiotik dan resusitasi cairan dengan adekuat. Dengan didasarkan pada bukti baru tersebut, SSC memperbaharui kelompok tindakan resusitasi seperti yang dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 6a. Rekomendasi resusitasi awal dan masalah masalah infeksi

A. Resusitasi awal

1. Lakukan resusitasi terukur sesuai protokol pada pasien sepsis dengan tanda hipoperfusi jaringan (didefinisikan sebagai hipotensi menetap setelah pemberian cairan awal atau kadar laktat darah ≥ 4 mmol/L). Target selama 6 jam pertama resusitasi:
 - a. CVP 8-12 mmHg
 - b. MAP ≥ 65 mmHg
 - c. Produksi urin $\geq 0,5$ mL/kg/jam
 - d. Saturasi oksigen vena sentral (vena kava superior) 70% atau vena campuran 65% (1C)

2. Target resusitasi pada pasien dengan peningkatan kadar laktat adalah menormalkan kadar laktat (2C)

Beberapa pedoman klinis dapat dipakai untuk menilai kecukupan perfusi antara lain MAP, waktu pengisian kapiler normal, tidak tampak kulit berbintik (*skin mottling*), ekstremitas hangat dan kering, nadi perifer teraba dengan baik, perbaikan kesadaran pasien seperti sebelum terjadi sepsis, produksi urin $> 0,5$ mL/kg/jam. Pada daerah di mana pemantauan perfusi dengan menggunakan alat invasif dan kadar laktat masih menjadi kendala, pemantauan kecukupan perfusi terutama dilakukan dengan mengandalkan pemeriksaan MAP. MAP didapatkan dari (tekanan sistolik + 2 tekanan diastolik): 3. Meskipun perfusi jaringan adekuat banyak terjadi pada tekanan darah arteri sistolik > 90 mmHg, pada beberapa pasien perfusi jaringan dapat berlangsung secara adekuat pada

tekanan darah arteri yang lebih rendah. Di sisi lain, pencapaian tekanan darah arteri normal tidak selalu berhubungan dengan perfusi jaringan adekuat.⁴³

Resusitasi perlu dilakukan dengan menggunakan protokol yang telah distandarisasi yakni protokol EGDT dengan penekanan pada aspek kecukupan perfusi jaringan, tidak semata-mata pada stabilisasi hemodinamik saja (Gambar 1). Penelitian ProCESS menunjukkan bahwa resusitasi cairan secara adekuat dan penilaian klinis kecukupan sirkulasi segera setelah pengenalan dini sepsis merupakan fokus utama tata laksana sepsis untuk menurunkan mortalitas pasien sepsis berat dan renjatan septik.⁴⁴

B. Penapisan terhadap sepsis dan peningkatan layanan

1. Lakukan penapisan rutin pada pasien sakit kritis yang berpotensi terinfeksi menjadi sepsis berat agar implementasi terapi dapat dilakukan lebih awal (1C)
2. Upayakan perbaikan layanan tata kelola sepsis berat berdasarkan prosedur yang diatur oleh rumah sakit (UG)

Penapisan dini terhadap pasien sepsis berat dapat menggunakan perangkat seperti tercantum pada Lampiran 1.

C. Diagnosis

1. Pemeriksaan kultur yang tepat dilakukan sebelum memulai terapi antimikroba (1C). Darah setidaknya 2 set botol (aerob dan anaerob) sudah harus diambil sebelum terapi antimikroba. Satu set diambil perkutan dan satu lagi diambil melalui akses vena, kecuali akses vena tersebut terpasang < 48 jam (1C).
2. Gunakan pemeriksaan 1,3 beta-D-glucan (2B), atau pemeriksaan antibodi mannan dan anti-mannan (2C) jika tersedia, pada kondisi dimana kandidiasis invasif merupakan diagnosis banding penyebab infeksi.
3. Gunakan pemeriksaan pencitraan segera untuk sumber infeksi yang potensial (UG).

Identifikasi mikroorganisme penyebab sepsis berguna untuk mengkonfirmasi diagnosis sepsis dan memandu terapi antimikroba. Identifikasi mikroorganisme dijadikan dasar untuk terapi empiris bagi pasien sepsis dengan dugaan fokus infeksi

pada kasus serupa. Untuk keperluan kultur, sampel darah, cairan, atau jaringan dari tempat infeksi yang dicurigai perlu diambil dalam kondisi aseptik. Punksi lumbal dapat dipertimbangkan untuk dikerjakan pada pasien sepsis dengan fokus infeksi yang belum jelas. Diprioritaskan pengambilan 2 set kultur aerob. Kultur anaerob perlu dilakukan terutama bila terdapat indikasi tertentu, yakni pada pasien keganasan, kelainan hematologi, transplantasi organ, riwayat pembedahan saluran cerna, obstetrik, ginekologi, obstruksi saluran cerna, diabetes melitus, pasca-splenektomi, penggunaan obat sitostatika, kortikosteroid, abses yang tidak didrainase.

Prosedur yang direkomendasikan untuk pelaporan kultur darah adalah segera setelah sebuah tes dinyatakan positif oleh instrumen kultur darah atau metode manual, informasi hasil positif ini harus segera diinformasikan kepada klinisi yang menangani pasien tersebut. Pewarnaan Gram harus dilakukan pada kultur darah yang positif tersebut. Hasil pembacaan pewarnaan gram serta morfologinya segera dilaporkan kepada klinisi yang menangani pasien tersebut. Dianjurkan penyampaian informasi juga dilakukan secara langsung kepada klinisi/dokter yang menangani pasien tersebut, tidak hanya menjawab melalui dokumentasi tertulis (atau interpretasi tertulis) atau input sistem rumah sakit. Hal ini untuk memastikan klinisi/dokter yang merawat pasien memiliki informasi data yang tepat dan dapat digunakan untuk melakukan perawatan yang sesuai target atau tujuan. Sejalan dengan hal tersebut, rumah sakit harus terus mencari uji diagnosis yang tepat untuk identifikasi organisme dan melakukan tes kepekaan antibiotik, yang hasilnya dapat dilaporkan kepada klinisi sehingga dapat membantu para klinisi untuk memberikan terapi antibiotik yang tepat/sesuai target.

Bila sarana kultur mikrobiologi tidak tersedia, sampel tetap perlu diambil untuk analisis visual atau mikroskopik. Pewarnaan Gram harus dilakukan sebagai sarana deteksi dini. Interpretasi pemeriksaan Gram memerlukan keterampilan tersendiri. Bila dicurigai terjadi infeksi parasit, dilakukan uji laboratorium spesifik (misal analisis darah tebal untuk diagnosis malaria). Hasil uji

mikrobiologi perlu secepatnya dikomunikasikan kepada klinisi.
D. Terapi antimikroba 1. Antimikroba intravena yang efektif diberikan dalam waktu satu jam sejak diagnosis renjatan septik (1B) dan sepsis berat tanpa renjatan (1C), sebagai target terapi. 2. a. Terapi antiinfeksi empiris awal dapat berupa satu atau lebih obat yang memiliki aktivitas terhadap semua patogen yang mungkin (bakteri dan/atau jamur atau virus) dan juga memiliki kemampuan penetrasi dalam konsentrasi adekuat ke dalam jaringan yang diduga menjadi sumber infeksi (1B). b. Rejimen antimikroba yang diberikan harus dinilai setiap hari untuk melihat kemungkinan deeskalasi (1B). 3. Gunakan kadar prokalsitonin rendah atau biomarker lain yang serupa untuk membantu klinisi menghentikan terapi antibiotik empiris pada pasien yang awalnya memiliki tampilan klinis sepsis, namun ternyata tidak memiliki bukti infeksi (2C). 4. a. Terapi empiris kombinasi digunakan untuk pasien neutropenia dengan sepsis berat (2B) dan untuk pasien yang sulit diterapi karena adanya patogen resisten terhadap banyak obat seperti <i>Acinetobacter</i> dan <i>Pseudomonas</i> spp. (2B). Untuk pasien tertentu dengan infeksi berat disertai kegagalan napas dan renjatan septik karena bakteremia <i>P. aeruginosa</i> diberikan terapi kombinasi beta-laktam spektrum luas dengan aminoglikosida atau fluorokuinolon (2B). Untuk pasien renjatan septik karena bakteremia <i>Streptococcus pneumoniae</i> diberikan terapi kombinasi beta-laktam dan makrolid (2B). b. Terapi empiris kombinasi sebaiknya tidak diberikan lebih dari 3-5 hari. Deeskalasi harus segera dilakukan sesudah patogen definit diketahui (2B). 5. Lama terapi antimikroba sebaiknya 7-10 hari; pemberian lebih lama terutama pada pasien-pasien dengan respons klinis lambat, fokus infeksi tidak dapat didrainase, bakteremia <i>S. aureus</i>; beberapa infeksi jamur dan virus atau defisiensi imun, termasuk neutropenia (2C). 6. Terapi antivirus dimulai seawal mungkin pada pasien dengan sepsis berat atau renjatan sepsis dengan penyebab virus (2C).
7. Antimikroba tidak diberikan pada pasien dengan kondisi inflamasi berat yang terbukti bukan disebabkan oleh noninfeksi (UG). Cukup jelas

CVP = *central venous pressure*; EGDT = *early goal-directed therapy*; MAP = *mean arterial pressure* ; ProCESS = *Protocol-Based Care for Early Septic Shock*

b. Kontrol Sumber Infeksi

Pada kasus bedah, infeksi dapat terjadi sebelum maupun setelah pembedahan, bahkan dapat pula terjadi pada pasien yang tidak menjalani atau tidak membutuhkan tindakan pembedahan. Tindakan bedah tepat waktu, dengan melakukan pengendalian sumber infeksi (*source control*) merupakan cara terbaik untuk menekan respons peradangan berlebihan. Pengendalian sumber infeksi atau *source control* merupakan semua bentuk upaya yang dilakukan untuk menghilangkan sumber infeksi, mengendalikan kontaminasi yang sedang berlangsung dan mengembalikan anatomi serta fisiologi seperti kondisi premorbid. Fokus infeksi yang memerlukan tindakan pengendalian sumber infeksi, antara lain:

- Abses intra-abdomen
- Perforasi organ gastrointestinal
- Iskemia usus
- Kolangitis
- Pielonefritis
- Infeksi jaringan lunak disertai nekrosis
- Empiema
- Artritis septik
- Fraktur terbuka
- Infeksi kaki diabetik

Pengendalian sumber infeksi harus senantiasa memperhatikan beberapa faktor berikut:

- Ketidakpastian diagnostik
- Stabilitas fisiologi
- Kondisi kesehatan premorbid
- Intervensi bedah sebelumnya
- Keterampilan dan pengalaman ahli bedah
- Waktu operasi (*timing*)
- Ketersediaan fasilitas pendukung

Adapun prinsip utama pengendalian sumber infeksi terdiri atas 3 “D”, yaitu:

- Drainase abses. Terbentuknya abses akan mengisolasi sumber infeksi dari sirkulasi sistemik, sekaligus menghambat masuknya sel imun dan antimikroba. Drainase memfasilitasi jalan keluar isi abses sehingga proses inflamasi berangsur berkurang. Upaya ini harus dapat menjamin aliran isi abses ke luar dan dianggap berhasil bila terbentuk sinus atau fistula yang terkendali. Tujuan di atas harus dapat tercapai dengan risiko dan perubahan fisiologi seminimal mungkin.
- *Debridement* jaringan non vital atau terinfeksi. Jaringan non vital dan bekuan darah merupakan media yang baik untuk pertumbuhan mikroorganisme. Disamping itu, benda asing (implan) meningkatkan risiko terjadi infeksi. *Debridement* adalah proses membuang jaringan non vital, termasuk benda asing (implan) yang dapat memicu pertumbuhan mikroorganisme.
- Terapi definitif untuk mengembalikan anatomi dan fungsi. Tujuan utama terapi definitif adalah mengembalikan fungsi dengan risiko paling minimal. Tindakan ini dilakukan dengan tetap mengantisipasi kebutuhan rekonstruksi di kemudian hari. Operasi ulang (reoperasi) sedapat mungkin ditunda sampai terjadi resolusi dari seluruh komplikasi. Upaya ini membutuhkan persiapan preoperatif komprehensif baik dari sisi pasien maupun tim medis yang menangani

1). Waktu Tindakan

Semua aspek pengendalian sumber infeksi harus dikerjakan dengan pemilihan waktu (*timing*) yang tepat. Secara umum, prinsip yang dipakai adalah semakin cepat semakin baik. Namun demikian, urgensi tindakan ditentukan oleh perubahan kondisi klinis pasien.

2). Komplikasi

Komplikasi pengendalian sumber infeksi seringkali merupakan kombinasi dari kesalahan teknis dan faktor lokal yang mengganggu proses penyembuhan. Kontrol drainase dan fistulasi serta pemberian dukungan nutrisi yang baik merupakan kunci sukses dalam upaya ini.

