

**LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)**



**KEPATUHAN DAN OUTCOME PENATALAKSANAAN PASIEN SEPSIS DAN
SYOK SEPSIS BERDASARKAN SSC (SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN) 2016
DI RUANG RESUSITASI DAN INTENSIF RSUD DR SOETOMO
TAHUN KE-1 DARI RENCANA 2 TAHUN**

Dr. Arie Utariani.,dr.,SpAn.,KAP	8808130017
Bambang Pujo Semedi.,dr.,SpAn.,KIC	0008027306
Agustina Salinding.,dr.,SpAn.,KIC	8832800016

DIBIYAI OLEH :

**DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN
PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018**

LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)

KKA
KK
LP 12/19
Uta
K



KEPATUHAN DAN OUTCOME PENATALAKSANAAN PASIEN SEPSIS DAN SYOK SEPSIS BERDASARKAN SSC (SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN) 2016 DI RUANG RESUSITASI DAN INTENSIF RSUD DR SOETOMO TAHUN KE-1 DARI RENCANA 2 TAHUN

Dr. Arie Utariani.,dr.,SpAn.,KAP	8808130017
Bambang Pujo Semedi.,dr.,SpAn.,KIC	0008027306
Agustina Salinding.,dr.,SpAn.,KIC	8832800016

DIBIYAI OLEH :

DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN
PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018



**LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)**



**KEPATUHAN DAN OUTCOME PENATALAKSANAAN PASIEN SEPSIS
DAN SYOK SEPSIS BERDASARKAN SSC
(SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN) 2016
DI RUANG RESUSITASI DAN INTENSIF RSUD DR SOETOMO
TAHUN KE-1 DARI RENCANA 2 TAHUN**

Dr. Arie Utariani.,dr.,SpAn.,KAP	8808130017
Bambang Pujo Semedi.,dr.,SpAn.,KIC	0008027306
Agustina Salinding.,dr.,SpAn.,KIC	8832800016

DIBIYAI OLEH :
**DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN
PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN
PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018**

Judul : KEPATUHAN DAN OUTCOME
PENATALAKSANAAN PASIEN SEPSIS DAN SYOK
SEPSIS BERDASARKAN SSC (SURVIVING SEPSIS
CAMPAIGN) 2016 DI RUANG RESUSITASI DAN
INTENSIF RSUD DR SOETOMO

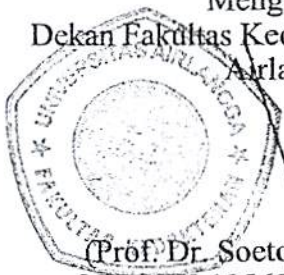
Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : Dr. dr. ARIE UTARIANI, Sp.An
Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
NIDN : 8808130017
Jabatan Fungsional : Lektor
Program Studi : Ilmu Anestesi
Nomor HP : 08123008875
Alamat surel (e-mail) : arie.urariani@fk.unair.ac.id

Anggota (1)
Nama Lengkap : BAMBANG PUJO SEMEDI
NIDN : 0008027306
Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Anggota (2)
Nama Lengkap : dr. AGUSTINA SALINDING Sp.A, Sp.A
NIDN : 8832800016
Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Institusi Mitra (jika ada)
Nama Institusi Mitra : -
Alamat : -
Penanggung Jawab : -
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp 100,000,000
Biaya Keseluruhan : Rp 259,000,000

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga



(Prof. Dr. Soetomo, dr., SpU (K))
NIP/NIK 195606081986121001

Surabaya, 16 - 11 - 2018
Ketua,

(Dr. dr. ARIE UTARIANI, Sp.An)
NIP/NIK 195509291984032005

Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian dan Inovasi

(Prof. Drs. Hery Purnobasuki, M.Si., Ph. D)
NIP/NIK 196705071991021001

RINGKASAN PRAKATA

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh gangguan respon tubuh terhadap infeksi, yang dapat dianggap sebagai gangguan akut dengan skor SOFA > 2 poin akibat adanya infeksi. Skor SOFA > 2 menunjukkan perkiraan keseluruhan resiko mortalitas sebesar 10% pada populasi umum rumah sakit yang dicurigai infeksi.

Komite Surviving Sepsis Campaign tahun 2016 menerbitkan petunjuk penanganan sepsis dan syok septik yang merupakan pembaruan petunjuk sebelumnya tahun 2012, yang diharapkan dapat menjadi panduan tatalaksana pada pasien dengan kecurigaan sepsis, sehingga dapat menekan mortalitas dan morbiditas, namun, adakalanya dijumpai kesulitan untuk menjalankan semua kandungan dalam pedoman yang digunakan tersebut. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui kepatuhan dan outcome tatalaksana sepsis, mengetahui kendala-kendala yang ada, dan ditelaah tiap tindakan tatalaksana tersebut untuk mendapatkan pedoman-pedoman baru yang sesuai dengan kondisi di lapangan yang dapat dengan mudah dipraktekkan, namun tidak mengurangi kualitas tatalaksana, sehingga mutu pelayanan dapat menjadi lebih baik dan outcome yang diharapkan akan lebih baik.

Ketua Peneliti,

Arie Utariani



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
RINGKASAN PRAKATA	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
BAB 3 TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	36
BAB 4 METODE PENELITIAN	38
BAB 5 HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI	45
BAB 6 RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA.....	57
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	58
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	67



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA).....	8
Tabel 2.2	Perbedaan definisi SSC (Sepsis1-2) dan SSC 2016 (Sepsis-3)	9
Tabel 2.3	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment Score..</i>	11
Tabel 5.1	Karakteristik Berdasarkan Usia	45
Tabel 5.2	Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin	45
Tabel 5.3	Karakteristik Berdasarkan Sumber Infeksi	45
Tabel 5.4	Karakteristik subyek berdasarkan derajat sepsis	45
Tabel 5.5	Karakteristik berdasarkan nilai Skor SOFA	45
Tabel 5.6	Kelengkapan Menjalankan Bundle Sepsis Dalam 3 Jam	46
Tabel 5.7	Kelengkapan Menjalankan Bundle Syok Sepsis Dalam 6 Jam	46
Tabel 5.8	Pemenuhan Pelaksanaan Pemeriksaan Kadar Serum Laktat Dalam 3 Jam Pertama	46
Tabel 5.9	Hasil Pemeriksaan Laktat	46
Tabel 5.10	Pemenuhan Pelaksanaan Pengambilan Kultur Darah Sebelum Pemberian Antibiotik dalam 3 Jam Pertama	46
Tabel 5.11	Pemenuhan Pelaksanaan Pemberian Antibiotik Spektrum Luas Dalam 3 Jam Pertama	46
Tabel 5.12	Pemenuhan Pelaksanaan Pemberian Kristaloid 30 ml/Kg Pada Hipotensi Atau Laktat ≥ 4 Dalam 3 Jam Pertama	47
Tabel 5.13	Pemenuhan Pelaksanaan Pencapaian Target Central Venous Oxygen Saturation (Scvo2) ≥ 70 % Dalam 6 Jam Pertama Pada Pasien Syok Sepsis.....	47
Tabel 5.14	Pemenuhan Pelaksanaan Pemeriksaan Laktat Ulang Jika pemeriksaan awal Meningkat Dalam 6 Jam Pertama Pada Pasien Syok Sepsis	47
Tabel 5.15	Kepatuhan Penatalaksanaan Komponen Bundle	47
Tabel 5.16	Uji Beda Skor SOFA Sebelum Tatalaksana Sepsis dan Setelah 48 jam	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Kriteria klinis operasional untuk mengidentifikasi pasien sepsis dan syok sepsis.....	12
Gambar 2.2	Patofisiologi sepsis	17
Gambar 2.3	Metode pemberian cairan inisial kristaloid 30 ml/kg untuk hipoperfusi akibat sepsis pada beberapa kondisi pasien.....	23
Gambar 2.4	Algoritme Panduan Resusitasi Cairan Pasien Syok Sepsis dengan Panduan Perubahan Nilai CVP.....	25
Gambar 2.5	Penggunaan vasopressor pada pasien sepsis dewasa.....	27
Gambar 2.6	A. Insidensi Sepsis berdasarkan jenis kelamin terhadap sumber infeksi. B. Distribusi Proporsi Sepsis antara pria dan wanita berdasarkan sumber infeksi.....	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Letter acceptance	67
Lampiran 2	Main text jurnal	68



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis dan syok sepsis merupakan kegawat daruratan medis dan menjadi penyebab utama kematian pasien sakit kritis di rumah sakit antara lain di departemen kedaruratan dan di ruang perawatan intensif. Meskipun pada pengelolaannya memperlihatkan hasil yang tampak membaik, masih ditemukan angka mortalitas yang tetap tinggi.¹ Sangat diperlukan pengelolaan pasien yang tepat dan benar serta sangat bergantung pada pengenalan dini yang dimulai dengan cepat, diikuti tindakan terapeutik yang benar termasuk pemberian antibiotik yang tepat, dan resusitasi dengan cairan intravena dan obat vasoaktif dengan cepat, melakukan pengendalian sumber bila diperlukan. Untuk itu penelitian masa depan ditantang untuk mengembangkan bagaimana pengelolaan sepsis dan syok sepsis harus dilakukan.

Survei yang dilakukan secara global melalui penelitian *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis* (PROGRESS) di 37 negara pada pasien sepsis dan syok sepsis berat menunjukkan angka kematian di ICU (39,2%) dan rumah sakit (49,6%), dengan lama perawatan di ICU (14,6 hari) dan rumah sakit (28,2 hari).²

Penelitian lain pada lima negara Asia di rumah sakit perkotaan yang menguji pelaksanaan EGDT dan penerapan sepsis bundel pada perawatan pasien sepsis dan syok sepsis di rumah sakit, yang awalnya angka mortalitasnya meningkat secara keseluruhan telah menurun di departemen kedaruratan dari

67,1% menjadi 32,7% dan di ruang perawatan intensif dari 29,9% menjadi 24,5%. Dengan tingkat kepatuhan terhadap bundel sepsis di departemen darurat meningkat dari 5,2 % menjadi 39,5% dan tingkat kepatuhan di ruang perawatan intensif 37,5% menjadi 88,2%.³ Hal ini menunjukkan upaya meningkatkan kualitas dan pendidikan pengetahuan pengelolaan sepsis dan syok dapat menurunkan angka mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis.

Pemahaman ilmiah mengenai patofisiologis sepsis dan syok sepsis masih diperlukan, hal ini dapat mengarahkan pada pengobatan yang lebih baik dan akurat, beberapa penelitian mendapatkan sepsis berkembang akibat disfungsi kekebalan tubuh yang menyebabkan penekanan pada kekebalan tubuh.^{4,5} Pada tingkat seluler dan subselular, perubahan dan atau disfungsi dalam fungsi/sinyal imun, endotelium, epitelium usus dan mikrobiota, dan kaskade koagulasi semua tampak memainkan peran dalam patofisiologi sepsis.⁵ Dengan adanya perkembangan ini diperlukannya pemahaman patofisiologi sepsis yang lebih baik terutama dalam hal kriteria diagnosis sepsis yang lebih valid, untuk itu dibutuhkan adanya penelitian ilmiah pada bidang perawatan intensif, mikrobiologi, biokimia, imunologi dan bidang medis lainnya, ini dimungkinkan karena adanya kemajuan teknologi pada saat ini.^{6,7} Dengan adanya kesulitan dalam mendiagnosis sepsis pada beberapa penyakit, kemungkinan juga diperlukan merevisi definisi sepsis dan syok septik untuk memastikan diagnosis dini dan pengobatan pasien, untuk itu diperlukan kemampuan untuk memilih pasien yang sesuai untuk studi klinis dimasa depan.

Perubahan mendasar dari definisi sepsis dan syok sepsis sendiri terus berkembang sejak konsensus pada konferensi internasional oleh *American*

College of Chest Physicians (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* yang bersidang di Chicago pada tahun 1991 berupa *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, dan bila ditambah dugaan adanya infeksi atau sudah terbukti adanya infeksi disebut sepsis, dikatakan sepsis berat bila sepsis secara klinis disertai dengan disfungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi.⁷ Pada tahun 2001 oleh SCCM, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, ACCP, *American Thoracic Society and Surgical Infection Society* mengadakan pertemuan konsensus kedua dan memperbarui kriteria untuk sepsis, definisi sepsis berubah dengan tambahan dikatakan sepsis bila disertai adanya kerusakan organ dan disebut syok septik bila adanya gangguan pada organ kardiovaskuler.^{8,9}

Tahun 2016 Satuan Tugas Definisi Konsensus Internasional Ketiga yang diselenggarakan oleh *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* dan *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* mengeluarkan konsensus baru *The third international definition of sepsis (Sepsis-3)*, Pada konsensus SSC th 2016 ini definisi sepsis dan syok sepsis telah berubah kembali, antara lain:¹⁰ Definisi Sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi sedangkan definisi Syok Septic dikatakan sebagai subset sepsis dengan gangguan sirkulasi, seluler dan metabolik terkait dengan risiko mortalitas yang lebih tinggi.

Tujuan dari publikasi *The third international definition of sepsis (Sepsis-3)* ini adalah untuk mengevaluasi dan merekomendasikan adanya kriteria klinis yang dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami sepsis.¹⁰ memberikan rekomendasi klinik untuk mengelola sepsis dan syok sepsis yang

diperbaharui dengan menerbitkan pedoman praktik klinis awal atau *clinical practice guideline* (CPG) yang sebagian besar serupa dengan Versi SSC 2012, hanya ada beberapa perbedaan pada rekomendasi ini dalam sejumlah kategori, antara lain termasuk parameter resusitasi awal, pemilihan vasopressor, pemilihan antibiotik dan ventilasi.¹⁰ Pembaruan pedoman praktik klinis ini memberikan penekanan pada konteks klinis berupa pedoman dalam melakukan identifikasi atau menyaring serta mengobati pasien sepsis secara cepat.

Berdasarkan definisi tersebut diatas maka konsensus internasional 2016 membuat sistem penilaian terbaru untuk skrining pasien atau identifikasi awal pada pasien yang masuk rumah sakit dengan dugaan sepsis dan gangguan organ, dikembangkan dengan menggunakan penilaian qSOFA (*Quick Sequential Organ Failure Assessment*) Score. yaitu penilaian dini secara cepat adanya sepsis dan sesegera mungkin dilakukan prosedur pelaksanaan perawatan sepsis. Sedangkan untuk memprediksi prognosis mortalitas pasien qSofa mempunyai keakurasian lebih rendah dari pada SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) Score. Untuk kegagalan organ sendiri menggunakan penilaian SOFA score lebih dari 2.¹⁰⁻¹³

Dengan adanya pembaharuan prosedur penatalaksanaan sepsis berdasarkan SSC 2016 yang merupakan konsesus bersama internasional dengan mengeluarkan konsesus baru *The third international definition of sepsis* (Sepsis-3), maka setelah dilakukan sosialisasi prosedur penatalaksanaan SSC 2016 di RSDS Dr Sotomo Surabaya, kami melakukan penelitian lebih lanjut tentang bagaimanakah kepatuhan pelaksanaannya dan dampak yang dihasilkan dari pelaksanaan prosedur sepsis-3 ini.

1.2 Rumusan Masalah Yang Akan Diteliti

1. Bagaimanakah kepatuhan penanganan pasien sepsis dan syok sepsis setelah berlakunya pedoman *Surviving Sepsis Campaign* 2016 di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo?
2. Berapakah angka mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis setelah di berlakunya pedoman *Surviving Sepsis Campaign* 2016 di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo?
3. Bagaimanakah sensitifitas dan spesifisitas pelaksanaan SSC 2016 ?



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Diagnosis Sepsis

Sepsis merupakan masalah utama penyebab morbiditas maupun mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis dan karena heterogenitasnya proses penyakit ini, maka pemahaman definisi sepsis merupakan masalah penting yang masih terus dikembangkan beserta diagnosis dini dan perbaikan lain dalam perawatan suportif. Hasil konsesus tahun 1991 mengenai definisi sepsis dikatakan bahwa sepsis merupakan sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) terhadap infeksi. Konsesus tahun 2001 definisi sepsis dan syok septik dilaporkan dengan memasukkan nilai ambang untuk kerusakan organ. Pada awal 2016, definisi baru sepsis dan syok septik telah berubah secara dramatis. *The third international definition of sepsis (Sepsis-3)*^{9,10,12} diselenggarakan oleh *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* dan *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* mengeluarkan konsesus baru, saat ini antara lain⁹: Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Sedangkan Syok Sepsis didefinisikan sebagai bagian dari sepsis dengan gangguan sirkulasi, seluler dan metabolik yang berhubungan dengan risiko peningkatan mortalitas yang lebih tinggi. Definisi baru ini menyoroti tiga komponen penting dari sepsis, yaitu adanya infeksi, pengaturan abnormal dari respon host terhadap infeksi dan disfungsi sistem organ merupakan hasil dari respon host.¹¹

Sedangkan tujuan dari publikasi *The third international definition of sepsis* (Sepsis-3) ini adalah untuk mengevaluasi dan merekomendasikan adanya kriteria klinis yang dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami sepsis.⁹ Rekomendasi klinik untuk mengelola sepsis dan syok sepsis diperbaharui dengan menerbitkan pedoman praktik klinis awal atau *clinical practice guideline* (CPG) yang sebagian besar serupa dengan versi 2012, hanya ada perbedaan rekomendasi dalam sejumlah kategori, termasuk parameter resusitasi awal, pemilihan vasopressor, pemilihan antibiotik dan ventilasi. Pembaruan pedoman praktik ini memberikan penekanan pada konteks klinis berupa pedoman dalam melakukan identifikasi atau menyaring serta mengobati pasien sepsis secara cepat.¹⁰

Memasukkan qSOFA dalam definisi terbaru sepsis dapat menjadi kriteria yang lebih mudah digunakan untuk mengidentifikasi adanya kecurigaan infeksi pada pasien dewasa di daerah dengan pendapatan rendah.¹¹ qSOFA merupakan kriteria sederhana, tidak meliputi pemeriksaan laboratorium apapun, sehingga dapat digunakan secara luas pada berbagai departemen, termasuk gawat darurat dan area pre-hospital bila memungkinkan, walaupun pemeriksaan laktat serum masih dianggap sebagai penanda *outcome* pada pasien dengan sepsis.¹¹ Meskipun demikian qSOFA masih membutuhkan validasi prospektif dan dunia nyata sebelum memasuki praktik klinis rutin.

