

LAPORAN KASUS

Penatalaksanaan Syok Sepsis pada Pasien *Community Acquired Pneumonia* Pasca Stroke Iskemik dengan Disfungsi Multiorgan

Muhammad Rum, Faisal Muchtar, Syafri K. Arif

Departemen Anestesiologi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

Abstrak

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Sepsis dapat timbul dengan adanya infeksi yang diperoleh dari lingkungan masyarakat, rumah sakit, dan sistem perawatan kesehatan, di mana pneumonia merupakan penyebab utama lebih dari 50% angka kejadian sepsis pada pasien yang dimasukkan ke Intensive Care Unit (ICU). Disfagia terjadi pada lebih dari 30% pasien dengan kelainan *cerebrovascular* seperti stroke iskemik, stroke hemoragik, dan perdarahan sub arachnoid, yang menjadi faktor risiko dalam meningkatkan kejadian pneumonia aspirasi pada pasien dengan kelainan *cerebrovascular* khususnya pada pasien pascastroke. Laporan kasus ini membahas mengenai pasien laki-laki usia 58 tahun yang dikonsultasikan untuk perawatan di ICU karena penurunan kesadaran dan sesak napas yang memberat 1 hari sebelumnya. Pasien didiagnosis dengan *Community Acquired Pneumonia* (CAP), *Hypertensive Heart Disease* (HHD), hemiparesis dekstra pascastroke iskemik, *Acute Kidney Injury* (AKI) dengan diagnosis diferensial *acute on chronic kidney disease*. Pasien diberikan ventilasi mekanik, vasopressor, dilakukan pemasangan monitor invasif, diberikan sedasi dan analgetik, diuretik, dan antibiotik empirik spektrum luas. Pasien dipindahkan ke ruang rawat pada hari ke-11 perawatan. Hal ini menunjukkan bahwa identifikasi dan resusitasi yang tepat dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pasien dengan sepsis dan syok sepsis.

Kata kunci: *Community acquired pneumonia*, sepsis, stroke iskemik, syok sepsis

Management of Septic Shock in a Patient with Community Acquired Pneumonia, History of Ischemic Stroke and Multiorgan Dysfunction

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction due to dysregulation of body response to infection. Sepsis may occur because of infection acquired from environment, hospital, and healthcare system, where pneumonia is the main cause of sepsis event in 50% patients admitted to ICU. Dysphagia occurred in more than 30% patients with cerebrovascular events such as ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and subarachnoid hemorrhage which become risk factor for increasing aspiration pneumonia in patients with cerebrovascular events, especially in post stroke patients. This case report discusses about a 58 year old man who was consulted for ICU care due to decrease of consciousness and worsening dyspnea since a day before. The patient was diagnosed with CAP, HHD, right hemiparesis post ischemic stroke, AKI with differential diagnosed acute on chronic kidney disease. The patient was ventilated with mechanical ventilation, given vasopressor, placed invasive monitoring, given sedative and analgesic; diuretic; and empiric broad spectrum antibiotic. The patient was discharged from ICU on the 11th day. It showed that an appropriate identification and resuscitation will reduce mortality and morbidity rate in patient with sepsis and septic shock.

Key words: Community acquired pneumonia, ischemic stroke, sepsis, septic shock

Korespondensi: Muhammad Rum.,dr.,SpAn. Departemen Anestesiologi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, muhroemboy75@yahoo.com

Pendahuluan

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respons tubuh terhadap infeksi.¹ Sepsis dan syok sepsis merupakan penyakit kritis yang memerlukan resusitasi yang adekuat. Prinsip resusitasi pada pasien hipoperfusi yang diinduksi oleh sepsis seharusnya mengacu pada target yang jelas dan dilakukan sedini mungkin ketika diagnosis ditegakkan. Penundaan dalam melakukan resusitasi awal serta keterlambatan dalam mencapai target terapi akan berdampak pada luaran klinis.² Sepsis dapat timbul akibat adanya infeksi yang diperoleh dari lingkungan masyarakat (*community acquired*), rumah sakit (*hospital acquired*), dan sistem perawatan kesehatan (*healthcare associated*), di mana pneumonia merupakan penyebab utama lebih dari 50% angka kejadian sepsis pada pasien yang dimasukkan ke ICU.³

Hasil survei kesehatan rumah tangga tahun 2016 menunjukkan bahwa angka kejadian pneumonia komunitas di Indonesia mencapai 3,55%.⁴ Pneumonia disebabkan oleh berbagai macam hal, meliputi infeksi karena bakteri, virus, atau parasit. Angka kejadian pneumonia komunitas tertinggi adalah usia lanjut kemudian pasien diabetes melitus, keganasan dan pasien dengan keterbatasan gerak atau immobilisasi seperti pada pasien *stroke* yang mengalami kelumpuhan atau keterbatasan pergerakan pada sebagian anggota tubuhnya.^{5,6}

Disfagia terjadi pada lebih dari 30% pasien-pasien dengan kelainan serebrovaskular dan menjadi faktor risiko yang meningkatkan kejadian pneumonia aspirasi pada pasien dengan kelainan serebrovaskular khususnya pada pasien pascastroke.⁷ Laporan kasus ini akan membahas mengenai penatalaksanaan syok sepsis pada pasien yang menderita *community acquired pneumonia* (CAP) paska *stroke* iskemik dengan disfungsi multiorgan.

Laporan Kasus

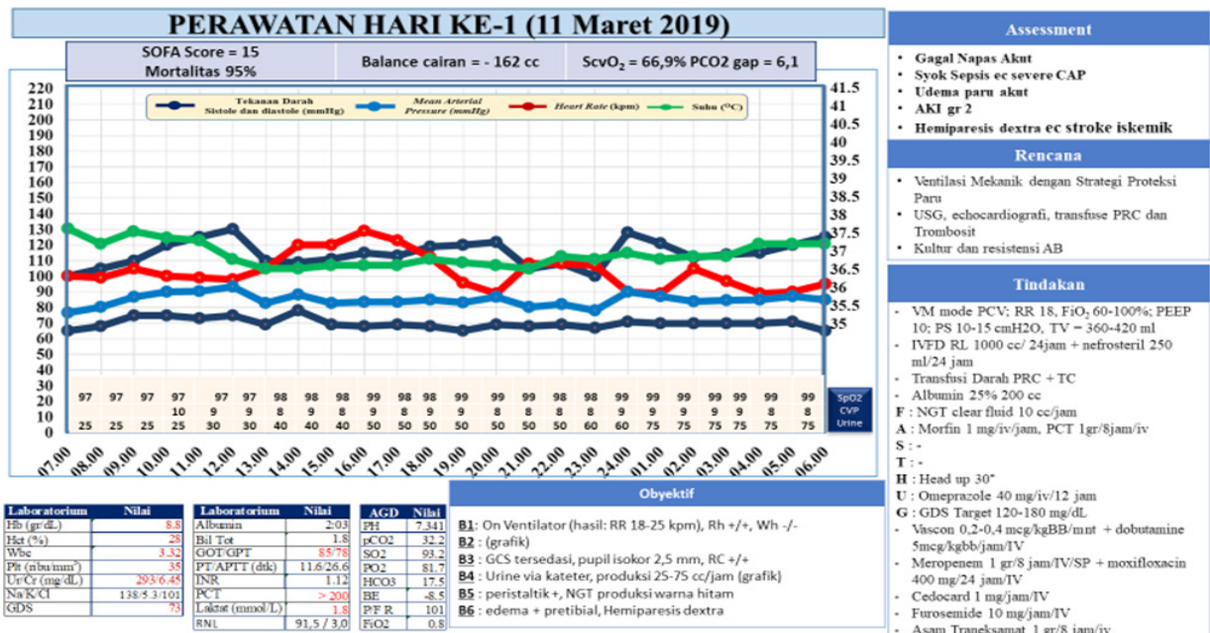
Seorang pria berusia 58 tahun, berat badan 65 kg, dikonsulkan untuk perawatan ICU karena penurunan kesadaran dan sesak napas yang