Tabel 6b. Rekomendasi resusitasi awal dan masalah-masalah infeksi

E. Kontrol sumber infeksi 1. Diagnosis anatomis spesifik yang memerlukan kontrol sumber infeksi segera dicari didiagnosis dan disingkirkan, jika memungkinkan intervensi untuk kontrol sumber infeksi dilakukan dalam 12 jam pertama sesudah diagnosis dibuat (1C). 2. Jika nekrosis peripankreatik yang terinfeksi diidentifikasi sebagai potensial sumber infeksi, intervensi definitif paling baik ditunda sampai batas jaringan viabel dan nonviabel terbentuk (2B). 3. Ketika kontrol sumber infeksi diperlukan pada pasien sepsis berat, lakukan intervensi dengan dampak cedera fisiologi minimal (contoh: drainase perkutan lebih baik daripada drainase bedah untuk abses) (UG). 4. Jika alat akses intravaskular dianggap sebagai sumber dari sepsis berat atau renjatan septik, alat tersebut sebaiknya segera dikeluarkan sesudah alat akses vaskular yang baru dipasang (UG). Pada kasus sepsis berat yang membutuhkan kontrol sumber infeksi, 'kelompok tindakan' (<i>bundle</i>) resusitasi perlu dilakukan dalam 6 jam pertama (Tabel 7 dan Lampiran 1), dilanjutkan dengan kontrol sumber infeksi dalam 12 jam pertama.
F. Pencegahan infeksi 1. a. Dekontaminasi oral selektif dan dekontaminasi digestif selektif sebaiknya dilakukan dan diinvestigasi sebagai metode untuk menurunkan insidens VAP (2B). b. Klorheksidin glukonat oral digunakan sebagai suatu bentuk dekontaminasi oral untuk menurunkan risiko VAP pada pasien ICU dengan sepsis berat (2B).

ICU= *intensive care unit* ; VAP = *ventilator-associated pneumonia*

Tabel 7. Kelompok tindakan resusitasi

Terpenuhi dalam 3 jam 1. Ukur kadar laktat 2. Pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotik 3. Pemberian antibiotik spektrum luas 4. Pemberian kristaloid 30 mL/kg untuk hipotensi atau laktat > 4 mmol/L
Terpenuhi dalam 6 jam 5. Pemberian vasopresor (untuk hipotensi yang tidak berespons terhadap resusitasi cairan awal) untuk mempertahankan MAP $\geq$ 65 mmHg 6. Jika hipotensi arteri menetap walaupun resusitasi volume telah dikerjakan (renjatan septik) atau laktat awal $\geq$ 4 mmol/L (36 mg/dL): - Ukur CVP $\geq$ 8 mmHg - Ukur ScvO₂ $\geq$ 70% 7. Ukur kembali kadar laktat jika terdapat peningkatan kadar laktat dengan target kadar laktat normal

CVP = *central venous pressure* ; MAP = *mean arterial pressure* ; ScvO₂ = *superior vena cava oxygen saturation*

4. Tata Laksana Hemodinamik dan Terapi Penunjang

a. Terapi Cairan

Pada fase awal sepsis terjadi fase hipovolemik hipodinamik. Oleh karena itu diperlukan resusitasi cairan yang adekuat. Hipovolemia terjadi karena penambahan volume cairan interstisial karena ekstrasvasasi cairan, sehingga aliran darah balik vena berkurang. Penggantian volume pada pasien renjatan septik akan memperbaiki fungsi jantung dan hantaran oksigen secara signifikan, dengan demikian meningkatkan perfusi jaringan dan menghentikan metabolisme anaerob. Pemberian cairan dilakukan dengan pemantauan melalui kateter vena sentral. Target CVP $\geq$ 8 mmHg ($\geq$ 12 mmHg bila dalam ventilasi mekanik). *Fluid challenge* adalah pemberian cairan intravena dalam jumlah banyak dalam waktu singkat dengan pemantauan ketat untuk evaluasi respons pasien sekaligus menghindari terjadi edema paru. Berikan *fluid challenge* 1000 mL kristaloid atau

300-500 mL koloid dalam waktu 30 menit. Pemberian cairan lebih banyak dan lebih cepat diperlukan pada hipoperfusi jaringan yang diinduksi sepsis. Meskipun penyebab takikardia pada pasien sepsis multifaktor, penurunan laju nadi setelah resusitasi cairan menandakan perbaikan volume intravaskular. *Fluid challenge* ini disarankan untuk tetap diberikan selama didapatkan perbaikan hemodinamik. Kecepatan pemberian cairan harus diturunkan bila tekanan pengisian jantung meningkat tanpa diikuti perbaikan hemodinamik. Sebagai pertimbangan, pada fase sepsis lebih berat, hipotensi akan lebih refrakter terhadap pemberian cairan.

Derajat defisit volume intravaskular pada pasien sepsis berat bervariasi. Karena venodilatasi dan kebocoran kapiler yang terus berlangsung, sebagian besar pasien memerlukan resusitasi cairan yang agresif selama 24 jam pertama. *Input* akan lebih besar dibandingkan *output*, sehingga rasio *input/output* tidak bermanfaat untuk menilai keberhasilan resusitasi cairan dalam waktu tersebut.

Resusitasi cairan disarankan menggunakan koloid alami atau artifisial atau kristaloid. Karena volume distribusi lebih besar pada cairan kristaloid, resusitasi dengan kristaloid membutuhkan lebih banyak cairan dibandingkan koloid, dengan efek samping edema lebih besar. Kristaloid yang banyak digunakan antara lain NaCl 0,9% dan Ringer laktat. Pemberian 1 L kristaloid isotonik akan mengekspansi volume intravaskular sebanyak 100-200 mL. Koloid yang banyak digunakan untuk resusitasi inisial meliputi albumin 5% dan *hydroxyethyl starch*. Satu liter *hydroxyethyl starch* meningkatkan volume intravaskular 700-1000 mL. Dikatakan bahwa mortalitas pada pasien sepsis yang menggunakan koloid tidak menurun signifikan. Studi SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) menunjukkan bahwa pemberian albumin aman dan sama efektifnya dengan kristaloid. Satu liter albumin 5% meningkatkan volume intravaskular 500-1000 mL. Albumin 25% diperlukan untuk mobilisasi volume ekstrasvaskular. 100 mL albumin 25% menambah volume

intravaskular 400-500 mL dalam 1 jam setelah pemberian. Dalam kasus renjatan septik yang permeabilitas vaskular meningkat, peningkatan volume akan kurang dari yang diharapkan.

Komplikasi utama resusitasi cairan adalah edema paru dan edema sistemik. Edema ini dipermudah dengan peningkatan permeabilitas vaskular pada renjatan septik. Edema jaringan akan mengurangi tekanan oksigen jaringan karena menjauhnya jarak yang harus ditempuh oksigen untuk berdifusi ke dalam sel.

Tabel 8a. Tatalaksana bantuan hemodinamik

G . Terapi cairan untuk sepsis berat 1. Cairan pilihan untuk resusitasi awal sepsis berat dan renjatan septik adalah kristaloid (1B) 2. Penggunaan cairan koloid hidrosietil <i>starch</i> dihindari untuk resusitasi sepsis berat dan renjatan septik (1B) 3. Pada resusitasi sepsis berat dan renjatan septik, albumin isoonkotik diberikan ketika pasien membutuhkan cairan kristaloid dalam jumlah banyak (2C) 4. Uji pemberian resusitasi cairan (<i>fluid challenge</i>) pada pasien sepsis dengan tanda gangguan hipoperfusi jaringan yang dicurigai dalam keadaan hipovolemia dilakukan dengan pemberian cairan kristaloid minimal 30 mL/kgBB (albumin isoonkotik dapat diberikan dalam jumlah sama) (1C)
--

5. Uji pemberian resusitasi cairan ini dapat dilakukan secara berulang selama pemberian cairan tersebut dapat memperbaiki kondisi hemodinamik berdasar parameter secara dinamis (perubahan *pulse pressure*, variasi *stroke volume*) atau secara statis (tekanan arteri, laju nadi) (UG)

Pemilihan cairan kristaloid untuk resusitasi dapat menggunakan ragam yang tersedia di setiap rumah sakit dengan pemantauan parameter hemodinamik. Uji pemberian resusitasi cairan dilakukan dalam waktu 15-30 menit. Pemilihan cairan koloid untuk resusitasi sebaiknya dengan albumin 5%. Jika tidak tersedia, dapat digunakan jenis koloid turunan gelatin yang memiliki berat molekul lebih kecil. Tidak dianjurkan menggunakan jenis hidroksietil starch.

b. Vasopresor

Terapi vasopresor diperlukan untuk mempertahankan perfusi pada kondisi hipotensi yang membahayakan nyawa, meskipun hipovolemia masih belum teratasi. Target penggunaan vasopresor adalah mempertahankan $MAP \geq 65$ mmHg. Di bawah MAP tersebut, mekanisme autoreglukosasi dapat tidak berfungsi, dan perfusi berbanding lurus dengan tekanan darah. Pasien seperti ini memerlukan terapi vasopresor untuk mencapai tekanan perfusi minimal dan mempertahankan aliran darah adekuat. Titrasi norepinefrin hingga mencapai $MAP \geq 65$ mmHg terbukti mempertahankan perfusi jaringan. Kondisi komorbid pasien juga perlu menjadi pertimbangan dalam menentukan target MAP pasien. Sebagai contoh, MAP 65 mmHg mungkin terlalu rendah untuk pasien dengan hipertensi berat tidak terkontrol namun mungkin adekuat untuk pasien usia muda yang sebelumnya normotensi.

Resusitasi cairan adekuat merupakan aspek penting dalam tata laksana hemodinamik pasien renjatan septik dan ideal telah tercapai sebelum vasopresor dan inotropik diberikan namun penggunaan vasopresor secara dini pada pasien dengan renjatan berat seringkali diperlukan. Hal ini dikarenakan keterlambatan pemberian vasopresor juga berkaitan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan. Pilihan vasopresor inisial adalah norepinefrin dan dopamin diberikan melalui vena sentral. Epinefrin, fenilefrin, dan

vasopresin tidak direkomendasikan sebagai vasopresor inisial pada renjatan septik. Sampai saat ini belum ada bukti yang mengunggulkan satu jenis katekolamin dibanding lainnya sebagai vasopresor. Beberapa studi mengunggulkan kombinasi norepinefrin dan dopamin dibanding epinefrin (akibat efek samping takikardia, penurunan sirkulasi splanknik, dan hiperlaktemia) atau fenilefrin. Meskipun demikian, tidak ada bukti yang menunjukkan epinefrin menyebabkan luaran lebih buruk. Dopamin meningkatkan MAP dan curah jantung, terutama akibat peningkatan volume sekuncup dan laju jantung. Norepinefrin meningkatkan MAP karena efek vasokonstriksinya, dengan efek minimal terhadap laju jantung dan lebih minimal lagi terhadap peningkatan volume sekuncup dibandingkan dopamin. Hal ini disebabkan efek agonis α -norepinefrin lebih dominan dibandingkan efek agonis β -nya. Keduanya dapat digunakan sebagai lini pertama untuk mengatasi hipotensi pada sepsis. Namun kemudian dikatakan bahwa norepinefrin lebih poten dibandingkan dopamin dan lebih efektif mengatasi hipotensi pada kondisi renjatan septik. Dopamin lebih bermanfaat pada pasien dengan penurunan fungsi sistolik namun lebih sering menyebabkan takikardia dan lebih aritmogenik. Selain itu dopamin juga dapat memengaruhi respons endokrin melalui poros hipotalamus- hipofisis dan memiliki efek immunosupresif. Efek positif lain dari norepinefrin adalah meningkatnya aliran darah ke ginjal dan dengan demikian memperbaiki bersihan kreatinin akibat efek vasokonstriksinya yang lebih dominan di arteriol eferen dibanding arteriol aferen. Serum laktat juga mengalami penurunan sehingga norepinefrin dinilai memperbaiki oksigenasi jaringan.

Epinefrin digunakan sebagai pilihan dalam renjatan septik bila tekanan darah tidak memberi respons dengan norepinefrin atau dopamin. Epinefrin meningkatkan MAP dengan meningkatkan indeks jantung, volume sekuncup, dan sedikit meningkatkan resistensi vaskular sistemik serta laju jantung. Hantaran oksigen diperbaiki namun konsumsi oksigen juga meningkat dengan penggunaan epinefrin ini.

Penggunaannya dibatasi karena efek epinefrin yang menurunkan aliran darah ke lambung dan meningkatkan konsentrasi laktat.

Secara umum, komplikasi penggunaan vasopresor yang harus diwaspadai adalah takikardia, takiaritmia, iskemia atau infark miokardium, serta iskemia dan nekrosis ekstremitas. Karena aliran darah splanik juga menurun, vasopresor dapat menyebabkan *stress ulcer*, ileus, malabsorpsi, dan infark usus.

Kadar vasopresin pada kondisi renjatan septik diketahui lebih rendah dibandingkan kadar seharusnya dalam kondisi renjatan lain. Berbagai studi menunjukkan bahwa konsentrasi vasopresin meningkat pada awal renjatan septik namun konsentrasinya turun menjadi normal pada sebagian besar pasien yang mengalami renjatan septik berkepanjangan dalam waktu 24 hingga 48 jam. Kondisi ini dikenal sebagai defisiensi vasopresin relatif. Vasopresin dosis rendah dapat efektif meningkatkan tekanan darah pada pasien yang refrakter terhadap vasopresor lain dan terbukti pula menurunkan kebutuhan katekolamin. Penggunaan vasopresin dosis rendah, 0,03 unit/menit, diperbolehkan bila dikombinasi dengan norepinefrin. Selama pemberian vasopresin diperlukan pengukuran curah jantung untuk memantau kecukupan perfusi. Waktu pemberian terbaik adalah 24 jam setelah kejadian syok. Pemberian dopamin dosis rendah untuk mempertahankan fungsi ginjal tidak direkomendasikan.