Dalam penelitian Kaukonen dkk, dikatakan kriteria SIRS berupa takikardia, hiperventilasi dan leukositosis dibawah kondisi stres yang diamati mungkin tidak cukup sensitif, karena definisi dan kriteria diagnosa ini tidak dapat secara akurat memperlihatkan esensi atau hal yang utama daripada keadaan sepsis.

Sementara hampir semua infeksi diikuti dengan gejala reaksi inflamasi sistemik dan sering didiagnosis sebagai sepsis, pada kenyataannya sebagian besar dapat dengan mudah disembuhkan, sehingga tidak semua pasien yang terinfeksi dapat didiagnosis dengan sepsis. Sementara semua pasien dengan sepsis diketahui mengalami infeksi.¹²

Penelitian lain di *University of Pittsburgh and Kaiser Permanente* menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kriteria SIRS, penggunaan SOFA Score untuk mengidentifikasi sepsis menghasilkan *predictive value* yang lebih baik terhadap mortalitas. Sebagai bagian dari evaluasi mengenai kriteria dalam mengidentifikasi pasien sepsis, mereka membandingkan kriteria tradisional SIRS dengan berbagai cara lain, termasuk *Logistic Organ Dysfunction System (LODS)* dan *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score*. Meskipun kemampuan prediksi SOFA Score dan LODS tidak banyak berbeda, SOFA dianggap lebih mudah untuk diaplikasikan dan telah direkomendasikan oleh komite internasional.

Tabel 2.1 Kriteria Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)^{9,10,13,14}

Kriteria	Nilai
Frekuensi Nafas ≥ 22 x/m	1
Perubahan status mental	1
Tekanan darah sistol ≤ 100 mmHg	1

Penggunaan Tes skrining dalam mengidentifikasi adanya sepsis dengan menggunakan qSOFA (sangat sensitif), dan tes konfirmasi SOFA Score (sangat spesifik), sedangkan untuk kegagalan organ sendiri menggunakan penilaian SOFA score lebih dari 2.^{10,11} Sehingga definisi sepsis yang tepat sangat penting untuk manajemen klinis yang benar dan penelitian sepsis klinis dapat lebih efektif dilakukan. (tabel 2.1). Dengan demikian, definisi sepsis yang telah diusulkan pada konferensi internasional yang diadakan pada tahun 1991, 2001 dan akhirnya pada

tahun 2016, memberikan manfaat pengetahuan berupa pedoman yang lebih efisien dalam mencegah implementasi yang berbeda pada penggunaannya^{15,16} (Tabel 2.2)

Tabel 2.2 Perbedaan definisi SSC (Sepsis1-2) dan SSC 2016 (Sepsis-3)

Definisi lama		Definisi baru : Sepsis 3 (2016)	
Sepsis 1 (1991)	Sepsis 2 (2001)	Definisi	Kriteria klinis
<p><i>Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) =the systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults.</i></p> <p>1. Temperature >38°C or <36°C;</p> <p>2. Heart rate >90 beats perminute;</p> <p>3. Respiratory rate >20 breaths perminute or PaCO₂ <32 mmHg; and</p> <p>4. White blood cell count >12,000/cu mm, <4,000/cu mm, or >10% immature (band) forms.</p> <p><i>Sepsis = the systemic response to infection, manifested by two or more of the SIRS criteria as a result of infection</i></p> <p><i>Severe sepsis = sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to lactic acidosis,</i></p>	<p>Diagnostic criteria for sepsis</p> <p>Infection</p> <p><i>Documented or suspected and some of the following:</i></p> <p>General parameters</p> <p><i>Fever (core temperature >38.3°C</i></p> <p><i>Hypothermia (core temperature <36°C</i></p> <p><i>Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age</i></p> <p><i>Tachypnea: >30 bpm</i></p> <p><i>Altered mental status</i></p> <p><i>Significant edema or positive fluid balance (>20 mLkg⁻¹ over 24 h)</i></p> <p><i>Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg dL⁻¹ or 7.7 mM L⁻¹) in the absence of diabetes</i></p> <p>Inflammatory parameters</p> <p><i>Leukocytosis (white blood cell count >12,000/μL)</i></p> <p><i>Leukopenia (white blood cell count <4,000/μL)</i></p> <p><i>Normal white blood cell count with >10% immature forms</i></p> <p><i>Plasma C reactive protein >2 SD above the normal value</i></p> <p><i>Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value</i></p> <p>Hemodynamic parameters</p> <p><i>Arterial hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg, mean arterial pressure <70, or a systolic blood</i></p>	<p><i>Screening for Sepsis</i></p> <p><i>qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)</i></p> <p><i>Accordingly, an increase of 2 or more in the qSOFA score should create a suspicion of sepsis and organ dysfunction.</i></p> <p><i>Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection</i></p>	<p><i>qSOFA</i></p> <p>1. <i>Altered mental status (GCS score <15)</i></p> <p>2. <i>Systolic blood pressure <100 mmHg</i></p> <p>3. <i>Respiratory rate >22/min</i></p> <p><i>If 2/3 of these 3 criteria are positive, the qSOFA would be positive!</i></p> <p><i>Suspected or documented infection and an acute increase of ≥2 SOFA points</i></p>

<i>oliguria, or an acute alteration in mental status.</i>	<p><i>pressure decrease</i> <i>>40 mmHg in adults</i> <i>or <2 SD below</i> <i>normal for age)</i> <i>Mixed venous oxygen</i> <i>saturation >70%</i> <i>Cardiac index >3.5 l</i> <i>min⁻¹ m²</i></p>	<p><i>Septic shock is a</i> <i>subset of sepsis in</i> <i>which underlying</i> <i>circulatory and</i> <i>cellular/metabolic</i> <i>abnormalities are</i> <i>profound enough to</i> <i>substantially</i> <i>increase mortality</i></p>	<p><i>Sepsis and</i> <i>vasopressor</i> <i>therapy needed to</i> <i>elevate MAP ≥65</i> <i>mm Hg and lactate</i> <i>>2 mmol L⁻¹ (18 mg</i> <i>dL⁻¹) despite</i> <i>adequate fluid</i> <i>resuscitation</i></p>
<p><i>Septic shock = sepsis</i> <i>induced with hypotension</i> <i>despite adequate fluid</i> <i>resuscitation along with</i> <i>the presence of</i> <i>abnormalities that may</i> <i>include, but are not</i> <i>limited to, lactic acidosis,</i> <i>oliguria, or an acute</i> <i>alteration in mental status.</i> <i>Patients who are</i> <i>receiving inotropic or</i> <i>vasopressor agents may</i> <i>not be hypotensive at the</i> <i>time that perfusion</i> <i>abnormalities are</i> <i>measured.</i></p>	<p>Organ dysfunction parameters <i>Arterial hypoxemia</i> <i>(PaO₂/FiO₂ <300)</i> <i>Acute oliguria (urine</i> <i>output <0.5 ml kg⁻¹</i> <i>h⁻¹ or 45 mM L⁻¹ for</i> <i>at least 2 h)</i> <i>Creatinine increase</i> <i>≥0.5 mg dL⁻¹</i> <i>Coagulation</i> <i>abnormalities</i> <i>(international</i> <i>normalized ratio</i> <i>>1.5 or activated</i> <i>partial</i> <i>thromboplastin time</i> <i>>60 s)</i> <i>Ileus (absent bowel</i> <i>sounds)</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>(platelet count</i> <i><100,000/μL)</i> <i>Hyperbilirubinemia</i> <i>(plasma total</i> <i>bilirubin >4 mg dL⁻¹</i> <i>or 70 mmol L⁻¹)</i> Tissue perfusion parameters <i>Hyperlactatemia (>3</i> <i>mmol L⁻¹)</i> <i>Decreased capillary</i> <i>refill or mottling</i></p>		

Sumber : Gul, F., Arslantas, M.K., Cinel, I., Kumar, A. *Changing Definitions of Sepsis*. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2017(3) vol. 45: 129-38.¹⁶

Untuk diagnosis, karena tidak adanya standar emas dalam definisi sepsis, maka diagnosis sepsis dikonfirmasi dengan menggunakan informasi klinis dan laboratorium klinis, dengan menggabungkan keadaan fisiologis yang tidak normal dan laboratorium yang non-spesifik.

Kriteria pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan menggunakan penegakan klinis sepsis disertai keadaan hipotensi yang menetap

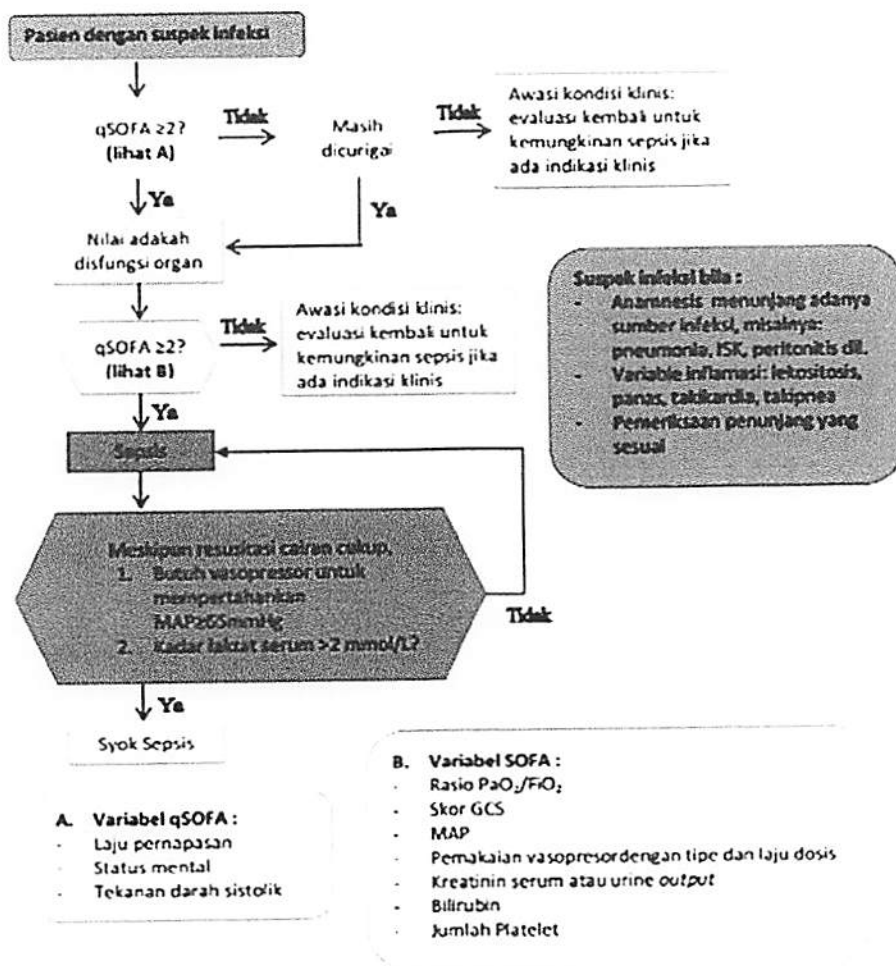
yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP \geq 65 mmHg disertai nilai laktat serum $>$ 2mmol/L (18mg/dL) meskipun resusitasi cairan telah dilakukan dengan adekuat. Sedangkan disfungsi organ dapat diketahui dengan nilai skor SOFA \geq 2 poin, hal ini menunjukkan adanya gangguan akut akibat infeksi (Tabel 2.3). Skor SOFA \geq 2 dapat memperkirakan disfungsi organ yang lebih luas dengan resiko mortalitas sebesar 10% pada populasi umum rumah sakit yang dicurigai infeksi. Pada definisi awam, sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa yang memberat ketika respon tubuh terhadap infeksi merusak jaringan dan organ itu sendiri.¹³

Tabel 2.3. *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment Score*^{10,11}

	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respirasi :					
P/F ratio	\geq 400	$<$ 400	$<$ 300	$<$ 200	$<$ 100
Kardiovaskular	MAP \geq 70 mmHg	MAP $<$ 70 mmHg	Dopamin \leq 5 atau dobutamin	Dopamin $>$ 5 atau (nor)epinefrin \leq 0,1	Dopamin $>$ 15 atau (nor)epinefrin $>$ 0,1
Trombosit	\geq 150	$<$ 150	$<$ 100	$<$ 50	$<$ 20
Kreatinin/urine output	$<$ 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 atau $<$ 500ml/hr	$>$ 5,0 atau 200 ml/hari
Bilirubin	$<$ 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	12,0

Faktor risiko mortalitas terkait sepsis sangat bervariasi sesuai dengan kemampuan dan penggunaan teknologi tinggi dalam perawatan pasien, sedangkan faktor-faktor predisposisi yang dapat berpengaruh menyebabkan sepsis antara lain adalah pasien yang lama dirawat di ICU dengan penggunaan teknologi canggih, meningkatnya populasi lansia, menurunkan kekebalan tubuh akibat penyakit ganas disertai pengobatan agresif, penggunaan obat immunosupresif pada pasien transplantasi, penggunaan prosedur invasif, peningkatan infeksi disertai terjadinya resistensi antibiotik dan nosokomial yang bersumber dari masyarakat.¹⁷

Pada gambar 2.1 memperlihatkan kriteria klinis yang dibuat oleh perhimpunan dokter intensive care Indonesia yang secara operasional dapat digunakan untuk mengidentifikasi sepsis dan syok sepsis yang disesuaikan dengan keadaan atau rumah sakit setempat sehingga memudahkan praktisi klinis, administrasi maupun peneliti menggunakannya. Petunjuk ini juga memberikan kemudahan dalam penilaian kriteria klinis dari sepsis dengan permasalahan utamanya, sehingga secara objektif dapat diimplementasikan di ruang resusitasi gawat darurat ataupun di ruang intensif.



Gambar 2.1 Kriteria klinis operasional untuk mengidentifikasi pasien sepsis dan syok sepsis. (Sumber : Arifin. 2017. Definisi dan Kriteria Diagnostik: Dalam Penatalaksanaan Sepsis dan Syok Septik Optimalisasi Fasthugsbid. Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia. Jakarta)¹⁸

2.2 Epidemiologi Sepsis

Sepsis merupakan salah satu kontributor penting sebagai penyebab kematian di rumah sakit, dimasa mendatang merupakan laporan resmi dan penting yang harus mendapat perhatian. Perbaikan dalam tatalaksana pengobatan dapat mempengaruhi kelangsungan hidup dan angka kematian khususnya di rumah sakit dan secara umum pada penduduk. Penelitian yang dilakukan oleh *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS)* tahun 2009 yang melakukan Survei di 37 negara dan dilakukan secara global pada pasien sepsis dan sepsis berat menunjukkan hasil angka kematian di ICU (39,2%) dan rumah sakit (49,6%), dengan lama perawatan di ICU (14,6 hari) dan rumah sakit (28,2 hari).^{2,19} Dan baru-baru ini juga tersedia data yang menunjukkan bahwa, ada sekitar 250.000 kasus setiap tahun terkait dengan sepsis gram positif dibandingkan dengan sekitar 150.000 kasus yang terkait dengan sepsis gram negatif,¹⁷ Insiden yang berhubungan dengan sepsis terjadi lebih banyak pada bayi < 12 bulan sekitar 5,3/1000 pasien dan pasien yang lebih tua 65 tahun sekitar 26,2/1000.²⁰ Perkiraan terbaru dari hasil penelitian oleh Fleischmann dkk menunjukkan lebih dari 5 juta orang meninggal karena sepsis setiap tahun di seluruh dunia.²¹

Secara umum diketahui sepsis terbanyak disebabkan oleh infeksi bakteri dan jamur, dan sangat sedikit yang disebabkan oleh agen infeksi lainnya, dimulai dengan terinfeksi organ secara lokal yaitu kulit, paru-paru, GIT, luka pembedahan, kateter intravena, dll. Agen penyebab infeksi atau racunnya kemudian menyebar secara langsung atau tidak langsung ke dalam aliran darah

secara sistemik. Hal ini akan menyebabkan kemungkinan menyebar hampir kesemua sistem organ lain. Infeksi yang terkait dengan sepsis termasuk :

- Infeksi paru (pneumonia)
- Apendisitis
- Peritonitis, infeksi pada lapisan tipis jaringan yang melapisi bagian dalam perut
- Infeksi kandung kemih, uretra atau ginjal (infeksi saluran kemih)
- Infeksi kantung empedu (kolesistitis) atau saluran empedu (kolangitis)
- Infeksi kulit, seperti selulitis. Ini dapat disebabkan oleh kateter intravena yang telah dimasukkan melalui kulit untuk memberikan cairan atau obat-obatan.
- Infeksi pasca-bedah.
- Infeksi pada otak dan sistem saraf, seperti meningitis atau ensefalitis.
- Infeksi tulang (osteomielitis)
- Infeksi jantung (endokarditis)

Penyebab umum sepsis disebabkan oleh bakteri gram positif *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* dan bakteri gram negatif oleh *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *H. influenza* pada neonatus.^{22,23} Selain itu salah satu jamur yang paling sering menyebabkan sepsis adalah Spesies *Candida* penyebab tersering peningkatan karena peningkatan kekebalan pasien yang terganggu.²⁴

2.3 Patofisiologi Sepsis

Pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi dan pentingnya peningkatan dalam kesehatan masyarakat membuat perlunya memiliki kriteria diagnosis yang valid untuk sepsis.²⁵ Baru-baru ini, dikatakan bahwa sepsis berkembang akibat penekanan kekebalan tubuh.^{4,26} Meskipun sepsis dikatakan disebabkan oleh infeksi, namun pemahaman bahwa respons inang atau host merupakan komponen penting dalam patofisiologi sepsis sudah lama ada, sehingga kriteria sepsis di masa depan tetap perlu dikembangkan dengan menggunakan indikator molekuler. Meskipun ada lebih dari 2000 *biomarker* untuk sepsis dan adanya parameter yang tajam dapat diandalkan, namun pada kenyataannya belum digunakan seperti pada penyakit-penyakit yang lain, dengan demikian penelitian prospektif masih diperlukan untuk kriteria sepsis baru ini.