memberat 1 hari sebelumnya. Pasien masuk di unit gawat darurat karena keluhan sesak napas 2 hari sebelumnya, kemudian dipindahkan ke ruang perawatan. Selama di ruang perawatan pasien mengalami kejadian hipoglikemia dan takikardia supraventrikular sebelum mengalami penurunan kesadaran. Melalui anamnesis didapatkan keterangan bahwa pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 5 tahun yang lalu, *stroke* iskemik yang dialami 4 bulan sebelumnya, riwayat bronkopneumonia 3 minggu sebelumnya dengan pengobatan oral, riwayat demam 3 hari sebelum masuk rumah sakit dan riwayat merokok. Pasien mendapatkan fisioterapi secara teratur di rumah sakit.

Pemeriksaan fisik menunjukkan pasien tampak sakit berat, pernapasan 32–36 kali per menit, saturasi oksigen 90% dengan *non rebreathing mask* (NRM) 12 liter per menit, ronkhi di kedua lapangan paru, dan tidak didapatkan *wheezing*. Tekanan darah 100/50 mmHg, nadi 120 kali per menit, irregular, kuat angkat. Pasien dengan GCS 10 (E2M5V3), pupil bulat isokor dengan diameter 3mm/3mm, refleks cahaya +/+, suhu 38,5°C. Produksi urin 25 mL/jam, warna kuning pekat, tidak ada distensi abdomen, melena (+). Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan adanya hemiparesis dextra, edema di tangan kanan dan kedua kaki.

Pasien sebelumnya telah dilakukan resusitasi cairan dengan NaCl 0,9% 1000 mL oleh sejawat interna dan pemberian dextrose 40% 50mL karena hipoglikemia. Selama di perawatan, pasien mendapatkan antibiotik ceftriaxone 1 g/12 jam IV, ranitidin 50 mg/8 jam IV, neurobion 1 ampul/24 jam, amiodaron 200 mg/8 jam per oral, amlodipin 5 mg/12 jam per oral.

Pemeriksaan penunjang tanggal 9 Maret 2019 menunjukkan hemoglobin 10,3 gr/dl, hematokrit 31,6%, leukosit 13.370/mm³, neutrofil 94,1, limfosit 2,4, trombosit 83.000/mm³, GDS 81 mg/dL, ureum 68 mg/dL, kreatinin 2,22 mg/dL, SGOT 72 U/L, SGPT 42 U/L, natrium 131 mmol/L, kalium 4,5 mmol/L, dan klorida 101 mmol/L. Tanggal 10 Maret 2019 didapatkan GDS 10 mg/dl. Sebelum masuk ICU dilakukan pemeriksaan analisa gas darah (AGD) dan didapatkan pH 7,21, PO₂ 100, PCO₂ 30,2, HCO₃ 12,3, BE -15,8 dengan SO₂ 96,2 dengan NRM 12 lpm dan



Gambar 1 Perawatan pasien pada hari ke-1

laktat 2,2. Pemeriksaan EKG menunjukkan OMI inferior. Pada foto toraks didapatkan pneumonia bilateral, efusi pleura sinistra, kardiomegali disertai dilatasi dan aterosklerosis aorta

Pasien didiagnosis dengan *community acquired pneumonia (CAP)*, *hypertensive heart disease (HHD)*, hemiparesis dekstra pascastroke iskemik, AKI yang didiagnosis diferensial dengan *acute on chronic kidney disease (CKD)*. Pasien dikonsulkan untuk penanganan jalan napas karena ancaman gagal napas akibat edema paru akut, namun keluarga pasien masih belum setuju untuk dilakukan intubasi sehingga pasien ditransfer ke ICU untuk penanganan selanjutnya dengan memakai O₂ NRM 15 LPM.

Awal Masuk ICU

Pada pemeriksaan fisik ditemukan :Pada sistem respirasi, pasien bernapas spontan dengan oksigen via NRM 15 liter/menit, RR 36–38 kpm, SpO₂ 92%–93%, rhonki +/+, wheezing -/-. Pada pemeriksaan kardiovaskular menunjukkan TD 90/50 mmHg (MAP 63 mmHg), nadi 120 x/menit regular. Sistem serebrovaskular menunjukkan pasien dengan GCS 9 (E2M5V2), pupil isokor, RC +/- dan suhu 38,5°C. Pasien terpasang urin kateter dengan produksi 25 mL dalam 1 jam terakhir dan warna kuning pekat. Sistem

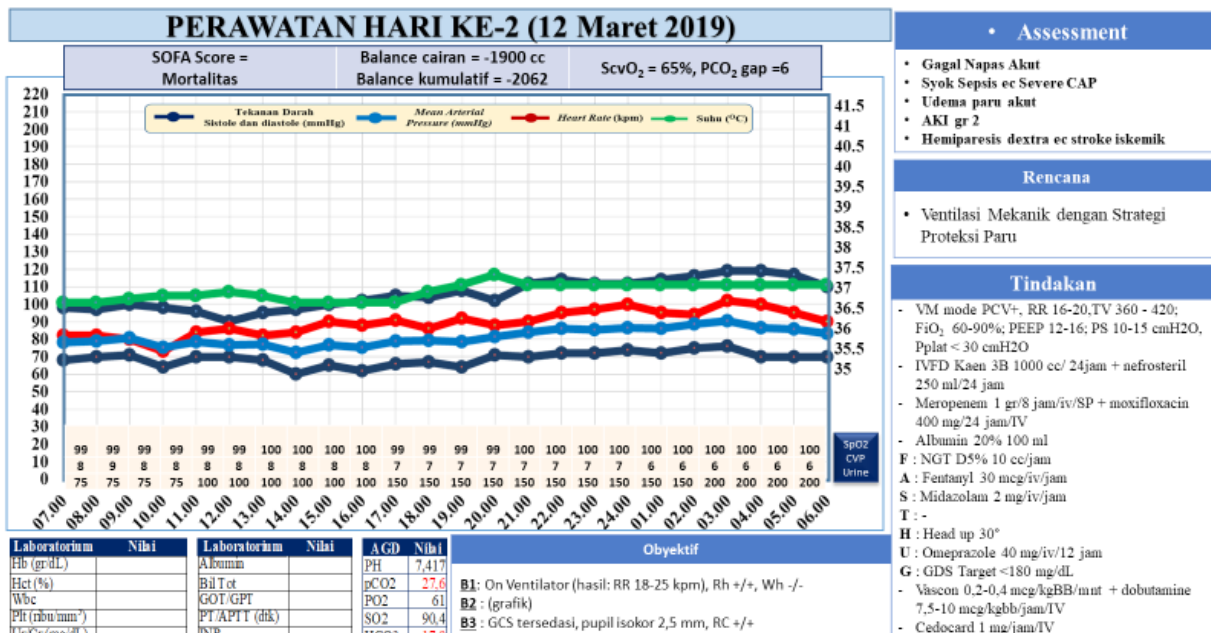
gastrointestinal didapatkan abdomen datar, terdengar peristaltik dengan kesan lemah. Sistem muskuloskeletal pasien dengan edema tungkai, akral dingin, CRT >2 detik dan hemiparesis dekstra.