Tabel 8b. Tatalaksana bantuan hemodinamik

H. Vasopresor

1. Terapi vasopresor diberikan untuk mencapai target tekanan rerata arteri 65 mmHg (1C)
2. Pilihan pertama vasopresor adalah norepinefrin (1B)
3. Epinefrin (dapat ditambahkan atau digantikan dengan norepinefrin) bila dibutuhkan obat tambahan untuk mencapai tekanan darah adekuat (2B)
4. Vasopresin 0,03 unit/menit dapat ditambahkan pada norepinefrin untuk meningkatkan tekanan rerata arteri atau untuk menurunkan dosis norepinefrin (UG)
5. Vasopresin dosis rendah tidak direkomendasi sebagai obat vasopresor inisial tunggal untuk mengatasi hipotensi pada sepsis, dan dosis lebih tinggi dari 0,03 – 0,04 unit / menit hanya diberikan sebagai terapi pendukung bila pemberian obat vasopresor lain gagal mencapai tekanan rerata arteri adekuat (UG)
6. Dopamin dapat menjadi obat alternatif vasopresor selain norepinefrin hanya untuk pasien tertentu yang memiliki risiko rendah mengalami takikardia dan bradikardia absolut atau relatif (2C)
7. Fenilefrin tidak direkomendasi sebagai terapi renjatan septik kecuali pada kondisi:
 - a. pemberian norepinefrin menimbulkan aritmia yang serius
 - b. curah jantung tinggi dan tekanan darah tetap rendah
 - c. sebagai terapi pendukung bila kombinasi obat inotropik atau vasopresor dan vasopresin dosis rendah tidak berhasil mencapai target rerata tekanan arteri (1C)
8. Dopamin dosis rendah tidak dipakai untuk perlindungan fungsi ginjal (1A)
9. Semua pasien yang mendapat vasopresor sebaiknya dipasang monitor tekanan darah intraarterial apabila kateter tersedia dan memungkinkan untuk dipasang (UG)

Pemberian vasopresor dapat dipertimbangkan apabila target MAP ($\geq$ 65 mmHg) belum tercapai setelah dilakukan resusitasi cairan adekuat. Penggunaan dopamin sebagai vasopresor harus hati-hati

pada pasien dengan takikardi (laju nadi > 100 x/menit) dan sebaiknya dihindari bila didapatkan bukti takiaritmia pada rekam jantung.

MAP = *mean arterial pressure*

c. Inotropik

Inotropik yang sering digunakan dalam sepsis adalah isoproterenol, dobutamin, dan epinefrin. Isoproterenol merupakan agonis β_1 dan β_2 yang efektif meningkatkan CI. Agen ini juga memiliki efek vasodilator sehingga berpotensi menurunkan tekanan darah. Selain itu efek takikardianya signifikan sehingga isoproterenol tidak sering digunakan sebagai inotropik. Epinefrin memberikan efek inotropik melalui reseptor β terutama pada dosis rendah. Hingga saat ini dobutamin adalah inotropik pilihan dalam tata laksana sepsis berat.

Dobutamin merupakan agonis α , β_1 , dan β_2 . Efek inotropiknya terutama didapatkan melalui stimulasi β_1 . Dobutamin diberikan pada pasien dengan disfungsi miokardium ditandai dengan peningkatan tekanan pengisian jantung dan curah jantung yang rendah. Dobutamin sebaiknya hanya diberikan setelah pasien memasuki fase *supply-dependent*, tentunya dengan mencukupkan *preload* terlebih dahulu sebelum pemberian. Oksigen yang mencapai nilai normal atau supranormal pada beberapa studi memang memperbaiki luaran namun pemberian inotropik untuk meningkatkan indeks jantung agar mencapai oksigen supranormal tidaklah dibenarkan. Pasien yang mencapai target supranormal mengalami mortalitas lebih tinggi dibanding pasien di kelompok dengan pencapaian target fisiologis dalam tata laksana hemodinamik.

Dobutamin adalah inotropik pilihan pertama untuk pasien dengan curah jantung rendah namun pengisian ventrikel kiri adekuat (atau resusitasi cairan yang telah dinilai adekuat) serta MAP adekuat. Pasien sepsis yang tetap hipotensif setelah resusitasi cairan dapat disertai curah jantung rendah, normal, atau tinggi. Oleh karena itu,

kombinasi inotropik dan vasopresor direkomendasikan bila tidak dilakukan pengukuran curah jantung. Bila dapat dilakukan pemantauan curah jantung di samping tekanan darah, vasopresor dapat diberikan untuk mencapai target curah jantung dan MAP. Bila terjadi takikardia selama pemberian dobutamin, perlu dilakukan evaluasi terhadap vasopresor yang mungkin telah diberikan bersamaan. Bila takikardia menetap, dapat diberikan digoksin 0,25-0,5 mg untuk mencapai laju jantung < 100 kali per menit.

Keterbatasan CVP adalah bahwa alat tersebut hanya mengukur tekanan. Karena itu pada saat terjadi gangguan ventrikel, terjadi diskrepansi antara tekanan-volume di mana terjadi hipovolemia yang signifikan saat CVP normal atau meningkat. Dengan pemberian inotropik, volume sekuncup dan kerja miokardi akan membaik, sehingga CVP yang < 8 mmHg memang meyakinkan terjadi hipovolemia dan perlu penambahan volume.

Tabel 8c. Tatalaksana bantuan hemodinamik

I. Terapi inotropik • Dobutamin dapat diberikan sampai dosis 20 µg/kgBB/menit atau ditambahkan bersama vasopresor lain apabila terdapat: a. disfungsi miokard yang ditandai peningkatan tekanan pengisian jantung dan curah jantung yang rendah b. penurunan perfusi yang terus berlanjut meskipun volume intravaskular dan tekanan rerata arteri adekuat telah tercapai • Dobutamin tidak dipakai untuk meningkatkan indeks curah jantung sampai supranormal (IB) Dobutamin diberikan dengan dosis inisial 2-20 µg/kgBB/menit. Disfungsi miokard dapat dinilai secara klinis ditunjang oleh ekokardiografi dan pemeriksaan laboratorium (NT-pro BNP dan

troponin T)

NT-pro BNP = *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*

d. Kortikosteroid

Pada kondisi sepsis, sitokin menekan respons produksi kortisol yang seharusnya meningkat akibat stimulasi peningkatan ACTH. Penekanan respons tersebut

menyebabkan aktivitas adrenal yang buruk. Prevalensi insufisiensi adrenal pada renjatan septik ini berkisar 50%. Atas dasar ini maka pemberian kortikosteroid dinilai dapat bermanfaat pada renjatan septik. Selain itu steroid memperkuat efek vasoaktif terhadap pembuluh darah, antara lain dengan cara menghambat ambilan katekolamin di *neuromuscular junction* serta meningkatkan afinitas terhadap reseptor adrenergik β di otot polos arteri.

Hidrokortison intravena hanya diberikan pada kasus renjatan septik dewasa yang tidak berespons terhadap resusitasi cairan dan vasopresor. Penggunaannya juga terbukti memperpendek waktu pemberian vasopresor. Suatu uji klinis acak terkontrol, multisenter, di Perancis, pada pasien renjatan septik yang tidak responsif terhadap vasopresor menunjukkan perbaikan renjatan dan penurunan mortalitas setelah diberikan steroid. Namun studi multisenter skala besar di Eropa (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*, CORTICUS) terhadap 499 pasien gagal membuktikan penurunan mortalitas pada pasien renjatan septik yang mendapat terapi steroid. Pada studi tersebut, pemberian hidrokortison dosis rendah selama 5 hari, diikuti titrasi turun, tidak memperbaiki kesintasan atau pemulihan renjatan pada pasien renjatan septik, meskipun hidrokortison mempercepat reversibilitas renjatan. Hasil ini disebabkan peningkatan insidens superinfeksi dan sepsis baru pada kelompok yang mendapat terapi steroid. Demikian pula pada suatu metaanalisis didapatkan tidak adanya penurunan mortalitas 28 hari yang bermakna pada sepsis berat dan renjatan septik dengan pemberian kortikosteroid.

Penggunaan jenis kortikosteroid yang dianjurkan adalah hidrokortison dibandingkan deksametason. Deksametason dapat menyebabkan supresi segera dan jangka panjang dari aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Fludrokortison (50 μ g per oral per hari) dapat digunakan sebagai terapi alternatif bila hidrokortison tidak tersedia dan jenis steroid lain yang tersedia tidak memiliki aktivitas mineralokortikoid. Dosis hidrokortison yang dianjurkan ≤ 300 mg/hari. Dosis setara

dengan > 300 mg/hari hidrokortison tidak dianjurkan pada untuk tatalaksana renjatan septik karena dinilai tidak efektif dan efek sampingnya besar. Terapi steroid dapat dititrasikan turun, setelah vasopresor tidak digunakan lagi. Suatu studi menunjukkan efek *rebound* hemodinamik dan imunologis setelah kortikosteroid dihentikan tiba-tiba.

Penggunaan tes stimulasi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) tidak direkomendasikan hanya untuk menilai perlunya pemberian hidrokortison pada pasien renjatan septik. Kortikosteroid tidak dianjurkan untuk tata laksana sepsis yang tidak disertai dengan syok. Namun demikian tidak ada kontraindikasi pemberiannya pada pasien yang memerlukan steroid dalam dosis pemeliharaan atau *stress-dose*.

Tabel 8d. Tatalaksana bantuan hemodinamik

J. Kortikosteroid
1. Pada pasien renjatan septik dewasa hidrokortison intravena tidak diberikan apabila resusitasi cairan telah adekuat dan pemakaian obat vasopresor telah dapat mencapai hemodinamik stabil. Apabila target ini tidak tercapai, maka dapat dipakai hidrokortison intravena dosis 200 mg per hari (2C)
2. Uji stimulasi ACTH tidak perlu dilakukan pada pasien renjatan septik dewasa yang dinilai membutuhkan hidrokortison intravena (2B)
3. Pemberian hidrokortison harus dihentikan secara bertahap

apabila sudah tidak diperlukan lagi (2D)

4. Hidrokortison tidak diberikan pada pasien sepsis yang tidak menunjukkan tanda renjatan (1D)

5. Terapi hidrokortison diberikan secara infus kontinu (2D)

Dosis kortikosteroid per hari tidak melebihi dosis ekuivalen hidrokortison 200-300 mg atau metilprednisolon 40-60 mg atau deksametason 8-12 mg, karena dosis lebih tinggi menjadi predisposisi terjadi infeksi. Jika epinefrin atau dopamin dihentikan, kortikosteroid harus di titrasi turun (beberapa hari) untuk mencegah hipotensi *rebound*. Kortikosteroid untuk tujuan ini diberikan secepatnya jika resusitasi cairan telah adekuat dan obat vasopresor telah diberikan namun tidak dapat mencapai hemodinamik stabil. Kortikosteroid diberikan selama 3-7 hari.

ACTH = *adrenocorticotropic hormone*

e. Pemberian Komponen Darah

Sumsum tulang tidak dapat memberikan respons yang baik untuk memobilisasi eritrosit pada pasien dalam kondisi sepsis berat dan renjatan septik yang mengalami hipoksia jaringan global. Respons sumsum tulang untuk memobilisasi eritrosit tidak dapat diandalkan dalam kondisi sepsis berat. Selain itu kadar eritropoietin dalam kondisi demikian pun bervariasi. Atas dasar pemikiran tersebut maka anemia pada kondisi hipoksia jaringan global memerlukan pemberian transfusi eritrosit.

Hemodilusi pasca-resusitasi juga berperan menyebabkan anemia pada renjatan septik. Pasca-resusitasi dengan kristaloid atau koloid, hemoglobin dapat turun 1-3 g/dL. Pada sebagian besar orang, anemia ini dapat ditoleransi karena penurunan viskositas darah akibat resusitasi cairan juga menurunkan *afterload* dan meningkatkan aliran darah balik, sehingga meningkatkan volume sekuncup dan curah jantung. Penurunan viskositas darah ini juga mengkompensasi gangguan reologi pada pasien renjatan septik, dengan demikian memperbaiki aliran mikrovaskular.

Ketika masalah hipoperfusi sudah teratasi dan bila tidak didapatkan kondisi pemberat seperti iskemia miokardium, hipoksemia berat, perdarahan akut, penyakit jantung

sianotik, atau asidosis laktat, transfusi sel darah merah diberikan bila hemoglobin < 7 g/dL untuk mencapai nilai hemoglobin 7-9 g/dL. Target ini berbeda dengan saat resusitasi awal yang menargetkan transfusi PRC sampai mencapai hematokrit $\geq 30\%$. Target lebih tinggi pada sepsis diperlukan bila didapatkan instabilitas akut, penyakit kardiovaskular (penyakit arteri koroner, CO rendah), penyakit paru (hipoksemia arteri berat), dan iskemia organ (desaturasi vena campuran berat, peningkatan laktat). Untuk mencegah terjadi efek samping transfusi, dianjurkan pemeriksaan ulang hemoglobin setiap setelah pemberian 1 unit sel darah merah. Eritropoietin tidak diindikasikan untuk mengatasi anemia terkait sepsis. Eritropoietin dapat digunakan bila ada indikasi lain, misalkan pada penyakit ginjal kronik.