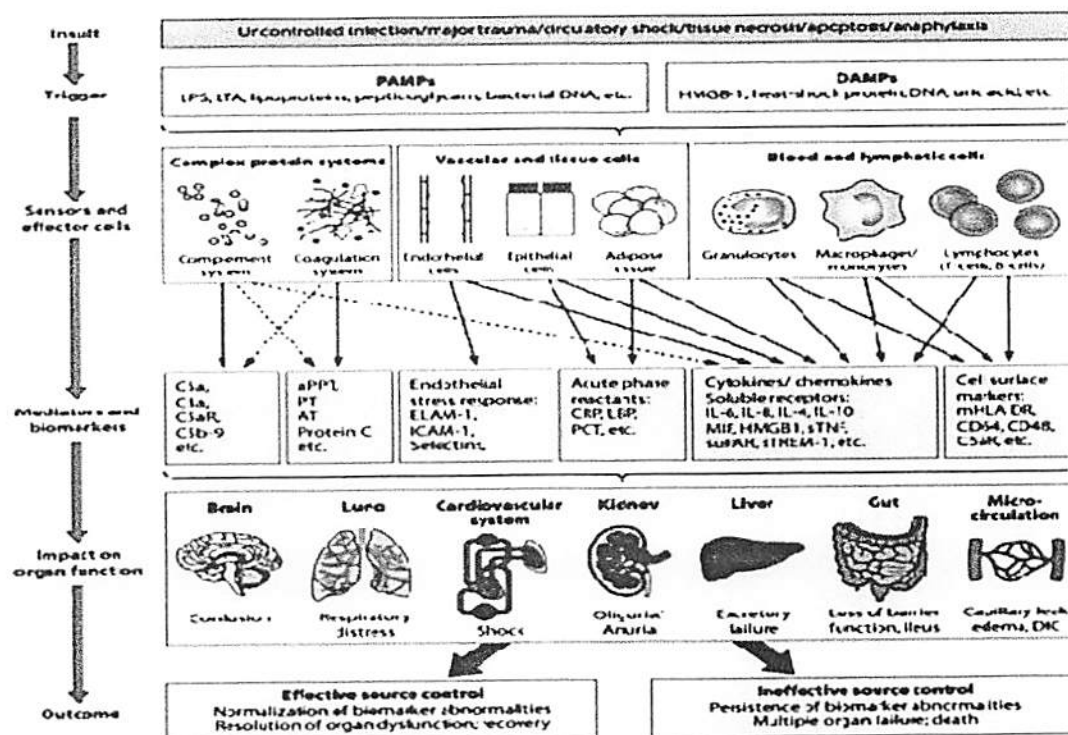
Adanya informasi yang didapat dari penelitian ilmiah dalam perawatan intensif, mikrobiologi, biokimia, imunologi dan bidang medis lainnya dan dari kemajuan teknologi memungkinkan pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi sepsis. Lebih dari itu, sepsis adalah interaksi yang kompleks dari respon proinflamasi dan antiinflamasi dan sekarang berkembang menjadi dua fase: hiperinflamasi dan hipoinflamasi. Oleh karena itu, inflamasi atau peradangan itu sendiri membawa sedikit makna, karena peradangan adalah respon yang sangat non-spesifik untuk setiap rangsangan dari trauma minor ke penyakit autoimun yang rumit.²⁶ Meskipun demikian masih banyak yang harus dilakukan untuk meningkatkan pemahaman mengenai patofisiologi sepsis yang berubah-ubah, kemungkinan juga melibatkan *biomarker* sepsis baru seperti perubahan pada fungsi sel imun bawaan dan adaptif serta implikasi klinis dan intervensi terapeutik

yang dilakukan. Pada tingkat seluler dan subselular, perubahan atau disfungsi sinyal imun ini akan mempengaruhi endotelium, epitelium usus dan keseimbangan mikrobiota serta kaskade koagulasi, semua hal ini berperan dalam patofisiologi sepsis.

Secara patofisiologi dimulai dari adanya cedera jaringan dan timbulnya inflamasi, Sistem imun bawaan bertindak sebagai responder pertama yang bereaksi terhadap tanda-tanda awal infeksi. Neutrofil, makrofag, sel pembunuh alami, protein komplemen, dan lain-lain berusaha untuk mengendalikan infeksi dengan cara yang tidak spesifik, sementara memberi sinyal pada sistem imun adaptif untuk memberi dukungan dan regulasi tambahan. Sistem imun bawaan mendeteksi patogen dan cedera melalui reseptor tol seperti (TLR's) yang akan mengenali bakteri gram negatif (TLR4), dan bakteri gram positif (TLR2). Reseptor-reseptor ini mengenali molekul karbohidrat dan lipid yang umumnya ada di permukaan patogen-patogen yang terkait dengan pola molekuler (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPS). Selain itu, mereka mengenali pola yang terkait dengan cedera, berasal dari sel nekrotik dan mitokondria, yang disebut bahaya terkait pola molekuler (*danger-associated molecular patterns*, DAMPS). Setelah PAMP dan DAMP terlibat, pensinyalan sitokin/kemokin dan pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS) terjadi. ROS yang dilepaskan oleh neutrofil adalah bagian dari umpan balik positif dari respon inflamasi dan telah terbukti menyebabkan disfungsi endotel dan mitokondria yang berkontribusi pada proses kegagalan multi-organ. Neutrofil juga melepaskan jaringan DNA ekstraseluler yang disebut perangkap ekstraseluler neutrofil yang keduanya

membantu dalam pembersihan patogen dan sinyal dalam radang dan kaskade koagulasi.²⁷⁻³⁰

Patofisiologi disfungsi organ yang disebabkan oleh sepsis. Ini telah memusatkan perhatian pada jalur imunologi yang mengarah ke kerusakan toksik pada organ target sejak aktivasi kaskade komplementer dan koagulasi serta kerusakan endotel dan epitelial.



Gambar 2.2 Patofisiologi sepsis (Sumber : L. Di Lullo, et al., *Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate*, Indian Heart Journal.2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.01.005>)³⁰

Selanjutnya reseptor TLR akan melepaskan sinyal inflamasi pelepasan molekul sitokin dan kemokin seperti IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , dan PAF. Aktifasi sitokin seperti *Tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin 1 (IL-1) dapat merangsang hipotalamus sehingga timbul demam, mendepresi miokardial sehingga memicu terjadinya hipotensi.^{30,31}

Baik sitokin pro dan anti-inflamasi meningkat setelah timbulnya sepsis, dan kelangsungan hidup telah berkorelasi terbalik dengan tingkat IL-6 dan IL-10. Ilepasnya interleukin 6 (penanda beratnya derajat syok sepsis) dan interleukin 8, selanjutnya terjadi adhesi molekul antara lain *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), yang akan membentuk fagosit ke bagian inflamasi. Kemudian NO (*nitric oxide*) yang diproduksi oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) dapat menyebabkan vasodilatasi patologis termasuk mendepresi miokard. kondisi ini akan diperberat dengan adanya *third spacing loss* karena kerusakan endotel, dan kebocoran kapiler dapat terjadi akibat timbulnya jarak antar sel endothelial. Disfungsi dari endothelial ini dapat mengaktifkan kaskade koagulasi dan menghabiskan faktor pembekuan, hal ini dapat menimbulkan aktivasi marker yang dapat menurunkan aktivitas antikoagulan sehingga kondisi ini akan menimbulkan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang selanjutnya akan menyebabkan perdarahan. Sementara itu monosit *Tissue factor* (TF) juga mengambil peran yang sama disini. Dalam perjalanannya semua kondisi tersebut akan membuat hipoperfusi jaringan dan akan berakhir dengan disfungsi organ.^{11,29,30}

2.4 Penatalaksanaan Sepsis Standar

Dalam menanggapi publikasi SSC mengenai pedoman Internasional didalam penatalaksanaan sepsis dan syok septik 2016,^{31,32} dilakukan perubahan penting dalam revisi bundel SSC oleh SCCM dan ESIM yaitu bahwa bundel 3-jam dan 6-jam telah digabungkan menjadi satu "bundel 1-jam" dengan maksud secara langsung sesegera mungkin memulai resusitasi dan manajemen sepsis serta

syok sepsis.³³ Prinsip panduannya adalah bahwa pasien sepsis atau syok sepsis ini memerlukan penilaian awal yang sangat rinci (qSOFA) dan kemudian di evaluasi ulang (SOFA Score) secara berkelanjutan atas respon mereka terhadap pengobatan. Konsisten dengan panduan sebelumnya dari sepsis SSC bundel, "waktu nol" atau "waktu presentasi" didefinisikan sebagai waktu ada di triase departemen darurat atau jika dirujuk dari lokasi perawatan lain, dan mengikuti diagram awal yang konsisten dengan semua unsur yang ada dipenilaian sepsis atau syok septik dan dipastikan mengikuti alur yang ada dalam bagan/diagram untuk sepsis. Adapun 1 jam budel pada awal resusitasi adalah :

1. Ukur level laktat.*
2. Ambil kultur darah sebelum pemberian antibiotik.
3. Berikan antibiotika broad-spektrum.
4. Mulai pemberian cepat kristaloid 30 ml/kg untuk hipotensi atau laktat ≥ 4 mmol/L.
5. Berikan Vasopressor jika tetap hipotensi selama atau setelah resusitasi cairan untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) ≥ 65 mm Hg.

* Ukur kembali level laktat jika laktat awal meningkat (> 2 mmol/L)

1. Laktat serum

Laktat bukan merupakan ukuran langsung dari perfusi jaringan³⁴, ia dapat berfungsi sebagai pengganti, adanya peningkatan yang mungkin disebabkan hipoksia jaringan, glikolisis aerobik yang dipercepat atau dipicu oleh rangsangan dari beta-adrenergik yang berlebihan atau penyebab lain yang ada hubungannya dengan hasil yang lebih jelek.³⁵ Percobaan terkontrol acak telah

menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kematian dengan resusitasi yang dipandu hasil laktat. Jika laktat awal meningkat ($> 2\text{mmol / L}$), harus diukur kembali dalam 2-4 jam untuk memandu resusitasi untuk menormalkan laktat, sedangkan pada pasien dengan peningkatan kadar laktat dapat sebagai penanda hipoperfusi jaringan.³⁵⁻⁴¹

2. Kultur darah

Kultur darah harus diambil sebelum pemberian antibiotik untuk mengoptimalkan identifikasi patogen dan meningkatkan hasil pemeriksaan. Hal ini karena kultur dapat menjadi steril setelah beberapa menit pemberian dosis pertama antimikroba yang sesuai.⁴²⁻⁴⁵

3. Antibiotika spektrum luas

Pemberian antibiotika spektrum luas mungkin harus dimulai segera untuk pasien yang mengalami sepsis atau syok septik. Sedangkan terapi antimikroba empiris sebaiknya dipersempit apabila telah didapatkan identifikasi patogen dan telah ditemukan kepekaannya atau dapat dihentikan. Pemberian antibiotik awal pada dugaan adanya infeksi tetap merupakan aspek penting didalam penatalaksanaan sepsis yang berkualitas tinggi. Namun bila kemudian infeksi tidak terbukti ada, maka antimikroba harus segera dihentikan.^{46,47}

Hal-hal yang harus dipertimbangkan dalam memilih terapi antimikroba adalah penyakit dasar, riwayat intoleransi obat pada pasien, terapi antibiotik (dalam 3 bulan sebelumnya), sindroma klinis dan pola kepekaan kuman di komunitas dan rumah sakit. Pasien sepsis dan syok sepsis harus diberikan terapi antibiotika spektrum luas sampai organisme dan kepekaan antimikroba

diketahui. Selanjutnya, segera setelah patogen telah diidentifikasi deeskalasi harus dilakukan.^{46,47}

Jenis organisme penyebab sepsis berat merupakan faktor yang erat kaitannya dengan dampak yang dihasilkan. Meskipun kebanyakan penelitian terbaru menunjukkan adanya peningkatan insidens organisme gram positif, namun berdasarkan penelitian *European Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II) terbaru justru mendapatkan yang terbanyak adalah organisme gram negative (62.2% vs. 46.8%). Pola organisme penyebab infeksi serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya, dengan organisme utama *Staphylococcus aureus* (20.5%), *Pseudomonas sp* (19.9%), *Enterobacteriaceae* (utamanya *E. coli*, 16.0%), dan jamur (19%). Beberapa organisme yang berhubungan dengan mortalitas rumah sakit dengan analisis regresi logistic multivariat yaitu *Enterococcus*, *Pseudomonas* dan *Acinetobacter sp*.⁴⁴

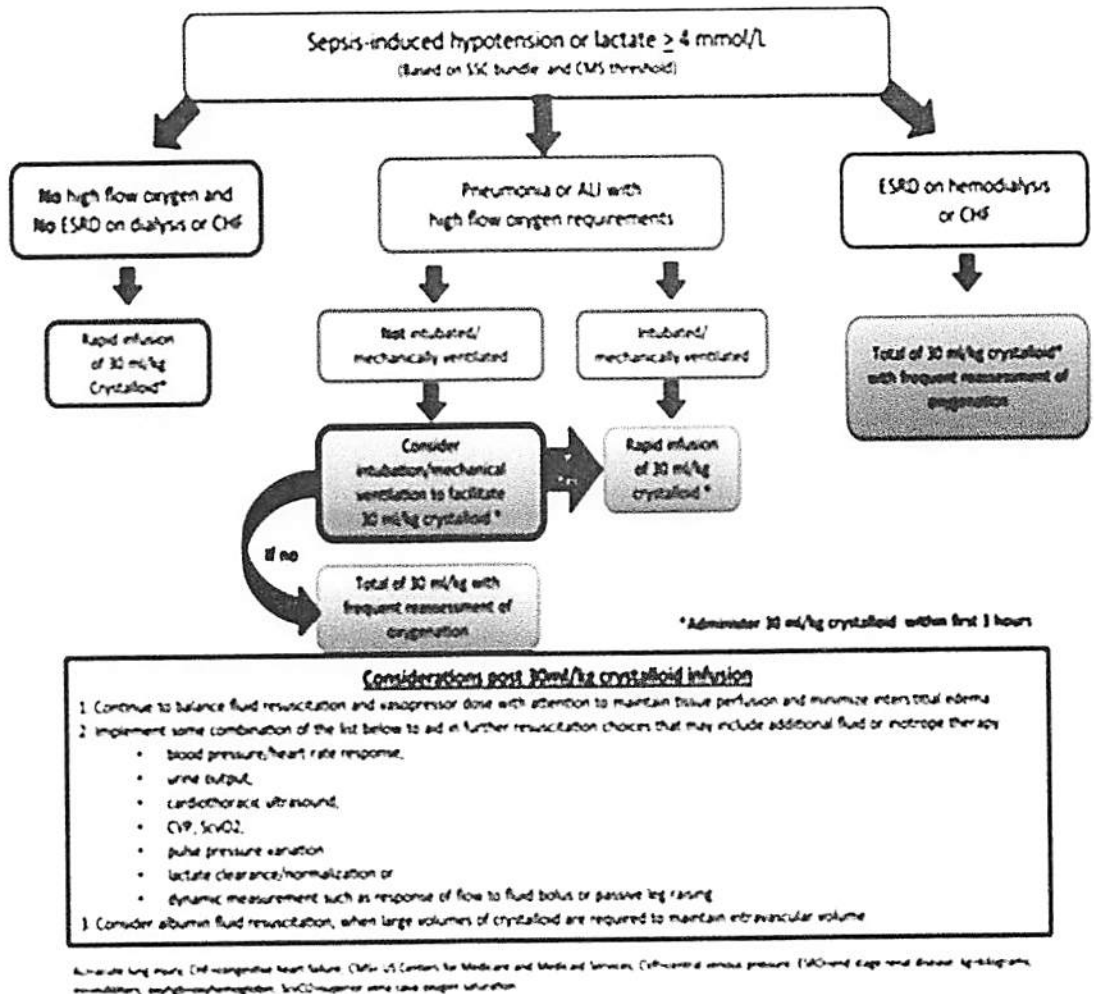
Dalam penatalaksanaan sepsis, antibiotik spektrum luas disarankan diberikan dalam jam pertama diagnosa sepsis dan sepsis syok. Penelitian oleh Kumar dan kawan-kawan mengenai pengaruh dari penundaan pemberian terapi antimikroba yang efektif sejak onset awal hipotensi berulang pada syok septik. Total 2154 pasien syok septik (78,9%) pasien mendapat antimikroba segera setelah onset hipotensi. Korelasi yang kuat antara penundaan antimikroba yang efektif dan mortalitas di rumah sakit (OR 1,119 perjam penundaan, CI 95% 1,103-1,136, $p < 0,0001$). Pemberian antimikroba dalam jam pertama hipotensi berhubungan dengan angka survival 79,9%. Tiap jam penundaan sampai dengan 6 jam berhubungan dengan penurunan survival 7,6%. Penundaan 2 jam sejak onset hipotensi persisten/berulang, angka

mortalitas meningkat signifikan secara relative dibandingkan dengan yang mendapat terapi dalam jam pertama (OR 1,67; CI 95% 1,12-2,48)⁴⁵