Dari pemeriksaan penunjang pasien :

Laboratorium

Hb 8,8 gr/dl, leukosit 33.200/mm³, trombosit 45.000/mm³, neutrophil 91,5%, limfosit 3 % , GDS 73 gr/dl, Ureum 293 mg/dl, kreatinin 6,45 mg/dl, GOT 85 U/l, GPT 78 U/l, bilirubin total 1,6 mg/dl, PT 11,6 detik, APTT 26,6 detik, INR 1,12, natrium 138 mmol/l, kalium 5,3 mmol/l, klorida 101 mmol/l, Albumin 2,3, prokalsitonin >200.

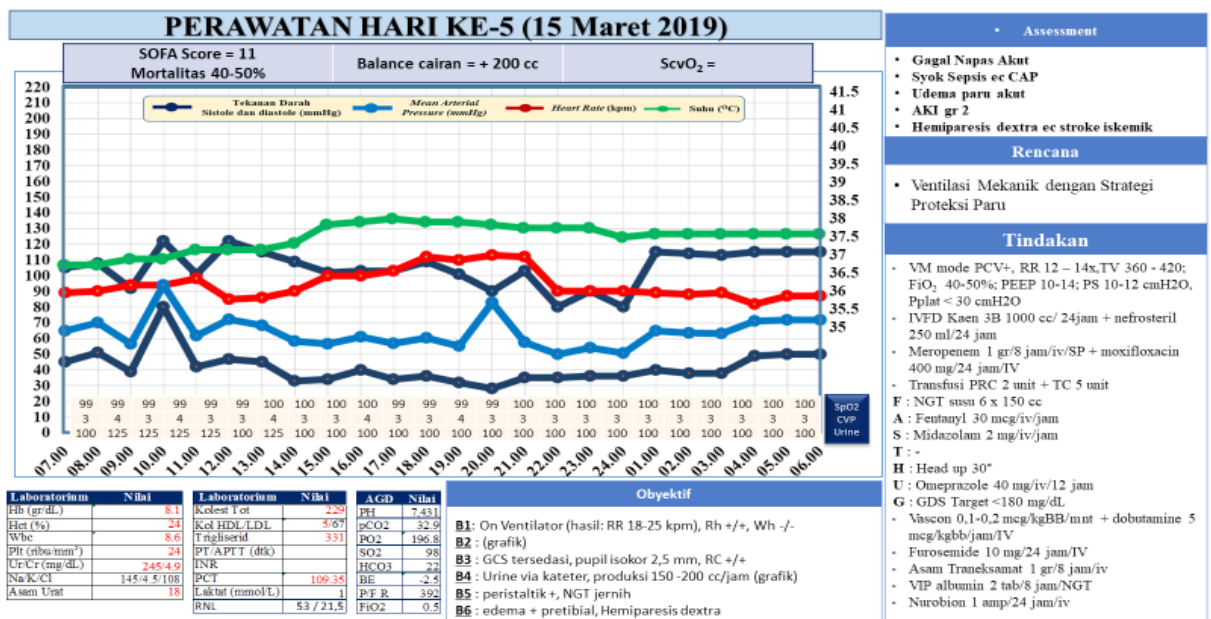
Tindakan awal di ICU: Pada saat tiba di ICU, pasien diberikan Ventilasi mekanik non invasif (NIV) dengan mode *synchronised mandatory intermittent ventilation pressure (SIMV PS)*, RR 18, target *tidal volume* 360–420 mL, *pressure support (PS)* 10–15 cmH₂O, *positive end expiratory (PEEP)* 8–10 cmH₂O, *inspired oxygen fraction (FiO₂)* 100% dititrasi hingga 60%, dengan tetapmelakukan edukasi dan *inform consent* untuk tindakan intubasi *endotracheal*. Pasien diberikan vasopressor norepinefrin 0,1–0,2 µg/kgBB/jam untuk mencapai MAP ≥70 mmHg dan dobutamine 5 µg/kgBB/jam. Pemasangan



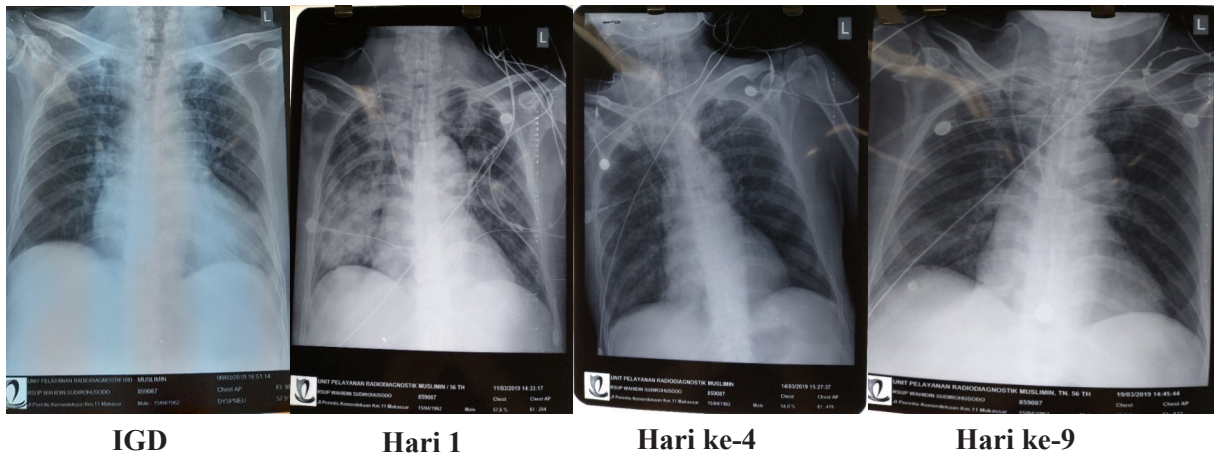
Gambar 2 Perawatan pasien pada hari ke-2

monitor invasif berupa *arterial line* dan *central venous catheter* (CVC), didapatkan nilai CVP 10 mmHg. Sedasi dan analgetik dengan morfin 1 mg/jam, cedocard 1 mg/jam, furosemid 10 mg/jam. Pasien dengan posisi *head up* 30–45. Untuk demam diberikan parasetamol 1 g/8 jam IV serta pemberian antibiotik empirik spektrum luas.

Analisis gas darah 4 jam setelah dilakukan intubasi dan ventilasi mekanik diperoleh pH 7,341; PCO₂ 32,1 mmHg, PO₂ 81,7 mmHg, SO₂ 93,2%; HCO₃ 17,5 mmol/l; BE -8,5 dan perbandingan antara tekanan dan fraksi oksigen (P/F Ratio) adalah 102,1. Laktat darah 1,8 mmol/l, ScVo₂ 66,9 dan PCO₂ gap 6,1.



Gambar 3 Perawatan pasien pada hari ke-5



Gambar 4 Gambaran foto toraks selama perawatan pasien dengan perbaikan yang timbul setelah hari ke-4.

Sumber: Rekam medis pasien

Asesmen

Pasien didiagnosa dengan gagal napas akut karena syok sepsis karena CAP disertai edema paru akut, kesadaran menurun, AKI dan hemiparesis dekstra pascastroke iskemik disertai skor Apache 30 dengan *mortality rate* 75% dan Skor SOFA 15 dengan *mortality rate* 95%

Rencana tindakan pasien diberikan ventilasi mekanik dengan strategi proteksi paru, terapi cairan konservatif, pemberian transfusi *Packed*

Red Cell (PRC) dan trombosit, manajemen infeksi dengan pemeriksaan kultur darah, kultur sputum dan sensitivitas dilanjutkan dengan pemeriksaan foto toraks, USG dan echocardiografi

Penatalaksanaan

Intubasi dilakukan 4 jam setelah masuk *Intensive Care Unit* (ICU) dengan metode *Rapid Sequence Intubation* (RSI), pada saat intubasi didapatkan sputum *pink frothy*. Ventilasi mekanik dengan

Chart 1. Pneumonia Severity Index scoring.