Fresh frozen plasma (FFP) tidak diindikasikan untuk memperbaiki kelainan hemostasis laboratorik, kecuali bila didapatkan perdarahan atau direncanakan prosedur invasif. Transfusi FFP pada pasien tanpa manifestasi perdarahan dengan waktu protrombin sedikit meningkat umumnya gagal memperbaiki waktu protrombin tersebut.

Terapi antitrombin tidak direkomendasikan pada pasien sepsis berat dan renjatan septik. Suatu uji klinik fase III dengan antitrombin dosis tinggi menunjukkan tidak ada penurunan mortalitas 28 hari karena berbagai sebab pada pasien dewasa dengan sepsis berat dan renjatan septik.

Transfusi trombosit diberikan bila didapatkan trombosit $\leq 5.000/\text{mm}^3$, dengan atau tanpa perdarahan; trombosit $5.000\text{-}30.000/\text{mm}^3$, dengan risiko perdarahan signifikan; trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$, bila akan dilakukan pembedahan atau prosedur invasif. Transfusi tersebut diberikan dengan mempertimbangkan etiologi trombositopenia, adanya disfungsi trombosit, risiko perdarahan, serta adanya komorbid.

Tabel 9a. Tetapi penunjang lain

K. Pemberian produk darah 1. Pada pasien dewasa bila gangguan perfusi berhasil diatasi dan tidak disertai kondisi penyulit lain seperti iskemia miokard, hipoksemia berat, perdarahan akut atau penyakit jantung iskemik, tranfusi sel darah merah hanya diberikan bila konsentrasi hemoglobin < 7,0 g/dL dengan target konsentrasi hemoglobin 7,0 – 9,0 g/dL (1B) 2. Eritropoietin tidak diberikan untuk mengatasi anemia akibat sepsis berat (1B) 3. Pemberian tranfusi plasma darah segar (<i>fresh frozen plasma</i>) tidak dilakukan untuk koreksi nilai faktor pembekuan abnormal tanpa adanya tanda perdarahan aktif, tindakan invasif atau adanya koaglukosasi intravaskular diseminata (KID). (2D) 4. Konsentrat antitrombin dosis tinggi tidak diberikan sebagai terapi sepsis berat atau renjatan septik (1B) 5. Pada pasien sepsis berat profilaksis trombosit diberikan bila hitung trombosit < 10.000/mm³ tanpa perdarahan yang terlihat. Dianjurkan pemberian profilaksis trombosit bila hitung trombosit < 20.000/mm³ pada pasien dengan risiko perdarahan signifikan. Target trombosit ≥ 50.000 mm³ harus tercapai bila terdapat perdarahan aktif, tindakan pembedahan atau prosedur invasif (2D) Target Hb yang dianjurkan pada pasien sepsis adalah > 8 g/dL untuk mencapai fisiologi oksigenasi jaringan yang optimal. Untuk pasien sepsis dengan gangguan struktural maupun fungsional jantung dan susunan saraf pusat, target Hb yang dianjurkan adalah > 10 g/dL. Pada pasien sepsis yang membutuhkan tindakan pembedahan untuk <i>source control</i>, target Hb optimal perlu dikonsultasikan dengan dokter spesialis bedah (UG). Penanganan gangguan koaglukosasi dan KID pada sepsis mengikuti

prinsip berikut: 1. Penanganan KID dengan menangani kondisi penyakit dasar. 2. Pemberian substitusi komponen darah bilamana diperlukan sesuai rekomendasi pemberian komponen darah di atas. 3. Pemberian heparin dosis penuh pada kasus dengan manifestasi tromboemboli. 4. Asam traneksamat kontraindikasi diberikan pada KID kecuali bila terapi di atas tidak berhasil dan terdapat hiperfibrinolisis. 5. Konsentrat antitrombin dosis tinggi dapat diberikan bila dilakukan pemeriksaan AT III dan didapatkan hasil < 40%. AT III diperiksa bila perbaikan klinis dan target terapi tidak tercapai setelah pemberian heparin. 6. Dilakukan pemantauan PT, APTT, fibrinogen, d-Dimer setiap 24 jam.
L. Immunoglobulin 1. Immunoglobulin tidak diberikan sebagai terapi sepsis berat atau renjatan septik (2C) Cukup jelas
M. Selenium 1. Selenium tidak diberikan sebagai terapi sepsis berat (2C) Cukup jelas
N. Pemberian rhAPC 1. Pemberian rhAPC tidak direkomendasikan lagi dalam <i>Surviving Sepsis Campaign</i> Cukup jelas

rhAPC = *recombinant activated protein C*

f. Ventilasi Mekanik pada Sepsis dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome*

Berdasarkan *American-European Consensus Criteria Definition* (AECCD) 1994 dan *Berlin Definition* 2010, *acute lung injury* (ALI) dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dibagi menjadi ARDS ringan, sedang dan berat berdasarkan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 dan ≤ 100 mmHg.^{58,59} Hasil beberapa meta-analisis menunjukkan dengan membatasi tekanan dan volume tidal ventilasi mekanik dapat menurunkan mortalitas pasien sepsis dengan ARDS. Penerapan strategi protektif paru (*lung protective strategy*) adalah pengaturan tidal volume berdasarkan kondisi individual pasien dengan menyesuaikan tekanan plateau (*plateau pressure*), tekanan positif akhir

ekspirasi (*positive end-expiratory pressure*), penyesuaian dengan tekanan kompartemen torak dan abdomen, dan kekuatan usaha napas pasien. Tidal volume tinggi disertai tekanan plateau tinggi harus dihindari pada pasien sepsis dengan ARDS. Penerapan tidal volume rendah 6 mL/kgBB bahkan bisa sampai 4 mL/kgBB untuk mempertahankan tekanan plateau ≤ 30 cm H₂O, sehingga dapat menurunkan injuri paru dan menurunkan mortalitas. Efek dari tidal volume rendah adalah hiperkapnia (*permissive hypercapnia*) pada pasien sepsis dengan ARDS selama tidak ada kontraindikasi. Natrium bikarbonat atau tromethamine (THAM) dapat diberikan untuk kondisi pasien yang tidak dapat mentoleransi asidosis berat yang terjadi. Teknik ventilasi kontrol tekanan atau volume dapat dipilih, dan tidak ada satupun teknik ventilasi yang menunjukkan keunggulan dibandingkan dengan yang lain.

Pemberian tekanan positif akhir ekspirasi (*positive end-expiratory pressure, PEEP*) untuk mempertahankan alveolus paru tetap terbuka, tidak kolaps sehingga memperbaiki oksigenisasi dan mencegah trauma atelektasis. Pasien dengan ARDS berat membutuhkan PEEP lebih tinggi dibandingkan dengan yang sedang atau ringan. Pemberian PEEP dilakukan secara titrasi dengan penyesuaian tekanan intratorakal dan paru, bersama dengan titrasi FiO₂, selama proses *lung recruitment* untuk mencapai oksigenasi adekuat, mencegah alveolus kolaps maupun distensi yang berlebihan.

Strategi untuk mengatasi hipoksemia berat pada pasien sepsis ARDS adalah dengan melakukan tindakan *lung recruitment*, yaitu dengan melakukan manuver memberikan tekanan positif jalan napas (*continuous positive airway pressure, CPAP*) yang tinggi dalam waktu tertentu maupun dengan kombinasi PEEP yang tinggi, sambil memantau tekanan darah dan parameter oksigenasi selama melakukan manuver tersebut. Posisi tengkurap (*prone position*) juga dinilai bias membantu memperbaiki oksigenasi, dan hanya terbukti berhasil secara bermakna pada kondisi ARDS berat. Posisi tersebut memiliki risiko berat seperti tercabutnya pipa

endotrakeal, atau pipa jalan napas dan akses intravena lainnya, sehingga memerlukan teknik dan pemantauan ketat dan intensif. Teknik ventilasi mekanik lain yang dapat dilakukan untuk mengatasi hipoksemia refrakter pada pasien ARDS berat adalah *high-frequency oscillatory ventilation (HFOV)*, *airway pressure release ventilation (APRV)* dan *extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)* namun membutuhkan teknik khusus dan dilakukan di unit atau rumah sakit yang memiliki teknologi dan mampu melakukan teknik tersebut.

Posisi pasien selama memakai ventilasi mekanik ada semi-rekumben dengan elevasi kepala sekitar 30-45 derajat, terutama saat pemberian nutrisi enteral. Posisi tersebut dilakukan untuk mencegah aspirasi pneumonia akibat pemberian nutrisi enteral. Pasien dapat diposisikan terlentang lurus saat menjalani prosedur, pengukuran parameter hemodinamik atau kondisi hemodinamik yang tidak stabil. Tindakan intubasi memiliki risiko meningkatkan kejadian pneumonia dan memerlukan sedasi lebih banyak selama memakai ventilasi mekanik. Ventilasi non-invasif (*noninvasive mask ventilation – NIV*) dapat mengurangi risiko tersebut namun hanya sedikit pasien sepsis dengan hipoksemia yang dapat ditangani dengan teknik tersebut. NIV hanya dapat dilakukan pada pasien sepsis dengan ARDS yang memberi respons baik terhadap bantuan tekanan positif dan PEEP rendah, hemodinamik stabil, tingkat kesadaran baik dan kooperatif, dapat mempertahankan jalan napas dan mengekskresi mukus jalan napas dengan baik, dan kondisi proses pemulihan cepat.⁶⁶ Upaya untuk melatih pasien bernapas spontan setiap hari dengan bantuan tekanan positif rendah, CPAP, atau napas spontan dengan *T-piece* dapat mempercepat proses penyapihan dari alat ventilasi mekanik. Tindakan penyapihan ini juga disertai dengan menghentikan sedasi dalam upaya menilai kesadaran dan membangunkan pasien setiap hari. Pasien sepsis dengan ARDS sangat rentan terhadap edema paru karena proses patofisiologi ARDS yang menyebabkan terjadi peningkatan permeabilitas kapiler paru,

peningkatan tekanan hidrostatik dan penurunan tekanan onkotik. Strategi pemberian cairan secara konservatif bertujuan untuk membatasi pemberian cairan, mencegah pemberian cairan berlebihan, peningkatan berat badan berlebihan akibat cairan, cara ini terbukti dapat memperbaiki proses oksigenasi terutama di organ paru. Penilaian dilakukan dengan pemantauan status volume cairan dengan menggunakan kateter vena sentral atau kateter arteri pulmonal (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP), terbukti dapat menurunkan lama penggunaan ventilasi mekanik, tanpa menambah angka kejadian gangguan fungsi ginjal dan menurunkan mortalitas. Penggunaan kateter arteri pulmonal dianjurkan tidak rutin dilakukan karena memiliki komplikasi cukup berat dan tidak terbukti menurunkan mortalitas dalam pemakaiannya. Cara ini dilakukan pada pasien sepsis ARDS dengan kondisi hemodinamik yang sudah stabil dan tidak terdapat tanda-tanda syok. Pemberian agonis beta 2 hanya untuk indikasi bronkospasme dan hiperkalemia, dan dianjurkan tidak rutin diberikan karena memiliki efek samping takikardia, meningkatkan lama pemakaian ventilasi mekanik dan meningkatkan mortalitas pada pasien sepsis ARDS.

Tabel 9b. Terapi penunjang lain

O. Ventilasi mekanik pada sepsis dengan ARDS 1. Target volume tidal awal adalah 6 mL/kg berat badan prediksi (1A) 2. Pada pasien dengan ARDS <i>plateau pressure</i> diukur dan batas atas inflasi paru inisial secara pasif adalah ≤ 30 cmH₂O (1B) 3. Tekanan positif akhir ekspirasi (<i>positive end-expiratory pressure</i>, PEEP) diberikan untuk mencegah kolapsnya alveolus pada akhir ekspirasi (atelektotrauma) (1B) 4. Pemakaian PEEP tinggi lebih baik dibandingkan PEEP rendah pada pasien sepsis dengan derajat ARDS sedang atau berat (2C) sambil memantau risiko terjadinya barotrauma dan pneumotoraks (UG) 5. <i>Recruitment maneuver</i> dengan pengawasan hemodinamik (UG) dapat dilakukan pada pasien sepsis disertai ARDS dengan hipoksemia berat yang refrakter (2C) 6. Posisi telungkup dilakukan pada pasien sepsis disertai ARDS dengan rasio PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg dan pada tempat yang mampu melaksanakannya (2B) 7. Pasien sepsis yang menggunakan ventilasi mekanik diposisikan dengan elevasi kepala 30 – 45 derajat untuk mengurangi risiko aspirasi dan mencegah terjadi pneumonia akibat ventilasi mekanik (1B) 8. Ventilasi mekanik non-invasif digunakan pada pasien sepsis disertai ARDS dengan mempertimbangkan keuntungan dan risiko secara hati-hati (2B) 9. Protokol penyapihan dilakukan dengan uji napas spontan dan dievaluasi secara berkala untuk menilai saat penghentian ventilasi mekanik apabila pasien memenuhi kriteria: a. dapat menuruti perintah atau perbaikan kesadaran semula setelah penghentian sedasi b. hemodinamik stabil tanpa vasopresor dosis tinggi atau vasopresor dosis minimal dengan pemantauan hemodinamik c. tidak disertai kondisi baru yang membahayakan d. pemakaian ventilasi dan tekanan positif akhir ekspirasi yang minimal
--

e. pemakaian FiO_2 yang cukup rendah untuk digantikan oleh pemberian oksigen dengan sungkup muka atau kanul nasal. Apabila percobaan napas spontan berhasil pasien sebaiknya diekstubasi (1A). 10. Pemakaian rutin kateter arteri pulmonal dihindari pada pasien sepsis disertai ARDS (1A). 11. Strategi pemberian cairan secara konservatif dianjurkan dibandingkan pemberian cairan secara liberal untuk pasien sepsis disertai ARDS yang sudah tidak mengalami gangguan perfusi (1C). 12. Pemakaian agonis B2 tidak dianjurkan untuk pasien sepsis disertai ARDS yang tidak memiliki indikasi spesifik seperti spasme bronkus (1B). Bila tersedia dan tenaga medis cukup terlatih, ventilasi mekanik melalui <i>endotracheal tube</i> harus digunakan secara dini pada pasien dengan peningkatan usaha bernapas dan/atau hipoksemia persisten walaupun telah diberikan terapi oksigen. Targetnya adalah tekanan positif akhir ekspirasi (PEEP) dengan volume tidal 6 mL/kg berat badan ideal dan <i>plateau pressure</i> tidak melebihi 30 cmH₂O. Pola pernapasan spontan dianjurkan pada pasien ARDS yang diintubasi. Pada tempat dengan sumber daya terbatas, ventilasi mekanik non-invasif (pemberian dukungan ventilasi melalui masker untuk menggantikan <i>endotracheal tube</i> atau trakeostoma) dapat menjadi alternatif sementara dengan kondisi pasien masih sadar, kooperatif dan dapat mempertahankan patensi jalan napas. Ventilasi tekanan positif intermiten non-invasif dapat mengurangi kebutuhan akan intubasi endotrakeal pada kegagalan respirasi akut oleh berbagai sebab. Bila ventilator mekanik tidak tersedia, sirkuit atau mesin anestesi dapat digunakan untuk memberikan bantuan ventilasi pada pasien dengan <i>distress</i> pernapasan atau selama periode pasca-operasi.