4. Pemberian cairan

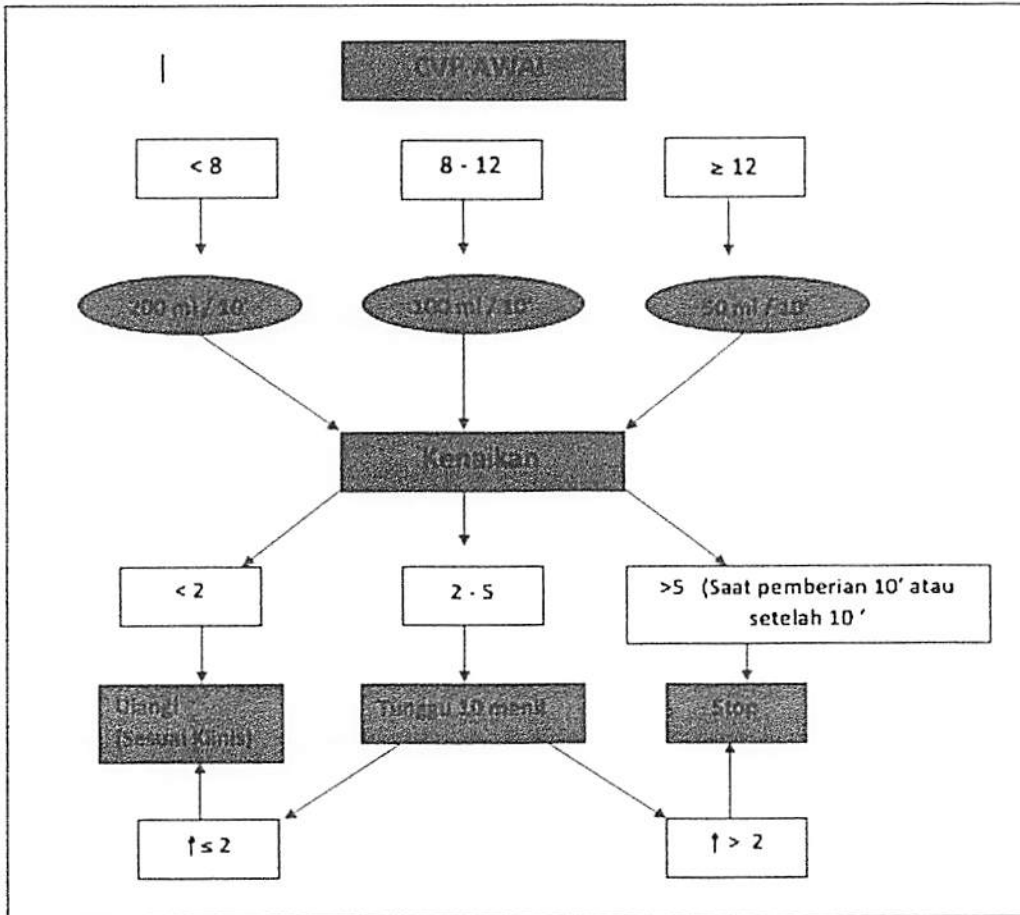
Pemberian resusitasi awal secara efektif harus sesegera mungkin dilakukan untuk mempertahankan stabilisasi hipoperfusi jaringan yang diinduksi keadaan sepsis atau syok sepsis, keadaan ini merupakan keadaan darurat yang harus dimulai setelah pasien dikenali adanya sepsis dan atau mengalami hipotensi dan disertai peningkatan kadar laktat berdasarkan rekomendasi kuat pedoman SSC 2016 dan diselesaikan dalam 3 jam pertama. Pemberian cairan awal minimal 30 ml/kgBB dengan menggunakan cairan kristaloid intravena. Sebagai tahap awal penelitian intervensi pemberian cairan awal resusitasi baru-baru ini disertai adanya bukti observasional yang mendukung telah dilakukan. Disamping itu ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa keseimbangan cairan positif yang berkelanjutan selama masa tinggal ICU dapat berbahaya.⁴⁷⁻⁵³ Oleh karena itu, pemantauan keseimbangan cairan pada fase awal atau akut resusitasi serta fase stabilisasi pasien sepsis sangat diperlukan dan harus dipantau secara ketat. Sehingga pemberian cairan di luar resusitasi awal memerlukan penilaian yang cermat terhadap kemungkinan bahwa pasien tetap responsif terhadap cairan. Percobaan CLASSIC memperlihatkan bahwa dengan membatasi volume cairan resusitasi pada orang dewasa dengan syok septik setelah manajemen awal, hal ini berhubungan dengan insiden yang menurun dari cedera ginjal akut (AKI) dibandingkan dengan pemberian cairan standar setelah manajemen awal, hal ini telah memberikan alasan yang cukup rasional untuk membatasi atau

menghindari pemberian cairan berlebihan atau tidak perlu setelah resusitasi awal.⁵⁴ Resusitasi cairan yang berlebihan memiliki efek memburuknya keadaan pasien misalnya berkembang menjadi edema pulmonal, sindrom kompartemen perut, peningkatan insiden cedera ginjal akut (AKI), meningkatnya lama penggunaan ventilator dan lama rawat di ICU, serta meningkatnya angka mortalitas. Sedangkan kurangnya pemberian cairan pada awal resusitasi hal inipun akan berkontribusi terhadap memburuknya perfusi jaringan dan meningkatkan defisit oksigen jaringan.



Gambar 2.3 Metode pemberian cairan inisial kristaloid 30 ml/kg untuk hipoperfusi akibat sepsis pada beberapa kondisi pasien.³⁴

Penggunaan CVP sebagai panduan tunggal untuk resusitasi cairan tidak dapat lagi diandalkan karena kemampuannya terbatas dalam memperkirakan respon terhadap tes pemberian cairan ketika CVP dalam nilai normal (8-12 mmHg), hal ini berlaku juga untuk pengukuran statis mengenai tekanan dan volume jantung kanan dan kiri lainnya.^{55,56} Pengukuran secara dinamis untuk memperkirakan apakah pasien membutuhkan cairan tambahan telah diusulkan dalam upaya untuk memperbaiki manajemen cairan dengan meningkatkan stroke volume.^{55,56} Teknik ini mencakup *passive leg raising*, tes respon cairan terhadap pengukuran stroke volume, atau variasi pada tekanan sistolik, tekanan nadi atau nilai stroke volume terhadap perubahan tekanan intratorakal yang dipengaruhi oleh ventilasi mekanik.⁵⁶ Namun bila alat monitor curah jantung atau ekokardiografi tidak tersedia, perubahan nilai CVP (gambar 2.4) dapat dipertimbangkan, walau akurasi tidak sebaik kedua metode tersebut.⁴⁵



Gambar 2.4 Algoritme Panduan Resusitasi Cairan Pasien Syok Sepsis dengan Panduan Perubahan Nilai CVP. Diadaptasi dari : Parrillo JE, Dellinger RP. 2014. *Critical Care Medicine Principles of Diagnose and Management in the Adult*. Elsevier. Philadelphia.⁴⁵

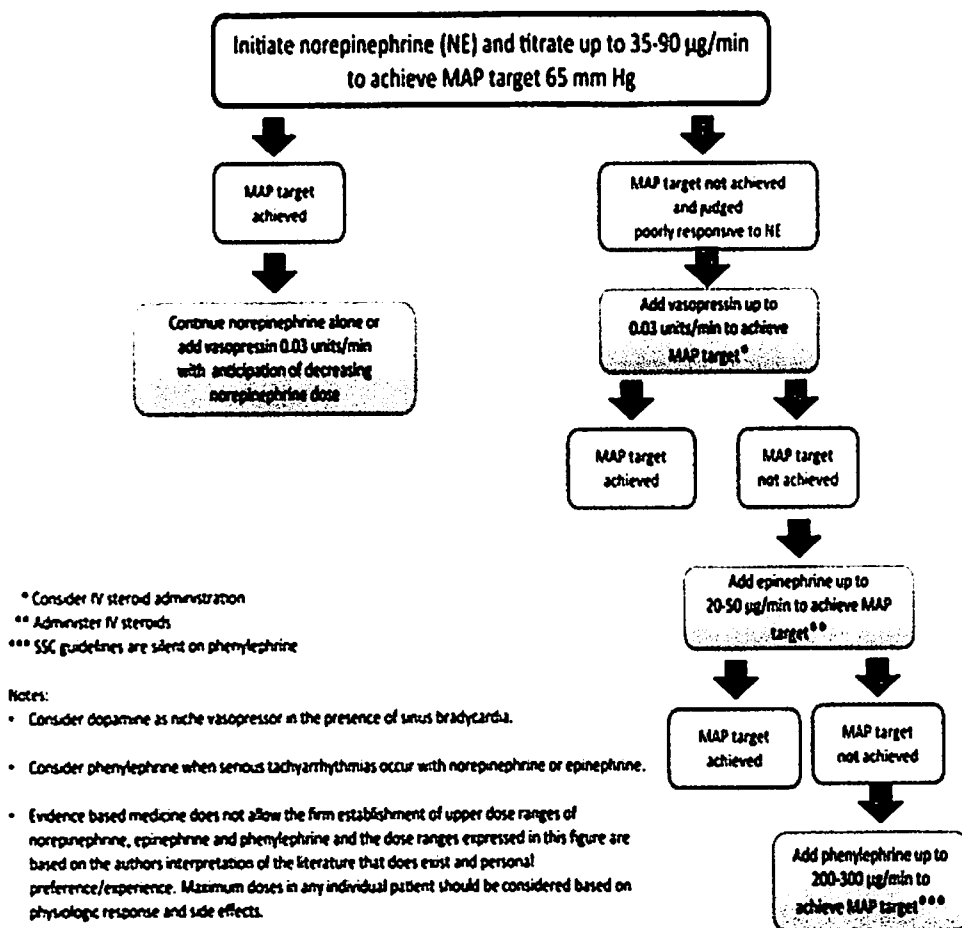
5. Vasopressor

Pemulihan mendesak tekanan perfusi yang memadai ke organ vital adalah bagian penting dari resusitasi. Ini tidak boleh ditunda. Jika tekanan darah tidak pulih setelah resusitasi cairan awal, maka vasopressor harus dimulai dalam satu jam pertama untuk mencapai tekanan arteri rata-rata (MAP) ≥ 65 mmHg. Sehingga prognosis syok septik berhubungan erat dengan manajemen awal SSC yaitu terapi antibiotik dan manajemen hemodinamik, termasuk pemberian cairan dan vasopressor dengan target tekanan arteri rata-rata

(MAP) minimal 65 mmHg⁵⁷ sedangkan MAP di bawah 65 mmHg selama 48 jam pertama resusitasi terbukti merupakan prediktor kematian 30-Hari pada syok septik manusia.⁵⁸

Rekomendasi berikut untuk obat vasoaktif sama dengan pedoman SSC 2012, 2016 norepinefrin tetap menjadi agen lini pertama untuk dukungan tekanan darah. norepinefrin terbukti menjadi determinan independen dari 28-Hari kematian pada syok septik.³ Infus cairan saja tidak dapat mengembalikan tonus vaskular, ketika sangat tertekan. Norepinefrin meningkatkan gradien tekanan balik vena sistemik dan tekanan atrium kanan.^{59,60} Ketika pasien preload responsif, seperti halnya kasus pada fase awal sepsis, peningkatan preload dengan norepinefrin meningkatkan curah jantung.^{61,62} Cara sederhana untuk mengidentifikasi pasien yang membutuhkan norepinefrin dini, adalah mempertimbangkan tekanan arteri diastolik (DAP), yang terutama tergantung pada tonus vaskular. DAP yang rendah secara abnormal, terutama pada kasus takikardia, merupakan indikasi untuk memulai norepinefrin secara mendesak. Bila hipotensi masih terjadi pada pemberian peningkatan dosis norepinefrin yang berarti gagal mencapai target MAP, meskipun tidak ada dosis maksimal spesifik yang ditentukan, maka pemberian dobutamine masih direkomendasikan untuk pasien dengan hipoperfusi persisten meskipun cukup volume intravaskular dan pemberian vasopressor. Dikatakan telah terjadi keadaan refrakter terhadap norepinefrin Pada syok septik, penambahan vasopresin eksogen terbukti meningkatkan MAP sambil mengurangi kebutuhan norepinefrin pada pasien yang sudah menerima norepinefrin,

walaupun demikian strategi ini tidak mengurangi mortalitas dibandingkan dengan pemberian norepinefrin saja dalam penelitian multi-center.⁶³



Gambar 2.5 Penggunaan vasopressor pada pasien sepsis dewasa.³⁴

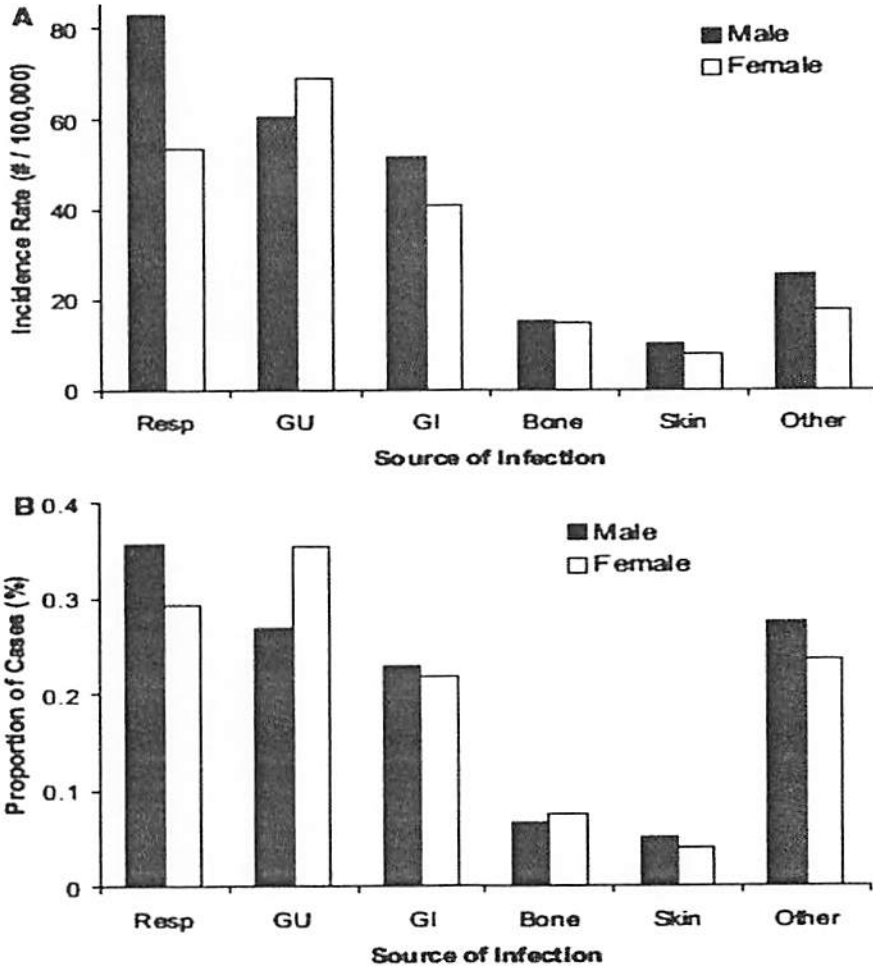
Pemberian vasopressor pada guideline terbaru disarankan untuk menggunakan Norepinefrin untuk mencapai target rata-rata tekanan darah arteri 65 mmHg dan sebaiknya menghindari penggunaan Dopamin. Bila Norepinefrin tidak adekuat, dapat ditambahkan epinefrin, dan vasopressin untuk tapering Norepinefrin.^{34,63}

6. Kontrol sumber (Source Control)

Pada sepsis, bila diperlukan tindakan source control, segera setelah diagnosis infeksi tegak maka tindakan *source control* harus dilakukan secepatnya.

Identifikasi yang cepat dari sumber infeksi sangat penting dan, ketika kontrol sumber adalah mungkin, intervensi harus segera terjadi. praktis dari sudut pandang medis dan logistik. Kateter akses intravaskuler yang merupakan sumber septic yang mungkin harus dihilangkan segera setelah akses alternatif ditetapkan. Tidak satu pun dari rekomendasi ini baru dari tahun 2012, tetapi komite tersebut menghapus rekomendasi sebelumnya mengenai waktu intervensi untuk nekrosis peripancreatic dan saran bahwa teknik invasif minimal digunakan untuk mencapai kontrol sumber. Namun demikian, prinsip-prinsip ini masih dimasukkan dalam teks pedoman tahun 2016 dan mungkin terdengar baik meskipun tidak ada cukup bukti bagi komite untuk memasukkannya sebagai rekomendasi.^{31,64}

Berdasarkan tempat infeksinya, infeksi saluran pernapasan terutama pneumonia, merupakan tempat infeksi terbanyak penyebab sepsis dan berhubungan dengan angka mortalitas paling tinggi.^{28,33,42} Pada penelitian lain didapatkan laki-laki dan yang mengkonsumsi alkohol pada khususnya cenderung mengalami pneumonia, dimana infeksi genitourinaria lebih sering terjadi pada wanita.³³ Berdasarkan penelitian oleh Esper dkk pada tahun 2006 dengan lokasi di RS perawatan akut di Amerika Serikat dari tahun 1979-2003, didapatkan bahwa selain infeksi pernapasan (33%), penyakit lain yang menjadi penyebab sepsis yaitu infeksi genitourinaria 32%, infeksi gastrointestinal 23%, infeksi tulang dan sendi 7%, infeksi kulit dan jaringan lunak 5 %, dan infeksi lainnya 3 %, dengan komposisi 3 % juga pada infeksi lebih dari satu sumber.³³



Gambar 2.6. **A.** Insidensi Sepsis berdasarkan jenis kelamin terhadap sumber infeksi. **B.** Distribusi Proporsi Sepsis antara pria dan wanita berdasarkan sumber infeksi. Keterangan Resp: pernapasan; GU, genitourinaria GI, gastrointestinal. Sumber: Esper, dkk. 2006. *The Role Of Infection And Comorbidity: Factors That Influence Disparities In Sepsis.* Lipincott and Wilkins.⁶⁵

7. Kortikosteroid

Rekomendasi SSC untuk kortikosteroid disederhanakan secara signifikan dalam pedoman 2016, dengan banyak rekomendasi sebelumnya yang dihapus karena kurangnya bukti pendukung yang cukup. Kortikosteroid harus diberikan secara empiris (hidrokortison 200 mg intravena setiap hari dalam dosis bolus terbagi) pada pasien syok septik hanya jika terapi vasopresor dan resusitasi cairan gagal mencapai stabilitas hemodinamik.^{33,34} Stimulasi ACTH

dan tes kortisol acak juga tidak direkomendasikan untuk menentukan kebutuhan untuk memulai terapi steroid. Meskipun rekomendasi bahwa steroid harus dilanjutkan sampai vasopressor dihentikan, masih belum ada konsensus yang jelas tentang waktu inisiasi optimal dan durasi total pengobatan steroid.

Bukti tentang efektivitas kortikosteroid untuk redaman dan pencegahan syok septik tetap bertentangan. Yende et al dalam editorial baru-baru ini mencatat bahwa variasi dalam hasil dari uji klinis dapat mencerminkan "array luas efek biologis" yang disebabkan oleh paparan kortikosteroid.⁶⁶ Mereka lebih lanjut menyoroti bahwa 'keseimbangan relatif dari efek ini dapat sulit diprediksi. Ini sangat penting ketika menggunakan steroid pada sepsis karena pasien menunjukkan di awal perjalanan penyakit kedua elemen peradangan dan immunosupresi.