Demographic factors	Score	Laboratory and radiological findings	Score
Age, years		pH < 7.35	+30
Men	n	Urea > 65 mg/L	+20
Women	n - 10	Sodium < 130 mEq/L	+20
Nursing home residents	+10	Glucose > 250 mg/L	+10
		Hematocrit < 30%	+10
		PO ₂ < 60 mmHg	+10
		Pleural effusion	+10
Comorbidities		Physical examination	
Neoplasia	+30	Altered mental status	+20
Liver disease	+20	RR > 30 breaths/min	+20
CHF	+10	SBP < 90 mmHg	+20
Cerebrovascular disease	+10	Temperature < 35° or > 40° C	+15
Kidney disease	+10	HR ≥ 125 bpm	+10

Adapted from Corrêa et al.⁽⁵⁾ CHF: congestive heart failure; and SBP: systolic blood pressure.

Chart 2. Risk stratification by the Pneumonia Severity Index.

Class	Points	Mortality, %	Suggested site of care
I	-	0.1	Outpatient
II	≤ 70	0.6	Outpatient
III	71-90	2.8	Outpatient or brief inpatient
IV	91-130	8.2	Inpatient
V	> 130	29.2	Inpatient

Adapted from Corrêa et al.⁽⁵⁾

Gambar 5 Diagnosis CAP berdasarkan Pneumonia Severity Indeks (PSI)

strategi proteksi paru mode PCV RR 18, target tidal volume 360–420 mL, PS 10–15, PEEP 10, T_{ins} 1,2 detik, fraksi oksigen 100% dititrasi hingga 60%. Hasil AGD didapatkan asidosis metabolik yang terkompensasi dengan alkalosis respiratorik dimana P/F ratio 101 sehingga pengaturan ventilator dipertahankan selama 24 jam dengan topangan vasopressor dan inotropik untuk mempertahankan hemodinamik. Dilakukan transfusi PRC 2 unit dan TC dengan target trombosit >50000 karena adanya melena dan pemakaian monitoring invasif. Antibiotik diganti berdasarkan panduan American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America (ATS IDSA) untuk CAP berat yaitu kombinasi golongan carbapenem (meropenem 1 gr/8 jam/IV) dengan golongan fluoroquinolone (moxifloxacin 400 mg/24 jam/IV) yang disesuaikan dengan peta kuman di ICU rumah sakit dan ditunjang dengan nilai prokalsitonin >200. Hasil pemeriksaan foto toraks menunjukkan perburukan pneumonia terutama di paru kanan, edema paru bilateral dan efusi pleura kanan demikian juga dari USG paru didapatkan gambaran berupa edema paru dengan konsolidasi yang lebih banyak di paru kanan sedangkan hasil ekokardiografi didapatkan kesan fungsi sistol LV menurun (EF 40%), LVH konsentris, hipokinetik segmental, TAPSE 2,2 cm dan ePAP 9 mmHg.

Setelah 3 hari perawatan dengan PEEP yang dipertahankan pada 16 cmH₂O, didapatkan perbaikan oksigenasi dengan PFR >300 selama 3 hari sehingga pada hari kelima sudah mulai bisa diturunkan ke level yang lebih rendah. Pemeriksaan foto toraks juga mengalami perbaikan yang signifikan dibanding dengan sebelumnya. Topangan vasopressor dan inotropik juga bisa dititrasi dengan hemodinamik yang stabil dan parameter mikrosirkulasi berupa laktat, ScvO₂ dan PCO₂ gap berada dalam batas normal. Produksi urin meningkat dengan penggunaan furosemide sehingga didapatkan balans kumulatif -5000 mL selama 3 hari diikuti dengan penurunan nilai ureum/kreatinin (245/4,9) dan CVP dari 10 mmHg menjadi 3 mmHg. Tanda-tanda infeksi juga mengalami perbaikan dengan penurunan nilai prokalsitonin menjadi 109,35 setelah penggantian antibiotik secara empiris berdasarkan panduan. Pasien mulai diprogramkan

untuk penyapihan dari ventilator secara perlahan sesuai dengan perbaikan yang didapatkan, dengan mengikuti panduan dari ARDSnet. Transfusi PRC dan trombosit masih dilakukan pada hari kelima karena hemoglobin dan trombosit yang masih turun pada hari perawatan kelima akan tetapi tanda-tanda perdarahan gastrointestinal sudah mengalami perbaikan.

Hari ke-9 perawatan parameter oksigenasi semakin membaik dengan PFR >300 yang ditunjang dengan perbaikan foto toraks sehingga mulai dilakukan weaning dari ventilator. Vasopressor dan inotropik sudah dititrasi pada dosis minimal dengan hemodinamik yang stabil. Kesadaran sudah membaik dengan GCS 9, tanpa sedasi, produksi urin cukup (0,5–1 mL/kgBB/jam) tanpa penggunaan diuretik dengan nilai ureum/kreatinin yang membaik (110/2,42). Hasil pemeriksaan kultur kuman dan sensitivitas antibiotik didapatkan basil gram negatif (*E. Coli*) yang sensitif terhadap golongan carbapenem tetapi resisten terhadap golongan fluoroquinolone (levofloksasin, ciprofloksasin) dan cephalosporin. Pada hari ke-10 dilakukan ekstubasi setelah dijalankan *spontaneous breathing trial* (SBT), hemodinamik hanya ditopang dengan vasopressor dosis minimal dan dihentikan pada hari berikutnya. Pasien GCS 15, produksi urin cukup dan nutrisi dari enteral. Antibiotik hanya diberikan meropenem yang dilanjutkan sampai hari ke-14 sesuai dengan panduan dari ATS IDSA. Pasien kemudian dipindahkan ke perawatan biasa pada hari ke-11 dan dipulangkan pada hari ke-15.

Pembahasan

Sepsis dan syok sepsis merupakan suatu kedaruratan medis yang mengancam nyawa dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga *surviving sepsis campaign* (SSC) merekomendasikan bahwa pengobatan dan resusitasi harus dimulai sedini mungkin. Penanganan sepsis yang cepat dan adekuat sangat berperan dalam keberhasilan penanganan sepsis disamping faktor-faktor lain seperti ada tidaknya penyakit komorbid, usia dan respons individu. Oleh karena pentingnya penanganan sepsis yang cepat dan adekuat maka SSC memberikan cara penilaian yang mudah untuk dilaksanakan

melalui skoring *quick sequential organ failure assesment* (qSOFA) dan SOFA. Pada pasien ini, didapatkan penurunan kesadaran, hipotensi (ketika masuk ICU sudah diberikan norepinefrin dan takipneu yang secara klinis memiliki nilai skor 3 dari 3 kriteria qSOFA), GCS di bawah 13, tekanan darah sistol kurang dari 100 dan laju napas lebih dari 22 kali permenit kemudian didaparkannya perubahan nilai skor SOFA penuh yang lebih dari 2 dibanding dengan nilai *baseline*. Sementara diagnosis syok sepsis didapatkan setelah dilakukan resusitasi masih membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP >65 mmHg dan kadar laktat lebih dari 2.^{8,9}