ARDS = *acute respiratory distress syndrome*; PEEP = *positive end-expiratory pressure*

g. Sedasi, Analgesia dan Obat Pelumpuh Otot

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dengan membatasi penggunaan sedasi pada pasien kritis, durasi ventilasi mekanik, lama rawat di ICU dan rumah sakit dapat dikurangi. Penggunaan protokol sedasi adalah salah satu cara untuk membatasi penggunaan sedasi. Pasien sepsis yang hanya mendapat bolus intravena morfin menunjukkan penggunaan ventilasi mekanik, lama rawat di ICU dan rumah

sakit lebih singkat dibandingkan pasien yang menerima sedasi (propofol dan midazolam) di samping morfin. Namun demikian, delirium dan agitasi lebih sering terdeteksi pada pasien yang hanya mendapat morfin bolus tanpa sedasi lain. Meskipun tidak diteliti khusus pada pasien sepsis, pemberian sedasi secara intermiten, interupsi pemberian sedasi setiap hari untuk menilai kesadaran dan perkembangan penyapihan dari mesin ventilasi mekanik, pemberian sedasi secara titrasi untuk mencapai target tingkat sedasi yang dibutuhkan sesuai kondisi pasien, dapat mengurangi lama penggunaan dan mempercepat penyapihan dari ventilasi mekanik.

Pasien yang mendapat obat pelumpuh otot harus dinilai secara individual mengenai penghentian sedasi karena efek obat pelumpuh otot harus dihilangkan terlebih dahulu. Penggunaan sedasi secara intermiten versus kontinu pada pasien sakit kritis menunjukkan bahwa pasien yang terus menerus mendapat sedasi lebih lama menggunakan ventilasi mekanik dan lama rawat ICU dan rumah sakit. Penghentian sedasi dan membangunkan pasien untuk menilai kesadaran setiap hari dan menilai kemampuan penyapihan dengan melatih napas spontan menurunkan durasi ventilasi mekanik, lama rawat ICU, dan mortalitas. Selain itu, meskipun iskemia miokard umum terjadi pada pasien kritis yang menggunakan ventilasi mekanik, titrasi sedasi dan upaya membangunkan pasien harian tidak terkait dengan peningkatan terjadinya iskemia miokard. Prinsipnya pemberian dan titrasi sedasi harus bertujuan untuk mencapai pemulihan dan rehabilitasi fisik pasien sedini mungkin.

Penggunaan obat pelumpuh otot pada pasien kritis, khususnya pasien sepsis tidak terbukti dapat mengurangi mortalitas atau morbiditas utama. Selain itu, belum ada penelitian dipublikasikan secara khusus membahas penggunaan obat pelumpuh otot pada pasien sepsis. Indikasi paling umum untuk penggunaan obat pelumpuh otot di ICU adalah untuk memfasilitasi ventilasi mekanis. Pada kondisi dan indikasi tepat, penggunaan obat tersebut dapat

menurunkan tahanan dada, mencegah upaya napas pasien yang tidak sinkron dengan ventilasi mekanik, dan mengurangi tekanan jalan napas. Melumpuhkan otot pernapasan dapat mengurangi konsumsi oksigen dengan mengurangi kerja pernapasan dan aliran darah otot pernapasan. Namun pasien dengan sepsis berat menunjukkan bahwa pengiriman oksigen, konsumsi oksigen, dan pH intramukosa lambung tidak membaik selama pemakaian obat pelumpuh otot. Penggunaan obat pelumpuh otot cisatrakurium secara kontinu pada fase awal ARDS berat dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg menunjukkan penurunan morbiditas, mortalitas, disfungsi organ, tanpa meningkatkan risiko polineuropati yang menimbulkan kelemahan otot pasien kritis di ICU. Penggunaan cisatrakurium dosis tinggi tanpa pemantauan derajat kelumpuhan otot *train-of-four*, tidak jelas apakah hasil yang sama akan terjadi pada pasien sepsis.

Terdapat hubungan antara penggunaan obat pelumpuh otot dengan miopati dan neuropati pada pasien kritis tetapi mekanisme yang berkontribusi terhadap miopati dan neuropati pada pasien tersebut tidak diketahui. Meskipun belum ada penelitian khusus untuk pasien sepsis, berdasarkan data penelitian yang ada dianjurkan pemakaian obat pelumpuh otot hanya diberikan sesuai indikasi bila pemberian sedasi dan analgesi tidak mencukupi, tidak aman, dan merupakan kontraindikasi. Pasien ICU yang membutuhkan pelumpuh otot dan mendapatkan vekuronium dengan pemantauan derajat kelumpuhan otot *train-of-four* dan penilaian klinis, menunjukkan stimulasi saraf perifer lebih cepat dan baik pada pasien yang kurang mendapat obat pelumpuh otot, pemulihan saraf otot dan upaya ventilasi spontan lebih cepat. Manfaat dilakukannya pemantauan derajat kelumpuhan otot *train-of-four* neuromuskuler, menghasilkan pemulihan fungsi neuromuskuler lebih cepat dan waktu intubasi lebih pendek. Terdapat potensi penghematan biaya (dikurangi dosis total obat pelumpuh otot

dan waktu intubasi lebih pendek), meskipun hal ini belum diteliti secara khusus.

Tabel 9c. Terapi penunjang lain

P. Sedasi, analgesia dan obat pelumpuh otot 1. Pemberian sedasi secara kontinu maupun intermiten pada pasien sepsis dengan ventilasi mekanik dilakukan seminimal mungkin dengan titrasi target spesifik (1B). 2. Pemakaian obat pelumpuh otot sedapat mungkin dihindari pada pasien sepsis tanpa ARDS untuk menghindari risiko efek pelumpuh otot berkepanjangan saat obat dihentikan. Apabila pemakaian obat pelumpuh otot harus dipertahankan, baik secara bolus intermiten maupun infus kontinu bila diperlukan, kedalaman kerja obat harus dipantau dengan monitor <i>train-of-four</i> (1C) 3. Pemakaian obat pelumpuh otot jangka pendek, tidak lebih dari 48 jam diberikan pada sepsis awal disertai ARDS dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ (2C) Sedasi hanya diberikan pada pasien yang agitatif, tidak kooperatif, tidak dapat diatasi oleh terapi lain. Pemberian obat sedatif harus dititrasi sesuai respons pasien dan peralatan kedaruratan harus tersedia. Anggota keluarga juga perlu diikutsertakan dalam perawatan untuk membantu menenangkan pasien. Pemberian sedasi dapat dinilai dengan Skala Sedasi Ramsay. Skala sedasi ini menilai tingkat kesadaran dalam skala numerik. Skala ini dinilai obyektif dan memiliki validitas yang baik. Opioid dapat digunakan untuk menghilangkan nyeri namun harus dilakukan titrasi secara hati-hati pada pasien yang tidak stabil karena dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan, seperti depresi pernapasan, hipotensi, bradikardia,

dan gangguan status mental. Hal ini penting bila terdapat keterbatasan fasilitas untuk mengamankan jalan napas dan menyediakan ventilasi mekanik. Opioid sebaiknya hanya diberikan melalui rute intravena dan diencerkan. Injeksi intramuskular dosis besar dapat menimbulkan efek tidak terduga. Pasien renjatan septik biasanya memerlukan dosis opioid lebih rendah dibandingkan pasien dengan hemodinamik lebih stabil. Bila opioid diberikan maka antagonis opioid harus tersedia untuk mengobati depresi pernapasan yang tidak diinginkan. Pilihan sedasi yang dapat diberikan antara lain propofol, midazolam. Pilihan analgetik opioid yang dapat diberikan antara lain morfin, petidin. Pilihan analgetik non-opioid yang dapat diberikan antara lain tramadol, parasetamol intravena.

ARDS = *acute respiratory distress syndrome*; LMWH = *low molecular weight heparin*; PEEP = *positive end-expiratory pressure*; rhAPC = *recombinant activated protein C*

h. Pengaturan Glukosa Darah

Beberapa penelitian dan metaanalisis pada pasien yang dirawat di ruang rawat intensif menunjukkan terapi insulin intensif tidak memengaruhi mortalitas secara bermakna. Penelitian NICE-SUGAR menunjukkan terapi insulin intensif meningkatkan mortalitas.⁸⁰ Semua penelitian menunjukkan insidens hipoglikemia lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi insulin intensif (6-29%).⁸¹⁻⁸⁷ Batasan untuk memulai protokol insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah > 180 mg/dL dengan target penurunan glukosa darah < 180 mg/dL merujuk pada hasil penelitian NICE-SUGAR.⁸⁰ Beberapa organisasi kesehatan menyarankan target 140-180 mg/dL.⁸⁸⁻⁹¹ Terapi insulin harus diberikan dengan menghindari hiperglikemia, hipoglikemia dan fluktuasi kadar glukosa yang terlalu tajam.

Tabel 9d. Terapi penunjang lain

Q. Pengaturan glukosa darah 1. Pengaturan glukosa darah pada pasien ICU dengan sepsis berat membutuhkan pemberian insulin apabila hasil 2 kali pemeriksaan kadar glukosa darah berturut-turut > 180 mg/dL. Protokol ditujukan untuk mencapai target atas glukosa darah 140-180 mg/dL (1A) 2. Kadar glukosa darah dipantau setiap 1-2 jam sampai stabil (140-180 mg/dL) dan selanjutnya dipantau setiap 4-6 jam. Pemberian insulin dosis koreksi dapat diberikan untuk mempertahankan gula darah 140-180 setiap 4-6 jam (1C) 3. Hasil kadar glukosa darah yang diambil dari pembuluh darah kapiler harus dinilai secara hati-hati karena hasilnya mungkin tidak akurat menggambarkan nilai kadar glukosa darah arteri atau plasma, terutama pada pasien dengan gangguan perfusi. (UG) Umumnya insulin diberikan menggunakan <i>syringe pump</i> dengan dosis awal 0,5-1 unit/jam. Alat pengukur kadar glukosa darah harus tersedia untuk memantau kemungkinan terjadinya hipoglikemia. Bila hipoglikemia terjadi, dilakukan penatalaksanaan standar hipoglikemia. Bila glukosa darah < 80, diberikan D40% bolus secukupnya. Pemberian insulin harus sejalan dengan pemberian nutrisi. Jika pelaksanaan pemberian insulin drip kontinu tidak memungkinkan, insulin dapat diberikan secara subkutan. Insulin yang dipakai untuk pemberian kontinu adalah insulin kerja pendek (<i>short acting-human insulin</i>) atau insulin kerja cepat (<i>rapid acting-analog insulin</i>).
--

i. Terapi Pengganti Ginjal

Gangguan ginjal akut (*acute kidney injury*, AKI) sering terjadi pada pasien kritis kejadian 30 sampai 60% seperti klasifikasi *RIFLE* (risiko, cedera, gagal, penurunan fungsi ginjal, stadium akhir gagal ginjal) dan merupakan faktor risiko independen peningkatan morbiditas dan mortalitas. Sepsis adalah penyebab utama AKI, berkontribusi sebesar 30 sampai 50% kasus AKI pada pasien kritis. Hampir 30% pasien sepsis yang mengalami AKI memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*, RRT). Angka ini jauh lebih tinggi dibandingkan penyebab lain AKI. Angka kematian pasien sakit kritis dengan AKI akibat sepsis juga lebih tinggi dibandingkan pasien dengan AKI yang bukan disebabkan sepsis.

Terapi pengganti ginjal dapat dikerjakan secara intermiten dan kontinu. Meskipun beberapa penelitian melaporkan kecenderungan tidak signifikan terhadap peningkatan kelangsungan hidup menggunakan metode terapi pengganti ginjal kontinu, dua meta-analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan dalam hal kematian di rumah sakit antara pasien yang mendapat terapi pengganti ginjal kontinu dan intermiten.