Penambahan agen immunosupresi, seperti kortikosteroid, mungkin memiliki efek yang tidak diinginkan pada pemulihan keseimbangan sistem kekebalan tubuh sedangkan sifat anti-inflamasinya mungkin sangat diinginkan di awal sepsis.^{33,34} Beberapa uji klinis besar sedang berlangsung sedang dilakukan untuk lebih lanjut menggambarkan peran steroid dalam pengobatan sepsis.

2.5 Kepatuhan

Kepatuhan berasal dari kata dasar patuh, yang berarti disiplin dan taat. Kepatuhan menurut kamus besar Indonesia adalah perilaku sesuai aturan dan berdisiplin.⁶⁷ Menurut sebuah penelitian oleh Milgram tahun 1963 kepatuhan (obedience) merupakan salah satu jenis perilaku sosial, dimana seseorang menaati

dan mematuhi permintaan orang lain untuk melakukan sesuatu karena adanya unsur otoritas

Ada beberapa teori yang menjelaskan kepatuhan, diantaranya adalah teori compliance dan teori obedience. Teori compliance dikembangkan oleh Green dan Kreuter, menurutnya kepatuhan adalah ketaatan melakukan suatu yang dianjurkan atau respon yang diberikan terhadap sesuatu diluar subyek. Teori ini juga dikembangkan oleh Niven, menurutnya kepatuhan sebagai sejauh mana perilaku seseorang sesuai dengan ketentuan. Sementara itu, teori obedience dikembangkan oleh Stanley Milgram dalam serangkaian eksperimennya pada tahun 1963. Milgram menyatakan bahwa kunci untuk patuh atau tidak bergantung pada figur otoritas.⁶⁸

Menurut Feuer Stein ada beberapa faktor yang mendukung sikap patuh, diantaranya⁶⁹:

1. Pendidikan

Pendidikan adalah suatu kegiatan, usaha manusia meningkatkan kepribadian atau proses perubahan perilaku menuju kedewasaan dan penyempurnaan kehidupan manusia dengan jalan membina dan mengembangkan potensi kepribadiannya, yang berupa rohani (cipta, rasa, karsa) dan jasmani. Domain pendidikan dapat diukur dari: pengetahuan terhadap pendidikan yang diberikan (knowledge), sikap atau tanggapan terhadap materi pendidikan yang diberikan (attitude), praktek atau tindakan sehubungan dengan materi pendidikan yang diberikan.

2. Akomodasi

Suatu usaha harus dilakukan untuk memahami ciri kepribadian pasien yang dapat mempengaruhi kepatuhan. Pasien yang mandiri harus dilibatkan secara aktif dalam program pengobatan.

3. Modifikasi faktor lingkungan dan sosial.

Membangun dukungan sosial dari keluarga dan teman – teman sangat penting, kelompok pendukung dapat dibentuk untuk membantu memahami kepatuhan terhadap program pengobatan.

4. Perubahan model terapi .

Program pengobatan dapat dibuat sesederhana mungkin dan pasien terlibat aktif dalam pembuatan program tersebut.

5. Meningkatkan interaksi profesional kesehatan dengan pasien.

Suatu hal yang penting untuk memberikan umpan balik pada pasien setelah memperoleh informasi diagnosa.

2.6 Kepatuhan terhadap guideline penanganan sepsis

Telah banyak dilakukan penelitian yang membuktikan adanya hubungan antara kepatuhan terhadap SSC bundle dengan penurunan angka mortalitas pada pasien sepsis. Penelitian luas dengan memakai data base SSC pada 218 rumah sakit di Eropa, Amerika Serikat dan Amerika selatan, melibatkan 29470 sampel pasien selama 7.5 tahun,. Didapatkan hasil angka mortalitas lebih rendah secara bermakna pada grup dengan tingkat kepatuhan tinggi terhadap SSC bundle.³² Mortalitas keseluruhan rumah sakit menurun 0,7% untuk setiap 3 bulan rumah sakit yang berpartisipasi pada SSC, berhubungan dengan penurunan sebesar 4% angka lama tinggal di rumah sakit untuk setiap 10 % perbaikan kepatuhan dengan

bundles. Penelitian lain yaitu pada 1794 pasien dari 62 negara dengan *severe sepsis* (sekarang disebut dengan 'sepsis' berdasar definisi Sepsis-3 atau syok sepsis) menunjukkan penurunan 36-40% resiko meninggal di rumah sakit yang patuh terhadap SSC bundle dalam 3 maupun 6 jam.

Berdasarkan jurnal dari Kisroon beberapa faktor yang dapat membuat sepsis bundle tidak berjalan antara lain misalnya terlambatnya suatu diagnosa sepsis, tidak mengetahui dan tidak menguasai protokol penanganan sepsis, kurangnya motivasi, tidak setuju dengan protokol yang ada yang semua ini termasuk permasalahan dari personal tenaga kesehatan. Masalah eksternal dapat berupa pemeriksaan laboratorium, peralatan yang tidak memadai, ketenagaan yang kurang dan waktu yang tidak mencukupi.

2.7 Ruang Resusitasi

Ruang resusitasi merupakan salah satu bagian paling vital dari suatu rumah sakit. Keberhasilan suatu tindakan resusitasi tidak terlepas dari faktor-faktor yang mendukung berdirinya suatu ruang resusitasi tersebut. Hal tersebut termasuk jumlah dan kemampuan tenaga medis, sarana dan prasarana untuk melakukan tindakan tersebut.⁷⁰ Suatu ruangan resusitasi harus mempunyai kemampuan pertolongan terhadap pasien dengan kondisi yang mengancam nyawa, baik karena trauma atau non trauma dimana kondisi tersebut berkejaran dengan waktu. Tiap ruang resusitasi harus mempunyai satu ruang isolasi yang mempunyai sistem pengaturan udara untuk mencegah penyebaran dan penularan dengan paparan udara.⁷¹

Ruang resusitasi level 4 berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan nomor 856/Menkes/SK/IX/2009, harus memenuhi ketentuan terpenuhinya kualifikasi tenaga dokter spesialis, subspecialis, PPDS, dokter umum dengan keahlian kedaruratan, perawat setingkat S1 sampai D3 yang memiliki keahlian kegawatdaruratan termasuk perawat kegawat daruratan yang lain.

BAB 3

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan Penelitian

3.1.1 Tujuan umum

Menganalisis penanganan pasien sepsis dan syok sepsis berdasarkan pedoman Surviving Sepsis Campaign 2016 di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo

3.1.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis kepatuhan penanganan pasien sepsis dan syok sepsis di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo berdasarkan pedoman Surviving Sepsis Campaign 2016.
2. Menganalisis angka mortalitas penanganan pasien sepsis dan syok sepsis di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo berdasarkan pedoman Surviving Sepsis Campaign 2016
3. Bagaimanakah sensitifitas dan spesifivitas pelaksanaan SSC 2016 ?

3.2 Manfaat Penelitian

3.2.1 Terhadap pengembangan ilmu

1. Dapat mengetahui efektivitas penggunaan pedoman *Surviving Sepsis Campaign* 2016 pada penanganan sepsis dan syok sepsis di ruang resusitasi RSUD Dr Soetomo.

2. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut dengan menggunakan penanda biomolekuler sebagai prediktor atau prognosa dari penanganan sepsis dan syok sepsis menggunakan pedoman *Surviving Sepsis Campaign* 2016

3.2.2 Terhadap pelayanan kesehatan

1. Hasil analisa pelaksanaan pedoman *Surviving Sepsis Campaign* 2016 pada penanganan sepsis dan syok sepsis dapat dijadikan dasar evaluasi perbaikan sistem penanggulangan kasus kegawatdaruratan medis di departemen darurat.
2. Membantu perencanaan sarana prasarana yang dibutuhkan pada pelaksanaan kasus kegawatdaruratan medis berdasarkan pedoman SSC 2016.
3. Memperbaiki kecepatan dan ketepatan pelayanan pasien dengan kegawatan darurat medis yang datang ke departemen kegawatan darurat.

3.2.3 Terhadap pasien.

Pasien yang datang ke Rumah Sakit dengan kegawatan darurat akan dapat ditangani secara optimal dan benar

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat deskriptif observasional dengan desain cross-sectional.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

Pasien yang didiagnosa sepsis dan syok sepsis yang masuk dan dirawat di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya . Dilakukan total sampling dalam periode penelitian

4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.3.1 Kriteria inklusi :

1. Semua Pasien yang masuk dengan diagnosa sepsis dan syok sepsis yang dinilai berdasarkan SSC 2016 yaitu adanya kecurigaan infeksi atau sepsis dengan nilai qSOFA dan nilai SOFA di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam periode 3 bulan.
2. Usia lebih dari 12 tahun

4.3.2 Kriteria eksklusi :

Sudah pernah di rawat di ruang resusitasi dengan diagnosis sepsis dan syok sepsis kemudian dipindahkan sebelum periode penelitian dan masuk lagi selama periode penelitian

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel bebas

1. Kepatuhan penatalaksanaan sepsis SSC 2016
2. Angka Mortalitas penatalaksanaan sepsis SSC 2016

4.4.2 Variabel tergantung

1. Penatalaksanaan sepsis 3 jam pertama
2. Penatalaksanaan sepsis 6 jam kedua

4.5 Definisi Operasional

Definisi sepsis SSC 2016	Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh gangguan respon tubuh terhadap infeksi dengan penilaian qSOFA \geq 2 untuk skrining sepsis dan konfirmasi disfungsi organ dengan menggunakan nilai SOFA \geq 2 dimana kriteria qSOFA dan nilai SOFA seperti dalam tabel 4.2 dan 4.3
Definisi syok septik SSC 2016	Syok septik adalah bagian dari sepsis dengan adanya gangguan sirkulasi dan seluler/metabolik yang berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas yang lebih tinggi diidentifikasi dengan adanya kondisi sepsis dengan hipotensi yang persisten yang membutuhkan vasopressor untuk menjaga MAP \geq 65 mmHg dan memiliki nilai laktat serum \geq 2 mmol/L setelah resusitasi cairan yang adekuat.
Kriteria nilai qSOFA	Kriteria : <ol style="list-style-type: none"> 1. Frekuensi Nafas $>$ 22 x/m, skor 1 2. Perubahan status mental, skor 1

	3. Tekanan darah sistol < 100 mmHg, skor 1																																										
Kriteria nilai																																											
SOFA	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="5">SOFA Score</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respirasi : P/F ratio</td> <td>≥ 400</td> <td>< 400</td> <td>< 300</td> <td>< 200</td> <td>< 100</td> </tr> <tr> <td>Kardiovask ular</td> <td>MAP ≥ 70 mmHg</td> <td>MAP < 70 mmHg</td> <td>Dopamin ≤ 5 atau dobutamin</td> <td>Dopamin > 5 atau (nor)epinefrin < 0,1</td> <td>Dopamin > 15 atau (nor)epinefrin > 0,1</td> </tr> <tr> <td>Trombosit</td> <td>≥ 150</td> <td>< 150</td> <td>< 100</td> <td>< 50</td> <td>< 20</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin/ urine output</td> <td>< 1,2</td> <td>1,2-1,9</td> <td>2,0-3,4</td> <td>3,5-4,9 atau < 500ml/hr</td> <td>> 5,0 atau 200 ml/hari</td> </tr> <tr> <td>Bilirubin</td> <td>< 1,2</td> <td>1,2-1,9</td> <td>2,0-5,9</td> <td>6,0-11,9</td> <td>12,0</td> </tr> </tbody> </table>		SOFA Score						0	1	2	3	4	Respirasi : P/F ratio	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100	Kardiovask ular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 atau dobutamin	Dopamin > 5 atau (nor)epinefrin < 0,1	Dopamin > 15 atau (nor)epinefrin > 0,1	Trombosit	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20	Kreatinin/ urine output	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 atau < 500ml/hr	> 5,0 atau 200 ml/hari	Bilirubin	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	12,0
	SOFA Score																																										
	0	1	2	3	4																																						
Respirasi : P/F ratio	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100																																						
Kardiovask ular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 atau dobutamin	Dopamin > 5 atau (nor)epinefrin < 0,1	Dopamin > 15 atau (nor)epinefrin > 0,1																																						
Trombosit	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20																																						
Kreatinin/ urine output	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 atau < 500ml/hr	> 5,0 atau 200 ml/hari																																						
Bilirubin	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	12,0																																						
Bundle sepsis 3 jam pertama	<p>Komponen bundel dalam 3 jam pertama pada pasien sepsis dan syok septik :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemeriksaan kadar serum laktat 2. Pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotika 3. Pemberian antibiotika spektrum luas 4. Pemberian kristaloid 30 ml/kgBB dalam 1 jam pertama pada hipotensi atau laktat awal ≥ 4 																																										
Bundle sepsis 6 jam pertama	<p>Komponen bundel sepsis dalam 6 jam pertama pada pasien sepsis dan syok septik :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Target <i>central venous oxygen saturation</i> (ScVO₂) ≥ 70% 2. Pemeriksaan laktat ulang jika pemeriksaan laktat meningkat 																																										
Komponen Pendukung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrol gula darah 2. Pemberian steroid 																																										
Bundle sepsis awal	<p>Merupakan langkah-langkah terapi yang seharusnya dikerjakan dalam 3 jam pertama setelah diagnosa sepsis ditegakkan. Langkah-langkah tersebut meliputi :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemeriksaan kadar serum laktat yang diukur dalam mmol/L yang 																																										

	<p>dilakukan dalam 3 jam pertama identifikasi sepsis atau syok septik. Dikategorikan dalam dipenuhi atau tidak dipenuhi.</p> <p>2. Pengambilan kultur darah. Direkomendasikan untuk pengambilan kultur darah dilakukan sebelum pemberian antibiotika, namun hal ini tidak menjadi alasan penundaan pemberian antibiotika yang dilakukan dalam 1 jam pertama identifikasi sepsis atau syok sepsis.</p> <p>3. Pemberian antibiotik spektrum luas intravena yang direkomendasikan sedini mungkin dalam 3 jam pertama diagnosis sepsis dan sepsis syok. Dikategorikan dalam dipenuhi atau tidak dipenuhi.</p> <p>4. Pemberian kristaloid 30 ml/kg pada hipotensi atau nilai laktat ≥ 4 dalam 1 jam pertama diagnosis sepsis dan syok sepsis.</p> <p>5. Pemberian vasopressor dalam pencapaian target MAP ≥ 65 mmHg, bila hipotensi tetap setelah pemberian cairan 15 menit yang adekuat. Dikategorikan dalam dipenuhi atau tidak dipenuhi.</p>
<p><i>Bundle syok sepsis</i></p>	<p>Berisi langkah-langkah yang dikerjakan dalam 6 jam pertama, untuk hipotensi yang tidak respon kristaloid awal. Langkah-langkah tersebut meliputi:</p> <p>1. Pencapaian target saturasi oksigen pada vena sentral (ScvO₂) ≥ 70 % yang dilakukan dalam 6 jam pertama. Dikategorikan dalam dipenuhi atau tidak dipenuhi.</p> <p>2. Pemeriksaan laktat ulang jika pemeriksaan awal meningkat (≥ 1 mmol/L) yang dilakukan dalam 6 jam pertama. Dikategorikan dalam dipenuhi atau tidak dipenuhi</p>

Hipotensi	Adalah kondisi dimana TDS < 90 mmHg atau MAP < 70 mmHg atau penurunan TDS > 40 mmHg atau < 2 SD dibawah usia normal
Refrakter cairan	Kondisi hipotensi yang tidak respon terhadap resusitasi cairan awal yang dilakukan dalam 1 jam pertama, dan diberikan vasopressor
Refrakter katekolamin	Pasien yang mengalami syok dimana target MAP belum tercapai walaupun telah diberikan vasopressor yang dilakukan dalam 1 jam pertama dan diberikan steroid
Evaluasi nilai SOFA	Merupakan penilaian ulang nilai SOFA setelah 48 jam diagnosis sepsis. Bila skor penilaian ulang <2, maka prediksi prognosis baik, bila skor penilaian ulang ≥ 2 , maka prediksi prognosi buruk
Kepatuhan penanganan pasien	Dinilai dalam 4 hal : 1. Kepatuhan terhadap bundle sepsis dalam tiga jam pertama 2. Kepatuhan terhadap bundle syok sepsis dalam enam jam pertama 3. Kepatuhan terhadap tiap komponen dalam bundle sepsis dan syok sepsis 4. Kepatuhan terhadap keseluruhan komponen bundle sepsis dan syok sepsis

4.6 Bahan Penelitian

1. Kebijakan Penggunaan Penatalaksanaan Sepsis berdasarkan SSC 2016 (SK)
2. Standar Preosedur Oerasional (SPO) Penaralaksanaan Sepsis berdasarkan SSC
3. Buku pedoman pemakaian Antibiotika RSD Dr Soetomo Surabaya.