Resusitasi awal untuk menstabilkan hemodinamik mempunyai peranan yang sangat penting dalam penatalaksanaan sepsis dan syok sepsis, sehingga SSC menempatkannya pada bagian pertama dalam resusitasi pada pasien sepsis dan syok sepsis. Dalam perjalanannya SSC terus melakukan evaluasi dan pembaharuan terhadap panduan yang sudah dikeluarkan. Panduan 2016 yang merupakan perubahan dari panduan 2012 terdapat keleluasaan dalam melakukan penilaian hemodinamik, pemeriksaan fisik dan penilaian variabel fisiologis dibandingkan panduan tahun 2012 yang lebih menekankan pada target kuantitatif. Pembaharuan SSC tahun 2018 juga mengalami perubahan di mana pemberian vasopressor dapat diberikan pada 1 jam pertama resusitasi bersamaan dengan pemberian cairan intravena untuk mencapai MAP >65 mmHg.¹⁰

Syok yang timbul pada pasien sepsis dengan gejala klinis hipotensi, penghantaran oksigen yang tidak adekuat, dan hipoksia jaringan yang merupakan kombinasi dari hipovolemia, penurunan tonus vaskular, kegagalan mikrovaskular dan disfungsi dari jantung dengan derajat abnormalitas yang bervariasi pada setiap pasien. Oleh karena itu, penilaian hemodinamik pada pasien sepsis dan syok sepsis memegang peranan penting sebelum resusitasi awal diberikan. Langkah ini akan memberi masukan pada kita sebelum menentukan apakah pasien tersebut mmebutuhkan cairan tambahan atau tidak, berapa jumlah yang dibutuhkan, berapa lama dan target apa yang akan dicapai dalam tatalaksana tersebut yang akan bergantung pada penilaian hemodinamik serta evaluasi secara

keseluruhan atas kondisi fisik pasien.

Panduan SSC tahun 2016 dan pembaharuan tahun 2018 merekomendasikan pemberian cairan kristaloid sedikitnya 30 ml/kgBB segera setelah pasien terdiagnosis sepsis dalam satu jam pertama dan selesai dalam waktu 3 jam.^{9,10} Pemberian cairan tambahan dapat dilakukan berdasarkan penilaian yang cermat pada respon pasien terhadap pemberian cairan karena beberapa bukti menunjukkan bahwa balans cairan positif dapat berbahaya, disamping itu pemberian cairan yang besar dalam waktu yang singkat juga sering menimbulkan masalah baru akibat *volume overload* dan tidak tercapainya target hemodinamik mengingat patofisiologi kebocoran vaskular pada pasien sepsis. Pada pasien ini didapatkan nilai laktat 2,2 pada saat sebelum masuk ICU dan telah dilakukan resusitasi dengan cairan kristaloid di ruang perawatan oleh *internist* tetapi tidak berespon dengan pemberian cairan sehingga dilanjutkan dengan menambahkan vasopressor norepinefrin 0,1–0,2 µg/kgBB/jam untuk menjaga MAP >65 mmHg dan pada pasien ini target dibuat lebih tinggi >70 mmHg dengan pertimbangan pasien dengan riwayat hipertensi dan pernah mengalami stroke iskemik sebelumnya yang menyebabkan gejala sisa berupa hemiparesis dekstra sehingga pasien mengalami imobilisasi dalam kegiatan sehari-hari.

Cairan pada pasien yang sakit kritis sebagian besar diberikan untuk meningkatkan perfusi jaringan. Namun pada praktik klinis menunjukkan bahwa pemberian cairan didasarkan pada prinsip fisiologis yang lemah. Akibatnya, pasien sering menerima cairan intravena dalam jumlah besar dalam upaya untuk menormalkan hemodinamik sistemik. Titrasi yang hati-hati sangat penting karena baik resusitasi yang kurang ataupun berlebihan dapat mengakibatkan hasil yang buruk, termasuk kegagalan pernapasan dan peningkatan mortalitas. Starling telah menjelaskan lebih dari seabad yang lalu bahwa meningkatnya pengisian ventrikel dengan meningkatkan *preload* akan meningkatkan *cardiac output*, tetapi hanya sampai titik kritis tertentu di mana peningkatan lebih jauh dapat benar-benar meningkatkan tekanan vena sentral (CVP) cepat yang akan menyebabkan penurunan curah jantung.¹¹ Hal lain

yang juga harus dipahami bahwa curah jantung mempunyai keterkaitan dengan aliran balik vena, karena jantung hanya dapat memompakan darah keluar sesuai dengan dengan apa yang diterimanya. Hal ini diutarakan oleh Arthur C. Guyton bahwa aliran balik vena dan curah jantung harus sama dimana aliran balik vena ditentukan oleh perbedaan antara tekanan vena perifer dengan atrium kanan (TVS). Penelitian tahun 2014 dan tahun 2015 dalam review artikelnya mengatakan bahwa nilai normal dari tekanan vena sentral (TVS) adalah 0–2 mmHG dengan *mean circulatory filling pressure* (MCFP) pada manusia normal berkisar antara 8–10 mmHg yang didapatkan dari penelitian sebelumnya.¹¹ MCFP secara konsep adalah tekanan yang menyebar sepanjang pembuluh darah ketika jantung berhenti berdetak (tidak ada aliran darah) dan tekanan di semua sistem pembuluh darah sama. Perbedaan tekanan antara MCFP dan TVS ini yang berperan dalam menentukan aliran balik vena dan curah jantung. Bila TVS terlalu tinggi, perbedaan gradien tekanan dengan MCFP akan mengecil sehingga akan mengganggu aliran balik vena yang selanjutnya akan mengganggu curah jantung.

Pada pasien ini didapatkan pengukuran awal tekanan vena sentral sebesar 10 mmHg. Menurut penelitian, tekanan vena sentral yang sebesar ini akan mengganggu aliran balik vena karena perbedaan gradien tekanan dengan MCFP akan menurun. Masih adanya aliran balik vena yang masuk disebabkan karena kompensasi vena-vena splanknik yang beravasokonstriksi sehingga dapat meningkatkan MCFP untuk melawan tekanan vena sentral. Hal ini selanjutnya akan mengakibatkan aliran balik vena menurun dan curah jantung akan berkurang yang terlihat dari penurunan tekanan darah. Efek samping *loading* cairan ketika pasien berada pada bagian datar kurva Frank-Starling, berhubungan dengan bentuk kurva linier kurva volume tekanan ventrikel kiri, yang disebabkan oleh perubahan komplians diastol pada tekanan pengisian yang lebih tinggi. Pada saat pasien mencapai *plateau* pada kurva Frank-Starling, tekanan atrium meningkat, yang meningkatkan tekanan hidrostatis vena dan paru, yang dikombinasi dengan meningkatnya pelepasan peptida natriuretik, menyebabkan

pergeseran cairan ke dalam ruangan interstisial, dengan peningkatan edema paru dan jaringan. Edema jaringan akan mengganggu difusi oksigen dan metabolit, mengubah arsitektur jaringan, mengganggu aliran darah kapiler dan drainase limfatik dan mengganggu interaksi sel-sel. Peningkatan tekanan atrium kanan (CVP) ditransmisikan berbalik arah yang meningkatkan tekanan vena pada organ-organ vital, dengan efek yang sangat besar terhadap aliran mikrosirkulasi dan fungsi organ. Ginjal terutama dipengaruhi oleh peningkatan tekanan vena yang menyebabkan peningkatan tekanan subkapsuler ginjal dan mengurangi aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus.^{12,13}