Dua penelitian prospektif menunjukkan toleransi dan kestabilan hemodinamik lebih baik dengan terapi pengganti ginjal kontinu, namun tidak terdapat perbedaan signifikan dalam perbaikan perfusi jaringan dan penurunan angka mortalitas. Dosis penggantian cairan hemofiltrasi ginjal untuk metode terapi pengganti ginjal kontinu adalah 15-20 mL/kg/jam, namun dasar yang digunakan untuk rekomendasi tersebut adalah penelitian yang tidak secara khusus dilakukan pada pasien sepsis.

Waktu inisiasi terapi pengganti ginjal pada pasien sepsis dengan AKI juga mulai dipikirkan sebagai faktor yang berpengaruh penting dalam menurunkan mortalitas, namun belum ada bukti kuat untuk merekomendasi waktu inisiasi yang tepat. Beberapa penelitian sulit membuktikan kapan waktu yang tepat untuk inisiasi terapi pengganti ginjal. Hal

ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan kondisi hemodinamik, dosis dan modalitas RRT yang diterima pasien dalam penelitian tersebut. Alasan lain penanda gangguan fungsi ginjal seperti kadar kreatinin darah, ureum darah dan produksi urin yang tidak cukup sensitif untuk deteksi dini AKI. Selain itu, berbagai faktor prognostik lain seperti kestabilan hemodinamik, derajat kesadaran *Glasgow Coma Scale* yang rendah, kadar laktat yang tinggi, fungsi jantung dan perfusi jaringan yang buruk juga memengaruhi risiko mortalitas pada pasien sepsis dengan AKI yang mendapat terapi pengganti ginjal.

Tabel 9e. Terapi penunjang lain

R. Terapi pengganti ginjal 1. Terapi pengganti ginjal secara kontinu maupun hemodialisa secara intermiten memiliki hasil sama untuk pasien sepsis berat dan renjatan septik (2B) 2. Terapi pengganti ginjal secara kontinu digunakan untuk membantu tata laksana keseimbangan cairan pada pasien sepsis dengan hemodinamik tidak stabil (2D) Terapi pengganti ginjal diberikan pada pasien sepsis dengan AKI <i>Acute Kidney Injury Network stage III</i> atau indikasi lain yaitu anuria atau oliguria (jumlah urin < 200 mL/12 jam), hiperkalemia (K > 6,5 mmol/l), asidosis metabolik berat (pH < 7,1), uremia (ureum > 30 mmol/l), tanda klinis edema atau kelebihan cairan, ensefalopati uremikum, perikarditis uremikum, neuropati/miopati uremikum, hiper atau hiponatremia berat ([Na] > 160 atau < 115 mmol/l), hipertermia, <i>overdosis</i> obat yang dapat diatasi dengan hemodialisis. Untuk pasien dengan hemodinamik tidak stabil, jika fasilitas tersedia, terapi pengganti ginjal lebih baik dilakukan secara kontinu dengan metode <i>continue venous-venous hemodiafiltration</i> (CVVHDF). Bila tidak tersedia, dilakukan dengan hemodialisis SLED atau SLEDD atau dialisis peritoneal. Bagi pasien sepsis dengan hemodinamik stabil yang terindikasi memerlukan terapi pengganti ginjal, terapi pengganti ginjal dapat dilakukan secara intermiten hemodialisis, dengan filter <i>high flux</i> (bila tersedia). Hemodinamik tidak stabil adalah pasien dengan bantuan katekolamin dosis tinggi (norepinefrin, dopamin, dobutamin, adrenalin).
S. Terapi bikarbonat 1. Natrium bikarbonat tidak diberikan untuk memperbaiki hemodinamik atau menurunkan kebutuhan obat vasopresor pada pasien asidosis hiperlaktatemia akibat gangguan perfusi jaringan dengan pH ≥ 7,15 (2B) Cukup jelas
T. Profilaksis trombosis vena dalam 1. Pasien sepsis berat harus mendapat terapi farmakoprofilaksis untuk mencegah trombosis vena dalam (1B). Pemberiannya dilakukan dengan heparin molekul kecil (LWMH) secara subkutan

setiap hari (1B) atau heparin *unfractionated* 2 kali sehari (2C) atau 3 kali sehari. Apabila bersihan kreatinin < 30 mL/menit, dipilih heparin *unfractionated* (1A) atau heparin molekul kecil lain yang sedikit diekskresi oleh ginjal (2C)

2. Pasien sepsis berat diberikan terapi kombinasi farmakologis profilaksis dan kompresi pneumatik mekanik secara intermiten bila tersedia (2C)
3. Pasien sepsis yang terdapat kontraindikasi untuk pemberian heparin (trombositopenia, koagulopati berat, perdarahan aktif, perdarahan otak akut) tidak diberikan terapi farmakoprofilaksis (1B) tapi dilakukan terapi profilaksis mekanik seperti pemakaian sarung kaki kompresi atau kompresi pneumatik mekanik secara intermiten bila tidak ada kontraindikasi (2C). Bila risiko dan kontraindikasi sudah diatasi, terapi farmakoprofilaksis harus segera diberikan (2C)

Pada pasien yang mendapat heparin *unfractionated* dosis rendah perlu dilakukan pemantauan aPTT untuk menilai keamanan pemberian heparin dan hitung trombosit 1 kali per hari untuk menilai risiko *heparin induced thrombocytopenia* meskipun angka kejadiannya kecil. Bila pada pemantauan selama penggunaan heparin terdapat penurunan trombosit sebesar 50% pada hari ke lima, penggunaan heparin dihentikan. *Unfractionated* heparin dapat pula diberikan secara intravena.

U. Terapi profilaksis ulkus stress

1. Terapi profilaksis ulkus stres menggunakan obat pengambat reseptor H₂ atau penghambat pompa proton diberikan pada pasien sepsis berat atau renjatan septik yang memiliki risiko perdarahan gastrointestinal (1B)
2. Penghambat pompa proton lebih dianjurkan dibandingkan obat penghambat reseptor H₂ untuk tujuan profilaksis ulkus stres (2D)
3. Profilaksis tidak perlu diberikan pada pasien yang tidak memiliki risiko (2B)

Cukup jelas

LMWH = *low molecular weight heparin*; SLED = *sustained low-efficiency dialysis*; SLEDD = *sustained low-efficiency daily dialysis*

j. Dukungan Nutrisi Pasien Sepsis

Pemberian nutrisi enteral secara dini pada pasien pasca-operasi dapat memberikan keuntungan dalam memperbaiki integritas mukosa usus, mencegah translokasi bakteri dan menurunkan disfungsi organ. Tidak banyak penelitian yang mendukung hal tersebut pada pasien sepsis, didapatkan bukti bahwa pemberian nutrisi enteral sedini mungkin dapat menurunkan komplikasi infeksi, waktu penggunaan ventilasi mekanik lebih pendek, dan lama rawat di unit perawatan intensif.

Target asupan kalori yang dianjurkan adalah 60-70% dari target kalori penuh atau maksimal 500 kalori pada minggu pertama. Pemberian dini asupan tinggi kalori secara enteral tidak menunjukkan keunggulan bermakna, memiliki efek diare, peningkatan residu lambung, risiko pneumonia aspirasi dan mortalitas yang lebih tinggi.^{119,120} Nutrisi parenteral diberikan bila tambahan asupan energi diperlukan dan nutrisi enteral hanya ditoleransi pasien dalam jumlah terbatas dalam jangka waktu lama. Pemberian nutrisi parenteral memiliki risiko infeksi pembuluh darah. Pemberian nutrisi parenteral total juga sebaiknya dihindari karena meningkatkan risiko infeksi dan mortalitas, kecuali pada kondisi dimana nutrisi enteral menjadi kontraindikasi.

Perbaikan fungsi sistem imun dapat dibantu melalui asupan nutrisi, namun pemberian imunonutrisi seperti arginin, glutamin dan asam lemak omega 3 tidak dapat menurunkan mortalitas. Produksi arginin menurun pada kondisi sepsis, dapat menyebabkan penurunan sintesis nitrit oksid, gangguan regulasi mikrosirkulasi dan peningkatan produksi superoksida dan peroksinitrit yang bersifat merusak. Pemberian arginin eksogen dapat menimbulkan efek samping vasodilatasi dan hipotensi yang tidak diinginkan. Sehingga keuntungan pemberian arginin tidak signifikan dibanding risiko efek samping yang ditimbulkan.

Kadar glutamin menurun pada kondisi kritis, sehingga diperkirakan asupan tambahan glutamin eksogen dapat memperbaiki permeabilitas dan atrofi mukosa usus sehingga

dapat mencegah translokasi bakteri lebih lanjut. Pemberian asupan glutamin juga bertujuan untuk memperbaiki fungsi selular, menurunkan produksi sitokin proinflamasi, meningkatkan kapasitas glutation dan kemampuan antioksidasi. Meta-analisis menunjukkan glutamin dapat menurunkan komplikasi infeksi dan mempercepat pemulihan disfungsi organ, namun tidak menurunkan mortalitas bermakna. Sebagian besar penelitian juga menggunakan glutamin parenteral bukan enteral. Sebuah penelitian klinis besar pada pasien kritis termasuk pasien sepsis menunjukkan pemberian glutamin enteral dan parenteral pada pasien kritis meningkatkan mortalitas, terutama yang disertai gangguan ginjal dan hati. Pemberian glutamin dianggap tidak memberikan keuntungan dalam menurunkan mortalitas pasien sepsis.

Asam lemak omega 3 (*eicosapentaenoic acid*, EPA; *gamma-linoleic acid*, GLA) adalah prekursor pembentukan prostaglandin, leukotrien dan tromboksan. Satu penelitian menunjukkan penurunan angka mortalitas pada pasien sepsis yang mendapat asam lemak omega 3, namun penelitian multisenter berikutnya menunjukkan tidak ada perbaikan bermakna dalam segi komplikasi maupun mortalitas. Belum ada data yang meyakinkan untuk mendukung penggunaan imunonutrisi untuk pasien sepsis.

Tabel 9f. Terapi penunjang lain

V. Nutrisi
1. Pemberian makanan dilakukan secara oral atau enteral apabila toleransi baik dalam waktu 48 jam setelah diagnosis sepsis berat atau renjatan septik ditegakkan. Sebaiknya pasien tidak dipuasakan total atau hanya diberikan glukosa intravena (2C)
2. Hindari keharusan memberikan nutrisi dengan target kalori penuh dalam 1 minggu pertama. Pemberian nutrisi diawali dengan dosis kecil (500 kalori per hari) yang dinaikkan bertahap sesuai kebutuhan kalori penuh yang dapat ditoleransi (2B)
3. Pemberian glukosa intravena dan nutrisi enteral lebih

diutamakan dari nutrisi parenteral total atau nutrisi enteral sebagian ditambah nutrisi parenteral dalam 7 hari pertama setelah diagnosis sepsis berat atau renjatan septik ditegakkan (2B)

4. Berikan nutrisi tanpa suplementasi imunonutrisi spesifik pada pasien sepsis berat (2C)

Contoh imunonutrisi spesifik antara lain arginin, glutamin, omega-3. Contoh imunonutrisi non spesifik antara lain vitamin C, vitamin A.

5. Prediksi Mortalitas Pasien Sepsis Berat

Dewasa ini, berkembang berbagai penanda biologis (*biomarker*) untuk memprediksi luaran pasien sepsis berat. Penanda biologis yang banyak diteliti dan terbukti mampu memprediksi luaran pasien sepsis berat adalah bersihan laktat. Selain penanda biologis, terdapat beberapa sistem skor yang dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien ICU, namun tidak semua skor tersebut digunakan untuk pasien sepsis. Beberapa sistem skor yang sering digunakan antara lain *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II, *simplified acute physiology score* (SAPS), *sequential organ failure assessment* (SOFA), *modified sequential organ failure assessment* (MSOFA) (Tabel 10). Untuk memprediksi mortalitas, sistem skor berguna untuk menilai keadaan umum pasien termasuk disfungsi organ yang terjadi secara obyektif.

APACHE II dikembangkan oleh Klauss dkk. berdasarkan data pasien ICU pada 13 rumah sakit di Amerika tahun 1979-1981. Sampel yang masuk penelitian diagnosisnya bervariasi baik medis maupun bedah. Sepsis didapatkan hanya pada 180 dari 5030 sampel (3,5%). APACHE II menilai 12 variabel fisiologi disertai dengan penilaian usia dan penyakit kronik. Skor tersebut telah digunakan pada berbagai macam kondisi seperti pankreatitis, trauma, infark miokard akut, pasca-transplantasi hati, dan lain-lain dengan hasil bervariasi.¹³¹ Pada pasien sepsis karena pneumonia komunitas, skor APACHE II memiliki area di bawah kurva *area under receiver operating characteristic curve* (AUC) 0,64, sedang pada sepsis karena infeksi intraabdomen didapatkan AUC

0,74. Pada penelitian lain APACHE II gagal memprediksi kesintasan jangka panjang (> 3 bulan) pasien dengan sepsis Gram negatif, dan diketahui penyakit dasar pasien merupakan prediktor lebih baik.