4. Rekam Medik pasien yang masuk ruang resusitasi RSD Dr Soetomo pada periode penelitian.

4.7 Instrumen Penelitian

LPD atau lembar pengumpul data berupa form Penelitian Penatalaksanaan sepsis berdasarkan SSC 2016

4.8 Lokasi dan waktu Penelitian

Tempat penelitian adalah ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam jangka waktu 3 bulan

4.9 Prosedur Penelitian

4.9.1 Penatalaksanaan Sepsis 1 jam pertama berdasarkan SSC 2018

4.9.2 Penatalaksanaan Sepsis 6 jam ketiga berdasarkan SSC 2018

4.10 Langkah dalam penelitian

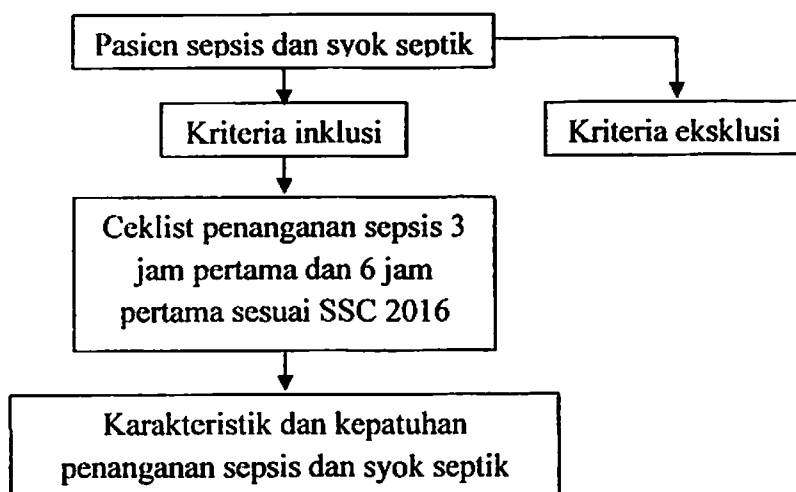
1. Menganalisis penatalaksanaan sepsis dan syok sepsis di ruang resusitasi RSDS Dr Soetomo sebelum ada SPO pedoman SSC 2016
2. Menganalisis kepatuhan penerapan SSC 2016
3. Menganalisis kebijakan Sasaran Keselamatan Pasien dan Penerapan SSC 2016, Standar Prosedur Operasional (SPO) Penggunaan SSC 2016 pada ruang resusitasi RSD Dr Soetomo Surabaya

4. Menganalisis budaya keselamatan pasien yang terdiri dari teamwork climate, safety climate, management, working condition, job satisfaction, dan stress recognition;
5. Menganalisis pengetahuan petugas ruang resusitasi (dokter dan perawat);
6. Mengidentifikasi hambatan dalam penerapan SSC 2016
 - a. Isu strategis ditentukan berdasarkan hasil analisis faktor yang menjadi masalah dan hambatan dalam kepatuhan penerapan SSC 2016
 - b. Untuk menganalisis budaya keselamatan pasien digunakan kuesioner yang diadopsi dari Safety Attitudes Questionnaire–Operating Room version (SAQ–OR).
 - c. Kepatuhan penggunaan SSC adalah pengisian form penelitian pelaksanaan SSC 2016

4.11 Pengelolaan dan Analisis Data

Data disajikan dalam bentuk tabulasi silang dan grafik.

4.12 Kerangka Operasional



BAB 5

HASIL DAN LUARAN

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik umum subjek dinilai dari usia, jenis kelamin, sumber sepsis, derajat sepsis, dan nilai SOFA

Tabel 5.1 Karakteristik Berdasarkan Usia

Usia (tahun)		Rata-rata	SD
Minimal	Maksimal		
37	81	60,42	9,29

Tabel 5.2 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah (n)	Persentase
Laki-laki	24	75,0%
Perempuan	8	25,0%
total	32	100%

Tabel 5.3 Karakteristik Berdasarkan Sumber Infeksi

Sumber infeksi	Jumlah (n)	Persentase
Paru-paru	20	62,50 %
Abdomen	8	25,99 %
Saluran kemih	1	3,125 %
Kulit, tilang dan jaringan lunak	2	6,25 %
Sistem saraf	1	3,125 %
Total	32	100,00%

Tabel 5.4 Karakteristik subyek berdasarkan derajat sepsis

Derajat sepsis	Jumlah (n)	Persentase
Sepsis	16	50 %
Syok septik	16	50 %
Total	32	100 %

Tabel 5.5 Karakteristik berdasarkan nilai Skor Sofa

Skor SOFA		Rata-rata	SD
Minimal	Maksimal		
2	17	6,63	4,513

5.2 Kelengkapan dan kepatuhan menjalankan bundle sepsis dan syok sepsis

Tabel 5.6 Kelengkapan Menjalankan Bundle Sepsis Dalam 3 Jam

Kategori kelengkapan bundle sepsis	Jumlah (n)	Persentase
Tidak lengkap	5	15,6 %
Lengkap < 3 jam	24	75,0 %
Lengkap > 3 jam	3	9,4 %

Tabel 5.7 Kelengkapan Menjalankan Bundle Syok Sepsis Dalam 6 Jam

Kategori kelengkapan bundle sepsis	Jumlah (n)	Persentase
Tidak lengkap	7	43,7 %
Lengkap < 6 jam	8	50,0 %
Lengkap > 6 jam	1	6,3 %

5.3 Kepatuhan Pemenuhan Pelaksanaan Bundle Sepsis Tiap Komponen

Tabel 5.8 Pemenuhan Pelaksanaan Pemeriksaan Kadar Serum Laktat Dalam 3 Jam Pertama

Pemeriksaan laktat	Sepsis	Syok septik
Terpenuhi	15 (93,8%)	16 (100%)
Tidak terpenuhi	1 (6,2%)	0 (0%)

Tabel 5.9 Hasil Pemeriksaan Laktat

Kategori	Sepsis	Syok septik	P value	OR	95% CI
Laktat <4	15 (93,8 %)	6 (37,5%)	0,002	25	2,6-240
Laktat \geq 4	1 (6,2 %)	10 (62,5%)			

Tabel 5.10 Pemenuhan Pelaksanaan Pengambilan Kultur Darah Sebelum Pemberian Antibiotik dalam 3 Jam Pertama

Kultur darah	Sepsis	Syok septik
Terpenuhi	10 (62,5 %)	13 (81,25 %)
Tidak terpenuhi	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)
Tidak diperiksa	4 (25 %)	1 (6,25 %)

Tabel 5.11 Pemenuhan Pelaksanaan Pemberian Antibiotik Spektrum Luas Dalam 3 Jam Pertama

Pemberian antibiotika	Sepsis	Syok septik
Terpenuhi	15 (93,8%)	15 (93,8%)
Tidak terpenuhi	0 (0%)	1 (6,2%)
Tidak diperiksa	1 (6,2 %)	0 (0%)

Tabel 5.12 Pemenuhan Pelaksanaan Pemberian Kristaloid 30 ml/Kg Pada Hipotensi Atau Laktat ≥ 4 Dalam 3 Jam Pertama

Kategori	Sepsis	Syok septik
Terpenuhi	12 (100 %)	16 (100 %)
Tidak terpenuhi	0 (0%)	0 (0%)

Tabel 5.13 Pemenuhan Pelaksanaan Pencapaian Target Central Venous Oxygen Saturation (Scvo2) ≥ 70 % Dalam 6 Jam Pertama Pada Pasien Syok Sepsis

SCVO ₂	Jumlah (n)	Persentase
Terpenuhi	9	56,2 %
Tidak terpenuhi	5)	31,2 %
Tidak diperiksa	2	12,5 %

Tabel 5.14 Pemenuhan Pelaksanaan Pemeriksaan Laktat Ulang Jika pemeriksaan awal Meningkat Dalam 6 Jam Pertama Pada Pasien Syok Sepsis

Target laktat ulang	Jumlah (n)	Persentase
Terpenuhi	11	68,7 %
Tidak terpenuhi	5	31,3 %

Tabel 5.15 Kepatuhan Penatalaksanaan Komponen Bundle

Komponen Bundle dalam 3 jam Pertama Pada Pasien Sepsis Dan Syok Sepsis	Persentase Kepatuhan Komponen Bundle
Pemeriksaan kadar serum laktat (n=32)	31 (96,8%)
Pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotik (n=32)	23 (71,9%)
Pemberian antibiotik spektrum luas (n=32)	30 (93,75%)
Pemberian kristaloid 30 ml/kg dalam 3 jam pertama pada hipotensi atau laktat awal ≥ 4 Keterangan: sebanyak 28 pasien sepsis yang memenuhi kriteria hipotensi atau laktat awal ≥ 4 (n= 28)	28 (100%)
Komponen Bundle Dalam 6 Jam Pertama Pada Pasien Syok Sepsis	Persentase Kepatuhan Komponen Bundle
Pemberian vasopressor dalam pencapaian target MAP ≥ 65 mmHg (n=16)	16 (100%)
Target central venous oxygen saturation (ScvO ₂) $\geq 70\%$ (n=16)	9 (56,2%)
Pemeriksaan laktat ulang jika pemeriksaan awal meningkat (n=16)	11 (68,75%)
Komponen pendukung	Persentase kepatuhan komponen Pendukung
Kontrol gula darah (n=32)	32/32 (100%)

Pemberian Steroid (n=6)	4/6 (66%)
-------------------------	-----------

5.4 Perbedaan Nilai SOFA Sebelum dan Setelah 48 jam

Tabel 5.16 Uji Beda Skor SOFA Sebelum Tatalaksana Sepsis dan Setelah 48 jam

Nomor sampel	Nilai SOFA sebelum bundle sepsis dan syok septik	Nilai SOFA setelah 48 jam	Nilai p
1	4	1	0,001
2*	7	2	
3	2	1	
4*	16	Meninggal	
5	7	1	
6	6	1	
7*	14	Meninggal	
8	2	0	
9	4	1	
10	3	1	
11*	17	Meninggal	
12*	15	Meninggal	
13	3	1	
14*	4	2	
15*	4	2	
16*	16	Meninggal	
17*	3	0	
18*	7	2	
19*	4	2	
20	3	2	
21*	8	4	
22	13	6	
23*	14	15	
24	6	5	
25	3	1	
26	5	2	
27	2	0	
28	5	2	
29*	6	3	
30*	5	1	
31	7	1	
32*	7	2	

Uji T-test, dinyatakan berbeda bermakna jika $p < 0,05$
 (*) pasien dengan syok septik

5.5 Luaran

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui dan menganalisis penanganan pasien sepsis dan syok sepsis di ruang resusitasi RSUD Dr. Soetomo dalam 3 jam dan 6 jam pertama berdasarkan Surviving Sepsis Campaign 2016 dan mengetahui kepatuhan penanganan sepsis dan syok sepsis terhadap panduan tersebut.

Penelitian ini dilakukan selama 2 bulan dari Desember 2017 sampai Februari 2018. Jumlah total sampel 32 orang dengan rentang usia 37-81 tahun, dimana sampel terbanyak berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 24 pasien, dan perempuan sebanyak 8 orang, dengan sumber sepsis terbanyak adalah infeksi paru sebanyak 20 pasien. Dari keseluruhan sampel didapatkan 16 pasien yang mengalami sepsis dan 16 pasien yang mengalami syok sepsis. Penentuan sepsis pada penelitian ini menggunakan pedoman Surviving Sepsis Campaign SSC (SEPSIS -3) tahun 2016 yang dimana dalam penanganannya tetap memperhatikan tujuan utama resusitasi pada jam pertama yaitu dengan menjaga oksigenasi dan ventilasi. Pada penelitian ini didapatkan 15 pasien (46%) yang menggunakan ventilator mekanik untuk menunjang oksigenasi dan ventilasinya. Selanjutnya upaya mencapai normal perfusi dan tekanan darah, karena perfusi dapat terganggu karena adanya vasodilatasi patologis akibat peningkatan permeabilitas vascular dan kehilangan cairan ke kompartemen ketiga. Sesuai dengan literatur, tatalaksana sepsis pada sampel dengan melakukan resusitasi cairan inisial 30ml/kg dalam waktu 15-20 menit pada pasien dengan hipotensi atau nilai serum laktat ≥ 4 Pemeriksaan laktat awal terlaksana pada 31 pasien (Kepatuhan 96,8%). Pemeriksaan laktat serum ini sangat penting karena dapat menggambarkan terjadinya hipoksia jaringan ataupun penyebab lainnya, dimana apabila terdapat

peningkatan laktat, ada kaitannya dengan memburuknya outcome.²⁹ Dengan demikian tatalaksana sepsis dengan mengetahui nilai laktat sangat diperlukan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana terdapat lima penelitian Randomized Controlled Trials (647 pasien) telah mengevaluasi resusitasi pasien sepsis syok dengan panduan hasil laktat. Terdapat penurunan mortalitas yang signifikan pada resusitasi dengan panduan hasil laktat dibandingkan dengan resusitasi tanpa monitoring laktat (RR 0,67; CI 95% 0,53-0,84)⁴

Kepatuhan terhadap pelaksanaan pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotik dalam 3 jam pertama adalah sebesar 71,9% (23/32). Kendala yang didapat dari pengambilan kultur ini adalah kondisi pasien yang sangat berat yang sedang dilakukan resusitasi karena tekanan darah dan nadi yang sangat turun sampai pada akhirnya pasien meninggal dalam waktu < 8jam. Kendala selanjutnya yaitu karena pembiayaan umum yang masih butuh persetujuan keluarga. Pemberian antibiotik spektrum luas dalam waktu tiga jam pertama dapat tercapai pada 30 pasien dengan kepatuhan 93,75%. Kendala yang didapatkan yaitu karena masih diragukan kecurigaan sumber penyebab sepsis, satu sampel tidak dilakukan pemberian antibiotik karena pasien dicurigai mengalami penyakit TB baru yang masih menunggu hasil pemeriksaan dahak sewaktu dan pagi, atau hasil kultur. Kendali kadar glukosa merupakan variabel yang terpenuhi pada keseluruhan sampel. Hal ini tidak sulit dilakukan karena untuk monitoring kadar glukosa darah ruang RES mempunyai alat sendiri dan mempunyai perlakuan khusus dari pihak laboratorium bila dibutuhkan

Berdasarkan sumber infeksi, pada penelitian ini didapatkan penyebab sepsis paling banyak adalah infeksi paru yaitu pneumonia. Hal ini mendukung

penelitian sebelumnya oleh Esper dkk pada tahun 2006, dan juga oleh Vincent dkk tahun 2009.^{26,43} Penyebab infeksi lainnya yang ditemukan pada penelitian berdasarkan urutan terbanyak selanjutnya yaitu infeksi abdomen, saluran kemih, kulit, tulang dan jaringan lunak serta system syaraf.

Pemberian cairan merupakan kunci dari tatalaksana sepsis. Dari 32 pasien terdiagnosa sepsis, 16 pasien masuk kategori sepsis tanpa adanya syok, dimana pada 16 sampel yang termasuk sepsis tanpa syok ini, terdapat 12 pasien yang layak mendapat kristaloid karena mengalami hipotensi atau laktat ≥ 4 , dan seluruh 12 sampel tersebut diberikan kristaloid 30 ml/kg. Empat sampel yang lain yang tidak mendapat kristaloid 30 ml/kg karena pasien tidak mengalami hipotensi atau nilai laktatnya tidak ≥ 4 . Sedangkan semua pasien syok sepsis mendapatkan resusitasi cairan awal 30 ml/jam (kepatuhan 100 %). Untuk cairan kristaloid yang digunakan sebagai resusitasi cairan, didapatkan hampir seluruh sampel yang diberikan cairan resusitasi mendapatkan cairan Ringer Laktat atau kombinasi Ringer laktat dengan NaCl 0,9 %, atau dengan Ringer Asetat, hanya satu sampel yang tidak mendapatkan Ringer Laktat, tetapi diberikan cairan NaCl 0,9% dan Ringer Asetat. Pemberian cairan 30 ml/kg pada tatalaksana sepsis pada sampel tersebut diberikan secara cepat pada pasien yang tidak memerlukan bantuan terapi oksigen aliran tinggi dan tidak dengan gagal ginjal stadium akhir yang mendapat hemodialisa atau gagal jantung, atau pasien yang dengan pneumonia atau mengalami Acute Lung Injury/ALI yang sudah diintubasi atau dengan ventilasi mekanik. Sedangkan pasien dengan pneumonia atau Acute Lung Injury/ALI yang tidak diintubasi harus dilakukan dengan hati-hati dan dengan penilaian berulang mengenai kondisi oksigasinya.³⁵ Pada penelitian ini, pasien yang mendapat

infus cepat 30ml/kg, sebagian besar merupakan pasien yang diintubasi dan menggunakan ventilator, sedangkan satu pasien dengan NIV dan empat pasien dengan suplemen oksigen masker, diberikan dengan secara lebih lambat dan dengan observasi ketat.

Terapi cairan yang diberikan pada pasien selain berdasarkan panduan SSC yaitu 30 ml/kg untuk mencapai target MAP, pemberian kristaloid juga diberikan berdasarkan respon dari fluid challenge test dengan panduan nilai CVP. CVP telah digunakan sebagai upaya resusitasi pada pasien dengan syok sepsis dan sebagai indicator preload pasien dengan hypovolemia. CVP digunakan sebagai titik akhir resusitasi pada pasien dengan syok sepsis, seperti yang diilustrasikan oleh River dkk.⁴³. Dari 16 pasien yang mengalami syok sepsis, 13 pasien dilakukan fluid challenge test dan 3 orang tidak mendapat fluid challenge test, dua pasien dikarenakan tidak terpasang cvc karena kendala biaya seperti disebutkan sebelumnya, dan satu pasien karena MAP sudah tercapai 70 setelah pemberian cairan inisial dan vasopressor dosis rendah. Sedangkan untuk target SCVO₂, didapatkan 9 sampel terpenuhi hasil SCVO₂ \geq 70 % dalam waktu < 6 jam, dan 5 pasien yang diperiksakan namun tidak memenuhi kriteria pencapaian target, dan dua pasien tidak dilakukan pemeriksaan SCVO₂. Berdasarkan data didapat 16 pasien yang memerlukan obat-obatan vasopressor untuk mencapai MAP \geq 65 mmHg, yaitu semua pasien dengan syok sepsis, dimana dari data didapatkan obat yang digunakan pada sebagian besar sampel yaitu Norepinefrin (pada sebelas pasien), kemudian kombinasi Norepinefrin + Dopamin (dua pasien), kombinasi Norepinefrin + Adrenalin satu pasien, dan penggunaan dobutamin tanpa kombinasi sejumlah dua pasien. Hal ini sesuai panduan dari SSC 2016 bahwa obat

vasoaktif yang digunakan untuk menaikkan tekanan darah sebagai pilihan pertama adalah norepinefrin dan penggunaan adrenalin sebagai tambahannya, serta penggunaan dopamin pada pasien dengan bradikardi relatif atau absolut atau pasien yang sulit mengalami takikardia.⁴ Pemberian vasoaktif tersebut sebagian besar (56% pasien syok sepsis) melalui akses perifer diawal, karena untuk mencapai target MAP yang diharapkan, akses CVC belum terpasang. Hal ini sebenarnya akan meningkatkan resiko kerusakan jaringan lokal atau ekstrasvasasi dari vasopressor yang melalui akses perifer. Namun berdasarkan penelitian dari Loubani dkk tahun 2015, pada situasi darurat atau emergency, pemberian vasopressor melalui akses perifer untuk waktu singkat (<2 jam), diyakini tidak membuat kerusakan jaringan lokal. Hal ini dilakukan untuk sementara sampai akses CVC terpasang, untuk menunjang tercapainya hemodinamik yang stabil dalam waktu lebih cepat.⁴⁴

Pemberian hidrokortison pada syok sepsis tidak dapat dilakukan karena tidak tersedianya preparat ini di Indonesia, tetapi dapat disubsitusi dengan pemberian metilprednisolon sesuai dosis equivalen substitusinya. Sesuai panduan penanganan sepsis, dosis steroid yang diberikan adalah dalam dosis rendah yaitu <300 mg, equivalen dengan metilprednisolon <60mg. Pada penanganan syok sepsis pada penelitian ini, terdapat empat pasien yang diberikan steroid dari enam pasien syok sepsis yang tidak respon dengan pemberian cairan dan vasoaktif (kepatuhan 66%), tiga diantaranya meninggal sebelum 48 jam. pasien yang diberikan steroid diberikan dosis 62,5mg- 125mg yang berarti dosisnya lebih besar dari dosis berdasarkan panduan penanganan sepsis. Didapatkan enam pasien yang dilakukan ekokardiografi, dimana empat diantaranya ditemukan adanya

disfungsi ventrikel kiri, dan dua diantaranya ditemukan disfungsi diastolic. Data ini juga diperlukan, karena bila pada pasien sepsis didapatkan disfungsi miokard, terutama disfungsi diastolic, berdasarkan penelitian Patil dkk, hal dapat menjadi predictor mortalitas dan keluaran pasien dengan sepsis yang berat dan syok sepsis.⁴⁵

Secara keseluruhan kepatuhan terhadap bundle penanganan sepsis awal yang harus dipenuhi dalam 3 jam pertama adalah 75 % dan kepatuhan terhadap bundle syok sepsis dalam 6 jam pertama adalah 50%. Sedangkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria patuh 100 % terhadap keseluruhan komponen bundle sepsis dan syok sepsis adalah 15 sampel (46,88%), dengan kendala tiap komponen penyebab ketidakpatuhan adalah seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Angka kepatuhan ini masih rendah, seperti pada penelitian sebelumnya oleh Lie KC dkk tahun 2013-2015 di beberapa tempat di ruang intensif di Asia Selatan yaitu Indonesia, Thailand dan Vietnam, dimana disebutkan bahwa angka kepatuhan tersebut rendah, dengan kepatuhan terhadap pemberian cairan sebesar 50%, pemberian antibiotic 76%, dan pemberian obat adrenergik sebesar 78%⁴⁶. Namun hasil penelitian ini mengalami perbaikan dibandingkan penelitian sebelumnya mengenai penanganan sepsis di ruang resusitasi pada tahun 2012 dengan menggunakan panduan SSC tahun 2008 (SEP-1), dengan angka kepatuhan terhadap bundle secara utuh yaitu 0%. Hal ini dapat dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan tim medis yang semakin baik didukung dengan fasilitas dan laboratorium yang semakin baik dan hasil pemeriksaan yang lebih cepat.

Didapatkan lima pasien yang meninggal pada dalam rentang waktu 48 jam evaluasi penelitian, dimana nilai SOFA awal pada pasien-pasien tersebut

memang tinggi yaitu diatas 11. Hal ini mendukung penelitian sebelumnya oleh Acharya SP, dkk (2007), yaitu melakukan studi prospektif observasional cohort tentang pengaplikasian skoring SOFA sebagai prediktor kondisi akhir pada pasien dengan Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) di ruang perawatan intensif. Terdapat 50 pasien dengan SIRS yang dilakukan perawatan di ICU yang diteliti, dilakukan penilaian SOFA pada awal masuk ICU, setelah 48 jam, dan setelah 96 jam, serta dilakukan pencatatan saat pasien keluar rumah sakit. Hasil yang ditemukan adalah perbandingan terhadap kondisi akhir pasien, kelompok pasien yang mengalami mortalitas memiliki nilai SOFA yang lebih tinggi pada nilai awal, rerata, dan tertinggi bila dibandingkan dengan kelompok yang berhasil hidup. Nilai awal SOFA > 11 mempunyai prediksi 90% atas mortalitas, nilai rerata SOFA > 7 mempunyai prediksi 73,9% atas mortalitas⁴². Lima pasien yang meninggal pada penelitian ini, selain didapatkan data nilai SOFA >11, pasien-pasien tersebut juga memiliki nilai laktat >4, sesuai dengan yang telah disebutkan diatas bahwa semakin tinggi nilai laktat diprediksi dapat terjadi perburukan outcome.²⁹ Namun dalam hal tatalaksana, kelima pasien yang meninggal dalam 48 jam penelitian tersebut memiliki tingkat kepatuhan terhadap seluruh komponen bundle sebesar >50%, sehingga diprediksi penyebab meninggalnya pasien-pasien tersebut adalah bukan karena lemahnya penanganan, namun karena kondisi pasien yang sangat lemah sejak awal penanganan. Terdapat satu pasien yang nilai SOFANYA meningkat antara sebelum dan setelah 48 jam tatalaksana sepsis, yaitu pasien dengan nilai SOFA awal yang memang tinggi yaitu 14 (>11) yang menggambarkan kegagalan multi organ yang berat, pada akhirnya nilainya menjadi 15. Pada pasien tersebut, kepatuhan terhadap seluruh

komponen bundle cukup tinggi sebesar 85,7%, dimana penyebab tidak tercapai 100% adalah satu komponen yaitu karena sulitnya mencapai $ScVo_2 > 70\%$ dalam 6 jam, bukan karena lambatnya penanganan masing-masing komponen bundle.

Terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai SOFA awal dan nilai SOFA setelah 48 jam penanganan sepsis dan syok sepsis berdasarkan SSC 2016 berdasar hasil analisa uji statistic T tes. Nilai SOFA awal rerata dan nilai SOFA setelah 48 jam (dengan harga $p < 0,05$). Sehingga diharapkan apabila penanganan sepsis dan syok sepsis berdasarkan SSC 2016 ini dilakukan dengan tingkat kepatuhan yang tinggi, dapat memperbaiki nilai SOFA dimana dapat memperbaiki kerusakan multi organ dan pada akhirnya menurunkan mortalitas.



BAB 6

RENCANA TAHAP BERIKUTNYA

Berdasarkan hasil penelitian ini dan perubahan protokol tatalaksana sepsis dari SSC 2016 menjadi SSC 2018, rencana pada tahapan berikutnya akan dilakukan pengukuran luaran (*outcome*) tatalaksana sepsis SSC 2018 dengan mempertimbangkan :

1. Dampak kecepatan dan jumlah pemberian cairan sesuai protokol SSC 2018 terhadap *outcome* pasien
2. Perhitungan prediksi kegagalan pemberian cairan resusitasi awal pada pasien sepsis dan syok septik berdasarkan perubahan parameter biomarker yang terjadi
3. Peranan *co-morbid* dan *underlying disease* terhadap *outcome* pasien sepsis yang ditangani di perawatan intensif RSUD dr Soetomo Surabaya

BAB 7**KESIMPULAN DAN SARAN**

7.1. Kesimpulan

1. Penatalaksanaan sepsis yang terpenuhi dalam tiga jam pertama adalah 75 % dari total pasien dan penatalaksanaan syok sepsis yang terpenuhi dalam enam jam pertama adalah 50% dari keseluruhan pasien
2. Dua komponen mencapai kepatuhan 100% yaitu kepatuhan terhadap pemberian kristaloid 30 ml/kg dan pemberian vasopressor untuk mencapai target MAP. Sedangkan kepatuhan terhadap komponen lainnya yaitu pengukuran serum laktat awal sebesar 96,8%, pengambilan kultur darah sebesar 71,9%, pemberian antibiotika empiris sebesar 93,75%, pencapaian target SCVO₂ sebesar 56,2 %, dan pemeriksaan laktat ulang 68,75 %.
3. Kepatuhan terhadap keseluruhan komponen bundle sepsis dan syok sepsis dalam tiga dan enam jam pertama adalah sebesar 46,88% (15 pasien)
4. Terdapat perbedaan yang signifikan nilai SOFA awal dan setelah 48 jam tatalaksana sepsis dan syok sepsis, dimana terdapat penurunan nilai SOFA pada sebagian besar jumlah pasien yaitu 26 pasien (81,25%).

7.2 Saran

1. Diperlukan adanya alat evaluasi non invasif ekokardiografi atau yang lainnya yang dapat dipakai setiap waktu di ruang resusitasi untuk menilai kondisi status hemodinamik pasien karena dapat lebih cepat, dan lebih aman untuk dilakukan.

2. Perlu dilakukan edukasi yang berkesinambungan dan komprehensif mengenai deteksi, diagnosis dan tata laksana sepsis.
3. Perlu dilakukan penelitian mengenai kepatuhan tatalaksana sepsis secara periodik
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih banyak dan periode lebih panjang
5. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kepatuhan dengan mortalitas
6. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh edukasi terhadap kepatuhan dan mortalitas
7. Evaluasi tatalaksana sepsis dengan memperhatikan kemajuan ilmu kedokteran dan kondisi masyarakat



DAFTAR PUSTAKA

1. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:581-614.
2. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection.* 2009 Jun;37(3):222-32. doi: 10.1007/s15010-008-8203-z.
3. Ena Si, Kuan WS, Mahadevan M, Li CH, Shrikhande P, Ray S, Batech M, Nguyen HB; ATLAS Investigators. pub 2012 Aug 16. Implementation of early goal-directed therapy and the surviving sepsis campaign resuscitation bundle in Asia. *Int J Qual Health Care.* 2012 Oct;24(5):452-62. doi:10.1093/intqhc/mzs 045.
4. Hotchkiss RS, Gullaume M, Didier P. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:260–8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X).
5. Angus DC, Opal S. Immunosuppression and Secondary Infection in Sepsis Part, Not All, of the Story. *JAMA.* 2016;315:1457–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2762>. [PubMed].
6. Kevin W. McConnell, MD and Craig M. Coopersmith, MD. Pathophysiology of Septic Shock: From Bench to Bedside. Published online 2016 Apr 13. doi: 10.1016/j.lpm.2016.03.003
7. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, et al. Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiol Rev.* 2013;93:1247–88. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. [PMC free article] [PubMed]
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644–55. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>. [PubMed].
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250–6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. [PubMed].

10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762–74.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10
12. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372:1629,
13. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis dan Septic Shock : 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar; 45(3):486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
14. A. M. Taeb, M. H. Hooper, and P. E. Marik. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *ASPEN. Nutrition in Clinical Practice* 2017, 32 (3): 296-308. <http://sumo.ly/Azmmh> via @QxMD
15. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guideline. *Intensive Care Med*. 2017;43:299-303. [PubMed].
16. Gulf., Arslantas, M.K., Cinel, I., Kumar, A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017(3) vol. 45: 129-38.
17. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367-374
18. Arifin. 2017. Definisi dan Kriteria Diagnostik: Dalam Penatalaksanaan Sepsis dan Syok Septik Optimalisasi Fasthugsbid. Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia. Jakarta
19. Starr ME, Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. *Aging Dis*. 2014; 5: 126–136.
20. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1303–1310.
21. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K. Assessment of Global Incidence and

- Mortality of Hospital-treated Sepsis - Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 28; [PubMed].
22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546–54. doi: 10.1056/NEJMoa022139. [PubMed] [Cross Ref]
 23. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323–9. doi: 10.1001/jama.2009.1754. [PubMed] [Cross Ref]
 24. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32–43. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70265-7. [PubMed]
 25. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, et al. Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiol Rev*. 2013;93:1247–88. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. [PMC free article] [PubMed]
 26. Hotchkiss RS, Guillaume M, Didier P. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:260–8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X). [PMC free article] [PubMed]
 27. Camicia G, Pozner R, de LG. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock*. 2014 Oct;42(4):286–94. [PubMed]
 28. Hashiba M, Huq A, Tomino A, Hirakawa A, Hattori T, Miyabe H, Tsuda M, Takeyama N. Neutrophil extracellular traps in patients with sepsis. *J Surg Res*. 2015 Mar;194(1):248–54. [PubMed]
 29. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36–44.
 30. L. Di Lullo, et al., Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An update, *Indian Heart J* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.01.005>
 31. Neil W, Kooy, Edward E., Pediatric Multi professional Critical Care Review, Society of Critical Care Medicine, 2005
 32. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552
 33. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377

34. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018. *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine* (<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>) in the June 2018
35. Levy B: Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
36. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573
37. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al: LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
38. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al: Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
39. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al: The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24:42–45
40. Lyu X, Xu Q, Cai G, et al: Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95:496–500
41. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al: Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25:578–583
42. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, et al: Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56:790–797
43. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS: Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: Defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108:1169–1174
44. Kumar A. Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med* 2016; 44:e234–e235

45. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 .Intensive Care Med.2013
46. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med.2006; 34(6): 1589-1596.
47. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving Sepsis Campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Crit Care Med 2015; 43:3–12
48. Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. Crit Care 2015; 19:251
49. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, et al: Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/ septic shock after ICU discharge. Am J Emerg Med 2016; 34: 2122–212
50. Mitchell KH, Carlborn D, Caldwell E, et al: Volume overload: Prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. Ann Am Thorac Soc 2015; 12:1837–1844
51. de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al: Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. J Crit Care 2015; 30:97–101
52. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al: Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. Anaesthesiol Intensive Ther 2014; 46:361-380.
53. Silversides, J.A.; Major, E.; Ferguson, A.J.; Mann, E.E.; Mc Auley, D.F.; Marshall, J.C.; Blackwood, B.; Fan, E. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: A systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2017, 43, 155–170.
54. Balakumar, V.; Murugan, R.; Sileann, F.E.; Palevsky, P.; Clermont, G.; Kellum, J.A. Both positive and negative fluid balance may be associated with reduced long-term survival in the ritically ill. Crit. Care Med. 2017, 45, e749–e757
55. Russell, J.A.; Walley, K.R.; Singer, J.; Gordon, A.C.; Hébert, P.C.; Cooper, D.J.; Holmes, C.L.; Mehta, S.; Granton, J.T.; Storms, M.M. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N. Engl. J. Med. 2008, 358, 877–887.

56. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332
57. Hjortrup, P.B.; Haase, N.; Bundgaard, H.; Thomsen, S.L.; Winding, R.; Pettilä, V.; Aaen, A.; Lodahi, D.; Berthelsen, R.E.; Christensen, H.; et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: The CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* 2016, 42, 1695–1705.
58. Rhodes, A.; Evans, L.E.; Alhazzani, W.; Levy, M.M.; Antonelli, M.; Ferrer, R.; Kumar, A.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Nunnally, M.E.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017, 45, 486–552.
59. Varpula, M.; Tallgren, M.; Saukkonen, K.; Voipio-Pulkki, L.M.; Pettilä, V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005, 31, 1066–1071
60. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658
61. Bai, X.; Yu, W.; Ji, W.; Lin, Z.; Tan, S.; Duan, K.; Dong, Y.; Xu, L.; Li, N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit. Care* 2014, 18, 532.
62. Persichini, R.; Silva, S.; Teboul, J.L.; Jozwiak, M.; Chemla, D.; Richard, C.; Monnet, X. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2012, 40, 3146–3153.
63. Hamzaoui, O.; Georger, J.F.; Monnet, X.; Ksouri, H.; Maizel, J.; Richard, C.; Teboul, J.L. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit. Care* 2010, 14, R142
64. Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
65. Esper, dkk. 2006. *The Role Of Infection And Comorbidity: Factors That Influence Disparities In Sepsis.* Lipincott and Wilkins
66. Yende S, Thompson BT. Evaluating glucocorticoids for sepsis: time to change course. *JAMA* 2016;316:1769–71.
67. Pranoto, M.A., 2007. *Kamus Besar Bahasa Indonesia.* Jakarta; Balai Pustaka

68. Myers, D.G., 2014. Psikologi Sosial. Jakarta: Salemba Humanika
69. Feuerstein, dkk. 2013. Health Psychology : a Psychobiological Perspective Springerscience. Halaman 261-270.
70. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor 856/ Menkes/ SK/ IX/ 2009, Tentang Standar Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit
71. Keith. J, Mathew, neil, et all Australian College for emergency medicine, Emergency department design guidelines, Australian College for Emergency Medicine, October 2014

Lampiran 1

Critical Care and Shock

Jl. Yusefzal Raya No. 81, Jakarta 11440, Indonesia
Phone: +6221 8504127
Contact name: Simon Manohy
Email: simonmanohy@yahoo.com
Web: www.criticalcareandshock.com

Acceptance letter

13 September 2018

Arie Utariani, MD
Department of Anesthesiology and Intensive Care
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga - Dr. Soetomo General Hospital
Surabaya, Indonesia

Dear Arie Utariani, MD,

Thank you for submitting your article intended to be published in Critical Care and Shock Journal (ISSN: 14107767). Our reviewers have reviewed it and we are glad to let you know that we have accepted it. The detailed data of your article are as follows:

1. Title: "Analysis of sepsis and septic shock 3 and 6 hours management at resuscitation room in Dr. Soetomo General Hospital"
2. Author: Arie Utariani, MD
3. Author's affiliation: Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga - Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia
4. Publishing time: August 2019

Best regards,



Simon Manohy, MD
Managing Editor
Critical Care and Shock

Lampiran 2

**Analysis Of Sepsis And Septic Shock 3 And 6 Hours Management At
Resuscitation Room In Dr. Soetomo General Hospital**

**Running Head: Sepsis Management at Resuscitation Room in Dr. Soetomo
General Hospital**

**Arie Utariani¹, Bambang Pujo Semedi¹, Rizki Anestesia¹, Hamzah¹, Eddy
Rahardjo¹, Elizeus Hanindito¹**

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine
Universitas Airlangga -Dr Soetomo General Hospital, Universitas Airlangga
Hospital, Surabaya, Indonesia

Corresponding author:

Arie Utariani

Departement of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine-Dr
Soetomo General Hospital, Universitas Airangga, Surabaya. Jalan Mayjend Prof.
Dr. Moestopo No. 6-8, Airlangga, Gubeng, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
60285

Phone: (+6231) 5501503; 5501504

E-mail: arie.utariani@fk.unair.ac.id

ABSTRACT

Objective: To provide the record of the implementation and outcomes of surviving sepsis campaign 2016 in Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya Indonesia such as 3 and 6 hours sepsis bundle compliance and baseline and 48 hours post treatment SOFA score.

Design : This was a observational study experimental study that used cross sectional design.

Setting : Resuscitation Room in Dr. Soetomo General Hospital.

Patients and Participants : A purposive sample was taken of patients older than 17 years old suspected with sepsis or septic shock according to diagnosis criteria from Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2016. 32 patients, consist of 24 male and 8 female patients were included.

Interventions : After patients were suspected of sepsis or septic shock according to diagnosis criteria from SSC 2016 they were treated with 3 and 6 hours sepsis bundle, then the data were collected with questionnaire.

Measurements and Results: We found 75% of patients received a 3 hours sepsis bundle in <3 hours, and 50% of patients had 6 hours of sepsis bundle in <6 hours. The compliance rate of 3 and 6-hour sepsis and sepsis shock bundles reached 46.88%. SOFA scores before and after 48 hours management of sepsis had a significant increase with $p = 0.001$ ($p < 0.05$).

Conclusions: There are significant decreasing of SOFA values in baseline and 48 hours after the management of sepsis and septic shock in 81.25% patients ($n=26$). This result suggests that management of sepsis based on SSC 2016 contribute to the improvement of the patient's condition and better prognosis

Key words: Sepsis, SOFA, bundle sepsis 3 hour, bundle sepsis 6 hour, Compliance, Dr. Soetomo general hospital

INTRODUCTION

Infection is one of three the most common causes of death from over the world. Most of the infection become septic.¹⁻³ Septic is defined by *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* and *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* as life-threatening organ dysfunction that caused by dysfunction of body response to infection.^{4,5}

The third international definition of sepsis (Sepsis-3) gave a new definition of sepsis diagnosis using qSOFA because qSOFA is a simple criteria and not including laboratory check, this criteria can be used broadly to many department, including emergency and pre-hospital area if its possible.⁴ Patient with suspected infection may experience longer ICU admission or death in hospital. This patient should be identified faster with qSOFA. qSOFA component is mentioned in table 2.^{4,5}

Septic shock is part of sepsis with circulatory and cellular / metabolic disorders associated with a higher risk of mortality, which can be identified by clinical enforcement of sepsis accompanied by persistent hypotension that requires vasopressors to maintain mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg and serum lactate value > 2 mmol / L (18 mg / dL) despite adequate fluid resuscitation. While wider organ dysfunction can be known as an acute disorder with a SOFA score of ≥ 2 points due to infection . The SOFA score ≥ 2 shows an estimated overall mortality risk of 10% in the general hospital population suspected of infection.⁴

Administering fluids with a volume of 30 ml / kg gives clinicians the opportunity to resuscitate while obtaining more information about patients, including specific conditions in septic patients and while waiting for a more appropriate measurement of hemodynamic status. Interventional studies have described this in daily practice in the early stages of resuscitation, and observational evidence supports this practice.^{6,7}

The usage of vasopressors in the latest guidelines is recommended for using norepinephrine to achieve an average target of arterial blood pressure. If norepinephrine is inadequate, epinephrine can be added, and vasopressin for norepinephrine *tapering* . Dynamic measurements which replacing single static measurement such as CVC used to estimate whether patients need additional fluids have been proposed in an effort to improve fluid management by increasing *stroke volume*.^{8,9} This technique includes passive leg raising , a test of fluid response to the measurement of stroke volume, or variations in systolic pressure, pulse pressure or stroke volume values to changes in intra-thoracic pressure affected by mechanical ventilation.⁹

Broad-spectrum antibiotics are advised to be given within the first hour of diagnosis of sepsis and shock sepsis. Every hour delay of up to 6 hours is associated with a 7.6% decrease in survival. A 2-hour delay since the onset of persistent / recurrent hypotension correlates with the mortality rate increased relatively significantly compared with those receiving therapy in the first hour.¹⁰

Further management of sepsis included empirical antibiotics. Empirical antibiotic therapy consists of one or more drugs that can fight all pathogens (bacteria and fungi / viruses) and are able to penetrate the source of sepsis in sufficient concentration. Patients with sepsis and septic shock should be given broad-spectrum antibiotic therapy to the organism and antimicrobial

sensitivity. Furthermore, immediately after the pathogen has been identified, de-escalation must be carried out.⁷ Type of organism that causes severe sepsis is a factor that is closely related to the prognosis. Gram-negative organisms is still the most common pathogen.¹¹

Based on the infection site, pneumonia are the most frequent infection source causing sepsis with the highest mortality rates.^{10,12,13} Esper et al found that sepsis mostly caused by respiratory infections (33%) followed by genitourinary infections (32%), gastrointestinal infections (23%), bone and joint infections (7%), soft skin and skin infections (5%), and other infections (3%), with a composition of 3% with more than one source of infections.¹³

Serum lactate is not a direct measurement of tissue perfusion.¹¹ Increased serum lactate can reflect tissue hypoxia, acceleration of aerobic glycolysis due to excessive beta-adrenergic stimulation, or other causes, such as liver failure. Whatever the cause, the increase in lactate is related to worse outcome.¹⁴ There was a significant reduction in mortality in resuscitation with lactate outcome as guideline compared with resuscitation without lactate monitorin.¹⁵

In addition to the availability of good guidelines and facilities, good human resources are needed, which can be compliant in conducting resuscitation. There have been many studies that prove the existence of an association between adherence to *SSC bundle* with a reduction in mortality in septic patients. Extensive research in Europe, the United States and South America showed significantly lower mortality rates in groups with high adherence to *SSC bundles*. The overall hospital mortality decreased by 0.7% for every 3 months the hospital participated in *SSC*, associated with a 4% reduction in hospital stay for every 10% improvement in compliance with bundles.¹⁶

Sepsis management still pose a great challenges to be implemented based on diagnosis and compliance to sepsis bundles.

MATERIAL AND METHODS

The present study was approved by Komite Etik Penelitian Kesehatan Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. A cross-sectional – observational study was held in Dr. Soetomo general hospital, Surabaya, East Java, Indonesia from December 2017 to February 2018. A purposive sample was taken of patients older than 17 years old suspected with sepsis or septic shock according to diagnosis criteria from *SSC 2016*. Diagnosis was made from suspicion of infection, *qSOFA* score, *SOFA* score in resuscitation room. Patients that had been diagnosed and treated in resuscitation room with sepsis or sepsis shock before study duration were excluded.

In hospital data than collected using questionnaire that concise of 3 hour and 6 hour sepsis bundle (table 3) and evaluating *SOFA* baseline score and 48 hours after sepsis management. Data then analyzed with chi-square and T-test using spss 18.

RESULTS

A total of 32 patients, 24 male patients and 8 patients ranged from 37 to 81 years old were observed in resuscitation room. The most common source of infection during this study was lung infection (n=20), followed by abdominal infection (n=8), bone-soft tissue-dermal infection (n=2) and neurological infection (n=1). During further observation we found that most lung infection caused by community acquired pneumonia (CAP) with *Staphylococcus aureus* as the most common pathogen.

Then after further examination we found 16 patients diagnosed with sepsis and 16 others diagnosed with sepsis shock. All patients were scored by SOFA score and the score were ranged from 2 to 17 with mean 6.63 ± 4.513 . The majority of patients receiver complete 3hours bundle sepsis treatment within 3 hours (75%) and septic shock patients mostly received completer 6 hours bundle sepsis within 6 hours (50%) (Table 4.).

We also collect further data about the completion of each component of 3 hours and 6 hours bundle of sepsis (Table 5.) in which we found that most patients received serum lactate level measurement within 3 hours(96.8%, n sepsis patients = 15, n septic shock = 16). All patient's lactate serum level then measured and we found that in sepsis patients mostly had serum lactate level < 4 (n=15, 93.8%) and in septic shock patients most patients had serum lactate level ≥ 4 (n=10, 62.5%) with p value = 0.002 (p<0.05) and odd ratio 25.(Table 6.) Blood cultures in this study were done within 3 hours in most patients (n = 23. 71.87%) and 4 blood cultures were done thereafter because of the need of resuscitation and their proxy's approval and 5 patients didn't received blood culture examinations because of financial problem. Most patients received broad spectrum antibiotic administration within 3 hours (n = 30, 93.75%). All patients with hypotension or lactate values ≥ 4 (n=28, 100 %) received 30 ml/ kg BW crystalloids. Most patients achieved MAP ≥ 65 mmHg within 60 minutes (n=25, 78,1%). Most patients with septic shock who needed vasopressors are treated with norepinephrine (n=11, 68.75%).Target SCVO₂ $\geq 70\%$ within 6 hours was achieved in 56.2% patients (n=9). CVC were applied in 15 patients with average time needed to apply CVC were 3.08 hours.

Patients with elevated serum lactate level in initial measurement then examined again within 6 hours, this measurement was done in 68.7% patients (n=11), 5 other patients did not examined because 2 of them died before 6 hours, and 3 of them had unstable hemodynamic condition and while resuscitated died in 7 and 8 hours after initial treatment. Other than 3 and 6 hours sepsis bundle, we also done supportive components such as blood glucose control which was applied in all patients (n=32, 100%) and steroid treatment in patients who didn't achieved target MAP despite vasopressor therapy, in which we used methylprednisolone instead of hydrocortisone because of availability limitation (n=4, 66%). (Table 7.)

This study found that there is 46.8% (n=15) patients which received full 3 and 6 hours sepsis bundle components, followed by 34.37% (n=11) patients received more than 50% sepsis bundle components and 18.75% received less than 50%

sepsis bundle components. In this study there were 7 patients that were assessed with > 11 initial SOFA score, 5 of them died within 48 hours after initial treatment.

DISCUSSION

This study aims to provide and analyze the data of management of patients with sepsis and septic shock in the resuscitation room of Dr. Soetomo general hospital in the first 3 hours and 6 hours based Surviving Sepsis Campaign 2016 and provide data of the compliance of sepsis and septic shock management to the SSC 2016 guidelines.

Initial lactate examination was performed in 31 patients (96.8%). Examination of serum lactate is very important because it can describe the occurrence of tissue hypoxia or other causes, since an increase in lactate correlated with the worse *outcome*.¹⁷ Thus the management of sepsis with lactate evaluation is necessary. This is consistent with previous studies which found a significant reduction in mortality in resuscitation with lactate outcome guidelines.⁴

Compliance with the implementation of blood culture before antibiotics administration the first 3 hours was 71.9% (23/32). The obstacle to perform this culture is the very severe condition of the patient who is being resuscitated because the blood pressure and pulse are very low, followed by the patient death within <8 hours. The next obstacle is due to public financing that require family approval.

Administration of broad-spectrum antibiotics within the first three hours can be achieved in 30 patients with 93.75% adherence. Obstacles in this area are caused by doubts about the source of the cause of sepsis, one sample is not given antibiotics because the patient is suspected of having TB disease, still wait for the results of sputum examinations. Control of glucose levels is a variable that is fulfilled in all patients.

The most common cause of sepsis in RES room of Dr. Soetomo general hospital was pneumonia. This supports previous studies by Esper et al in 2006, and also by Vincent et al in 2009.^{13,18} Other causes of infection found in the study were based on the most subsequent sequences, namely abdominal, urinary tract, skin, bone and soft tissue infections and nervous system .

Fluid administration is the key to managing sepsis. Of the 32 patients diagnosed with sepsis, 16 patients were categorized as sepsis without shock, whereas in 16 samples including sepsis without this shock, 12 patients were eligible for crystalloid due to hypotension or lactate ≥ 4 , and were given crystalloid 30 ml / kg. Whereas all septic shock patients received initial fluid resuscitation 30 ml / hour (100% compliance).

Fluid therapy given to patients in addition to the SSC guidelines is 30 ml / kg to achieve the MAP target. 16 patients experienced septic shock and 13 of them had a *fluid challenge test* and 3 people did not, two patients due to no CVC installed because of the cost constraints mentioned earlier, and one patient because MAP had been reached 70 after initial fluid administration and low-dose vasopressors. As for the SCVO2 target, 9 SCVO2 results were met $\geq 70\%$ within <6 hours, and 5 patients who were examined but did not meet the criteria for achieving the target, and two patients were not examined by SCVO2 because of unstable hemodynamic condition and they still under resuscitation.

Based on the data of 16 septic shock patients who needed vasopressor drugs to achieve MAP \geq 65 mmHg, the drugs used in most patients were Norepinephrine (in eleven patients), then a combination of Norepinephrine + Dopamine (two patients), one patient's combination of Norepinephrine + Adrenaline, and the use of dobutamine without communicating with two patients. This is in accordance with the guidelines of SSC 2016 that vasoactive drugs used to raise blood pressure as the first choice are norepinephrine, and the use of adrenaline as an addition, as well as the use of dopamine in patients with relative or absolute bradycardia or patients who are difficult to experience tachyarrhythmia.⁴ The provision of vasoactive is mostly (56% of patients with septic shock) through peripheral access at the beginning, because to achieve the expected MAP target, CVC access has not been installed. This will actually increase the risk of local tissue damage or extravasation of vasopressors through peripheral access. However, based on research from Loubani et al in 2015, in emergency or emergency situations, the administration of vasopressors through peripheral access for a short time (<2 hours) is believed not to cause damage to local tissues. This is done temporarily until CVC access is installed, to support stable hemodynamic achievement in a faster time.¹⁹

Hydrocortisone administration in septic shock cannot be performed because of the unavailability of this preparation in Indonesia, but can be substituted by methylprednisolone according to the equivalent dose of substitution. As per the guidelines for handling sepsis, the dose of steroids given is in a low dose of <300 mg, equivalent to methylprednisolone <60 mg. In septic shock treatment in this study, there were four patients who were given steroids from six septic shock patients who did not respond to fluid and vasoactive administration (66% compliance), three of them died before 48 hours, patients who were given steroids were given a dose of 62.5 mg-125 mg which meant the dose was greater than the dose based on the guidelines for handling sepsis. There were six patients who underwent echocardiography, of which four were found to have left ventricular dysfunction, and two of them found diastolic dysfunction. This data is also needed, because if in sepsis patients have myocardial dysfunction, especially diastolic dysfunction, according to Patil et al., This could be a mortality predictor and output of patients with severe sepsis and septic shock.²⁰

Overall adherence to the *bundle* handling initial sepsis that must be met within the first 3 hours was 75% and adherence to bundle septic shock in the first 6 hours was 50%. While the number of samples that met the criteria of 100% compliance with all components of the sepsis *bundle* and septic shock were 15 samples (46.88%), with the constraints of each component causing non-compliance as described previously. This compliance rate is still low, as in previous studies by Lie KC et al.²¹

This study found full compliance of sepsis bundle in 46.88% patients and 15.62% mortality within 48 hours. Five patients who died within the span of 48 hours of research was evaluated with high SOFA score initially (> 11). This supports the previous study by Acharya SP et al where 50 patients with SIRS who underwent ICU treatment under study with initial value of SOFA > 11 has a prediction of 90% for mortality, mean SOFA > 7 has a predicted 73.9% of mortality.¹⁸ Five patients who died in this study had SOFA values > 11, these

patients also had lactate values ≥ 4 , similar with previous statement that the higher lactate value predicted worse outcome.¹⁷ However, in terms of management, the five patients who died within 48 hours of the study had received $> 50\%$ components of the sepsis bundle, so that we predicted the cause of death of these patients was caused by the very weak baseline condition of the patients. In these patients, the compliance of sepsis bundle components is quite high at 85.7%, where the obstacle for one component caused by the difficulty of achieving $ScVo_2 > 70\%$ in 6 hours, not because of the slow handling of each component of the bundle .

There were significant differences between initial SOFA values and SOFA values after 48 hours of treatment of sepsis and septic shock based on SSC 2016 based on the results of the T test statistical analysis. There was significant difference between initial SOFA average scores and SOFA average score after 48 hours with $p = 0.001$ ($p < 0.05$). So it is expected that if the treatment of sepsis and septic shock based on SSC 2016 is carried out with a high level of adherence, can improve SOFA values which can improve multi-organ damage and ultimately reduce mortality.

CONCLUSION

From this study we found compliance to 3 and 6 hours sepsis bundle according to SSC 2016 correlates with clinical improvements signified by decrement from baseline SOFA score to 48 hours post treatment SOFA score. a need for continuous and comprehensive education on detection, diagnosis and management of sepsis is needed; The research needs to be done on periodic management of sepsis; Further research needs to be done with more sample sizes and longer periods; Research needs to be done to determine the relationship of compliance and mortality; Research on the effect of education on compliance and mortality is needed; Evaluation of sepsis management by taking into account the progress on medical science and the local condition. There is many factors that may affect compliance such as stakeholder, government policy, standard of operational procedures, health care provider, facility that we need to improve to increase compliance.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research received grant from SIMLITABMAS 2018, Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, government of republic of Indonesia.

References

1. World Health Organization. WHO | World Health Statistics 2012. *WHO*. 2015. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/. Accessed September 4, 2018.
2. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):581-614. doi:10.1016/S1473-3099(15)70112-X.
3. Novosad SA, Sapiano MRP, Grigg C, et al. Vital Signs: Epidemiology of

- Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(33):864-869. doi:10.15585/mmwr.mm6533e1.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
 5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801. doi:10.1001/jama.2016.0287.
 6. Mellhammar L, Wullt S, Lindberg Å, Lanbeck P, Christensson B, Linder A. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(4):ofw207. doi:10.1093/ofid/ofw207.
 7. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):299-303. doi:10.1007/s00134-017-4681-8.
 8. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z.
 9. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):324-332. doi:10.1007/s00134-015-4168-4.
 10. Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(3):296-308. doi:10.1177/0884533617695243.
 11. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4-11. doi:10.4161/viru.27372.
 12. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1510-1526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241096>. Accessed September 4, 2018.
 13. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2576-2582. doi:10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E.
 14. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-1638. doi:10.1056/NEJMoa1415236.

15. Gu W-J, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2015;41(10):1862-1863. doi:10.1007/s00134-015-3955-2.
16. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2015;43(1):3-12. doi:10.1097/CCM.0000000000000723.
17. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-573. doi:10.1097/CCM.0000000000000742.
18. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302(21):2323. doi:10.1001/jama.2009.1754.
19. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015;30(3):653.e9-653.e17. doi:10.1016/j.jcrc.2015.01.014.
20. Patil VC, Patil H V., Rajput A, Rao SS, Shetye JN. Relation of Echocardiographic Parameters to Outcome of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *J Cardiovasc Dis Res.* 2017;8(1):06-15. doi:10.5530/jcdr.2017.1.2.
21. Lie KC, Lau C-Y, Van Vinh Chau N, West TE, Limmathurotsakul D. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. *J Intensive Care.* 2018;6(1):9. doi:10.1186/s40560-018-0279-7.