Manajemen kelebihan cairan untuk mencegah terjadinya efek samping yang terjadi dilakukan dengan mengontrol jumlah cairan yang dimasukkan dengan meminimalkan terjadinya akumulasi cairan pada awal resusitasi. Penilaian *extravascular lung water index* (ELWI) dengan menggunakan monitor *transpulmonary thermodilution* memungkinkan untuk memperkirakan tingkat kebocoran kapiler dan kelebihan cairan serta berkorelasi baik dengan angka survival dan perbaikan fungsi organ. Sebuah penelitian dilakukan oleh Cordemans dkk untuk melihat efek dari pemberian restriksi dengan balans cairan negatif dengan metode terapi PEEP plus Albumin plus Lasix® (PAL) yang dilakukan pada pasien *acute lung injury* (ALI) dengan gambaran hipoksemia berat, peningkatan ELWI dan IAP yang diberikan ventilasi mekanis. Terapi PAL adalah terapi dengan menggunakan kombinasi PEEP tinggi, resusitasi volume kecil dengan albumin hipertonik dan pengeluaran cairan dengan menggunakan diuretik atau dengan ultrafiltrasi dimana satu minggu setelah terapi tersebut didapatkan perbaikan pada ELWI, *Intraabdominal Pressure* (IAP), fungsi organ dan terapi vasopressor, dan dihasilkan durasi ventilasi mekanis yang lebih singkat dengan penurunan mortalitas dalam 28 hari.¹⁴ Terapi ini kami terapkan pada pasien sehingga didapatkan perbaikan setelah beberapa hari perawatan.

Adanya nilai tekanan vena sentral yang tinggi, adanya takipneu, ronkhi di kedua lapangan paru, edema pretibial, edema paru serta pneumonia pada pasien ini maka diputuskan untuk tidak melakukan

resusitasi cairan. Pemberian cairan dilakukan secara konservatif dan untuk meningkatkan MAP digunakan vasopressor norepinefrin secara titrasi. Setelah itu diberikan penambahan inotropik dobutamin ketika dilakukan pemberian ventilasi mekanik untuk mencegah turunnya MAP akibat peningkatan tekanan Intratorakal dan ditemukan fungsi jantung yang menurun dari pemeriksaan ekokardiografi. Pemberian norepinefrin akan meningkatkan curah jantung karena adanya efek vasokonstriksi pada pembuluh darah yang akan meningkatkan curah jantung. Norepinefrin akan meningkatkan *stressed volume* (sebagai hasil dari mobilisasi darah dari *unstressed volume* (volume intravaskular yang mengisi sistem vena sampai suatu titik dimana tekanan intravaskular mulai meningkat) ke *stressed volume* (volume intravaskular yang mengisi dan meregangkan vena serta menimbulkan tekanan intravaskular), tidak seperti cairan resusitasi yang diberikan melalui intravena yang hanya memiliki efek sementara waktu sebagai volume *expander*. Efek norepinefrin pada aliran balik vena akan lebih menetap dan tidak berhubungan dengan edema jaringan dan memberikan efek menyerupai resusitasi cairan secara endogen.

Sebuah penelitian tahun 2016 mengemukakan lima alasan untuk memulai vasopressor pada awal syok septik. Pertama, durasi dan tingkat hipotensi dikaitkan dengan peningkatan kematian. Kedua, inisiasi pemberian vasopressor yang tertunda dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, dimana mortalitas akan meningkat sebesar 5,3% setiap 1 jam keterlambatan pemberian. Ketiga, pemberian norepinefrin secara dini juga akan meningkatkan curah jantung melalui peningkatan preload. Keempat, pemberian norepinefrin dini pada pasien-pasien dengan hipotensi berat akan memperbaiki mikrosirkulasi dengan meningkatkan MAP, mempersingkat durasi hipotensi dan selanjutnya akan memperbaiki perfusi organ vital serta menurunkan level laktat. Kelima, pemberian norepinefrin dini mencegah terjadinya kelebihan cairan yang berbahaya. Pemberian cairan yang agresif pada resusitasi awal syok sepsis dapat menyebabkan peningkatan edema jaringan yang berhubungan dengan kejadian disfungsi organ, lebih lamanya penggunaan ventilasi mekanik, peningkatan lama

rawat di ICU serta peningkatan mortalitas dan morbiditas. Oleh karena itu norepinefrin harus dimulai sejak awal selama resusitasi syok septik bilamana depresi tonus vaskular dianggap sebagai penyebab utama hipotensi. Adanya tekanan arteri diastol rendah yang merupakan penanda terjadinya depresi tonus vaskular merupakan suatu cara sederhana untuk mengidentifikasi pasien sepsis yang membutuhkan norepinefrin segera.

Penyebab sepsis pada pasien ini adalah terjadinya CAP. Salah satu faktor risiko untuk timbulnya CAP pada pasien ini adalah adanya immobilisasi akibat penyakit yang diderita setelah mengalami stroke iskemik 4 bulan sebelumnya yang menyebabkan kelumpuhan separuh badan akibat penyakit hipertensi yang diderita sejak 5 tahun sebelumnya dan tidak minum obat secara teratur, disamping itu pasien mengalami disfagia dengan riwayat bronkopneumonia sebelumnya tetapi hanya berobat oral dan tidak mendapatkan obat antibiotik secara intravena dalam 90 hari sebelumnya. Sebuah penelitian tahun 2019 mengatakan bahwa beberapa faktor risiko terjadinya CAP di India adalah aspirasi khususnya pada orang tua, perubahan sensorik, disfagia serta adanya keganasan pada kepala dan leher.¹⁸ CAP yang timbul pada pasien ini mungkin berhubungan dengan pelayanan rumah sakit karena pasien mendapatkan fisioterapi secara berkala di rumah sakit (*Health-care Associated Pneumonia/HCAP*). Faktor risiko berupa aspirasi kemungkinan menjadi penyebab timbulnya pneumonia pada pasien ini karena adanya disfagia dan hemiparesis yang dialami akibat penyakit stroke 4 bulan sebelumnya dan masih sementara menjalani pengobatan serta fisioterapi secara berkala. Berdasarkan panduan ATS IDSA 2016 tentang pengelolaan HAP dan VAP memasukkan pengelolaan HCAP ke dalam pengelolaan CAP berat karena berdasarkan penelitian sekitar 30% penyebabnya adalah patogen yang resisten terhadap antimikroba.¹⁹ Beberapa faktor risiko untuk timbulnya kuman *multidrug-resistant* (MDR) pada pasien dengan CAP adalah umur >65 tahun, mendapatkan terapi antibiotik dalam 3 bulan terakhir, tingginya frekuensi resistensi antibiotik di dalam komunitas, dirawat dirumah sakit selama ≥ 48 jam dalam 3 bulan terakhir,

mendapatkan terapi antibiotik intravena di rumah, perawatan luka, hemodialisis kronik dalam 1 bulan, riwayat keluarga dengan patogen MDR dan sedang mendapatkan pengobatan imunosupresan.¹⁸

Kriteria untuk menilai berat-ringannya CAP dapat menggunakan PSI atau CURB-65 (Mental Confusion; Urea >50 mg/dl; *Respiratory rate* > 30 kali / menit; sistol < 90 mmHg atau diastol < 60 mmHg dan usia \geq 65 tahun) yang dapat menjadi panduan untuk penanganan pasien CAP.¹⁶ Pada pasien ini didapatkan skor PSI >130 dan CURB-65 >3 dengan mortalitas 22% sehingga pasien harus dirawat di ICU. Berdasarkan pada guideline dari ATS IDSA 2007, pasien CAP yang berat sebaiknya dilakukan perawatan di ICU bila terdapat 3 kriteria minor (RR \geq 30 x/menit, PF rasio \leq 250, infiltrat multilobular, penurunan kesadaran, uremia >20mg/dl, leukopenia <4000/mm³, trombositopenia <100.000/mm³, hipotermia dan hipotensi yang membutuhkan resusitasi cairan yang agresif) atau terdapat 1 kriteria mayor (membutuhkan ventilasi mekanik dan syok sepsis yang membutuhkan vasopressor). Pasien ini sudah memiliki semua kriteria tersebut sehingga dilakukan perawatan yang lebih intensif di ICU.

Diagnosis CAP dapat ditegakkan dari pemeriksaan foto thoraks dan gambaran radiologis yang lain seperti ultrasonografi dan CT-Scan (rekomendasi moderat, level 3) tetapi harus dilanjutkan dengan pemeriksaan kultur untuk mengetahui patogen penyebabnya sehingga dapat diberikan manajemen pengobatan yang tepat (rekomendasi kuat, level 2). Antibiotik yang bersifat empirik harus segera diberikan pada saat diagnosis ditegakkan sejak dari IGD (rekomendasi sedang, level 3). Bakteri patogen yang menyebabkan CAP dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan kultur kuman. Beberapa bakteri patogen penyebab infeksi CAP di unit perawatan intensif menurut ATS IDSA adalah *S. pneumoniae*, *staphylococcus aureus*, *legionella sp.*, basil gram negatif dan *h.influenzae*. Berdasarkan studi epidemiologi menunjukkan bahwa bakteri penyebab yang paling sering ditemukan akibat aspirasi adalah bakteri gram negatif enterik dan patogen oral.¹⁷ Berdasarkan hasil kultur darah pada pasien ini didapatkan

bakteri gram negatif golongan enterobactriaceae yaitu *E. Coli*. Pada penelitian yang dilakukan tahun 2018 di Jakarta menunjukkan bahwa penggunaan panduan ATS IDSA dalam pemberian antibiotik untuk penanganan pasien dengan CAP akan mengurangi lama rawat di rumah sakit.²⁰

Pada pasien ini diberikan antibiotik ceftriaxon 1 g/12 jam IV ketika masuk IGD dan dilanjutkan di ruang perawatan tetapi tidak mengalami perbaikan.¹⁷ Antibiotik empiris yang diberikan setelah masuk ke ICU sesuai dengan rekomendasi dari ATS IDSA 2007 dan juga direkomendasikan di India tentang pengelolaan CAP berat yang memiliki faktor resiko diantaranya berupa penyakit serebrovaskular atau kardiovaskular maka sebaiknya diberikan antibiotik kombinasi spektrum luas untuk bakteri gram positif dan negatif dengan aktivitas anti-pseudomonas (cefalosporin generasi keempat, golongan karbapenem dengan aminoglikosida atau fluorokuinolon) yang disesuaikan dengan peta kuman di RS setempat. Antibiotik empirik yang direkomendasikan oleh ATS IDSA untuk pasien CAP berat yang dirawat di ICU adalah golongan b²-lactam (cefotaxime, ceftriaxone, atau ampicillin-sulbactam) ditambah dengan azitromisin (bukti level II) atau florokuinolon respirasi (bukti level I) (rekomendasi kuat). Pasien dengan riwayat alergi penicillin dapat diberikan fluoroquinolone respirasi dan aztreonam. Perhatian khusus, jika dipertimbangkan Pseudomonas, maka dapat diberikan b²-lactam antipneumococcal, antipseudomonal (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, atau meropenem) ditambah ciprofloxacin atau levofloxacin (750 mg) atau b²-lactam di atas ditambah aminoglikosida dan azithromycin atau b²-lactam di atas ditambah aminoglikosida dan antipneumococcal fluoroquinolone (untuk pasien yang alergi penicillin, ganti aztreonam untuk b²-lactam di atas) (rekomendasi sedang; bukti level III).¹⁷ Jika dipertimbangkan CA-MRSA (*community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), tambahkan vancomycin atau linezolid (rekomendasi sedang; bukti level III). Pada pasien ini diberikan antibiotik golongan carbapenem dengan golongan fluoroquinolone yaitu meropenem dan moxifloxacin yang lebih aman untuk ginjal karena pasien juga mengalami

AKI grade 2.

Hasil dari pemeriksaan kultur kuman dan sensitivitas terhadap antibiotik yang didapatkan pada hari perawatan kedelapan menunjukkan kuman penyebab adalah jenis *E. coli* yang sensitif dengan meropenem akan tetapi resisten terhadap levofloksasin. Ditunjang oleh turunnya nilai PCT setelah 10 hari pemberian antibiotik maka dilakukan de-eskalasi dengan menghentikan moxifloksasin dan meneruskan pemberian meropenem selama 14 hari sampai gejala klinis membaik dan diganti ke antibiotik oral. Rekomendasi durasi pemberian antibiotik adalah minimal 5 hari (bukti level I) dan penghentian antibiotika berdasarkan gejala klinis yang membaik (suhu $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$, laju nadi ≤ 100 x/menit, laju napas ≤ 24 x/menit, TDS ≥ 90 mmHg, saturasi oksigen $\geq 90\%$ atau $\text{pO}_2 \geq 60$ mmHg pada udara ruangan, mampu mempertahankan asupan oral, dan kesadaran kembali normal).¹⁷ Penelitian lain juga merekomendasikan pemberian antibiotik sampai 14 hari untuk kasus CAP yang berat.¹⁸

Apabila pasien mengalami hipoksemia atau distress pernapasan maka pertimbangan untuk memberikan NIV harus dilakukan secara hati-hati karena bila terjadi hipoksemia berat dengan PF ratio < 150 dan infiltrat alveolar bilateral maka pasien harus segera dilakukan intubasi (rekomendasi moderat, level 1). Oleh karena itu penggunaan NIV pada awal perawatan di ICU tidak tepat, akan tetapi akhirnya dilakukan intubasi setelah mendapatkan persetujuan keluarga. Pemberian ventilasi dengan *low tidal volume* (6 mL/kgBB IBW) harus diberikan jika terdapat pneumonia difus bilateral atau ARDS (Rekomendasi kuat, level 1).¹⁷ Hipoksemia yang refrakter terjadi pada pasien dengan P/F ratio < 150 pada penanganan awal maka dilakukan usaha peningkatan PEEP berdasarkan rekomendasi dari ARDSnet yang dinaikkan secara bertahap sampai 16 cmH₂O dengan tetap mempertahankan hemodinamik dalam topangan vasopressor dan inotropik selama 3 hari sampai didapatkan perbaikan parameter oksigenasi.

Efek dari kelebihan cairan dalam sistem pernapasan di mana perkembangan atau perburukan edema paru dapat menyebabkan gangguan pertukaran gas, mengurangi komplians paru, dan meningkatkan *work of breathing*.

Keseimbangan Cairan positif dan strategi cairan liberal telah dikaitkan dengan menurunnya kelangsungan hidup, durasi ventilasi mekanis yang lebih besar, dan peningkatan lama rawat di ICU. Pemberian cairan secara liberal akan meningkatkan tekanan hidrostatis mikrovaskular, akumulasi cairan interstitial dan gangguan perfusi organ progresif. Penelitian acak prospektif terkontrol multisenter yang memeriksa strategi manajemen cairan yang difokuskan pada grup pasien dengan cedera paru berat oleh *Fluids And Catheters Treatment Trial (FACTT)* yang membandingkan manajemen cairan liberal dan konservatif pada pasien dengan ARDS menunjukkan hari pemakaian ventilator yang lebih rendah bila menggunakan manajemen cairan konservatif. Analisis menunjukkan bahwa tercapainya keseimbangan cairan negatif dengan menggunakan diuretik dapat memperbaiki kelangsungan hidup pasien.^{11,13}

Pada pasien ini ditemukan disfungsi organ akibat sepsis berupa *Acute Kidney Injury* (AKI), dimana pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis dapat terjadi akibat reaksi inflamasi, stress oksidatif, apoptosis sehingga terjadi disfungsi mikrosirkulasi yang pada akhirnya juga menyebabkan terjadinya gagal multiorgan termasuk ginjal. Dalam populasi ICU, keseimbangan cairan positif telah dikaitkan dengan peningkatan risiko yang sangat terkait dengan perkembangan disfungsi organ lainnya, khususnya AKI.^{12,13}

European Society of Intensive Care Medicine pada tahun 2017 sangat merekomendasikan untuk mengontrol penggunaan kristaloid dalam resusitasi cairan dan menghindari kelebihan cairan untuk mencegah timbulnya AKI dan proteksi fungsi ginjal serta menyarankan untuk memberikan diuretik pada pasien-pasien dengan respons yang baik dan bukan semata-mata untuk mencegah AKI.²¹ Seorang peneliti melakukan balans negatif dengan menggunakan furosemide intravena, dimana target yang digunakan adalah 100–300 mL/4 jam dan kalium diperiksa tiap 12 jam. Batasan yang dipakai untuk menghentikan pemberian furosemide yaitu adanya hipotensi yang menetap (MAP < 60 mmHg selama lebih dari 30 menit), takikardia ($> 20\%$ dari denyut nadi awal), penambahan vasopressor atau bolus

cairan dalam 12 jam terakhir, infark miokard (perubahan EKG atau troponin), terjadi gagal ginjal akut (oliguria dengan kreatinin >3), hipokalemia refrakter aritmia yang diinduksi oleh ketidakseimbangan elektrolit, asidosis metabolik ($\text{HCO}_3^- < 18$) dan pertimbangan dari dokter/perawat.²² Berdasarkan penelitian dari Legrand dkk, dalam suatu studi analisis observasional retrospektif tahun 2006–2010 pada 137 pasien sepsis di ICU bedah suatu rumah sakit pendidikan menunjukkan bahwa CVP sebagai satu-satunya parameter hemodinamik yang bermakna selama 24 jam pertama terhadap kejadian AKI. Oleh karena itu mereka mendukung bahwa nilai CVP selain *cardiac output*, dapat digunakan sebagai panduan saat melakukan penarikan cairan.²³

Pada pasien ini kami melakukan balans negatif berdasarkan parameter-parameter yang tersebut diatas dengan target CVP 2 mmHg dengan menggunakan furosemide yang dilakukan agresif pada 3 hari pertama perawatan setelah pasien berada pada fase stabilisasi dan didapatkan perbaikan pada paru yang dapat dilihat dari foto toraks dan perbaikan oksigenasi yang dikombinasikan dengan manajemen ventilasi mekanik serta penggunaan antibiotik berdasarkan panduan dapat memperbaiki keadaan umum pasien. Diagnosis AKI pada pasien ini ditegakkan dengan berdasarkan kriteria RIFLE dan Staging AKI menurut KDIGO.²⁴ Berdasarkan kriteria KDIGO pasien ini didiagnosis sebagai AKI stage 2 (Injury) berdasarkan penurunan nilai klirens kreatinin dan peningkatan nilai kreatinin 2–2,9 dari nilai basalnya. Manajemen AKI stage 2 menurut panduan ini dengan mempertimbangkan untuk penggunaan *renal replacement therapy* (RRT), akan tetapi pemakaian diuretik intravena dengan furosemide masih memberikan respon yang baik pada pasien ini seiring dengan perbaikan sepsis dengan penggunaan antibiotik yang tepat sesuai kultur yang diikuti dengan perbaikan hemodinamik dan strategi cairan konservatif dengan balans cairan negatif yang dilakukan.

Simpulan

Identifikasi dan resusitasi yang tepat akan dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas

pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Kondisi sepsis adalah suatu kondisi gawat darurat yang *time-dependent* yang membutuhkan resusitasi yang tepat dan cepat. Manajemen pemberian antibiotik empiris awal berdasarkan panduan penatalaksanaan CAP dan dilanjutkan sesuai hasil kultur dan tes sensitivitas dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Balans cairan negatif dapat dijadikan sebagai suatu manajemen cairan untuk mencegah dan memperbaiki AKI pada pasien sepsis dan syok sepsis.

Daftar Pustaka

1. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R dkk. Surviving sepsis campaign; international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. Wolters Kluwer Health. 2017;45: 6–8.
2. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A user guide to the 2016 surviving sepsis guidelines, society of critical care medicine. Intens Care Med. 2017; vol44(1–2)
3. Kollef MH, Napolitano LM, Solomkin JS, Wunderink RG, Bae IG, Fowler VG, dkk. Health care-associated infection (HAI): a critical appraisal of the emerging threat-proceedings of the HAI Summit. Clin Infect Dis. 2008;47(Suppl 2):555–99.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2016. Jakarta; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. hlm. 163–5.
5. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community acquired pneumonia in adults in europe. Thorax. 2012;67(1):71–9.
6. Torres A, Deetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factor for community acquired pneumonia in adults in europe: a literature review. Thorax. 2013;68(11):1057–65.
7. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hanning A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. Dysphagia. 2002;17:139–46.
8. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines. Trauma Surg Acute Care Open. 2017;0:1–6.
9. Antonelli M, DeBecker D, Dorman T.

- Surviving Sepsis Campaign responds to sepsis-3 [online]. [2016] [diunduh 1 Maret 2019] Tersedia dari: URL: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC-statements-sepsis-definitions-3-2016.pdf>.
10. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle; update 2018. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997–9.
 11. Marik PE, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anesth*. 2016;116(3):339–49.
 12. Marik PE. Sepsis, evidence based critical care, Edisi ke-3. Swiss: Springer int; 2015. pp:107–37.
 13. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, dkk. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;S00134–017–4755–7.
 14. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Martin G, dkk. Aiming for negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intraabdominal pressure; a pilot study looking at the effects of PAL treatment. *Ann Intensive Care*. 2012;2(S1):hlm5–9.
 15. Jozwiak M, Monet X, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: five reasons to initiate it early; annual update in intensive care medicine. Swiss; Springer int; 2016. hlm618.
 16. Correa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, dkk. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):405–23.
 17. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, dkk. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2);s27–72.
 18. Khilnani GC, Zirpe K, Hadda V, Mehta Y, Madan K, Kulkarni A, dkk. Guidelines for antibiotic prescription in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(suppl 1):S1–63.
 19. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, dkk. Management of adults with hospital acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious disease society of america and american thoracic society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111.
 20. Munarsih CM, Ronald IN, Syamsuddin. Pengaruh pemberian antibiotik berdasar panduan terhadap lama tinggal pada pasien pneumonia komunitas di Rumah Sakit. *J Peny Dalam Ina*. Jakarta;2018:(5)141–5.
 21. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, dkk. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the working group on prevention, AKI section, ESICM. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):730–49.
 22. Yeh DD, Van Der Wilden GM, Cropano C, Chang Y, King DR, De Moya M, dkk. Goal directed diuresis: a case control study of continuous furosemide infusion in critically ill trauma patients. *J Emerg Trauma Shock*. 2015;8(1):34–8.
 23. Legrand M, Soussi S, Depret F. Cardiac output and CVP monitoring to guide fluid removal. *Crit Care* 2018;22(89):1–2.
 24. Kellum JA, Lamier N. Diagnosis, evaluation and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):2–4.