Tabel 10. Perbandingan variabel beberapa sistem skor prediksi mortalitas di ICU

Variabel	APACHE II	SAPS II	SOFA	MSOFA
Alasan masuk ICU		√		
Usia	√	√		
Penyakit kronik	√	√		
Suhu	√	√		
Leukosit		√		
Oksigenasi	√	√	√	√
Ventilasi mekanis		√		
Laju napas	√			
Variabel	APACHE II	SAPS II	SOFA	MSOFA
pH arteri	√			
HCO ₃ ⁻		√		
Vasopresor/inotropik			√	√
Laju nadi	√	√		
Tekanan darah	√	√	√	√
Hematokrit	√			
Kreatinin	√		√	√
Produksi urin		√	√	√
Urea		√		
Bilirubin		√	√	
Ikterus klinis				√
Trombosit			√	
Kalium	√	√		
Natrium	√	√		

<i>Glasgow coma scale</i>	√	√	√	√
---------------------------	---	---	---	---

ICU = Intensive care unit ; APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation ; SAPS = Simplified acute physiology score ; SOFA = Sequential organ failure assessment; MSOFA = Modified sequential organ failure assessment

SOFA dikembangkan berdasarkan data 1.449 pasien ICU di 38 negara Eropa ditambah Australia dan Kanada pada bulan Mei tahun 1995. Semua pasien berusia > 12 tahun dengan diagnosis apapun dimasukkan dalam studi tersebut, terkecuali pasien pasca-pembedahan tanpa komplikasi yang keluar dari ICU < 48 jam. SOFA pada awalnya dikembangkan hanya untuk menilai morbiditas dan disfungsi organ secara obyektif, pada perkembangannya dapat juga digunakan untuk memprediksi mortalitas. SOFA menilai derajat disfungsi sistem respirasi, koaglukosasi, ginjal, hati, kardiovaskular, dan sistem saraf pusat dengan total 6 variabel. Pada sebuah *systematic review* skor SOFA inisial memiliki AUC 0,61 – 0,87 dalam memprediksi mortalitas populasi ICU secara umum. Kemampuan diskriminasi tersebut tidak berbeda jauh dengan skor SOFA rerata, maksimum, atau delta SOFA, maupun skor lain seperti APACHE II dan SAPS II. Pada penelitian pasien sepsis di 206 ICU di Perancis, skor SOFA berkaitan erat dengan mortalitas. Setiap peningkatan 1 poin meningkatkan rasio odds mortalitas 1,16.

Untuk memudahkan penggunaan SOFA pada kondisi sumber daya terbatas, Grissom dkk. mengembangkan sistem MSOFA. MSOFA mengurangi kebutuhan penggunaan parameter laboratorium. PaO₂ digantikan dengan saturasi O₂, bilirubin digantikan dengan ikterus secara klinis, dan nilai trombosit dihilangkan. Pada penelitian tersebut kemampuan diskriminasi mortalitas 30 hari MSOFA inisial (AUC 0,77) tidak berbeda bermakna dengan SOFA (AUC 0,78). Pada penelitian di ICU RS Hasan Sadikin Bandung, MSOFA inisial (AUC 0,75) memiliki kemampuan diskriminasi hampir sama dengan SOFA (AUC 0,73) dan lebih baik daripada APACHE II (AUC 0,69). MSOFA inisial > 4,5 dikaitkan dengan risiko relatif mortalitas 2,05.

SAPS II dikembangkan berdasarkan data dari 137 ICU di Amerika dan Eropa. Seperti sistem skor lainnya, pengembangan SAPS II tidak difokuskan pada pasien sepsis saja. SAPS II terdiri atas 17 variabel dan memiliki kemampuan diskriminasi yang baik pada validasi pada populasi ICU umum (AUC 0,86). Pada penelitian multisenter di Eropa diketahui pasien sepsis memiliki rerata skor SAPS II lebih tinggi dibanding yang tidak sepsis. Juga didapatkan tiap kenaikan 1 poin SAPS II menaikkan rasio *odds* mortalitas 1,1.

Telah diketahui bahwa imunosupresi berperan penting pada terjadinya mortalitas fase lanjut. Pasien yang sebelum mengalami sepsis sudah mengalami imunosupresi akibat berbagai faktor mungkin akan memiliki prognosis yang lebih buruk dibanding pasien imunokompeten yang mengalami sepsis. Hal tersebut diperlihatkan oleh Damas dkk. yang menunjukkan beratnya kondisi klinis sebelum sepsis merupakan faktor lebih berperan terhadap disfungsi organ dan mortalitas dibanding infeksi itu sendiri. Pasien yang sebelumnya memiliki keadaan klinis lebih buruk dan komorbiditas lebih banyak juga lebih rentan terhadap mortalitas pasien sepsis. Pentingnya faktor predisposisi juga terlihat dalam pengembangan sistem skor SAPS III. Pada pasien sepsis, faktor predisposisi menjelaskan 44,8% kekuatan prediksi mortalitas SAPS III, diikuti faktor respons tubuh/disfungsi organ (35,3%) lalu faktor infeksi (19,8%).

Tabel 11. Target perawatan

W. Penentuan target perawatan 1. Target perawatan dan prognosis harus dikomunikasikan dengan pasien dan keluarga (1B) 2. Target perawatan harus disesuaikan dengan terapi dan rencana perawatan akhir masa hidup, dengan menjalankan prinsip perawatan secara paliatif yang sesuai (1B) 3. Penentuan target perawatan dilakukan sedini mungkin sejak awal, tapi tidak lebih dari 72 jam setelah pasien masuk unit perawatan intensif (2C) Cukup jelas

Daftar Pustaka

1. Dellinger RP, Levy M, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, dkk. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*: 2008. Crit Care Med. 2008;36:296–327.
2. Martin GS, Mannino D, Eaton S, Moss M. *The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000*. N Engl J Med. 2003;348:1546–54.
3. Buisson CB. *Impact of sepsis in public health*. Dalam: Dellinger P, Carlet J, editor. Sepsis handbook. Mary L'Etoile: Biomerieux Education; 2007. h. 8-17.
4. Vincent JL. *Sepsis: The magnitude of the problem*. Dalam: Vincent JL, Carlet J, Opal S, editor. The sepsis text. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002. h. 1-9.
5. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. *Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the united states 2003 to 2007*. Crit Care Med. 2012;40:754–61.
6. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H. *Sepsis in european intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med. 2006;34:344–53.
7. Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, dkk. *Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study*. BMJ. 2011;342:d3245.
8. Hack CE, Thijs L. Role of inflammatory mediators in sepsis. Dalam: Dhainaut JF, Thijs L, Park G, editor. Septic shock. London: WB Saunders Co; 2000. h. 41-127.
9. Cavailon JM, Conquy MA. *Involvement of pro and anti-inflammatory cytokine in sepsis*. In: Vincent JL, Carlet J, Opal S, editors. The sepsis text. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002. h. 159-195.
10. Hotchkiss RS, Karl IE. *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med. 2003;348(2):138-50.
11. Webb S. *The role of mediators in sepsis resolution*. Adv in Sepsis. 2002;2:8-13.
12. Blackwell TS, Christman JW. *Sepsis and cytokine: current status*. Br J Anesth. 1996;77:110-7.
13. Chen LF, Chopra T, Kaye KS. *Pathogen resistant to antibacterial agents*. Infect Dis Clin N Am. 1009;12:817-45.

14. Levison ME, Levison JH. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents*. Infect Dis Clin N Am. 1009;12:791-815.
15. Gold HS, Moellering RC. *Antimicrobial drug resistance*. N Engl J Med. 1996;335:1445-53.
16. Fridkin SK, Hageman JC, Morison M. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in three communities*. N Engl J Med. 2005;352:1436-44.
17. Moran JG, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus infections among patients in the emergency department*. N Engl J Med. 2006;355:666-73.
18. Baiio JR, Navarro MD. *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended spectrum beta-lactamase producing Eschericia coli in nonhospitalized patients*. J Clin Microbiol. 2004;42:1089-94.
19. Gillespie SH. *Management of multiple drugs resistant infection*. N Eng J Med. 2004;351:316.
20. Miragaia M, Couto I, Pereira FFS, Kristinsson GK. *Molecular characterization of methicillin resistant Staphylococcus epidermidis clones: Evidence of geographic dissemination*. J Clin Microbiol. 2002;40:430-8.
21. Smith TL, Pearson ML. *Emergence of vancomycin resistant Staphylococcus aureus*. New Eng J Med. 1999;340:493-501.
22. Nailor MD, Sobel JD. *Antibiotics for Gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/ dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, dalbavancin, televancin*. Infect Dis Clin N Am. 2009;23:965-82.
23. Crawford SE, Boyle-Vavra S, Daum RS. *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Dalam: Scheld WM, Hooper DC, Hughes JM, editor. Emerging infections 7. Washington DC: ASM Press; 2007. h. 153-172.
24. Cohen AL, Gorwitz R, Jernigan DB. *Emergence of MRSA in the community*. Dalam: Fong IW, Drlica K, editor. Antimicrobial resistance and implications for the twenty-first century. London: Springer; 2008. h. 47-68.
25. Maor Y, Rahav G. *Prevalence and characteristics heteroresistant vancomycin resistant Staphylococcus aureus bacteremia in a tertiary care center*. J Clin Microbiol. 2007;5:1511-4.
26. Benquan Y, Yingchun T, Kouxing Z. *Staphylococcus heterogenously resistant to vancomycin in china and antimicrobial activities of imipenem*

- and vancomycin in combination against it.* J Clin Microbiol. 2002;40:1109-12.
27. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, dkk. *Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.* Clin Infect Dis. 2007;44:S27-72.
28. American Thoracic Society. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388-416.
29. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, dkk. *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america.* Clin Infect Dis. 2010;50:133-64.
30. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, dkk. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of america.* Clin Infect Dis. 2014;59:147-59.
31. Grabe M, Johansen TEB, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, dkk. *Guidelines on urological infections.* European Association of Urology. 2013.
32. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, dkk. *Practice guidelines for bacterial meningitis practice guidelines for the management of bacterial meningitis.* Clin Infect Dis. 2004;39:1267-84.
33. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, dkk. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis. 2009;49:1-45.
34. Rivers E, Nyuyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and sepsis shock.* N Engl J Med. 2001;345(19):1368-77.
35. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, dkk. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.* Crit Care Med. 2013;41:580-637.
36. Hollenberg SM, Ahrens TS, Djillali A, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, dkk. *Practice parameters of hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update.* Crit Care Med. 2004;32(9):1928-48.

37. Cavazzoni SLZ, Dellinger RP. *Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion*. Crit Care. 2006;10(S3):S2.
38. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Strauss M, Kilgannon JH. *A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department*. Chest. 2006;129:225-32.
39. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. *Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock*. Chest. 2007;132:425-32.
40. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Giaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ. *Early Goal-Directed Therapy revisited: concepts, controversies, and contemporary findings*. Chest. 2006;130:1579-95.
41. Varpula M. *Hemodynamics and outcome of septic shock [disertasi]*. Helsinki: University of Helsinki; 2007.
42. Dunser MW, Festic E, Dondorp A, Kissoon N, Ganbat T, Kwizera A, dkk. *Recommendations for sepsis management in resource-limited settings*. Intensive Care Med. 2012;38:557-74.
43. The ProCESS Investigators. *A randomized trial of protocol-based care for early septic shock*. N Engl J Med. 2014;370:1683-93.
44. Moss RL, Musmeche CA, Kosloske AM. *Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival*. J Pediatr Surg. 1996;31:1142-6.
45. Moss RL, Musmeche CA, Kosloske AM. *Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival*. J Pediatr Surg. 1996;31:1142-6.
46. Boyer A, Vargas F, Coste F. *Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management*. Intensive Care Med. 2009;35:847-53.
47. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L. *Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment*. Acta Chir Belg. 1996;96:197-200.
48. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. *Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity*. CMAJ. 2005;173:1054-65.
49. The SAFE Study Investigators. *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. N Engl J Med. 2004;350:2247-56.

50. Hollenberg S. *Vasopressor support in septic shock*. Chest. 2007;132:1678-87.
51. Jahan A. *Septic shock in the postoperative patient: three important management decisions*. Cleve Clin J Med. 2006;73(S1):67-71.
52. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, dkk. *A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients: SvO₂ Collaborative Group*. N Engl J Med. 1995;333:1025-32.
53. Herwanto V, Sinto R, Suwanto S. *Optimalisasi tata laksana hipoksia pada sepsis berat dan renjatan septik: fokus pada stabilisasi hemodinamik*. 2014.
54. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. *Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2004;329(480):1-9.
55. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K. *Hydrocortisone therapy for patients with septic shock*. N Engl J Med. 2008;358(2):111-24.
56. Zimmerman JC. *Use of blood products in sepsis: an evidence-based review*. Crit Care Med. 2004;32(Suppl):S542-47.
57. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, dkk. *The american-european consensus conference on ARDS. definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:818-24.
58. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, dkk. *Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition*. JAMA. 2012;307:2526-33.
59. Checkley W, Brower R, Korpak A, Thompson BT, Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators. *Acute respiratory distress syndrome network investigators: effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1215-22.
60. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD. *The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM)*. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1149-53.
61. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, dkk. *National heart, lung, and blood institute ARDS clinical trials network: higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients*

- with the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med. 2004;351:327–36.
62. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, dkk. *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis.* JAMA. 2010;303:865–73.
63. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, dkk. *Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review.* Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:1156–63.
64. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, dkk. *Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis.* Intensive Care Med. 2010;36:585–99.
65. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R. *Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS.* Monaldi Arch Chest Dis. 2008;69:5–10.
66. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. *Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation.* N Engl J Med. 2000;342:1471–7.
67. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, dkk. *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.* N Engl J Med. 2006;354:2564–75.
68. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, dkk. *BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomized controlled trial.* Lancet. 2012;379:229–35.
69. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC. *Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients.* Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:724–31.
70. Strøm T, Martinussen T, Toft P. *A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial.* Lancet. 2010;375:475–80.
71. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, dkk, SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: *Daily sedation*

- interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial.* JAMA. 2012;308:1985–92.
72. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, Schweickert WD, Gehlbach BK, Zimmerman F, dkk. *Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease.* Crit Care Med. 2007;35:365–71.
73. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. *Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey.* JAMA. 1991;266:2870–5.
74. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, Young RJ, Joynt GM. *Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock.* Crit Care Med. 1997;25:72–7.
75. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, dkk. ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363:1107–16.
76. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, Peterson E, Popovich J Jr, Hyzy R, dkk. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. Crit Care Med. 1997;25:575–83.
77. Frankel H, Jeng J, Tilly E, St Andre A, Champion H. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. Am Surg. 1996;62:503–6.
78. Strange C, Vaughan L, Franklin C, Johnson J. Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1556–61.
79. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, dkk. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283–97.
80. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F. German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125–39.
81. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, dkk. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359–67.

82. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, dkk. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449–61.
83. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, dkk. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3190–7.
84. De La Rosa GDC, Hernando Donado J, Restrepo AH. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12:R120.
85. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, dkk; COITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:341–8.
86. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, dkk. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738–48.
87. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, dkk. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768–86.
88. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154:260–7.
89. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, dkk. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119–31.
90. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, dkk. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40:3251–76.
91. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is

- the problem?. Crit Care Med. 2008;36:S146-51.
92. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for Acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med. 2006;34:1913-7.
 93. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, dkk. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. Crit Care. 2007;11:408.
 94. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. Crit Care Med. 2009;37:2552-8.
 95. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294:813-8.
 96. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, dkk. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. N Engl J Med. 2008;359:7-20.
 97. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, dkk. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med. 2002;30:2051-8.
 98. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, dkk. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. Int J Infect Dis. 2009;13:176-81.
 99. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care. 2008;12:R47.
 100. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, Zadrobilek E, Roth E, Appel W. Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration. Anasth Intensivther Notfallmed. 1986;21:212-7.
 101. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, Palmer J, Swartz RD, Port FK. Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure?. Surgery. 1986;100:400-8.
 102. Kierdorf H. Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. Contrib Nephrol. 1991;93:1-12.
 103. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N. Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. ASAIO J. 1992;38:M654-7.
 104. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N. Severe acute renal

- failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron*. 1995;71:59–64.
105. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, Morton AR. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J*. 1993;39:M778-81.
106. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA, dkk. Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol*. 1995;15:192–200.
107. Guérin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med*. 2002;28:1411–8.
108. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, dkk. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2002;28:29–37.
109. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:875–85.
110. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, dkk. Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001;60:1154–63.
111. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkler M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)– what is the procedure of choice in critically ill patients?. *Ren Fail*. 2003;25:855–62.
112. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, dkk. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1630–7.
113. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, dkk. Hemodiafe Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome:

- A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006;368:379–85.
114. Doi K, Yuen ST, Eisner C, Hu XH, Leelahavanichkul A, Schnermann J, dkk. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1217–21.
 115. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, dkk. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:876–80.
 116. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
 117. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med*. 2001;29:2264–70.
 118. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2011;39:967–74.
 119. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, dkk. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;137:795–803.
 120. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med*. 2005;31:12–23.
 121. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, dkk. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506–17.
 122. Caparrós T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25:299–308.
 123. Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, Cynober L, Vray B, Carpentier Y, dkk. Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25:182–7.
 124. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A,

- Friberg H, dkk. Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: A pragmatic multicenter randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:812-8.
125. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, dkk. Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489-97.
126. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende E, dkk. Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care*. 2011;15:R144.
127. Sinto R, Suwanto S, Sedono R, Harimurti K, Sejati A. Endpoint resuscitation based-prediction model for early mortality of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2014;18:S22.
128. Sejati A, Pitoyo CW, Suhendro, Abdulah M. Faktor-faktor prognostik mortalitas pasien sepsis berat fase lanjut di ruang rawat intensif rumah sakit dr. cipto mangunkusumo [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014.
129. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
130. Halim DA, Murni TW, Redjeki IS. Comparison of Apache II, SOFA, and modified SOFA scores in predicting mortality of surgical patients in intensive care unit at Dr. Hasan Sadikin general hospital. *Crit Care and Shock*. 2009;12:157-69.
131. van Ruler O, Kiewiet JJ, Boer KR, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA, dkk. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg*. 2011;11:38.
132. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, dkk. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *J Intensive Care Med*. 2011;26:34-40.
133. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA*. 1995;274:338-45.

134. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, dkk. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26:1793-800.
135. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. Crit Care. 2008;12:R161.
136. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, dkk. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. Disaster Med Public Health Prep. 2010;4:277-84.
137. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993;270:2957-63.
138. Damas P, Ledoux D, Nys M, Monchi M, Wiesen P, Beauve B, dkk. Intensive care unit acquired infection and organ failure. Intensive Care Med. 2008;34:856-864.
139. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. Intensive Care Med. 2008;34(3):496-504.

Format 1. Perangkat Penapisan Sepsis Berat

Perangkat Penapisan Sepsis Berat

Gunakan perangkat ini untuk mencocokkan beratnya infeksi dengan respon terapi yang adekuat. Berikan tanda ☒ yang memenuhi kriteria

Waktu mulai penapisan

☐ Emergency ____:____

☐ Ruang/ICU ____:____

1. Apakah pasien dicurigai mengalami infeksi?

☐ Pneumonia

☐ Peritonitis

☐ Infeksi aliran darah, kateter

☐ Infeksi Saluran Kemih

☐ Infeksi Kulit dan Jaringan

☐ Infeksi lain....

2. Apakah ditemukan dua tanda dari SIRS dibawah ini?

☐ Temperatur $<36^{\circ}\text{C}$ atau $>38^{\circ}\text{C}$

☐ Takipnu $>20\text{x/m}$ atau $\text{PaCO}_2 <30\text{ mmHg}$ atau dengan ventilasi mekanik

☐ Takikardia $>90\text{x/m}$

☐ Leukosit <4000 atau >12.000 atau batang $>10\%$

☐ YA untuk jawaban 1 dan 2: Diagnosa SEPSIS, lanjutkan ke 3

☐ TIDAK. Stop penapisan. Diagnosis adalah infeksi, obati sesuai infeksi

3. Jika serum laktat[#] $>4\text{ mmol/L}$ atau tekanan darah sistolik $<90\text{ mmHg}$ setelah loading awal kristaloid $20\text{-}30\text{ ml/kg}$ selama $30\text{-}60\text{ menit}$?[#] Gunakan *point-of-care* laktat kapiler jika pemeriksaan serum tidak tersedia

☐ YA. Jika normotensi disebut RENJATAN KRIPTIK

Segera aktifkan tata laksana sepsis berat^{##} dengan menjalankan protokol **Early Goal Directed Therapy (EGDT)**

☐ Beritahu dokter jaga dalam waktu 5 menit untuk memutuskan apakah perlu dijalankan protokol sepsis berat.^{##}

☐ Jika ya, konsul spesialis atau DPJP untuk memulai rencana terapi dan persiapan transfer ke ICU

☐ Sambil menunggu, segera berikan antibiotik dalam 1 jam, ulangi bolus kristaloid $20\text{-}30\text{ ml/kg}$, catat produksi urin tiap jam

☐ TIDAK. Lanjutkan ke pertanyaan no 4.

4. Apakah ditemukan salah satu kriteria disfungsi organ sebagai akibat infeksi dibawah ini?

☐ Tekanan darah sistolik $<90\text{ mmHg}$ atau rerata tekanan arteri $<70\text{ mmHg}$ atau tekanan darah sistolik turun 40 mmHg dari nilai awal

☐ Produksi urine $<0.5\text{ ml/kg/jam}$ selama 2 jam meski resusitasi cairan sudah adekuat

☐ Laktat serum $>2.2\text{ mmol/L}$

☐ Kreatinin $>2\text{ mg/dl}$

☐ Bilirubin $>2\text{ mg/dl}$

☐ Infiltrat kedua lapang paru dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ tanpa pneumonia sebagai sumber infeksi

☐ Infiltrat kedua lapang paru dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$ dengan pneumonia sebagai sumber infeksi

☐ Trombosit <100.000

☐ Koagulapati (INR >1.5 atau aPTT $>60\text{ detik}$)

☐ YA. Diagnosis adalah sepsis berat

☐ Segera mulai agresif terapi sepsis berat (Jika EGDT tidak masuk di pertanyaan no 3)

☐ Berikan antibiotika intravena dalam waktu 1 jam. Loading cairan agresif, monitor urin, ulangi lagi dalam $8\text{-}12\text{ jam}$ berikut

☐ TIDAK. Diagnosis adalah sepsis

☐ Berikan antibiotika segera, nilai kebutuhan cairan. Nilai ulang penapisan setiap $12\text{-}24\text{ jam}$

Format 2. Kelompok tindakan resusitasi

Terpenuhi dalam 3 jam

1. Ukur kadar laktat
2. Pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotik
3. Pemberian antibiotik spektrum luas
4. Pemberian kristaloid 30 mL/kg untuk hipotensi atau laktat > 4 mmol/L

Terpenuhi dalam 6 jam

1. Pemberian vasopresor (untuk hipotensi yang tidak berespons terhadap resusitasi cairan awal) untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg
2. Jika hipotensi arteri menetap walaupun resusitasi volume telah dikerjakan (renjatan septik) atau laktat awal ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Ukur CVP
 - Ukur ScvO₂
3. Ukur kembali kadar laktat jika terdapat peningkatan kadar laktat

Format 3. Kelompok tindakan resusitasi berdasarkan *Surviving Sepsis Campaign* 2015

Terpenuhi dalam 3 jam

1. Ukur kadar laktat
2. Pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotik
3. Pemberian antibiotik spektrum luas
4. Pemberian kristaloid 30 mL/kg untuk hipotensi atau laktat > 4 mmol/L

Terpenuhi dalam 6 jam

1. Pemberian vasopresor (untuk hipotensi yang tidak berespons terhadap resusitasi cairan awal) untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg
2. Jika hipotensi arteri menetap walaupun resusitasi volume telah dikerjakan (rerata tekanan arteri < 65 mmHg) atau laktat awal ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL), lakukan penilaian ulang status volume, perfusi jaringan dan dokumen lain sesuai:
 - Pemeriksaan fisik berulang oleh klinisi meliputi tanda vital, kardiopulmoner, pengisian kapiler, nadi, kulit.atau 2 di antara pemeriksaan berikut:
 - Pengukuran tekanan vena sentral
 - Pengukuran ScvO₂
 - Ultrasonografi kardiovaskular *bedside*
 - Penilaian dinamik respons pemberian cairan dengan *passive leg raise* atau *fluid challenge*
3. Ukur kembali kadar laktat jika terdapat peningkatan kadar laktat

Format 4. Protokol resusitasi sepsis (kombinasi *early goal-directed therapy* dan kelompok tindakan resusitasi)

harus diselesaikan pada 6 jam pertama
1. Setelah diagnosis sepsis berat atau renjatan septik ditegakkan segera mulai protokol resusitasi <i>early goal-directed therapy</i> .
2. Ukur kadar laktat dan ambil darah untuk kultur (paket resusitasi).
3. Berikan antibiotik empirik spektrum luas (atau sesuai pola kuman setempat).
4. Jika terjadi gagal napas, segera intubasi endotrakeal dengan bantuan ventilasi mekanik dengan fasilitasi obat pelumpuh otot.
5. Diberikan sedasi. Pelumpuh otot hanya diberikan bila terindikasi.
6. Segera pasang kateter vena sentral untuk mengukur target volume resusitasi.
7. Jika memakai pengukuran statik dengan cmH ₂ O maka target adalah 12-15 cmH ₂ O, jika memakai <i>transducer monitoring real time</i> maka target adalah 8-12 mmHg.
8. <i>Loading</i> kristaloid maksimum 1500 mL sampai CVP tercapai 8-12 mmHg. Jika target CVP 8-12 belum tercapai mulai <i>loading</i> koloid albumin 5% sampai tercapai CVP 8-12 mmHg.
9. Jika CVP sudah tercapai 8-12 mmHg, segera berikan vasopresor dengan target MAP > 65 mmHg. Jika pada sepsis berat ditemukan hipertensi dengan MAP > 90 mmHg gunakan vasodilator dengan target MAP 65-90 mmHg.
10. Setelah MAP tercapai ukur ScvO ₂ . jika ScvO ₂ < 70% segera transfusi PRC dengan target ScvO ₂ > 70%. Jika setelah transfusi dan Ht sudah > 30% namun ScvO ₂ masih < 70% segera berikan dobutamin (inotropik) sampai target ScvO ₂ > 70% (target resusitasi tercapai). Selanjutnya pasien dapat masuk perawatan.
11. Ukur kadar laktat, jika laktat normal menandakan resusitasi berhasil, pasien dapat masuk perawatan.
12. Jika kadar laktat belum mencapai normal, protokol dapat diulang kembali.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK